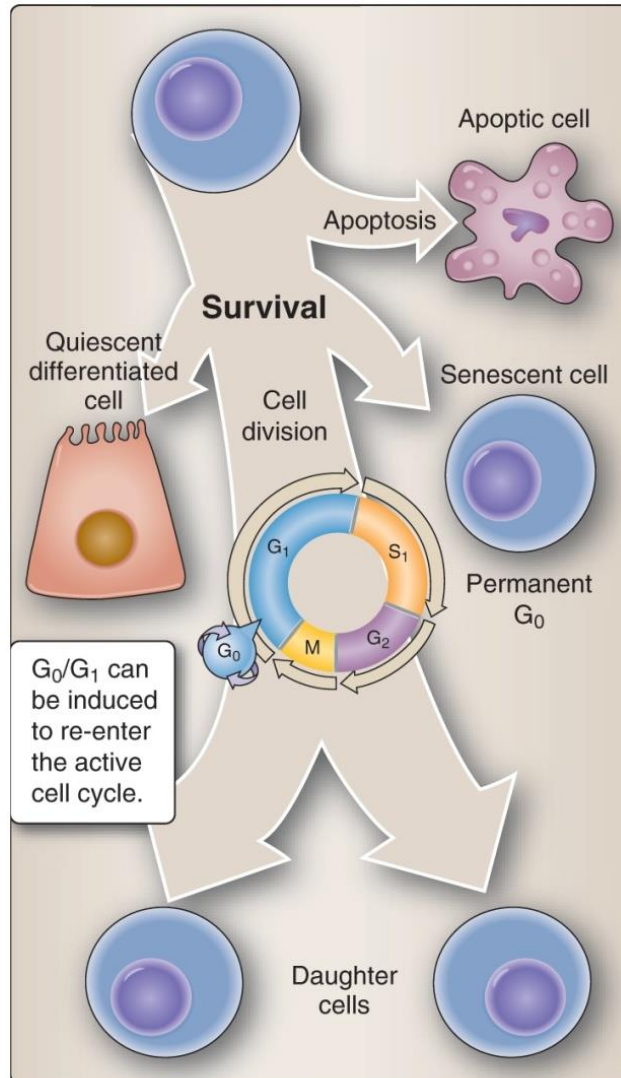


Mechanizmy nowotworzenia

Cechy komórek nowotworowych

Komórki nowotworowe równowaga komórkowa



Mutacje genów:

niekontrolowany i niezależny podział komórek

Przez:

Stymulacja podziałów komórkowych (zwiększona proliferacja)

Lub/i

Hamowanie mechanizmu kontrolnego cyklu komórkowego (niekontrolowana proliferacja)

Lub/i

Niezdolność do apoptozy lub starzenia się komórek (utrata śmierci komórki)

Transformacja nowotworowa

Wieloetapowy proces!

Zwykle musi wystąpić kilka zdarzeń, aby utworzyć guz.

Może to potrwać nawet 30 lat

- Brak równowagi między białkami pronowotworowymi (kodowane przez onkogeny) i przeciwnowotworowymi (geny onkosupresorowe i geny stabilności genomowej)

Przyczyny:

- Przyczyny **genetyczne**: Mutacje genów powodują wzrost proliferacji komórek
- Przyczyny **epigenetyczne**: hipermetylacja (fenokopie mutacji)
- Przyczyny **środowiskowe**: mutageny, ko-induktory

Od jednej komórki przez guz lity do przerzutów aż do śmierci pacjenta

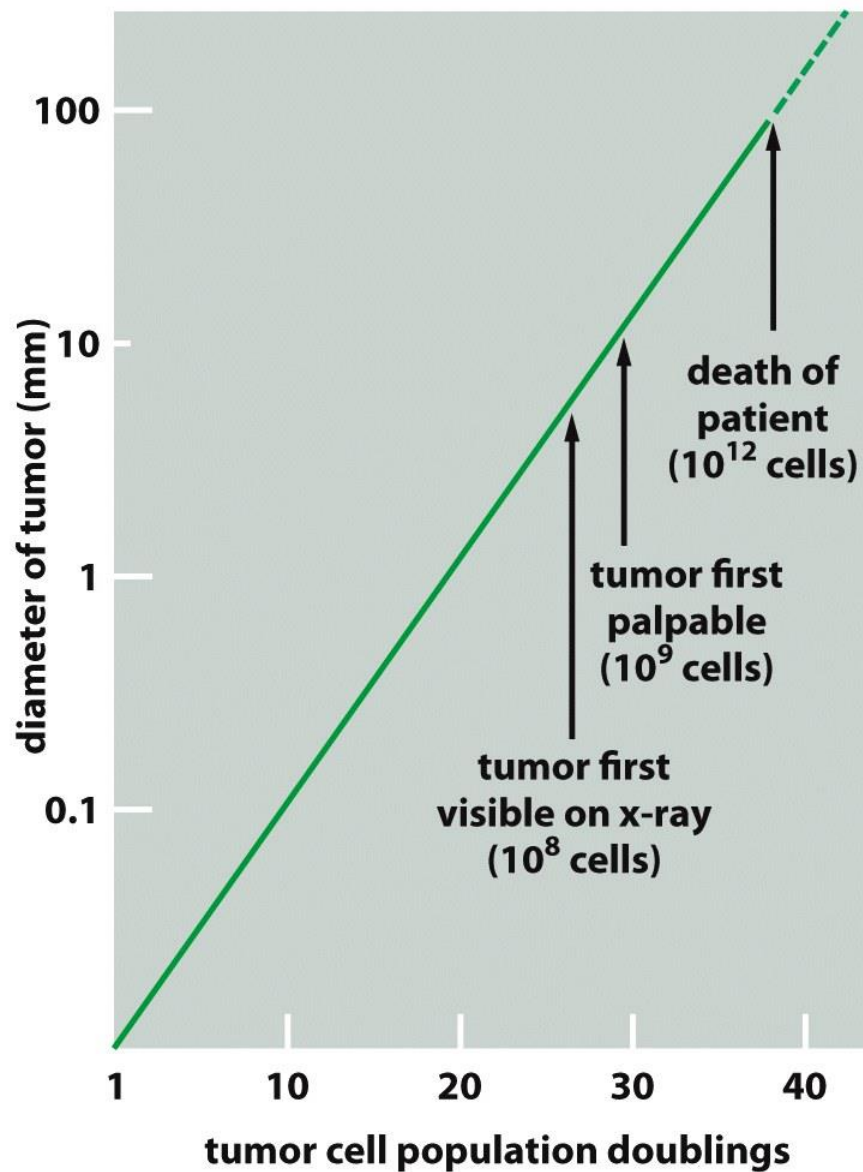
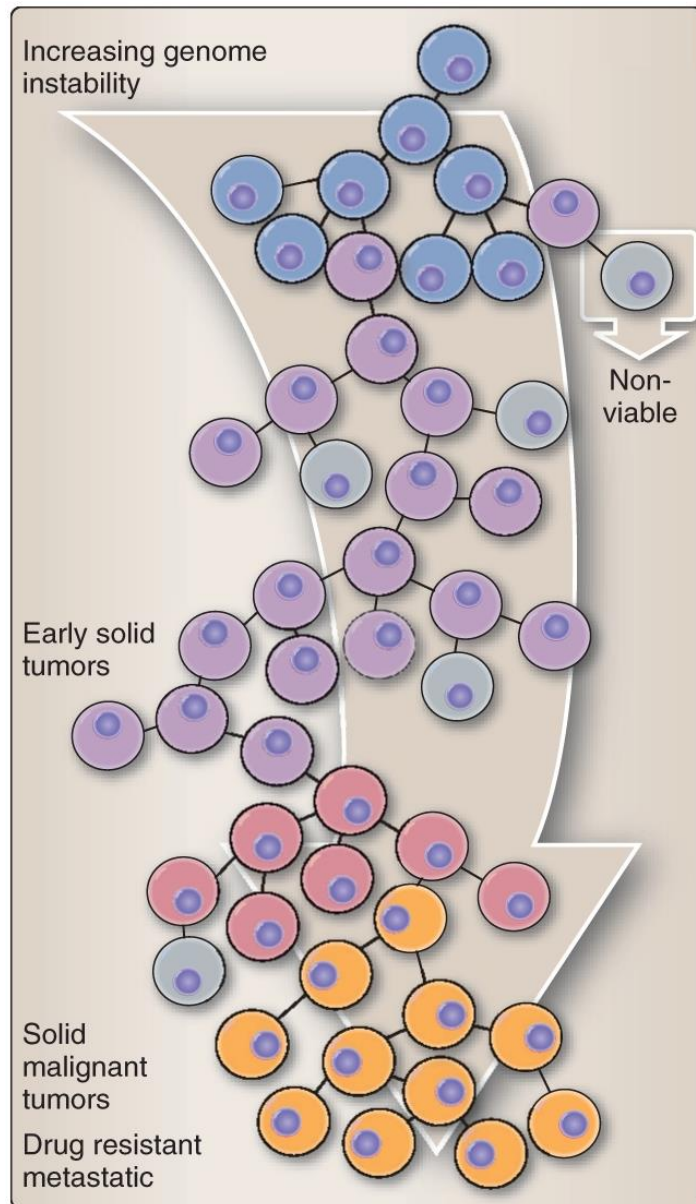
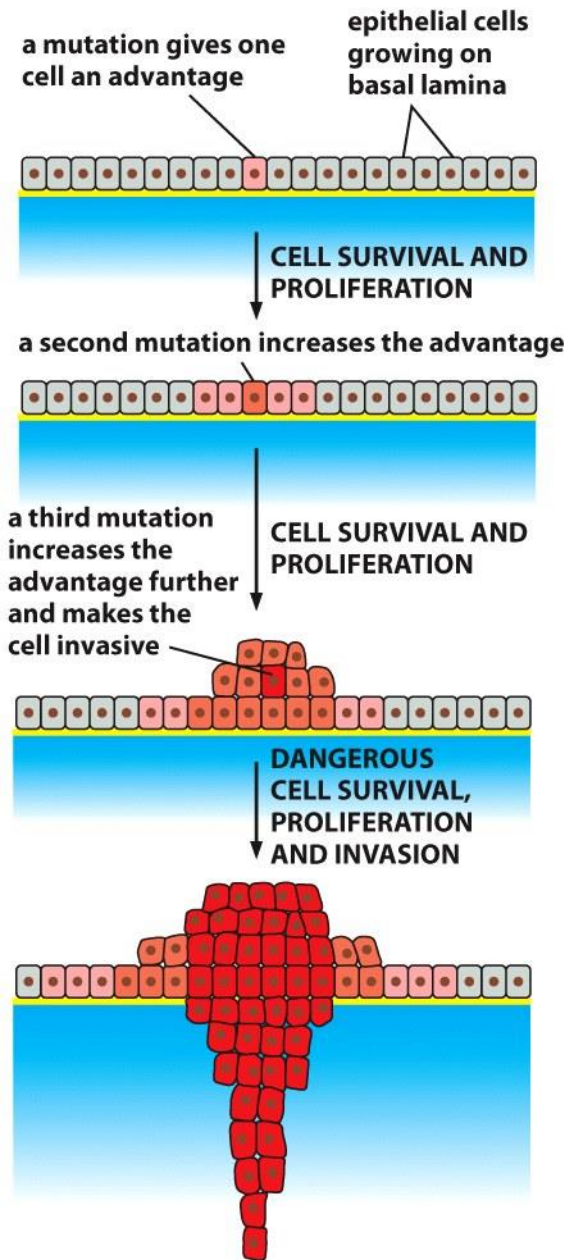


