

UPOZORNĚNÍ PRO STUDENTY

Abychom vyhověli žádostem z řad studentů, předkládáme textovou část prezentací vybraných přednášek z patologie pro usnadnění orientace v přednášené látce. Nejedná se v žádném ohledu o učební text, ale jen o doprovodná hesla a texty z diapozitivů, které tak není potřeba, považoval-li by to někdo za nutné, při přednášce opisovat. To však nebylo nutné ani doposud – přednášky vnímáme jako jedinečný moment vysokoškolského studia, při kterém je možné vysvětlit a diskutovat vybranou problematiku v kontextu širším než umožňuje učebnicový text a nabídnout přemýšlivému studentovi nahlédnout hlouběji do problému a vyzdvihnout důležité nebo kontroverzní momenty.

Předkládaný materiál tedy obsahuje jen hesla, která studovat bez výkladu a příslušných komentářů, které společně s obrazovou dokumentací během našich setkání poskytujeme, nemá valný smysl.

Ať jsou Vám i přesto tyto materiály k užitku!

Patologie GIT:
Molekulární podstata nádorů střeva

M. Kalinová

Nádory střeva

- postupné hromadění genetických poruch → maligní transformace epitelu slizničních žlázek

*- genetické změny: vrozené - hereditární forma
 získané - sporadický karcinom*

*- genetické změny: inaktivace tumorsupresorových genů (APC, DCC, p56)
 aktivace protoonkogenů (K-ras)
 mutace genů mismatch repair systému-MMR*

Genetické a epigenetické změny u kolorektálních karcinomů (CRC)

- 1. Chromozomální nestabilita (CIN) - 80% CRC
(mutace tumor supresorových genů, protoonkogenů)
- 2. Mikrosatelitní nestabilita (MSI) – 15% CRC
(mutace MMR genů)
- 3. hMYH dráha – *malé* % CRC
(mutace genů účastnících se excizní reparace DNA)
- 4. Metylace CpG ostrovů (CIMP) – 30 % CRC

1.

Chromozomální nestabilita (CIN)

- ve vývoji adenom \Longrightarrow adenokarcinom

Strukturální chromozomální změny \Longrightarrow aneuploidie
 \Longrightarrow časté chromozomální delece

80 % CRC

- *Familiární adenomatózní polypóza – FAP*

- 1% kolorektálních nádorů
- autozomálně dominantní
- mutace v genu APC (5q21)–často i ve sporadických nádorech (~80% CRC)
- stovky až tisíce benigních adenomatózních polypů (heterozygoti), část progrese do karcinomů
- průměrný věk při dg: je 40 let
- polypy u pacientů s FAP jsou totožné se sporadickými polypy
- pacienti s FAP mají zvýšené riziko vývoje thyroideálních nádorů, pankreatických nádorů, nádorů žaludku a mozku

Molekulární podstata FAP

Vrozené mutace genu APC (Adenomatous Polyposis Coli)

Somatické mutace genu APC – nejčastější a nejranější mutace
kolorektálních karcinomů

