

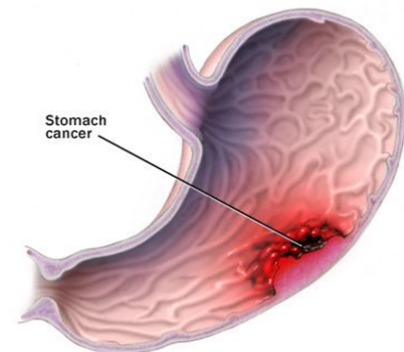
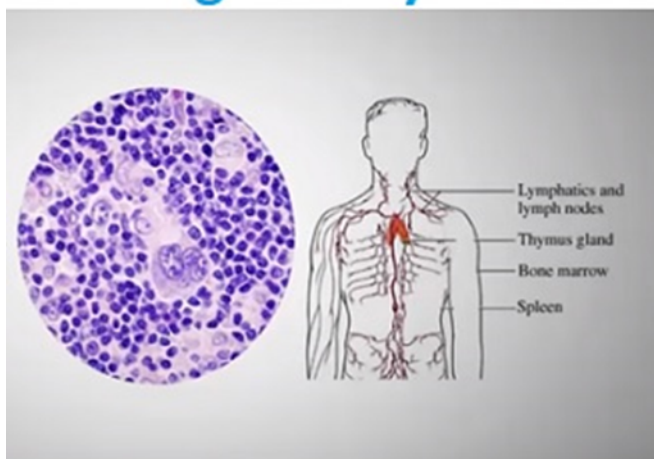
# Virové infekce jako příčina nádorů hlavy a krku

Libor Staněk

# Nádory asociovaní s virovou infekcí – 1. minuta

- Nádory děložního čípku (HPV)
- Nádory hlavy a krku (HPV)
- Nádory žaludku (EBV)
- Lymfomy (CMV, HIV)
- Hepatocelulární karcinom (HCV)
- .....?

## Hodgkinův lymfom



© Mayo Foundation for Medical Education and Research. All rights reserved.

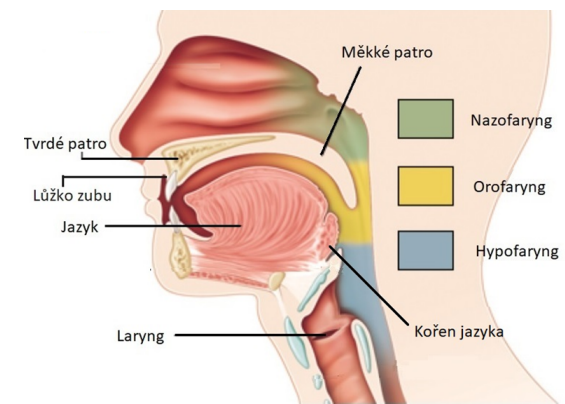


## Nádory hlavy a krku

- 4. nejčastější nádorové onemocnění mužů (Evropa)
- Incidence ↑
- Dutina ústní, nasofaryng, orofaryng, laryng a hypofaryng
- 90 % karcinomů z dlaždicobuněčného epitelu sliznice

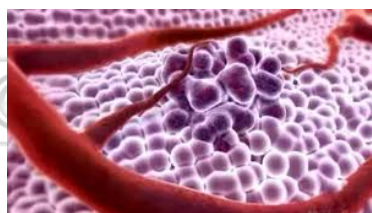
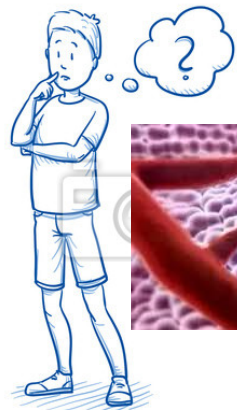
Lidský papilomavirus (HPV) je dvouvláknový DNA virus, s tropismem k epitelům pokožky a sliznic genitálního traktu nebo horních cest dýchacích.