Figure 20-53 *Essential Cell Biology* (© Garland Science 2010)



Stan przednowotworowy

Nowotwór łagodny

Nowotwór złośliwy
in situ

Nowotwór złośliwy
(naciekający)

Nowotwór złośliwy
z przeżutami

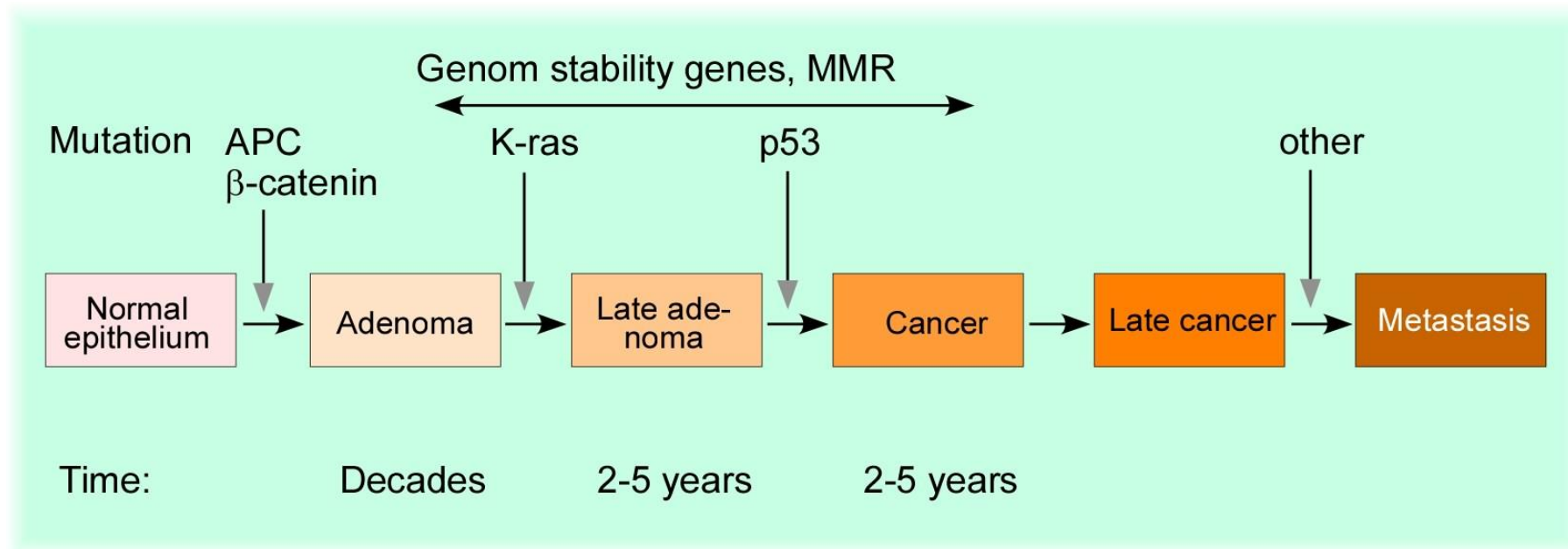
Figure 20-46 *Essential Cell Biology* (© Garland Science 2010)

„Vogelgram“

Eric Fearon & Bert Vogelstein

(Cell. 1990;61(5):759-67)

MULTISTEP THEORY based on colon cancer



Grupy genów biorących udział w onkogenezie

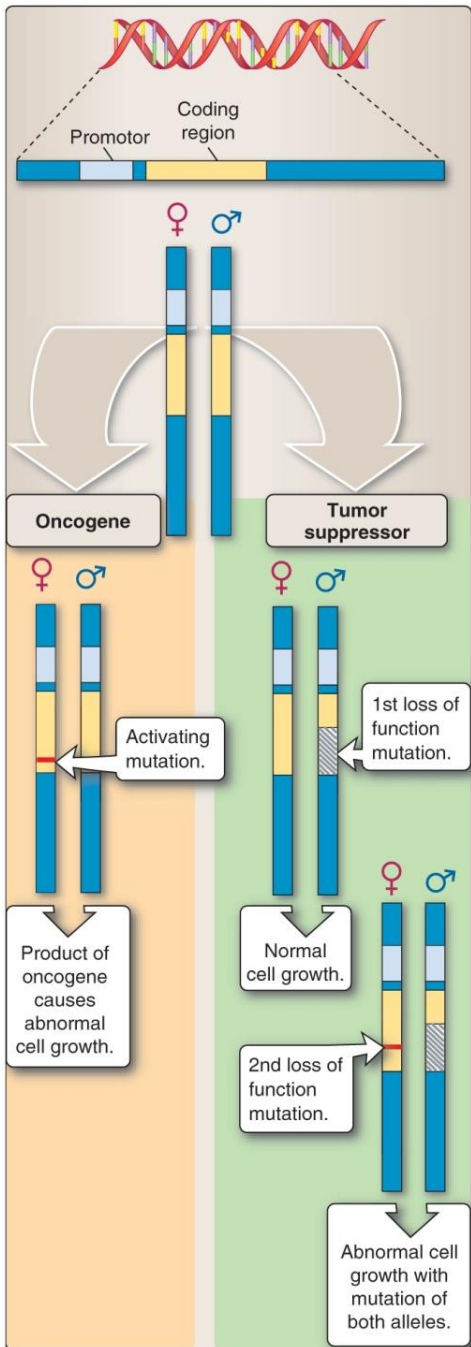
- **STYMULACJA TRANSFORMACJI**
- **Protoonkogeny**
 - **OCHRONNE**
- **Antyonkogeny (supresory nowotworów)**
- **Geny stabilności genomu (naprawa DNA)**

