

Prehľad potenciálnych onkomarkerov detekcie skorých fáz rakoviny vaječníkov

Overview of Potential Oncomarkers for Detection of Early Stages of Ovarian Cancer

Urban P.¹, Bilecová-Rabajdová M.¹, Štefeková Z.¹, Ostró A.², Mareková M.¹

¹ Ústav lekárskej chémie, biochémie a klinickej biochémie a LABMED a.s., Lekárska fakulta UPJŠ, Košice, Slovenská republika

² II. gynekologicko-pôrodná klinika, Lekárska fakulta UPJŠ, Košice, Slovenská republika

Súhrn

Príčiny vzniku rakoviny vaječníkov nie sú úplne známe, ale približne 10 % prípadov tohto druhu rakoviny je geneticky podmienených. Ak sa podarí túto chorobu odhaliť v ranom štádiu, až 90 % pacientok má nádej na uzdravenie. Doteraz však nie sú známe osvedčené preventívne opatrenia ani skriningové vyšetrenia, na odhalenie včasných fáz tohto ochorenia. U žien so zvýšeným rizikom sa obvykle vyšetrujú tzv. nádorové markery (napr. CA125). Vďaka nízkej senzitivite a špecificite stanovenia CA125 v prvom štádiu ochorenia, má toto stanovenie pri záchyte ovariálneho karcinómu v počiatočných štádiách veľmi nízku efektivitu (menej ako 26 %). V posledných rokoch došlo k výraznému pokroku v pochopení molekulárných mechanizmov, vedúcich k vzniku nádorov a ich metastázovaniu. Postupne bolo identifikovaných 46 génov, spočiatku pomenovaných ako nádorové endotelové markery (TEM), ktoré boli vo zvýšenej miere exprimované pri nádorových ochoreniach v porovnaní s normálnymi endotelovými bunkami. Medzi najslubnejších kandidátov na marker včasných fáz ovariálneho karcinómu zo séra pacientok patrí receptor smrti 6 (DR6) a glykoproteín M6B (GPM6B). Táto práca sa snaží prehľadne popísať klinicky využívané aj potenciálne nádorové markery, využiteľné pre skorú detekciu rakoviny vaječníkov. Hľadanie nových markerov, vyznačujúcich sa zvýšenou expresiou v krvi pacientok, je úlohou vysoko aktuálnou.

Kľúčové slová

rakovina vaječníkov – biochemické nádorové markery – molekulárna diagnostika

Summary

The causes of ovarian cancer have not been fully elucidated yet but genetic predisposition is found in approximately 10% of patients. When the disease is detected at an early stage, up to 90% of patients have a hope of recovery. However, no preventive measures or precise screening tests to detect early stages of this disease are known yet. Standard tumor markers (CA125) are usually investigated in women with an increased risk. Nevertheless, due to low sensitivity and specificity during the first stage of the cancer, CA125 determination showed a very low efficacy (less than 26%). There has been a considerable progress over the recent years in understanding the molecular mechanisms leading to tumor formation and metastasis. Gradually, 46 genes were identified, initially named tumor endothelial markers (TEM), the expression of which is increased in tumors compared to normal endothelial cells. Death receptor 6 (DR6) and glycoprotein M6B (GPM6B), both detectable from patients serum, are among the most promising candidates for a marker of an early stage of ovarian cancer. This review aims to clearly describe potential as well as clinically used tumor markers useful in an early detection of ovarian cancer. Search for new markers, characterized by increased expression in patients' blood is a highly topical issue.

Key words

ovarian cancer – biochemical tumor markers – molecular diagnostics

Táto práca bola realizovaná s podporou grantu VEGA 1/0402/10.

This research was conducted with the support of the grant No. VEGA 1/0402/10.

Autoři deklaruji, že v souvislosti s předmětem studie nemají žádné komerční zájmy.

The authors declare they have no potential conflicts of interest concerning drugs, products, or services used in the study.

Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zaslané do biomedicínských časopisů.

The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE "uniform requirements" for biomedical papers.



Mgr. Peter Urban, PhD.

Ústav lekárskej chémie, biochémie a klinickej biochémie a LABMED a.s.
Lekárska fakulta UPJŠ

Tr. SNP 1

040 01 Košice

Slovenská republika

e-mail: peter.urban@upjs.sk

Obdrženo/Submitted: 31. 8. 2010

Přijato/Accepted: 20. 10. 2010

Úvod

Rakovina vaječníkov patrí medzi najčastejšie zhubné rakovinové ochorenia ženských reprodukčných orgánov. Doba prežívania je približne päť rokov a pravdepodobnosť relapsu kolíše v rozmedzí 87,8 % v prvom štádiu až po 18 % v štvrtom štádiu, čo naznačuje potrebu včasnej detekcie [1]. Zároveň je rakovina vaječníkov štvrtou najčastejšou príčinou smrti medzi rakovinovými ochoreniami žien hneď po rakovine pľúc, pľúc a hrubého čreva. Prvé príznaky ochorenia sa prejavujú až v pokročilom štádiu s obmedzenými vyhlídkami na liečbu a vysokou mortalitou.