*Relativní vztah mezi typem mutace (> 800 mutací)
a průběhem onemocnění*

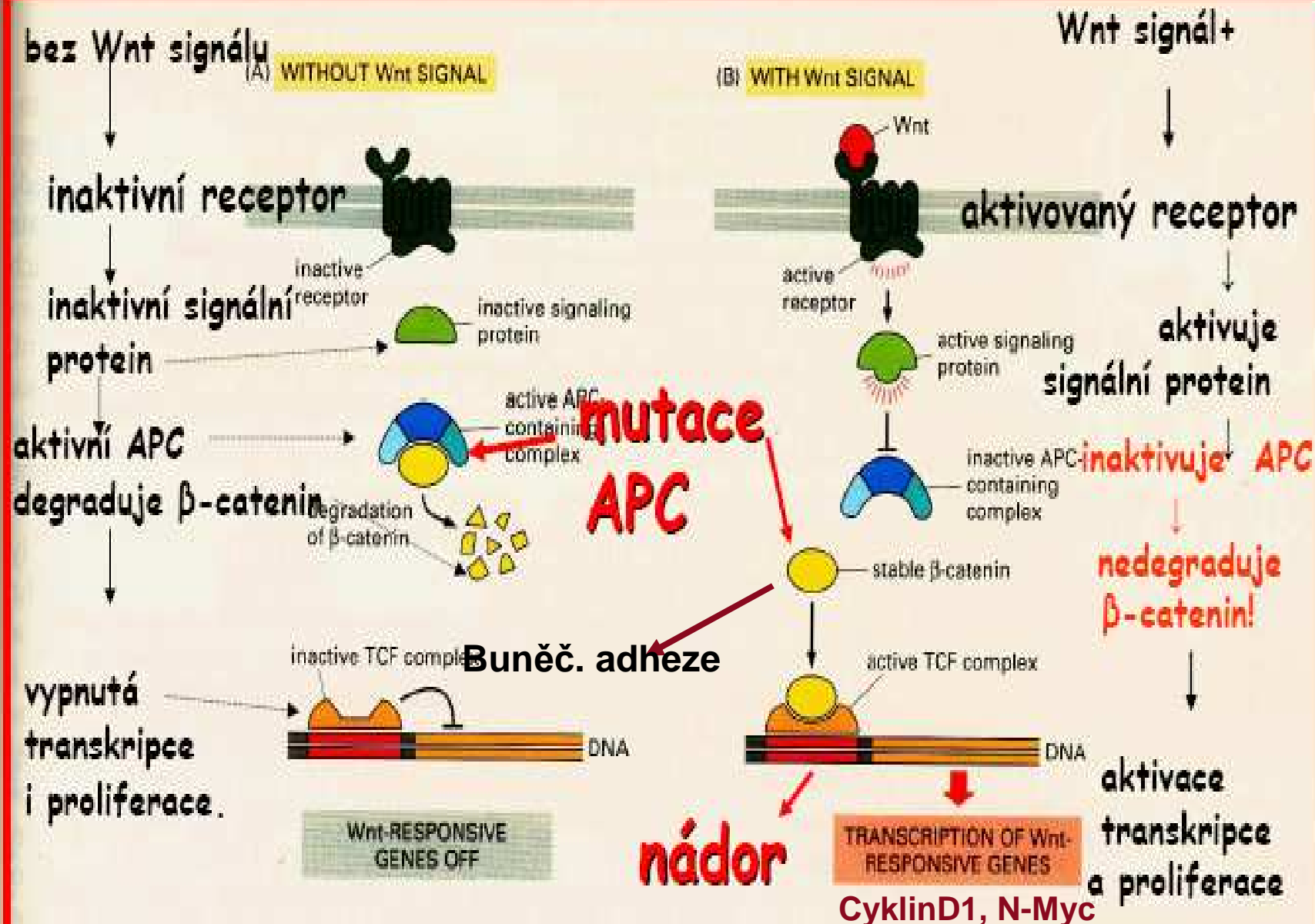
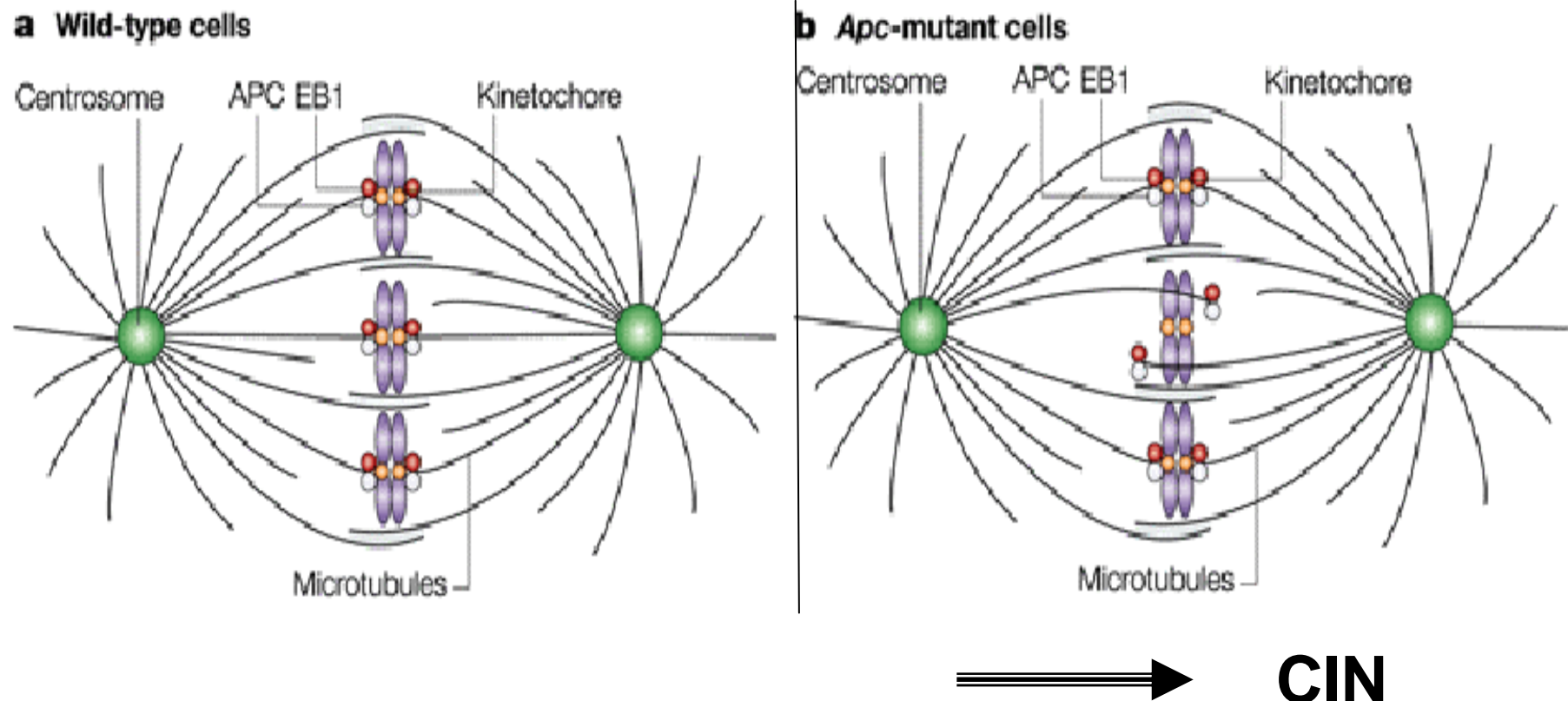