Protoonkogeny

- Normalne (niezmutowane) geny kodujące białka niezbędne do prawidłowego funkcjonowania komórki. Ich funkcja jest zwykle dodatnio skorelowana ze **STYMULACJĄ PODZIAŁÓW KOMÓREK.**

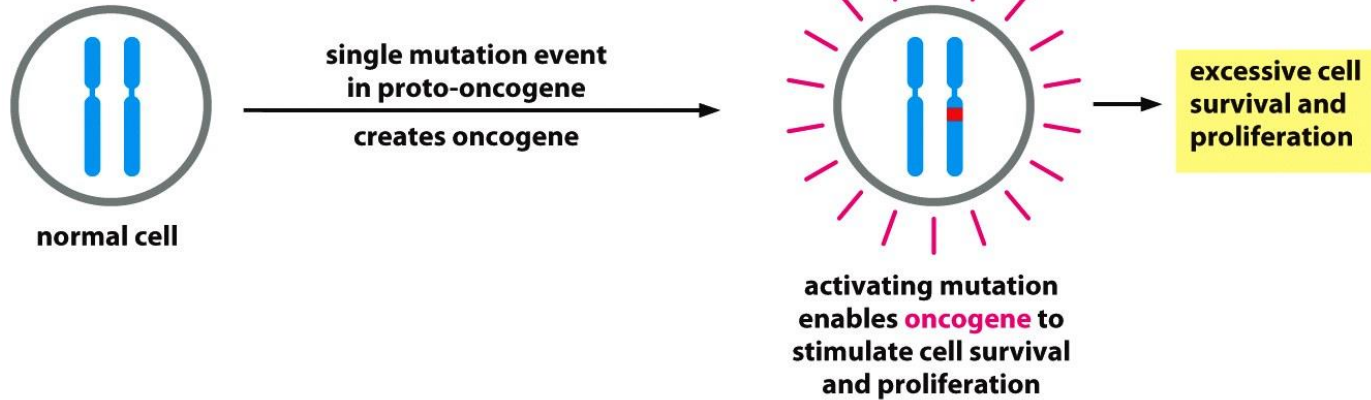
Protooncogenes

- **MUTACJA AKTYWUJĄCA** prowadzi do rozwoju **NOWOTWORU**.
- **Mutacje na różnych poziomach kaskady sygnalizacyjnej**
- **Fenotypowo mutacje mają charakter DOMINUJĄCY (wystarcza w jednym allelu)**



Dominant mutations in oncogenes

(A) dominant mutation (gain of function)



(B) recessive mutation (loss of function)

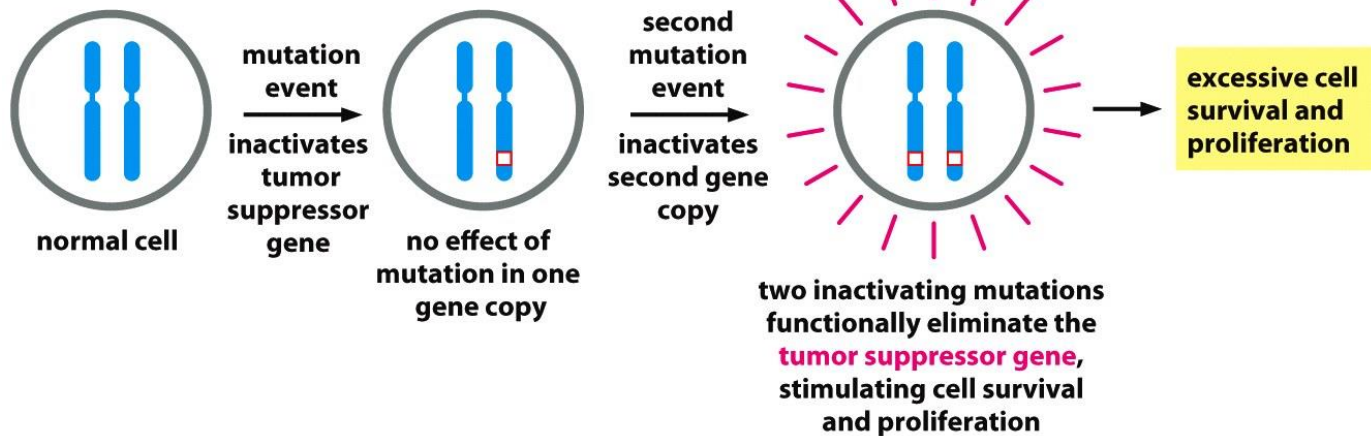


Figure 20-47 *Essential Cell Biology* (© Garland Science 2010)

Protoonkogeny - Rodzaje mutacji

Mutacja punktowa (pojedyncza zasada):

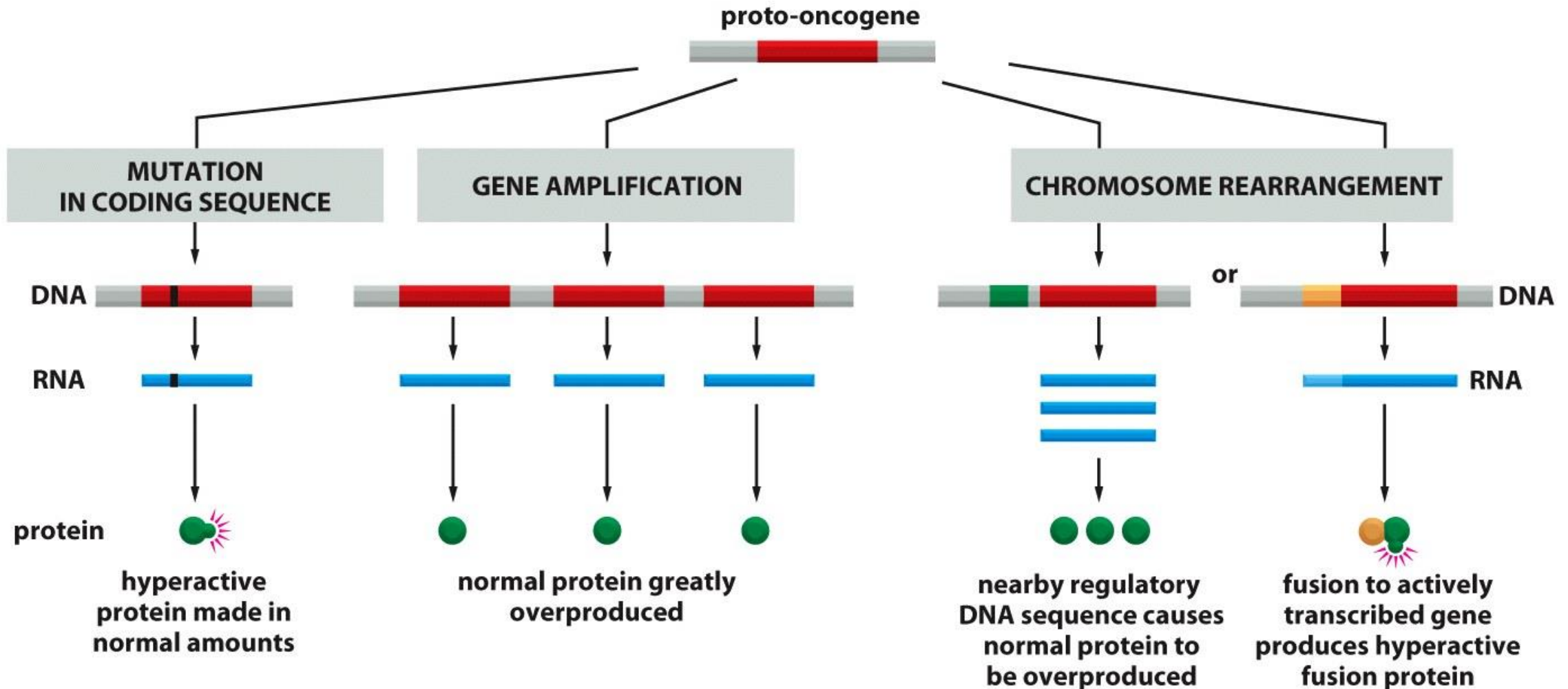
Białko nadaktywne

Amplifikacja genu:

Nadprodukcja białka

Translokacja chromosomalna:

Produkcja hiperaktywnego białka fuzyjnego



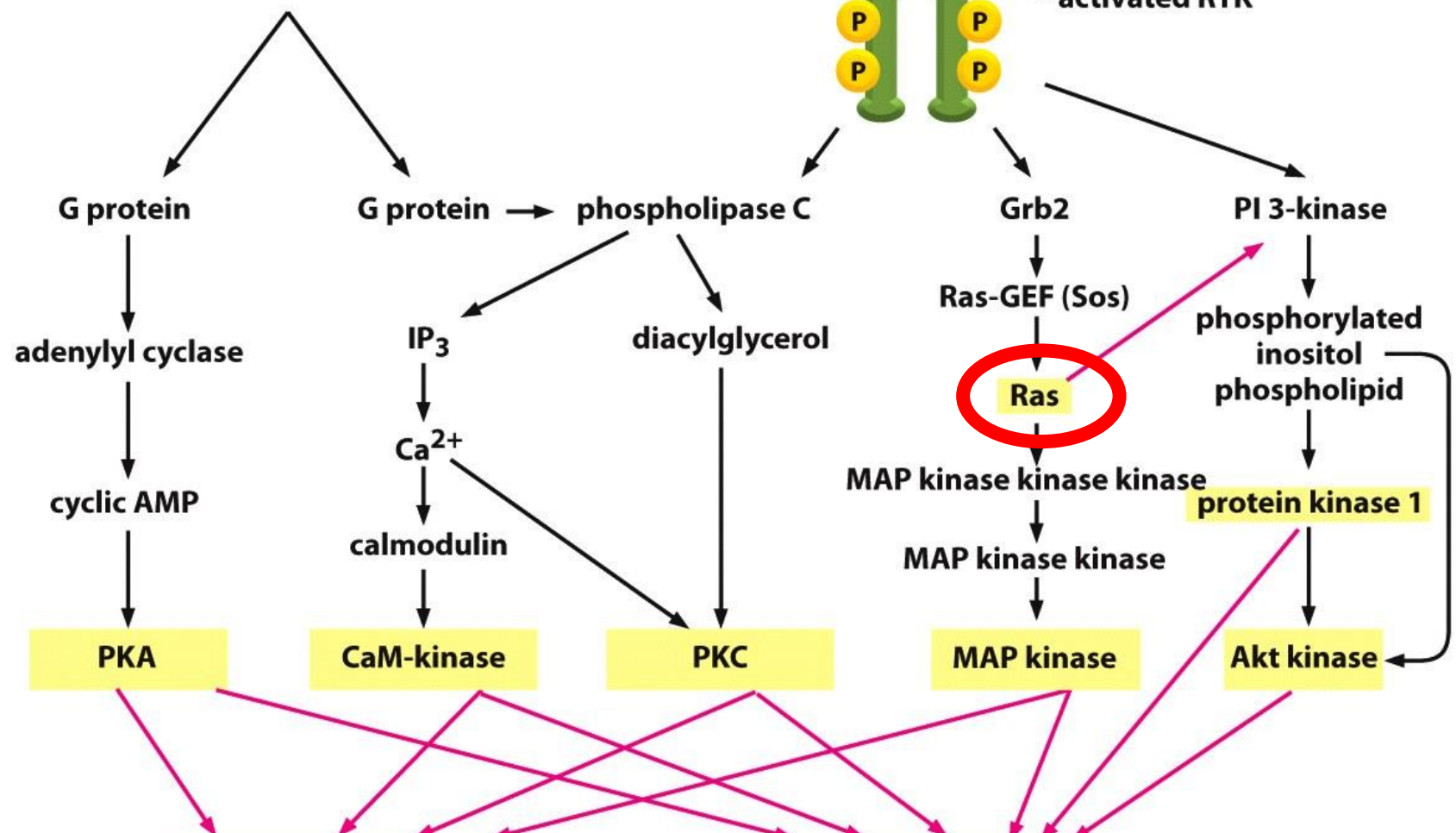
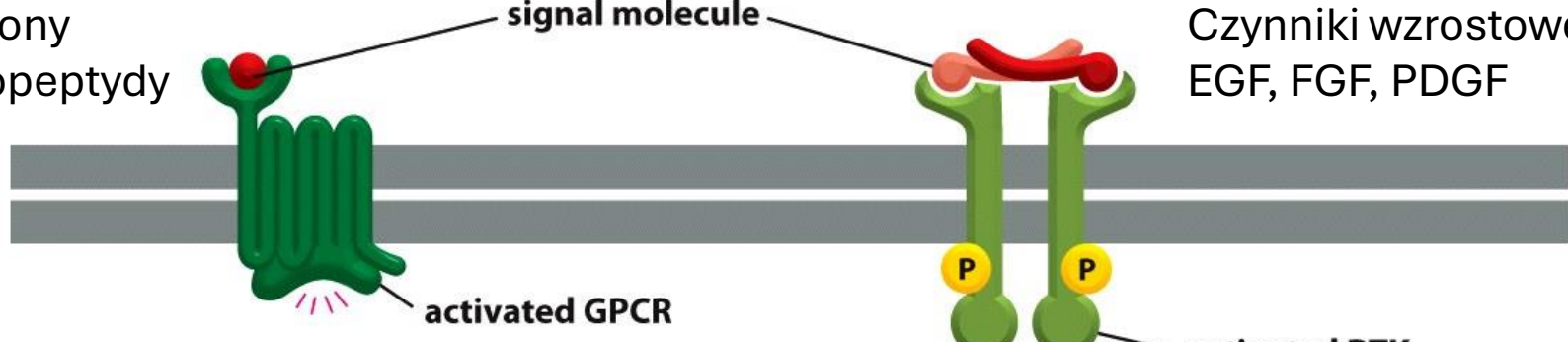
Protoonkogeny

- **Ras (most common)**
- Src
- Myc (c-Myc, N-Myc, L-Myc)
- EGF-R (breast cancer HER2)
- Cyclin D1