Genetický základ rakoviny ovárií

V posledných rokoch došlo k výraznému pokroku v pochopení molekulárnych mechanizmov, vedúcich k vzniku nádorov a ich metastázovaniu. Okrem aktivácie protoonkogénov, nekontrolovaná proliferácia buniek taktiež vyžaduje likvidáciu negatívnych regulačných dráh alebo génov, ktoré ich kódujú. Knudson [2] zistil, že retinoblastóm, zhubný nádor sietnice sa rozvinie pri mutácii dvoch špecifických alel RB1 génu v bunke. Je všeobecne známe a akceptované, že prvá alela nádor supresorového génu je inaktivovaná mutáciou. Rôzne mechanizmy inaktívácie druhej alely zahŕňajú mitotickú nondisjunkciu vedúcu k poškodeniu chromozómu, mitotickú nondisjunkciu s reduplikáciou mutovaného chromozómu, mitotickú rekombináciu, deléciu časti chromozómu, alebo bodové mutácie [3]. Avšak ani po mnohých cytogenetických štúdiách rakoviny vaječníkov sa stále nepodarilo zistiť konzistentné chromozomálne zlomy, aké boli pozorované napr. pri leukémiách či lymfómoch [4]. Všeobecne však platí, že pri väčšine nádorov sa objavuje abnormálny počet chromozómov [5] s komplexnými zmenami karyotypu. U ovariálnych karcinómov boli charakterizované simplexné numerické a štrukturálne abnormality príslušného chromozómu [6].

Strata heterozygosity (LOH)

Jedným z najužitočnejších prístupov pri hľadaní tumor-supresorových génov je štúdium straty alieli u nádorov s polymorfnými markermi, tzv. strata hetero-

zygosity. Analýzou LOH v genóme bolo detegovaných niekoľko miest príznačných pre stratu alieli na rôznych chromozómoch. Najvyššia miera LOH pri karcinómoch ovárií bola opísaná na chromozóme 17p a 17q ramienku (62 a 56 % v uvedenom poradí). Podobne bola zmena LOH zaznamenaná aj pri chromozómoch 13q, 6q, 18q a 22q, a to na úrovni 40–46 %.

Mutácie tumor-supresorových génov

Molekulárnou analýzou epitelových ovariálnych nádorov boli okrem LOH identifikované aj zmeny v expresii najmenej troch významných tumor-supresorových génov. Jednoznačná účasť génu p53 je viditeľná hlavne v neskorších fázach aj u iných typov karcinómov. Na chromozóme 17 boli objavené tumor-supresory OVCA1 a OVCA2 [7]. Približne 10 % výskytu familiárneho karcinómu vaječníkov bolo asociovaných s mutáciou génu antigénu asociovaného s rakovinou prsníka (BRCA1, BRCA2), alebo s chybnou reparáciou tohto génu. V prípade benígnych ovariálnych epitelových nádorov bolo dokázaných len málo prípadov so zvýšenou expresiou alebo zvýšeným počtom mutácií génu p53 [8]. Incidencia mutácií je v rozmedzí 29–74 % [9]. Výsledky naznačujú stratu funkcie p53 v 15 % prípadov v ranej fáze karcinómu na rozdiel od 50 % prípadov v neskoršej fáze karcinómu, čo poukazuje na slabnúci vplyv p53 v neskorších štádiách karcinómu ovárií [10].

Molekulárno-genetická diagnostika

V ostatných rokoch boli identifikované dva gény súvisiace s genetickou predispozíciou k rakovine prsníkov a ovárií, BRCA1 a BRCA2. Tento objav viedol k zvýšeniu záujmu lekárskej verejnosti o molekulové metódy detekcie predispozícií, čo viedlo k nárastu genetických vyšetrení. Konečný dôkaz, že genetická predispozícia vedie k familiárnej forme ochorenia sa začal rozsiahlymi genetickými analýzami niekoľkých rodín so zvýšeným výskytom rakoviny prsníkov. Hall et al [11] identifikovali prítomnosť lokusu na chromozóme 17q21 v niekoľkých rodinách s autozomálne dominantnou rakovinou prsníka. Narod et al

[12] potvrdili väzbu na rovnaký lokus aj pri karcinóme ovárií. Na danom lokuse bol identifikovaný gén BRCA1 [13]. Následné analýzy ukázali, tento gén je prítomný vo viac ako 80 % prípadov rakoviny prsníka a vaječníkov v analyzovaných rodinách [14]. Gén BRCA1 sa skladá z 22 exónov kódujúcich úsek genómovej DNA s veľkosťou 100 kbp. Úsek asi 5 592 bp kóduje proteín zložený z 1 863 aminokyselín. Do dnešného dňa bolo opísaných viac ako 300 rôznych mutácií rozptýlených v celom géne. Približne 80 % všetkých mutácií sú nezmyselné tzv. nonsense alebo posunové mutácie spôsobujúce skrátenie proteínu [15,16]. Všeobecne známa je korelácia medzi lokalizáciou mutácie v géne a pomerom rakoviny prsníka a vaječníkov v jednotlivých prípadoch v rodinách. Lokalizácia a klonovanie génu BRCA2 nasledovali v krátkom intervale po identifikácii génu BRCA1. Wooster et al [17] identifikovali tento gén na chromozóme 13q12–13. Tento gén obsahuje 26 exónov s dĺžkou približne 70 kbp. Samotný gén BRCA 2 má veľkosť 10 254 bp a kóduje proteín zložený z 3 418 aminokyselín, ktorý nie je homologický k už objaveným proteínom, ktoré sú asociované s daným typom rakoviny [18].