Vysoce typy jsou spojovány s malignitami anogenitálních oblastí a oblastí hlavy a krku. Na základě změny profilu pacientů s HNSCC se uvažuje, že papilomaviry zvyšují riziko pro vznik rakoviny a jsou kauzálně spojené s vývojem HNSCC, nezávisle na dvou hlavních karcinogenech – tabáku a alkoholu.



# Molekulární aspekty karcinogenéze – 2. minuta

**Jak vzniká nádor?** .....Vždy multifaktoriální a vždy kaskádovitá kumulace změn vedoucí k narušení nádorových genů



Základní typy nádorových genů:

**onkogeny**  
**tumor supresorové geny**  
**geny DNA reparace**

Primární úloha genetických změn v buněčné transformaci

**aktivace onkogenů (geneticky dominantní)**  
**inaktivace tumor supresorových genů (geneticky recesivní)**  
**inaktivace genů DNA reparace (geneticky recesivní)**

Buněčné onkogeny:

vznik z protoonkogenů v buňce na základě změny samotného protoonkogenu (mutace) a nebo změny exprese protoonkogenu

*Genetické změny aktivující protoonkogeny na onkogeny:*

- změny vedoucí k produkci proteinu se zvýšenou aktivitou, ale v normálním množství
  - změny vedoucí ke zvýšené produkci proteinu s normální aktivitou
- bodové mutace
  - delece
  - genové amplifikace
  - translokace
  - vznik fúzních genů

Onkogeny DNA virů:

původní virové geny, jiný mechanismus působení než u onkogenů retrovirů  
onkogenní DNA viry: **papovaviry HPV**, herpesviry, adenoviry, hepadnaviry

*Mechanismus působení:*

*inhibice proteinů kódovaných tumor supresorovými geny (p53, Rb protein)*

*Geny kódující protein E6 a E7 papilomavirů*

**E6 a E7???**

Tumor supresorové geny:

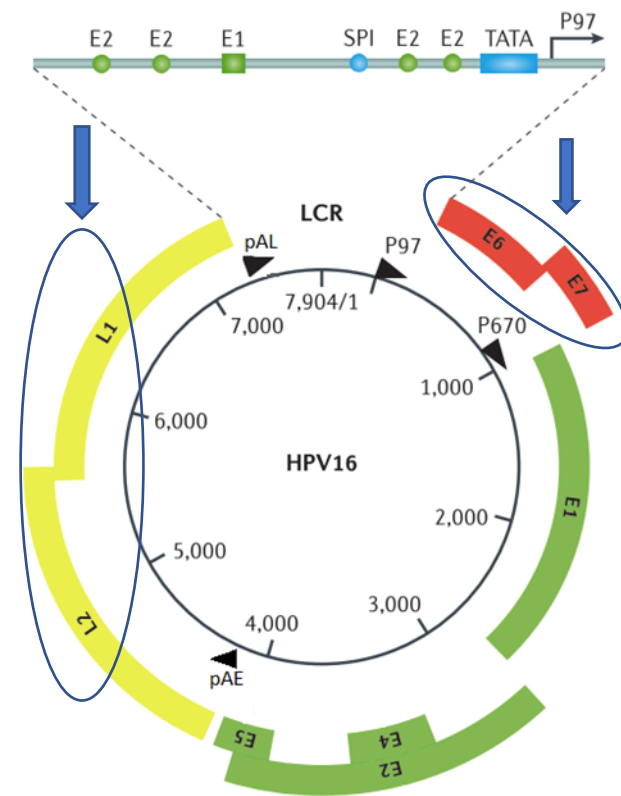
geny, které prostřednictvím svých proteinových produktů zamezují transformaci buňky

*Funkce tumor supresorových genů vs. onkogenů:*

- Buněčná transformace (vznik nádoru): důsledek fungování proteinů (onkoproteinů) kódovaných onkogeny
- Buněčná transformace (vznik nádoru): důsledek ztráty funkce proteinů kódovaných tumor supresorovými geny