Hormony
Neuropeptydy

signal molecule

Czynniki wzrostowe
EGF, FGF, PDGF

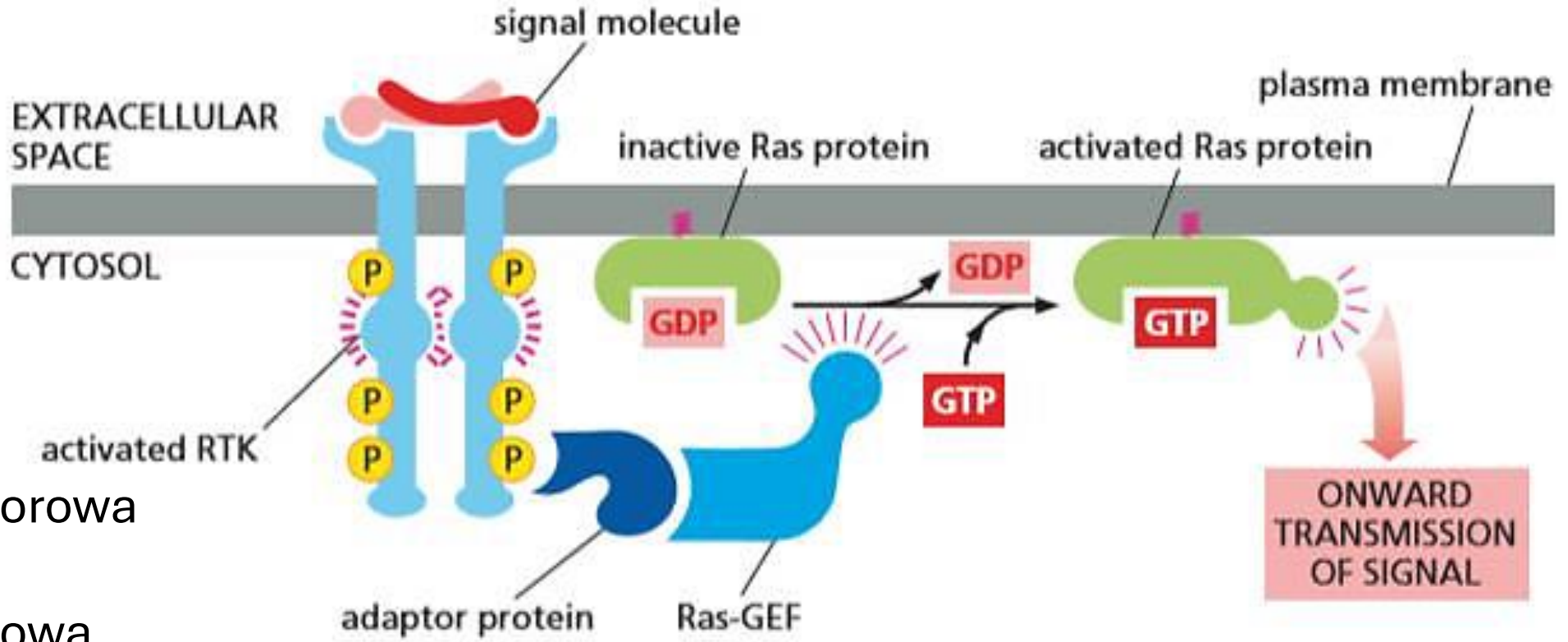


transcription regulators

other effector proteins

Figure 16-42 *Essential Cell Biology*
(© Garland Science 2010)

Czynniki wzrostowe
EGF, FGF, PDGF



Receptorowa
kinaza
tyrozynowa

EGF
FGF
PDGF

MAPKKK/MAPKK/MAPK

Receptor
o aktywności
Kinazy
tyrozynowej

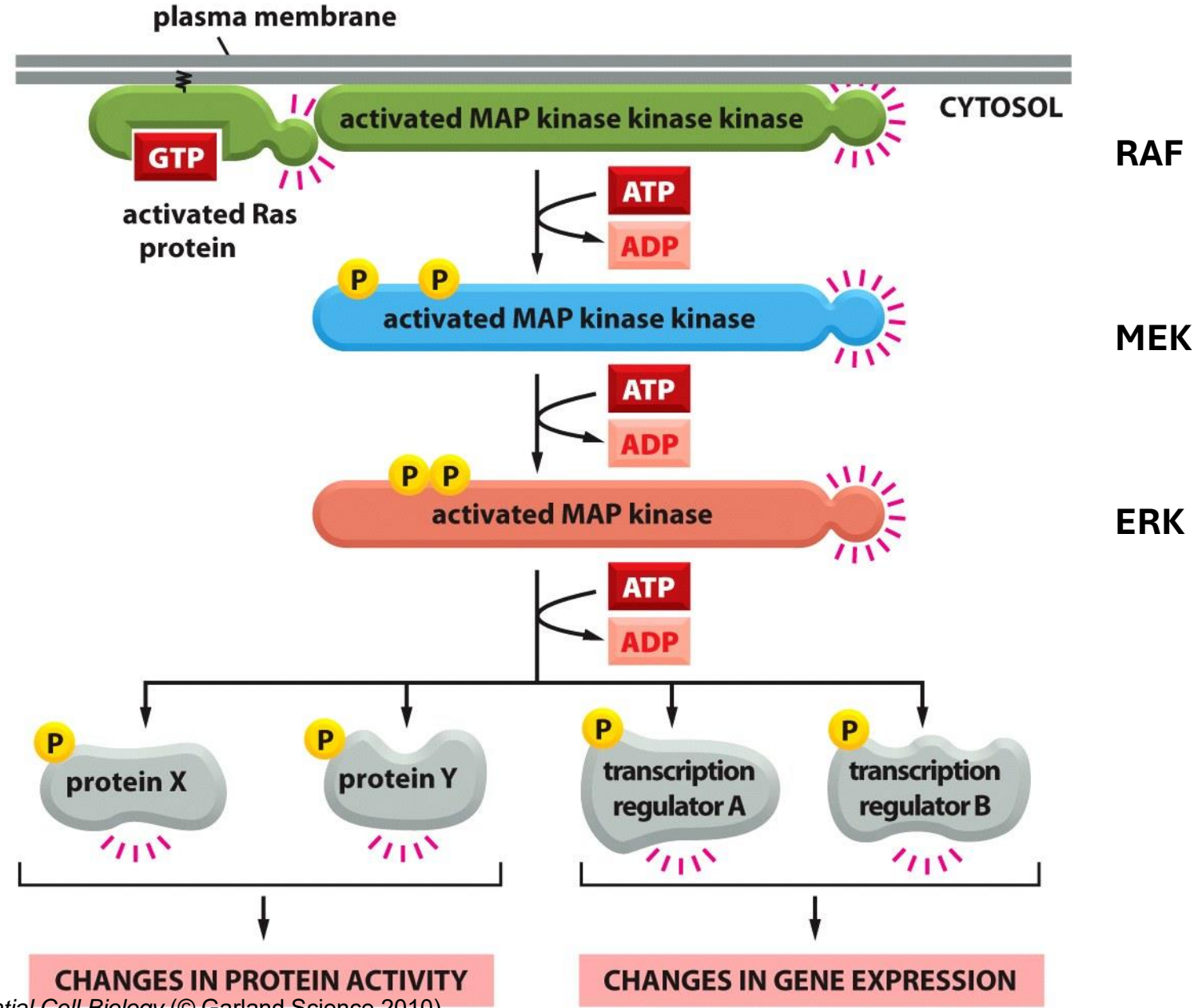
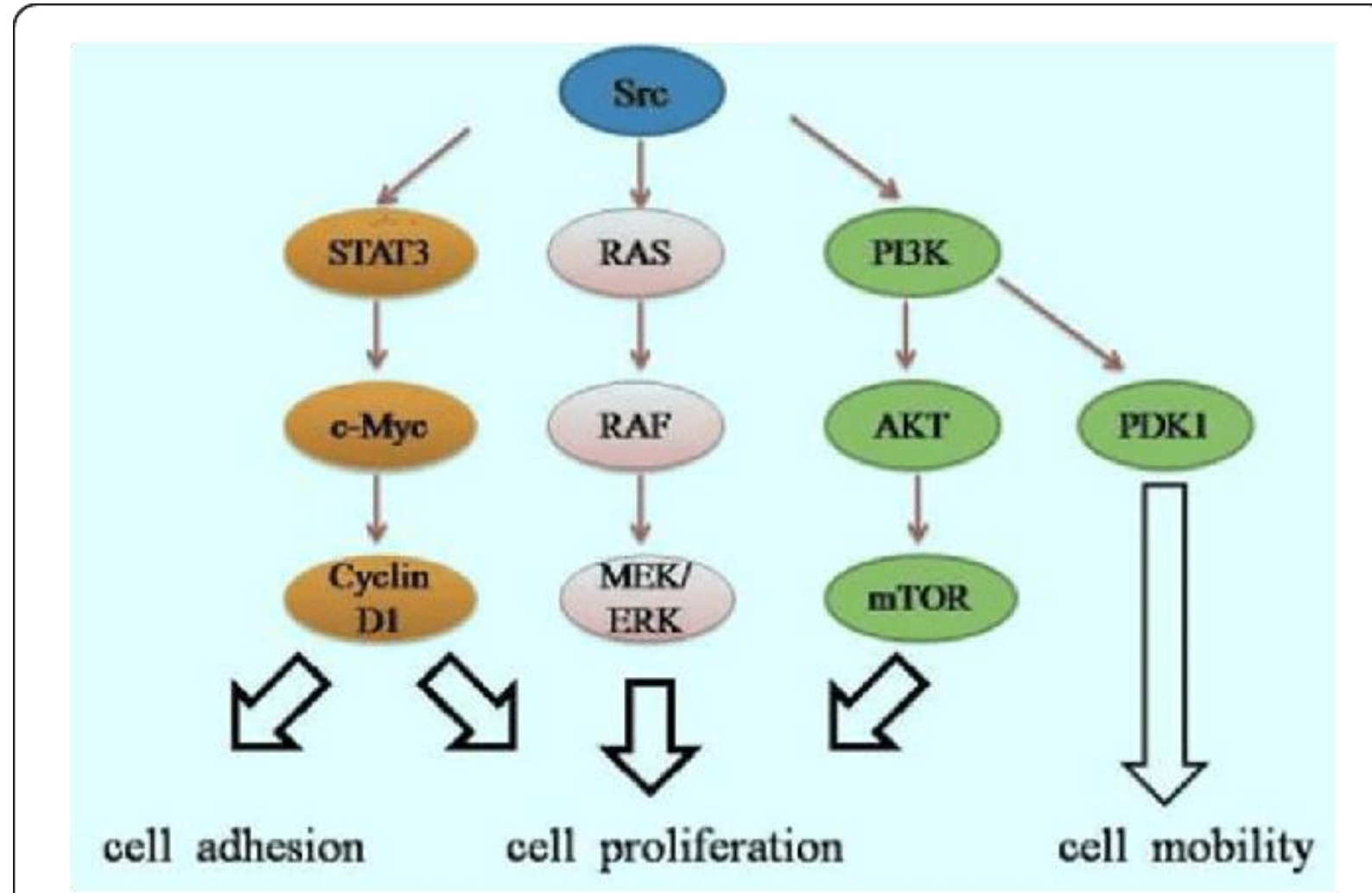