Figure 21-50 The APC protein keeps the Wnt signaling pathway inactive when the cell is not exposed to Wnt protein. It does this by promoting degradation of the signaling molecule β -catenin. In the presence of Wnt, or in the absence of active APC, free β -catenin becomes plentiful and combines with the gene regulatory protein TCF to drive transcription of Wnt target genes.

1.

Další funkce genu APC

2. účast na tvorbě mitotického vřeténka

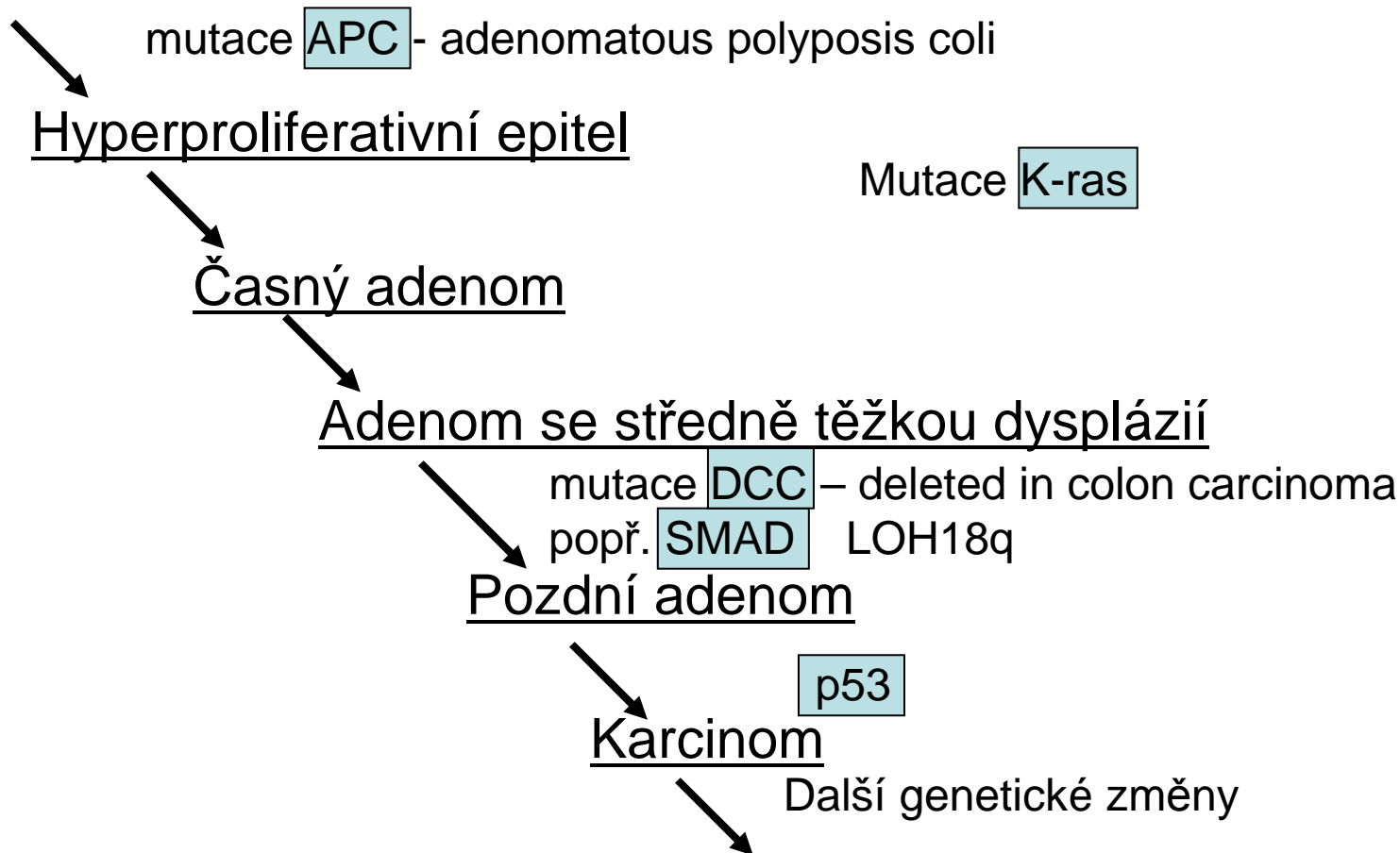


1.

Geneze kolorektálních karcinomů (Vogelstein)

7 mutací vedoucích ke vzniku CRC

Normální epitel



Varianty FAP

Gardnerův syndrom

(nádory měkkých tkání, osteomy)

Turcotův syndrom

(sarkomy, mozkové nádory, papilární karcinom)

gen APC + MLH1, PMS2

Familiární polypózy

- **syndrom Peutz-Jeghers** - *polypóza tenkého střeva*
autosomálně dominantní
gen STK II (LKB1), 19p
- **Cowdenova nemoc** - *mnohočetný výskyt hamartomů*
(mamma, thyroid, kůže, CNS, GIT)
autosomálně dominantní - gen PTEN, 10q
- **juvenilní polypóza**
gen SMAD4 (DPC4), 18q21

2.