Zvýšená transkripcia génov BRCA1 a BRCA2 bola lokalizovaná hlavne v semenníkoch, týmuse, prsníkoch a vaječníkoch [19]. Definovanie biochemických a biologických funkcií týchto génov bolo metodicky veľmi náročné. BRCA gény obsahujú niekoľko funkčných determinantov, ktoré majú podobnú štruktúru ako gény kontrolujúce bunkovú proliferáciu. Holt et al [20] zistili, že sa proteín BRCA1 podieľa aj na inhibícii rastu buniek. BRCA1 a BRCA2 sú totiž schopné viazať proteín Rad51, ako aj proteíny zapojené do opravy dsDNA [21]. Odhalenie funkcie oboch génov BRCA1 a BRCA2 v karcinogéne ostáva aj napriek mnohým objavom v tejto oblasti naďalej veľkou neznámosťou.

Gén rakovinového antigénu 125 (CA125)

K ďalším génom, u ktorých bola dokázaná súvislosť s rakovinou ovárií, patrí CA125/Muc16. Protilátka CA125 rea-

gujúca s antigénom ovárií bola zistená takmer pred 25 rokmi [22]. Rozpoznaný bol rovnako glykoproteínový antigén CA125 [23]. Pri klonovaní génu CA125 v roku 2001 boli v cDNA detekované jednoznačné spoločné črty s molekulou mucínu. Z tohto dôvodu bol gén kódujúci CA125 nazvaný MUC16. Senzitivita tohto markera bola znížená o 50 % u pacientok v raných štádiách ovariálneho karcinómu. Kombinácia CA125 s inými markermi, ako napr. CA19-9, CA72-4, CA15-3 jednoznačne zlepšila citlivosť detekcie [24]. Referenčný interval CA125 je 0–35 kU/L. Táto hodnota bola prekročená v 85 % prípadov epiteliálnych karcinómov vaječníkov, ale len u 50 % pacientok bolo potvrdené prvé štádium karcinómu. Zvýšená hladina CA125 bola taktiež detekovaná pri endometrióze, adenomyóze, ochoreniach pečene, pankreatitíde, peritonitíde a pri mnohých ďalších procesoch. Pri zhubných procesoch, vrátane adenokarcinómu endometria, nádoroch žľazových ciest a pečene, pankreasu, prsníka a karcinómu hrubého čreva bola rovnako pozorovaná zvýšená hodnota markera CA125.

Kalikeíny

K skoršej detekcii rakoviny ovárií môže prispieť taktiež štúdium expresie kalikeínov. Kalikeíny tvoria skupinu proteínov s alternovanou expresiou u mnohých karcinómov. Do tejto rodiny serínových proteáz patrí 15 proteínov so značne homologickou štruktúrou, no zatiaľ s nejasne vymedzenými fyziologickými funkciami [25]. hK3, známy ako prostatický špecifický antigén, je bežne používaný pri skríningu karcinómu prostaty. Medzi prognostické a prediktívne markery u pacientok s rakovinou vaječníkov boli zaradené kalikeíny hK6 [26], hK10 [27] a hK11 [28]. V prvých fázach rakoviny ovárií bola zistená citlivosť hK6 a hK10 cca 25 % (pri 90 % špecifickosti), čo naznačuje, že v kombinácii s CA125 by mohlo dôjsť k markantnému zvýšeniu citlivosti na viac ako 90 %.

Rastové faktory a ich receptory

V priebehu karcinogenézy dochádza taktiež k zmenám v hladine expresie rastových faktorov a ich receptorov. Abnormality boli pozorované v receptore tyro-