Figure 16-32 *Essential Cell Biology* (© Garland Science 2010)

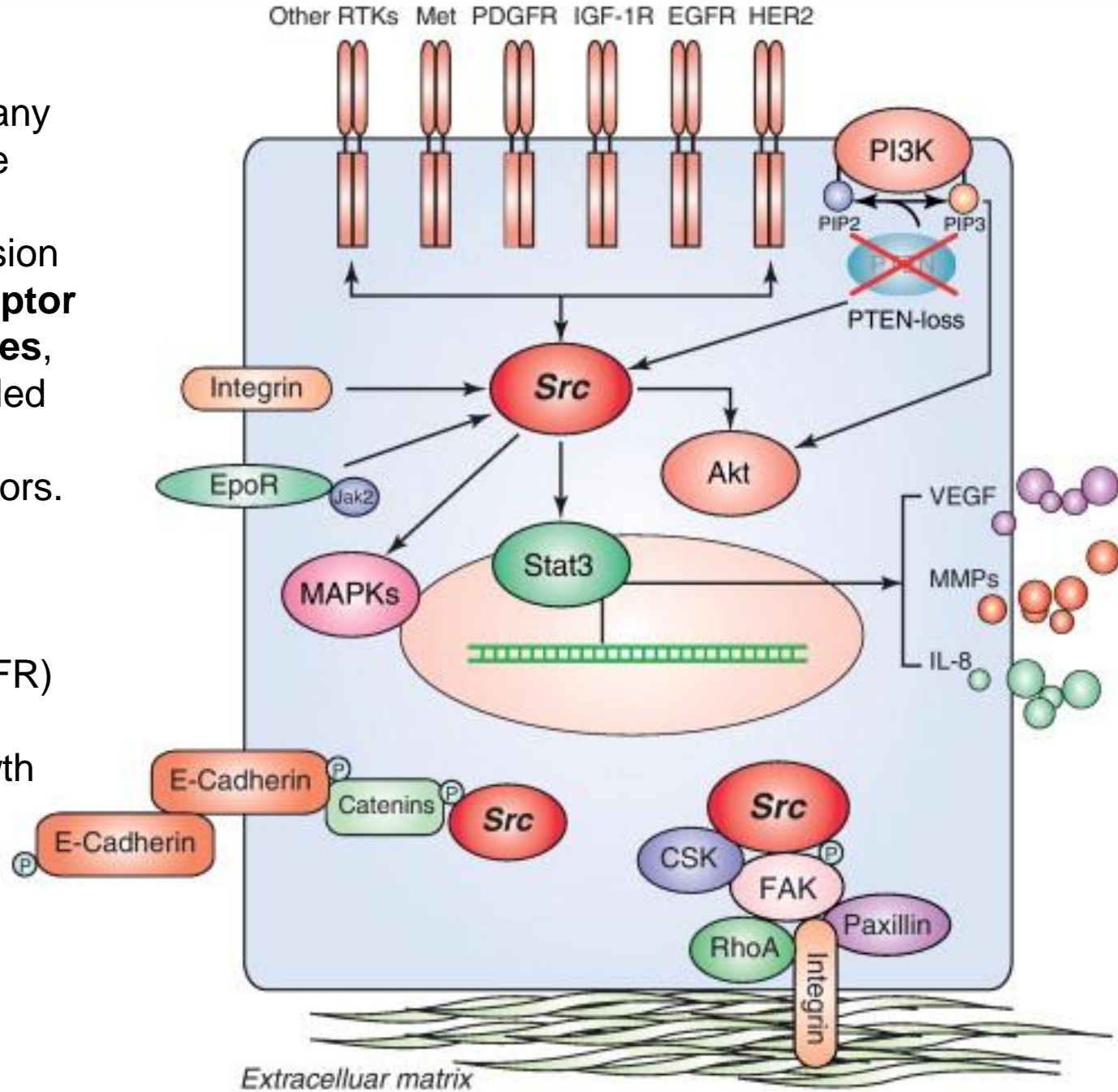
Proto-onkogen SRC

Nie-receptorowa kinaza tyrozynowa SRC



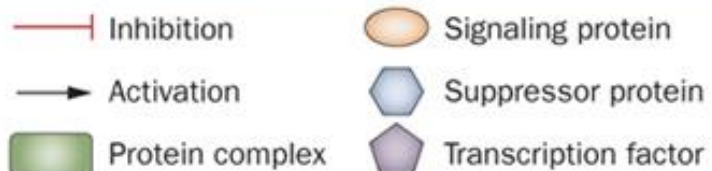
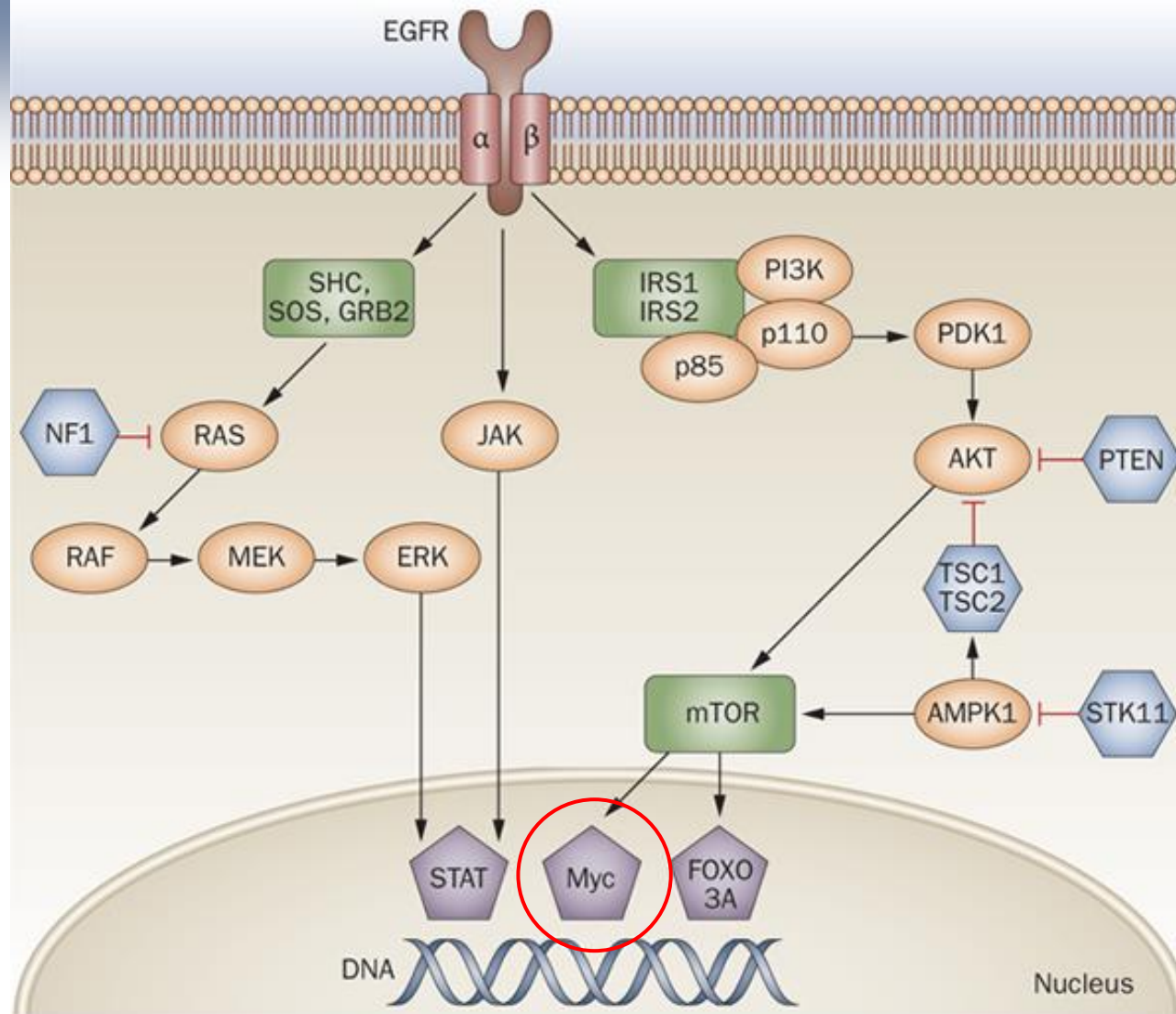
c-Src can be activated by many transmembrane proteins that includes: adhesion receptors, **receptor tyrosine kinases**, G-protein coupled receptors and cytokine receptors.