# Molekulární aspekty karcinogenéze – 3. minuta

- **Onkoprotein E6** stimuluje degradaci tumor supresorového proteinu p53. Tumor supresorový protein p53 řídí růst buněk regulací progresu buněčného cyklu a reakcí na stres přes apoptózu.
- **Onkoprotein E7** se váže na tumor supresorový genový produkt protein pRb, čímž reguluje progresi buněčného cyklu. Vazbou E7 na pRb se uvolní transkripční faktor E2F, dochází k proliferaci a zároveň ke zvýšené expresi tumor supresorového proteinu p16<sup>INK4A</sup>, který je proteinem pRb negativně regulován. Protein p16<sup>INK4A</sup> je inhibitor cyklín dependentních kináz a je nezbytný v regulaci buněčného cyklu, konkrétně přechodu z G1 do S fáze.



*Proto volte rozvážně testování! Co mRNA HPV???*

# Diagnostika HPV + p16 – 4. minuta

Lokalizace nádoru a incidence HPV infekce je rozdílná

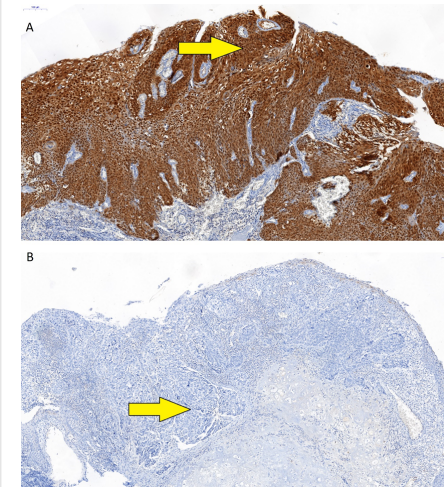
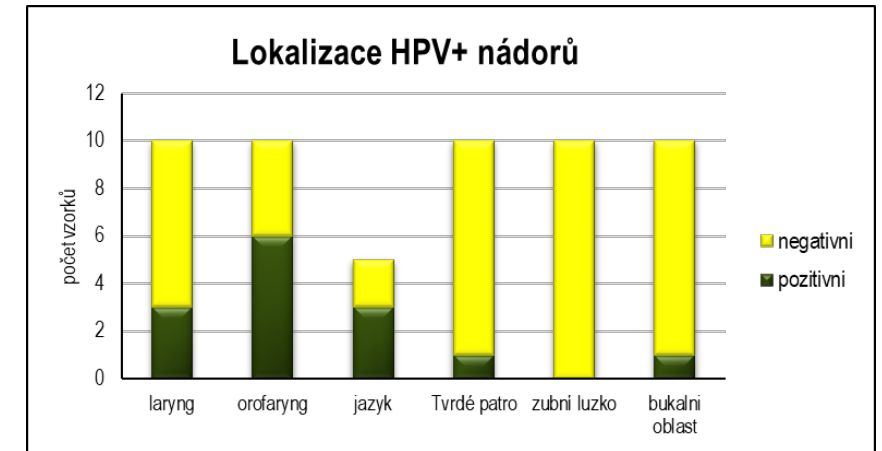
100 % shoda p16+ ze všech HPV+ pacientů

Při HPV infekci se protein E6 se váže na p53 a označuje ho k degradaci proteasomem závislou cestou, zatímco E7 váže a inaktivuje pRb tumorový supresor, což vede k nadměrné expresi p16

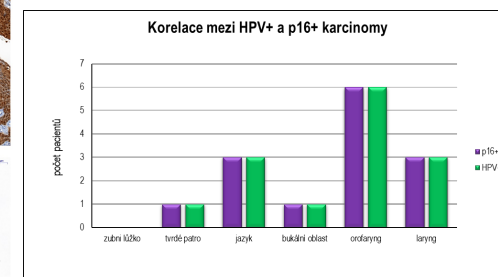
A) HPV pozitivní dlaždicobuněčný karcinom s pozitivní p16INK4A (žlutá šipka)

B) HPV negativní dlaždicobuněčný karcinom s negativní p16INK4A (žlutá šipka)

Dle studií a dosažených výsledků lze p16 pokládat za spolehlivý diagnostický marker využitelný pro rutinní histopatologickou diagnostiku.