Mikrosatelitní nestabilita (MSI)

Normální karyotyp

Inaktivace obou alel mutátorových (mismatch repair) genů

Zárodečné mutace

1. MSH2 ~30%

2. MLH1 ~35%

Ojediněle:

PMS1

PMS2

MSH6

MLH3

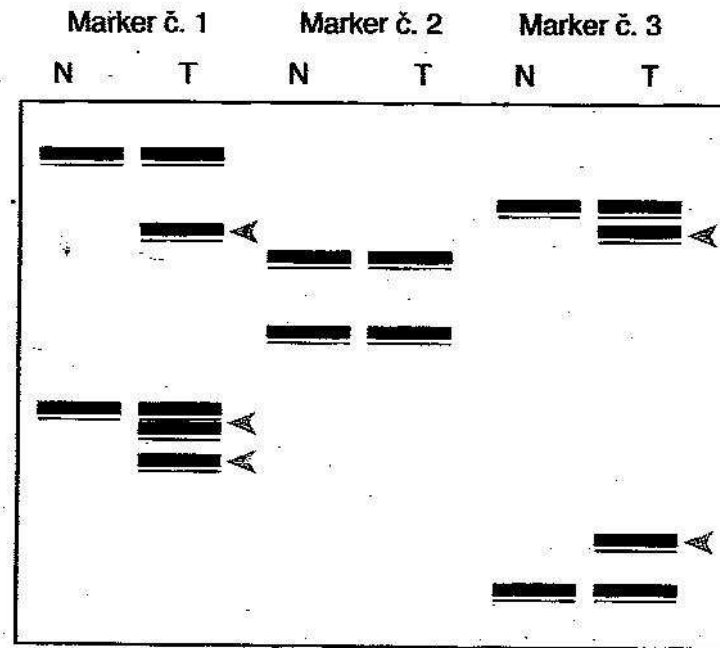
neznámé ?? ~ 25 – 30%

Občas transkripční umlčení - metylací promotorové oblasti
hMLH1 (CIMP) – horší prognóza

2.

MSI

- nukleotidové substituce a mutace - inserce/delece v repetitivních sekvencích: (dA)_n, mikrosatelitní DNA (RER+fenotyp)



15 % CRC

- Charakteristické klinicko-patologické rysy:
 - pravostranná lokalizace
 - nízký stupeň diferenciacie
 - méně obvyklé histologické typy (mucinósní, karcinom s buňkami typu pečetního prstenu, medulární)
 - expanzivní růst
 - množství tumor-infiltrujících lymfocytů

- Dědičný nepolypózní kolorektální karcinom (HNPCC)
 - Lynchův syndrom

HNPCC

- 2-4% kolorektálních nádorů v západních zemích.
- autozomálně dominantní
- věk manifestace 40 let.
- není zvýšený počet prekurzorových adenomů
- pacienti ohroženi dále nádory endometria, vaječníků, žaludku, pankreatu, mozku...
- mutace genů MMR (MSH2, MSH6, MLH1, MLH3, PMS1, PMS2), nádory geneticky nestabilní a progredují rychle, méně agresivní než FAP

Amsterodamská kritéria (1990)

- vyloučení FAP
- 3 a více příbuzných s CRC, histologicky ověřen
- 1 a více musí být příbuzní 1. stupně
- postiženy jsou alespoň 2 generace
- 1 a více má dg CRC před 50. rokem

nemají presymptomatické znaky

- rychlá progres z normy do CRC 2 - 3 roky
(sporadické CRC 20-40 let)

Nositelé mutací MMR - 70-80% celoživotní riziko vzniku CRC

- nedávno popsaná skupina CRC
- zárodečná mutace genu hMYH – excizní reparace DNA (mutace obou kopií hMYH genu)