zínkinázy, G-proteínu a transkripčných faktorov. Pokročilé fázy karcinómu vaječníkov boli v 20–30 % prípadov spojené so zvýšenou expresiou receptora tyrozínkinázy (HER-2/neu) [29]. Amplifikácia génu HER-2/neu bola pozorovaná v prevažnej väčšine prípadov invazívnych karcinómov, preto aj tento gén zaraďujeme k dôležitým prognostickým a prediktívnym markerom invazívneho karcinómu mliečnej žľazy. Extracelulárna doména HER-2 diagnostikovaná v sére korelovala s nadmerným množstvom receptorov v nádorových bunkách, môže byť preto považovaná za relevantný diagnostický marker. HER2/neu kóduje bielkovinu štrukturálne veľmi podobnú receptoru pre epidermálny rastový faktor (EGFR), ktorý zaraďujeme do tzv. HER rodiny a je diagnostikovateľný imunohistochemickými technikami [30]. Výskyt jeho výraznej aktivácie je spojený so zlou prognózou rakoviny ovárií. Okrem zmeny receptorov dochádza aj k zmene hladín rastových faktorov. Epitelové bunky povrchu ovárií vylučujú malé množstvo M-CSF, ktoré je v sére nedeťkovateľné [31]. Pri karcinóme vaječníkov až 70 % prípadov vykazuje zvýšené množstvo M-CSF v sére [32]. Podobnú tendenciu vykazuje aj hladina alfa podjednotky inozitol 3 fosfát kinázy, ktorá bola zvýšená v 80 % prípadov rakoviny ovárií, čo korelovalo so zvýšenou kinázovou aktivitou. Medzi ďalších kandidátov na marker sa radí aj K-RAS (homológ vírusového sarko-onkogénu potkanov Kirsten), ktorý je súčasťou signálnych dráh sprostredkujúcich bunkovú odpoveď na rastové faktory. Bodové mutácie génu K-RAS hrajú dôležitú úlohu v karcinogenéze, pretože zodpovedajú za zotrvanie proteínu s GTPázovou aktivitou v aktívnej forme, čím dochádza k trvalej signalizácii a nekontrolovanej proliferácii buniek. Mutácie K-RAS génu sa vyskytujú v 90 % prípadov rakoviny pankreasu a vo väčšine prípadov rakovín pľúc, hrubého čreva, no menej ako v 20 % prípadov karcinómu ovárií [33]. Aj v hladine niektorých onkogénov došlo k predpokladanému zvýšeniu, napr. myc, kedy bolo pri karcinóme ovárií zistené zvýšenie expresie v 30 % prípadov, čo však vôbec nekorelovalo s prognózou. Porovnanie génovej expresie receptorov po-

dierajúcich sa na stimulácii (EGFR, FMS, LPA), alebo inhibícií (TGF- β , MIS) proliferácie v normálnych a malígnych ovariálnych epitelových bunkách by mohlo pomôcť určiť nové potenciálne markery použiteľné v priebehu molekulovej a génovej terapie.

Sérové proteínové matrice

Najnovším prístupom pri detekcii skorých fáz rakoviny vaječníkov je tvorba a diferenciacia jednotlivých sérových proteínových matric. Použitím hmotnostnej spektrometrie boli identifikované špecifické vzorce sérových proteínov pacientok, ktoré boli výrazne odlišné od spektier získaných od zdravých žien [34]. Táto technika má v skupine žien s karcinómom vaječníkov senzitivitu skoro 100 % a špecifickosť 95 %, čo však nepostačuje na rozlíšenie skutočne chorých v rámci celej populácie. Iným prístupom je identifikácia špecifických proteínov so zvýšenou hladinou v sére pacientiek [35]. V rámci tejto štúdie boli identifikované tri sérové proteíny, u ktorých došlo k zmene expresie. Do tejto skupiny patrí ApoA1 a transtretín so zníženou hladinou a fragment ťažkého reťazca H4 tryptínového inhibítora so zvýšenou hladinou oproti zdravým ženám. Ani tento prístup v kombinácii s určovaním hladiny CA125 nie je so senzitivitou 74 % a špecificitou 97 % dostatočne účinný pre globálny skríning populácie.

Potenciálne a reálne využívané biomarkery

Okrem CA125, ktorého hladina je monitorovaná v prípadoch rodinnej anamnézy a rizikových skupín žien, prípadne pre sledovanie úspešnosti liečby či relapsu prakticky neexistuje marker, ktorý by bol špecifickejší a citlivejší pri skríningu karcinómu ovárií. Dosiahlo sa niekoľko sľubných výsledkov, napr. pri štúdiu kalikeínov, avšak ani v kombinácii s CA125 tieto markery nespĺňajú požadované parametre pre globálny skríning [36]. V ostatných rokoch sa rapídne zvýšil počet štúdií expresie špecifických génov [37]. Tieto práce porovnávali hladinu expresie v tkanivách aj bunkových kultúrach pripravených z buniek karcinómov va-

ječníkov ako aj iných typov nádorov [38]. V prípadoch ovariálnych karcinómov bolo identifikovaných viac ako 150 potenciálnych génov so zvýšenou expresiou, ale len málo z nich bolo potvrdených ešte inou technikou, napr. imunohistochemickou analýzou alebo RT PCR. Medzi overené biomarkery patria: ApoJ, Klaudin 3 a 4, COL3A1, HE4, CD24, LU, progesteron viažúci proteín a sekrečný proteín P1B [39].

Meranie hladiny voľne cirkulujúcej DNA (cfDNA)

Iným prístupom je meranie hladiny voľne cirkulujúcej DNA. Vplyvom nekrózy a apoptózy dochádza k uvoľneniu malého množstva genómovej DNA do systémovej cirkulácie pacientov s rakovinou. Táto nádorovo špecifická DNA môže byť od iných DNA rozlíšiteľná na základe prítomnosti genetických a epigenetických zmien typických pre daný typ nádoru. Hladina cfDNA odráža štádium karcinómu a mení sa vplyvom cytostatickej liečby. Maximum hladiny cfDNA koreluje so stupňom apoptózy v danom nádore. Presný mechanizmus uvoľňovania DNA do cirkulácie zatiaľ nie je jasný, avšak predpokladá sa, že k nemu dochádza pri degradácii chromatinu, čo je jedným z hlavných znakov apoptózy [40]. Jahr et al [41] dokázali, že pri použití látok indukujúcich hepatálnu nekrózu a apoptózu dochádza k zvýšeniu hladiny cfDNA v plazme myši. Prvý dôkaz existencie cfDNA spojenej so vznikom karcinómov bol zistený v roku 1994 pri sledovaní špecifických onkogénnych mutácií v plazme/sére pacientov s rakovinou [42]. Sorenson [43] dokázal prítomnosť mutovaných sekvencií KRAS v sére 80 % pacientov s kolorektálnym karcinómom. Tieto bodové mutácie boli detekované aj u pacientov s rakovinou pankreasu, a to dokonca o 5–14 mesiacov skôr, ako bola táto diagnóza potvrdená klinicky [44].