100 % p16+ ze všech HPV+ pacientů





# Diagnostika p53 – 5. minuta

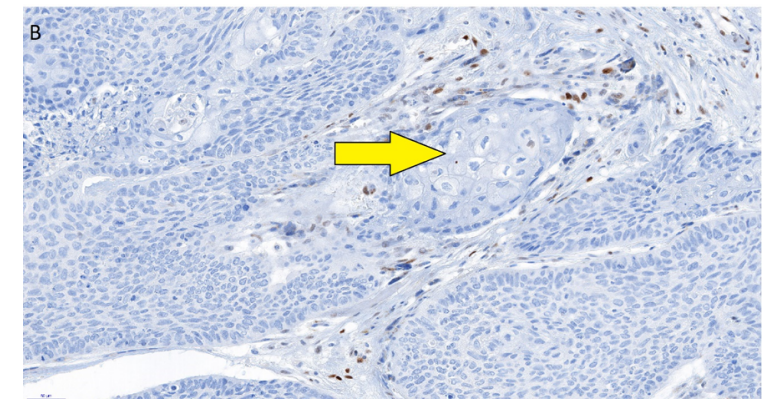
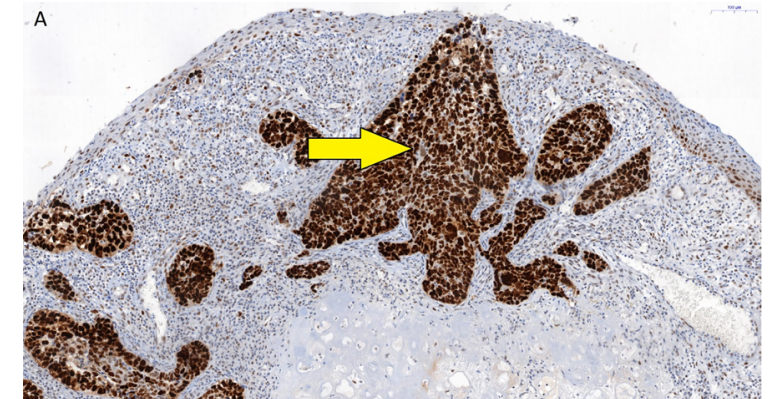
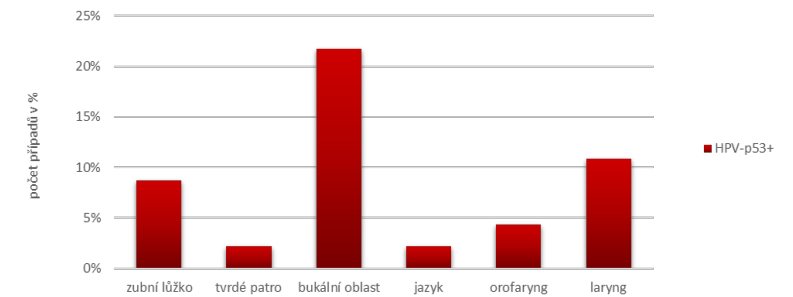
A) HPV negativní dlaždicobuněčný karcinom s pozitivní expresí p53 (žlutá šipka).

• B) HPV pozitivní dlaždicobuněčný karcinom s negativní expresí p53 (žlutá šipka).