====> vysoká frekvence G —> T mutací

CRC se nevyznačují CIN ani MSI

- Metylace CpG ostrovů snížení exprese genů

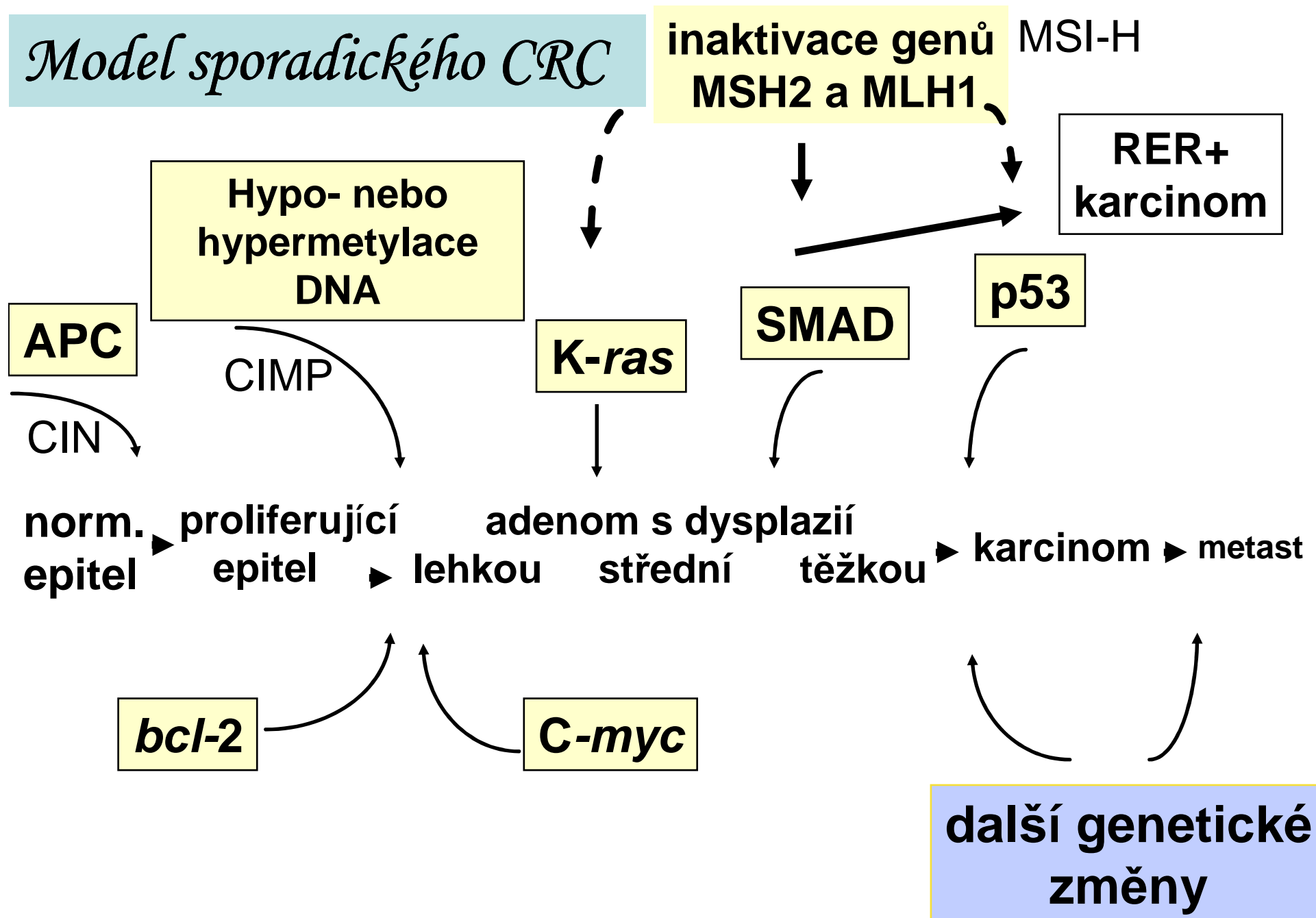
Metylace genu hMLH1

CIMP + MSI

4 + 2

- podobné klinicko-patologické rysy jako MSI CRC
- Klinicko-patologické rysy CIMP (bez MSI):
 - pravostranná lokalizace
 - nízký stupeň diferenciacce
 - kribriformní žlázové struktury