Heparín a chitín viažúci glykoproteín (YKL-40)

K ďalším potenciálnym markerom patrí proteín YKL-40 [45]. Tento proteín patrí do skupiny vysoko konzervovaných cicavčích chitinázam podobných proteínov [46]. Proteín YKL-40 bol vo zvýšenej

miere exprimovaný v plazme pacientov s viacerými druhmi rakoviny [47]. Nízkou špecifitu tohto markera naznačuje taktiež vysoká hladina pri rakovine prsníkov [48] a pečene [49]. Najvyššie hladiny YKL-40 boli zistené u pacientov s metastázami, alebo v krátkych obdobiach rekurencie [50]. Okrem toho poskytujú plazmové hodnoty YKL-40 nezávislú informáciu o stave karcinogénny, čo v kombinácii s klasickými biomarkermi ako CA125 a HER2 poskytuje zvýšenie špecifity detekcie karcinómu ovárií [51].

Nádorovo-vaskulárne markery (TVM)

Z faktu, že rakovina vaječníkov, tak ako mnohé ďalšie typy karcinómov, je závislá od angiogenézy, môžeme predpokladať existenciu ďalších vhodných biomarkerov zúčastňujúcich sa procesu angiogenézy nádorového tkaniva [52]. Niektoré pozitívne výsledky boli objavené pri inhibícii angiogenézy vplyvom inhibície endotelového rastového faktora (VEGF), čo posunulo procesy vaskularizácie do centra pozornosti výskumu rakoviny [53]. V práci Croixa et al [54] bolo identifikovaných 46 génov, spočiatku pomenovaných ako nádorové endotelové markery (TEM), ktoré boli vo zvýšenej miere exprimované pri nádorových ochoreniach v porovnaní s normálnymi endotelovými bunkami. Expresia TEM bola potvrdená hybridizáciou *in situ* pri viacerých typoch nádorov (napr. rakovina pľúc, prsníkov a metastázy rakoviny hrubého čreva). Expresia niektorých TEM bola zistená aj pri fyziologickej angiogenéze (*corpus luteum*). Novšia práca [55] poukázala na využitie TEM pri rozlišovaní jednotlivých druhov rakoviny. Ako producenti TEM sa ukázali nielen endotelové bunky nádoru, ale aj vaskulárne leukocyty a populácie perivaskulárnych buniek [56]. Vaskulárne leukocyty (VLC) boli *in vivo* prvýkrát opísané pri modeli rakoviny vaječníkov. Conejo-Garcia et al [57] dokázali, že nezrelé dendritické bunky odvodené od monocytov, sú schopné pod vplyvom rastového faktora VEGF indukovať angiogénny nádor, čo viedlo k zrýchleniu jeho rastu. V ich novej práci [58] zistili, že VLC tvoria v mikroprostredí nádoru až 15–70 % hosťujúcich buniek. Z tohto dôvodu došlo

k premenovaniu nádorových markerov z TEM na nádorovo-vaskulárne markery (TVM). Skupinu markerov tvorili jednak myeloidné markery ako CD45, CD14, CD11c, ako aj množstvo vaskulárne špecifických markerov vrátane endotelového (VE) kadherínu, von Willebrandovho faktora, TEM1, TEM7 a CD146. V podrobnejšej práci [59] bolo zistených 28 markerov ovariálnych nádorov so 6-násobne vyššou expresiou oproti zdravým jedincom. Taktiež detekovali 13 génov so zníženou expresiou. Hladiny ideálnych nádorových vaskulárnych markerov pre skríning rakoviny vaječníkov musia vykazovať výrazne odlišnú hladinu expzie v priebehu prirodzenej fyziologickej angiogenézy ženských reprodukčných orgánov oproti karcinogénne. Tieto podmienky spĺňajú: adlcan, COL11A1, GMP6B a DR6, ktoré vykazujú 10–350-násobné zvýšenie expzie pri karcinóme corpus luteum, endometria a placenty [60].