platelet derived growth factor receptor (PDGFR) pathway and epidermal growth factor receptor (EGFR).



C-MYC

- c-Myc jest bardzo silnym protoonkogenem
- Bierze udział w tworzeniu wielu typów nowotworów
- c-Myc jest czynnikiem transkrypcyjnym
- c-Myc jest aktywowany przez wiele bodźców mitogennych w różnych szlakach, tj. Wnt, Shh i EGF (poprzez MAPK/ERK)
- Hamuje ekspresję p21, Bcl-2



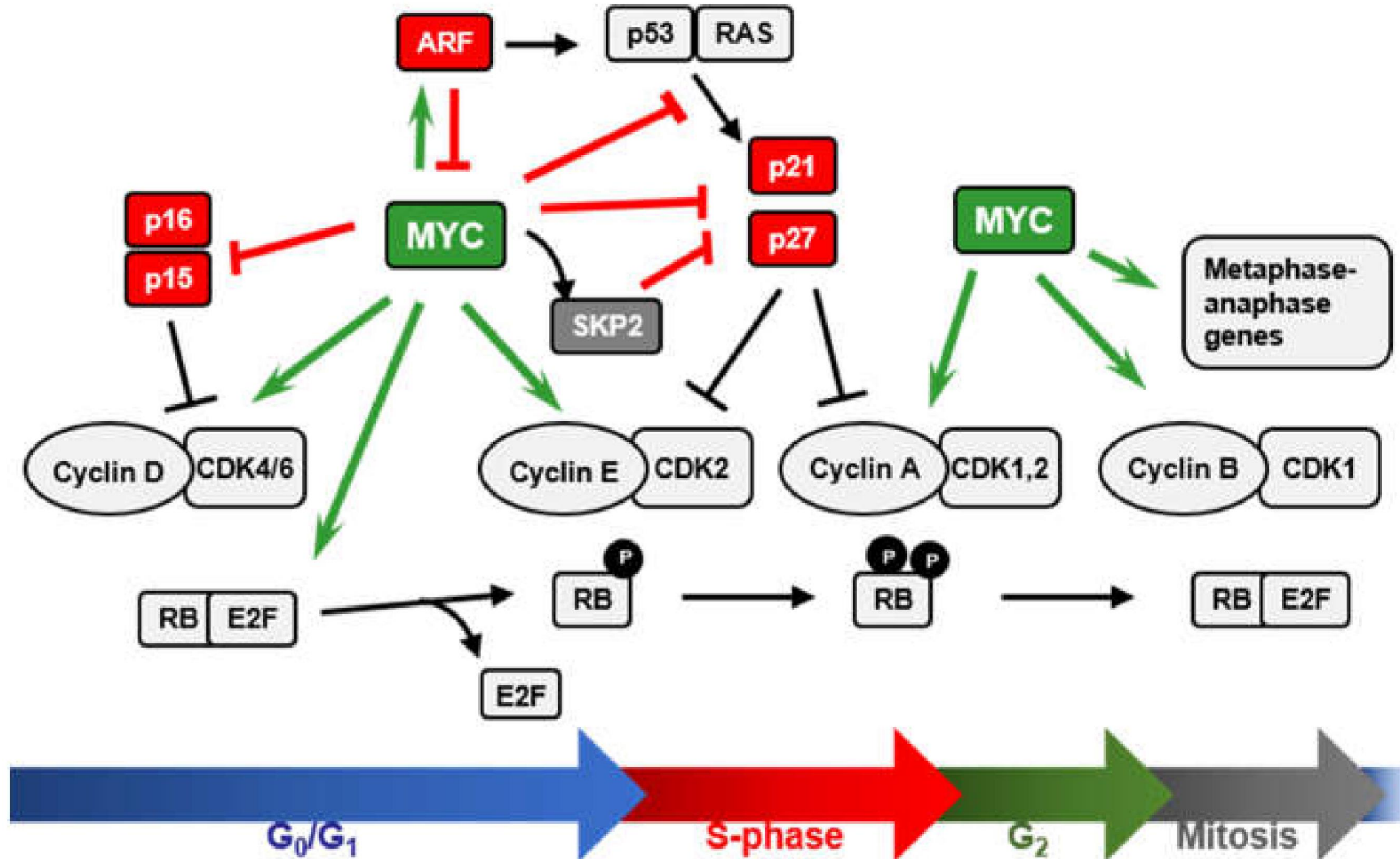
Harris, T. J. R. & McCormick, F. (2010) The molecular pathology of cancer
Nat. Rev. Clin. Oncol. doi:10.1038/nrclinonc.2010.41