• U HPV pozitivních nádorů hlavy a krku jsou molekulární změny TP53 genu méně pravděpodobné, protože dochází spíše k inaktivaci proteinu p53, než k jeho mutaci či overexpresi, pomocí HPV proteinu E6

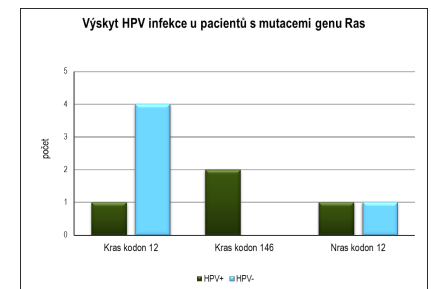
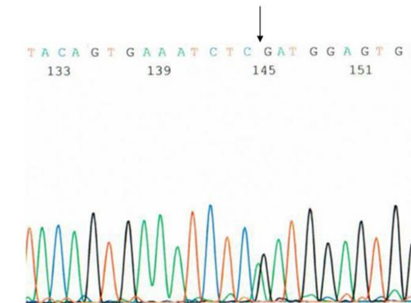
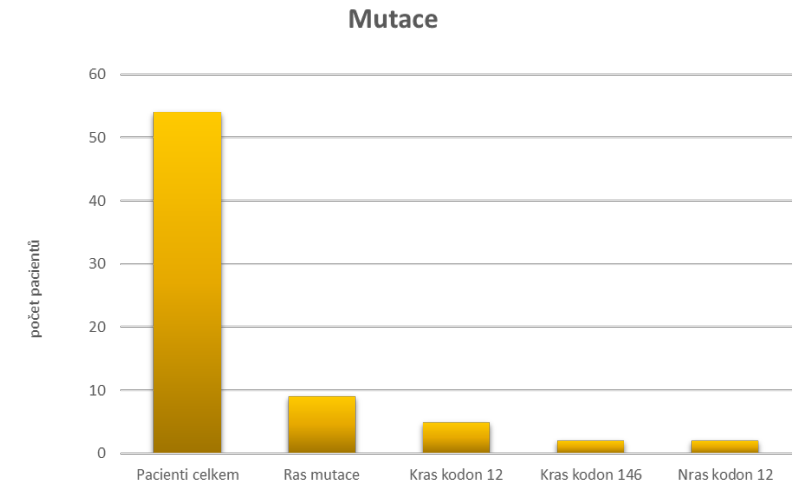
50 % p53+ ze všech HPV- pacientů

Korelace mezi HPV- p53+ karcinomy



# Prediktivní markery – 6. minuta

- Doposud jsou důkladněji sledovány alterace genů pro receptor epidermálního růstového faktoru (EGFR-epidermal growth factor receptor), p16, a p53.
- EGFR tak hraje klíčovou roli v kancerogenezi, aktivaci buněčného dělení, inhibici apoptózy, angiogenezi, metastazování, ale i rezistenci na radioterapii, chemoterapii a hormonální léčbu.
- Vzhledem k funkčnímu zapojení EGFR do různých buněčných procesů by se mohly mechanismy, kterými dochází k aktivaci EGFR stát potenciální strategií k downregulaci EGFR a léčbě těchto nádorů.
- Součástí EGFR je extracelulární doména a intracelulární doména, která prostřednictvím tyrosinkinázové aktivity umožňuje přenos signálu do buňky. Mezi hlavní přenašeče signální dráhy EGFR patří Ras/Raf/MAPK (mitogen-activated protein kinase) aktivující proliferaci buněk, **ale také JAK-STAT (Janus-kinase/signal transducers and activators of transcription) a PI3K/Akt (phosphatidylinositol 3-kinase/Akt) s vlivem na přežívání buněk.**



# Klinické využití a co je snahou – 7. minuta

- Monitorovat HPV infekci dle odlišných oblastí hlavy a krku
- Sledování potenciálně rizikových typů HPV
- Stanovovat expresi proteinu p16<sup>INK4A</sup> jako diagnostického biomarkeru a proteinu p53 jako prognostického biomarkeru
- Testovat mutace genů rodiny RAS, konkrétně Kras a Nras v exonech 2; 3 a 4 a v případně genu Braf (Braf mutace c.1808 G>A, protein 603 Arg>Gln)
- Hledat potenciální biomarkery jak pro diagnostiku, tak pro terapii



*Děkuji za pozornost*