Medzi najslubnejších kandidátov na marker včasných fáz ovariálneho karcinómu zo séra pacientok patria receptor smrti 6 (DR6) patriaci do skupiny TVM. DR6 je členom skupiny receptorov pre faktory nekrotizujúce nádory (TNF), ktoré sú kľúčovými regulátormi zápalovej a bunkovo špecifickéj odpovede. Taktiež sa zúčastňujú bunkovej proliferácie, diferenciácie a sprostredkujú odpovede od apoptózy po prežívanie buniek [61]. Pre túto skupinu receptorov je charakteristická prítomnosť viacerých extracelulárnych ligand viažúcich domén s vysokým zastúpením cysteínu [62]. Po väzbe ligandu dochádza k aktivácii mnohých signálnych dráh, vrátane apoptózy, aktivácie nukleárneho faktora NF-UB a JNK, čím ovplyvňujú expresiu génov imunitnej a stresovej odpovede [63]. Funkciou DR6 je teda aktivácia apoptózy dráhou NF-UB a JNK, ale aj dráhou spojenou s CD95, TNFR1, alebo TRAIL/ApoL receptormi [64].

Záver

Príčiny vzniku rakoviny vaječníkov nie sú úplne známe, ale približne 10 % prípadov tohto druhu rakoviny je geneticky podmienených. Ak sa podarí túto chorobu odhaliť v ranom štádiu, až 90 % pacientok má nádej na uzdravenie.

nie. Doteraz však nie sú známe osvedčené preventívne opatrenia ani skríningové vyšetrenia, na odhalenie včasných fáz tohto ochorenia. U žien so zvýšeným rizikom sa obvykle vyšetrujú tzv. nádorové markery (napr. CA125). Vďaka nízkej senzitivite a špecifite stanovenia CA125 v prvom štádiu ochorenia má toto stanovenie pri záchyťe ovariálneho karcinómu v počiatočných štádiách veľmi nízku efektivitu (menej ako 26%). Hľadanie nových markerov vyznačujúcich sa zvýšenou expresiou v krvi pacientok je preto úlohou vysoko aktuálnou. Výhodou tohto prístupu je, že sa jedná o neinvazívne vyšetrenie, dopĺňajúce štandardné vyšetrenie v priebehu preventívnych gynekologických prehliadok a nezatažuje ženu. Sledovanie hladín TVM prispieje k verifikácii výsledkov získaných sledovaním iných markerov a umožní ich využitie pri hľadaní asymptomatických pacientok (skrining) s nádomom v počiatočnom štádiu, pri diferenciálnej diagnostike a rovnako pri monitorovaní liečby.