Model sporadického CRC



Pilovité Polypy a Karcinom

Alternativní dráha ke vzniku CRC

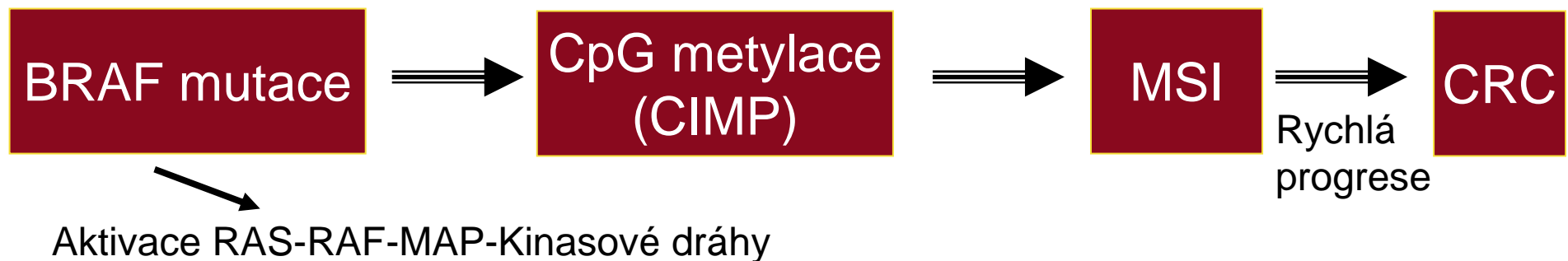
Hyperplastický polyp \Longrightarrow atypický hyperplastický polyp
 \Longrightarrow pilovitý adenom \Longrightarrow karcinom

Postihuje:

- proximální část tlustého střeva
- kuřáky
- starší ženy

MSI

K-ras



CRC a „biologická léčba“

- **ERBITUX** (Cetuximab) – monoklonální při vážící se na EGFR
 - » inhibice proliferace, angiogeneze, dediferenciace, stimulace apoptózy
- Výběr pacientů:
 - Imunohistochemická pozitivita proteinu EGFR +/-
 - Vyšetření mutací K-ras (nutný wild type K-ras)

Gastrointestinální stromální tumory (GIST)

75 % GISTů u lidí starších 50ti let

5% jícen

50% žaludek

25% tenké střevo

10% rektum a tlusté střevo

GIST

95 %	cKIT+ (CD117)
60-70%	CD34+
30-40%	SMA+
5%	S-100+
1-2%	desmin+ nebo keratin+

5% GIST cKIT negativní \implies nutný průkaz mutace genu KIT
či PDGFRA
(oba PDGFR rodina)

GIST: c-kit

30 – 50 % GIST - mutace v genu c-kit

4 q11-12

kóduje transmembránovou receptor tyrozin kinázu, homologní s PDGFR

Role ve vývoji mastocytů, melanocytů, kmenových buněk bílé i červené krevní řady, germinálních buněk a Cajalových buněk.

Nejčastější bodové mutace typu delece a inzerce a pokrývá celou řadu exonů genu c-kit.

GIST: PDGFR α

35 % GIST - mutace v genu PDGFR α

4q12

kóduje alfa podjednotku receptor tyrozin kinázy PDGF.

Hlavní funkcí proteinu PDGFR α je zprostředkování proliferace a diferenciacie gliových a mesenchymálních buněk.

GIST a mutace c-kit a PDGFR α *„biologická léčba“*

Tumory s „regulačním typem“ mutace (např. exon 9,11 c-kit, exon 12 PDGFR α)



responzivní na léčbu imatinib mesylátem (Glivec)

Tumory s „enzymatickým typem“ mutace (např. exon 17 c-kit, exon 18 PDGFR α)



primárně rezistentní na léčbu imatinib mesylátem (Glivec)