Literatúra

1. Fiorca JV, Roberts WS. Screening for Ovarian Cancer. *Cancer Control* 1996; 3(2): 120–129.
2. Knudson AG Jr. Mutation and cancer: statistical study of retinoblastoma. *Proc Natl Acad Sci USA* 1971; 68(4): 820–823.
3. Cavenee WK, Dryja TP, Phillips RA et al. Expression of recessive alleles by chromosomal mechanisms in retinoblastoma. *Nature* 1983; 305(5937): 779–784.
4. Gallion HH, Powell DE, Smith LW et al. Chromosome abnormalities in human epithelial ovarian malignancies. *Gynecol Oncol* 1990; 38(3): 473–477.
5. Berchuck A, Boente MP, Kerns BJ et al. Ploidy analysis of epithelial ovarian cancers using image cytometry. *Gynecol Oncol* 1992; 44(1): 61–65.
6. Thompson FH, Liu Y, Emerson J et al. Simple numeric abnormalities as primary karyotype changes in ovarian carcinoma. *Genes Chromosomes Cancer* 1994; 10(4): 262–266.
7. Anttila MA, Ji H, Juhola MT et al. The prognostic significance of p53 expression quantitated by computerized image analysis in epithelial ovarian cancer. *Int J Gynecol Pathol* 1999; 18(1): 42–51.
8. Berchuk A, Kohler MF, Hopkins MP et al. Overexpression of p53 is not a feature of benign and early-stage borderline ovarian tumors. *Gynecol Oncol* 1994; 52(2): 232–236.
9. Wertheim I, Muto MG, Welch WR et al. p53 gene mutation in human borderline epithelial ovarian tumors. *J Natl Cancer Inst* 1994; 86(20): 1549–1551.
10. McManus DT, Murphy M, Arthur K et al. p53 mutation, allele loss on chromosome 17p and DNA content in ovarian carcinoma. *J Pathol* 1996; 179(2): 177–182.
11. Hall JM, Lee MK, Newman B et al. Linkage of early-onset familial breast cancer to chromosome 17q21. *Science* 1990; 250(4988): 1684–1689.
12. Narod SA, Feunteun J, Lynch HT et al. Familial breast-ovarian cancer locus on chromosome 17q12-q23. *Lancet* 1991; 338(8759): 82–83.
13. Vogelstein B, Fearon ER, Hamilton SR et al. Genetic alterations during colorectal-tumor development. *N Engl J Med* 1988; 319(9): 525–532.
14. Ford D, Easton DF, Stratton M et al. Genetic heterogeneity and penetrance analysis of the BRCA1 and BRCA2 genes in breast cancer families. The Breast Cancer Linkage Consortium. *Am J Hum Genet* 1998; 62(3): 676–689.
15. Struwing JP, Abelovitch D, Peretz T et al. The carrier frequency of the BRCA1 185delAG mutation is approximately 1 percent in Ashkenazi Jewish individuals. *Nat Genet* 1995; 11(2): 198–200.
16. Gayther SA, Warren W, Mazoyer S et al. Germline mutations of the BRCA1 gene in breast and ovarian cancer families provide evidence for a genotype-phenotype correlation. *Nat Genet* 1995; 11(4): 428–433.
17. Wooster R, Neuhausen SL, Mangion J et al. Localization of a breast cancer susceptibility gene, BRCA2, to chromosome 13q12-13. *Science* 1994; 265(5181): 2088–2090.
18. Tavtigian SV, Simard J, Rommens J et al. The complete BRCA2 gene and mutations in chromosome 13q-linked kindreds. *Nat Genet* 1996; 12(3): 333–337.
19. Sharan SK, Bradley A. Murine BRCA2: sequence, map position, and expression pattern. *Genomics* 1997; 40(2): 234–241.
20. Holt JT, Thompson ME, Szabo C et al. Growth retardation and tumor inhibition by BRCA1. *Nat Genet* 1996; 12(3): 298–302.
21. Scully R, Chen J, Plug A et al. Association of BRCA1 with Rad51 in mitotic and meiotic cells. *Cell* 1997; 88(2): 265–275.
22. Bast RC Jr, Feeney M, Lazarus H et al. Reactivity of a monoclonal antibody with human ovarian carcinoma. *J Clin Invest* 1981; 68(5): 1331–1337.
23. Bast RC Jr, Klug TL, St John E et al. A radioimmunoassay using a monoclonal antibody to monitor the course of epithelial ovarian cancer. *N Engl J Med* 1983; 309(15): 883–887.
24. Woolas RP, Oram DH, Jeyarajah AR et al. Ovarian cancer identified through screening with serum markers but not by pelvic imaging. *Int J Gynecol Cancer* 1999; 9(6): 497–501.
25. Yousef GM, Diamandis EP. The new human tissue kallikrein gene family: structure, function, and association to disease. *Endocr Rev* 2001; 22(2): 184–204.
26. Diamandis EP, Sciorlas A, Fracchioli S et al. Human kallikrein 6 (hK6): a new potential serum biomarker for diagnosis and prognosis of ovarian carcinoma. *J Clin Oncol* 2003; 21(6): 1035–1043.
27. Luo LY, Katsaros D, Sciorlas A et al. The serum concentration of human kallikrein 10 represents a novel biomarker for ovarian cancer diagnosis and prognosis. *Cancer Res* 2003; 63(4): 807–811.
28. Diamandis EP, Okui A, Mitsui S et al. Human kallikrein 11: a new biomarker of prostate and ovarian carcinoma. *Cancer Res* 2002; 62(1): 295–300.
29. Shridhar V, Sen A, Chien J et al. Identification of underexpressed genes in early- and late-stage primary ovarian tumors by suppression subtraction hybridization. *Cancer Res* 2002; 62(1): 262–270.
30. Schaner ME, Ross DT, Ciavaroni G et al. Gene expression patterns in ovarian carcinomas. *Mol Biol Cell* 2003; 14(11): 4376–4386.
31. Spentzos D, Levine DA, Ramoni MF et al. Gene expression signature with independent prognostic significance in epithelial ovarian cancer. *J Clin Oncol* 2004; 22(23): 4700–4710.
32. Donninger H, Bonome T, Radonovich M et al. Whole genome expression profiling of advanced stage papillary serous ovarian cancer reveals activated pathways. *Oncogene* 2004; 23(49): 8065–8077.
33. Takahashi T, Nau MM, Chiba I et al. p53: a frequent target for genetic abnormalities in lung cancer. *Science* 1989; 246(4929): 491–494.
34. Petricoin EF, Ardekani AM, Hitt BA et al. Use of proteomic patterns in serum to identify ovarian cancer. *Lancet* 2002; 359(9306): 572–577.
35. Zhang Z, Bast RC Jr, Yu Y et al. Three biomarkers identified from serum proteomic analysis for the detection of early stage ovarian cancer. *Cancer Res* 2004; 64(16): 5882–5890.
36. Bartlett JM. *Ovarian Cancer: Methods and Protocols*, Methods in Molecular Medicine. Totowa, New Jersey: Humana Press 2000.
37. Bayani J, Brenton JD, Macgregor PF et al. Parallel analysis of sporadic primary ovarian carcinomas by spectral karyotyping, comparative genomic hybridization, and expression microarrays. *Cancer Res* 2002; 62(12): 3466–3476.
38. Su AI, Welsh JB, Sapinoso LM et al. Molecular classification of human carcinomas by use of gene expression signatures. *Cancer Res* 2001; 61(20): 7388–7393.
39. Feng H, Ghazizadeh M, Konishi H et al. Expression of MUC1 and MUC2 mucin gene products in human ovarian carcinomas. *Jpn J Clin Oncol* 2002; 32(12): 525–529.
40. Giacona BD, Ruben GC, Iczkowski KA et al. Cell-free DNA in human blood plasma: length measurements in patients with pancreatic cancer and healthy controls. *Pancreas* 1998; 17(1): 89–97.
41. Jahr S, Hentze H, Englisch S et al. DNA fragments in the blood plasma of cancer patients: quantitations and evidence of their origin from apoptotic and necrotic cells. *Cancer Res* 2001; 61(4): 1659–1665.
42. Sorenson GD, Pribish DM, Valone FH et al. Soluble normal and mutated DNA sequences from single-copy genes in human blood. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1994; 3(1): 67–71.
43. Sorenson GD. Detection of mutated KRAS2 sequences as tumor markers in plasma/serum of patients with gastrointestinal cancer. *Clin Cancer Res* 2000; 6(6): 2129–2137.
44. Anker P, Mulcahy H, Chen XQ et al. Detection of circulating tumour DNA in the blood (plasma/serum) of cancer patients. *Cancer Metastasis Rev* 1999; 18(1): 65–73.
45. Bussink AP, Speijer D, Aerts JM et al. Evolution of mammalian chitinase(-like) members of family 18 glycosyl hydrolases. *Genetics* 2007; 177(2): 959–970.
46. Johansen JS, Jensen BV, Roslind A et al. Serum YKL-40, a new prognostic biomarker in cancer patients? *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006; 15(2): 194–202.
47. Yamac D, Ozturk B, Coskun U et al. Serum YKL-40 levels as a prognostic factor in patients with locally advanced breast cancer. *Adv Ther* 2008; 25(8): 801–809.
48. Roslind A, Knoop AS, Jensen MB et al. YKL-40 protein expression is not a prognostic marker in patients with primary breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2008; 112(2): 275–285.
49. Lau SH, Sham JS, Xie D et al. Clusterin plays an important role in hepatocellular carcinoma metastasis. *Oncogene* 2006; 25(8): 1242–1250.
50. Mitsuhashi A, Matsui H, Usui H et al. Serum YKL-40 as a marker for cervical adenocarcinoma. *Ann Oncol* 2009; 20(1): 71–77.
51. Kucur M, Isman FK, Balci C et al. Serum YKL-40 levels and chitotriosidase activity as potential biomarkers in primary prostate cancer and benign prostatic hyperplasia. *Urol Oncol* 2008; 26(1): 47–52.
52. Bamberger ES, Perrett CW. Angiogenesis in epithelial ovarian cancer. *Mol Pathol* 2002; 55(6): 348–359.
53. Ozols RF. Systemic therapy for ovarian cancer: current status and new treatments. *Semin Oncol* 2006; 33 (2 Suppl 6): S3–S11.
54. St Croix B, Rago C, Velculescu V et al. Genes expressed in human tumor endothelium. *Science* 2000; 289(5482): 1197–1202.
55. Seaman S, Stevens J, Yang MY et al. Genes that distinguish physiological and pathological angiogenesis. *Cancer Cell* 2007; 11(6): 539–554.
56. MacFadyen JR, Haworth O, Roberston D et al. Endosialin (TEM1, CD248) is a marker of stromal fibroblasts and

is not selectively expressed on tumour endothelium. FEBS Lett 2005; 579(12): 2569–2575.

57. Conejo-Garcia JR, Benencia F, Courreges MC et al. Tumor-infiltrating dendritic cell precursors recruited by a beta-defensin contribute to vasculogenesis under the influence of Vegf-A. Nat Med 2004; 10(9): 950–958.

58. Conejo-Garcia JR, Buckanovich RJ, Benencia F. Vascular leukocytes contribute to tumor vascularization. Blood 2005; 105(2): 679–681.

59. Lu C, Bonome T, Li Y et al. Gene alterations identified by expression profiling in tumor-associated endothelial cells from invasive ovarian carcinoma. Cancer Res 2007; 67(4): 1757–1768.

60. Buckanovich RJ, Sasaroli D, O'Brien-Jenkins A et al. Tumor vascular proteins as biomarkers in ovarian cancer. J Clin Oncol 2007; 25(7): 852–861.

61. Baichwal VR, Baeuerle PA. Activate NF-kappa B or die? Curr Biol 1997; 7(2): R94–R96.

62. Smith CA, Farrah T, Goodwin RG. The TNF receptor superfamily of cellular and viral proteins: activation, costimulation, and death. Cell 1994; 76(6): 959–962.

63. Anderson DM, Maraskovsky E, Billingsley WL et al. A homologue of the TNF receptor and its ligand enhance T-cell growth and dendritic-cell function. Nature 1997; 390(6656): 175–179.

64. Pan G, O'Rourke K, Chinnaiyan AM et al. The receptor for the cytotoxic ligand TRAIL. Science 1997; 276(5309): 111–113.

**Redakce časopisu Klinická onkologie
vypisuje soutěž**

Finanční podpora publikační aktivity autorů

**Do soutěže se mohou přihlásit autoři, kteří doloží,
že od 1. 12. 2010 do 1. 12. 2011 publikovali v zahraničním
časopise s IF (Impact Factor) práci, ve které citovali článek
z časopisu Klinická onkologie.**

**Za publikované práce se považují i práce přijaté do tisku.
Přihlášky se přijímají na adrese redakce časopisu
do 2. 12. 2011. Redakce ocení tři vybrané práce
částkou 10 000 Kč.**

**Redakce chce tímto způsobem podpořit autory, kteří citují ve svých
publikacích články z časopisu Klinická onkologie, a částečně jim
kompenzovat náklady, které jim mohou při publikování v zahraničních časopisech vznikat.**