REVIEWS

CLINICAL ONCOLOGY

C-MYC

Czynnik transkrypcyjny

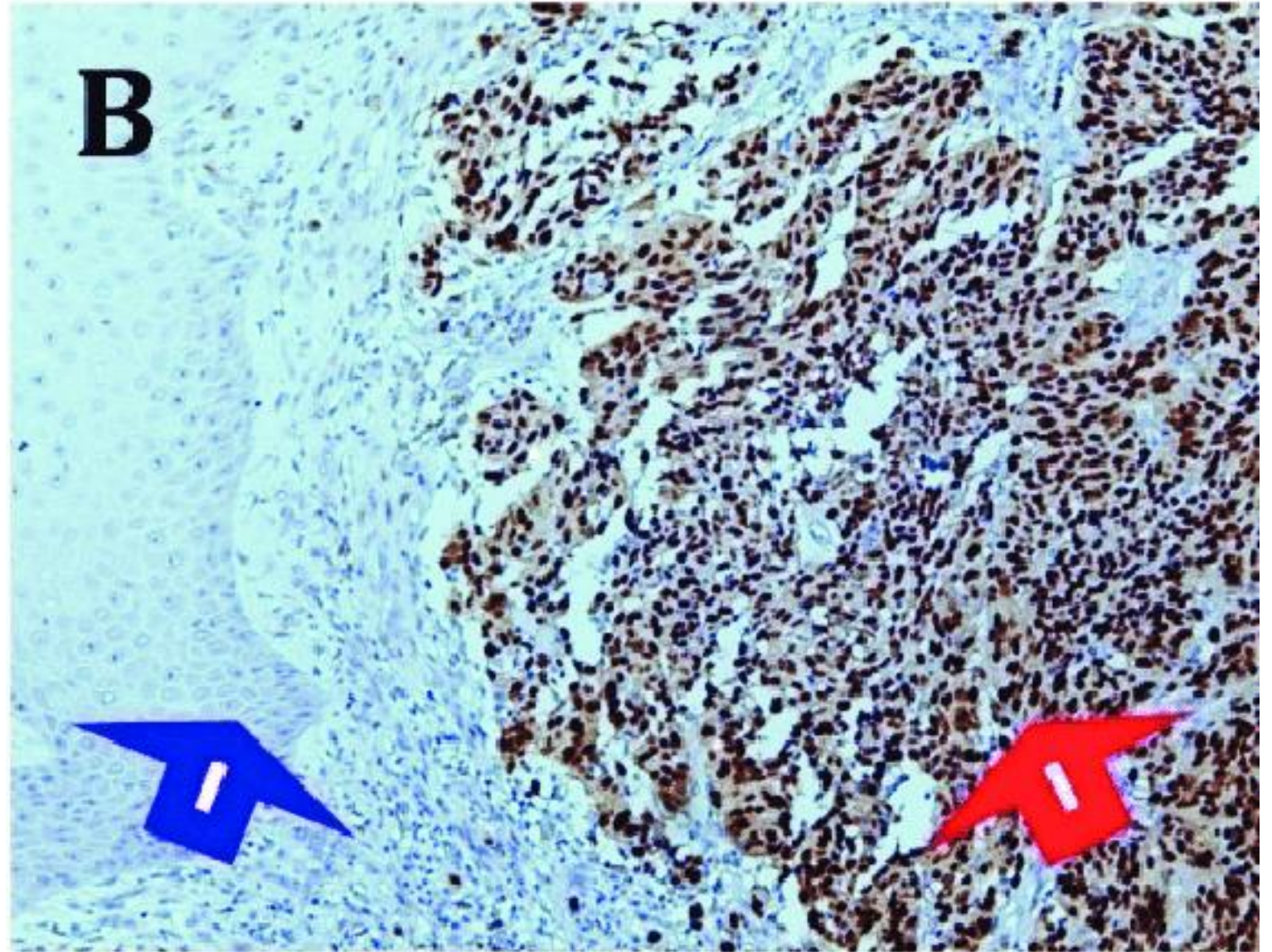


Cyklina D1

Uczestniczy w fazie G1/S cyklu kom.
Tworzy kompleks z CDK4/6

Często nadekspresja w raku piersi i w niektórych chłoniakach

Cyklina D1



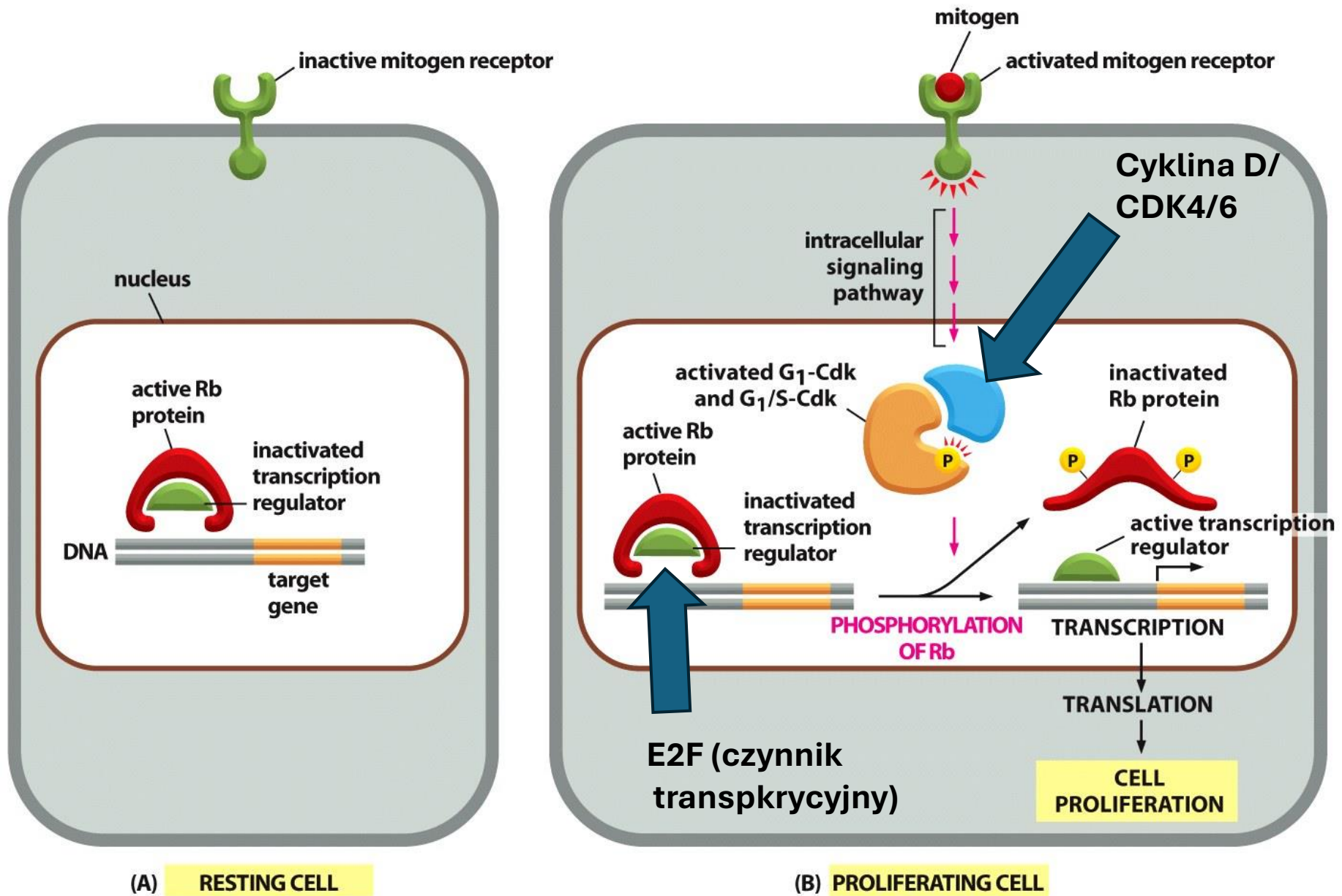


Figure 18-43 *Essential Cell Biology* (© Garland Science 2010)

Translokacja chromosomalna: Produkcja hiperaktywnego białka fuzyjnego

Chromosom Philadelphia

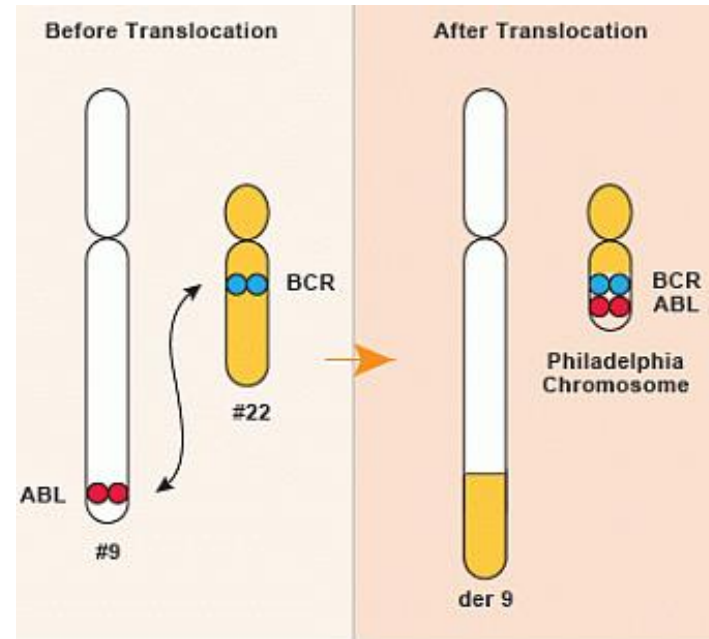
- T(9;22) –gene c-Abl from 9 to 22 under control of Bcr.
- Bcr/Abl kinase
- Przewlekła białaczka szpikowa
-

U bliźniąt jednojajowych nie występuje (uważa się, że jest nabyta)
Nagły wzrost po atakach atomowych w Japonii

Chromosom Philadelphia

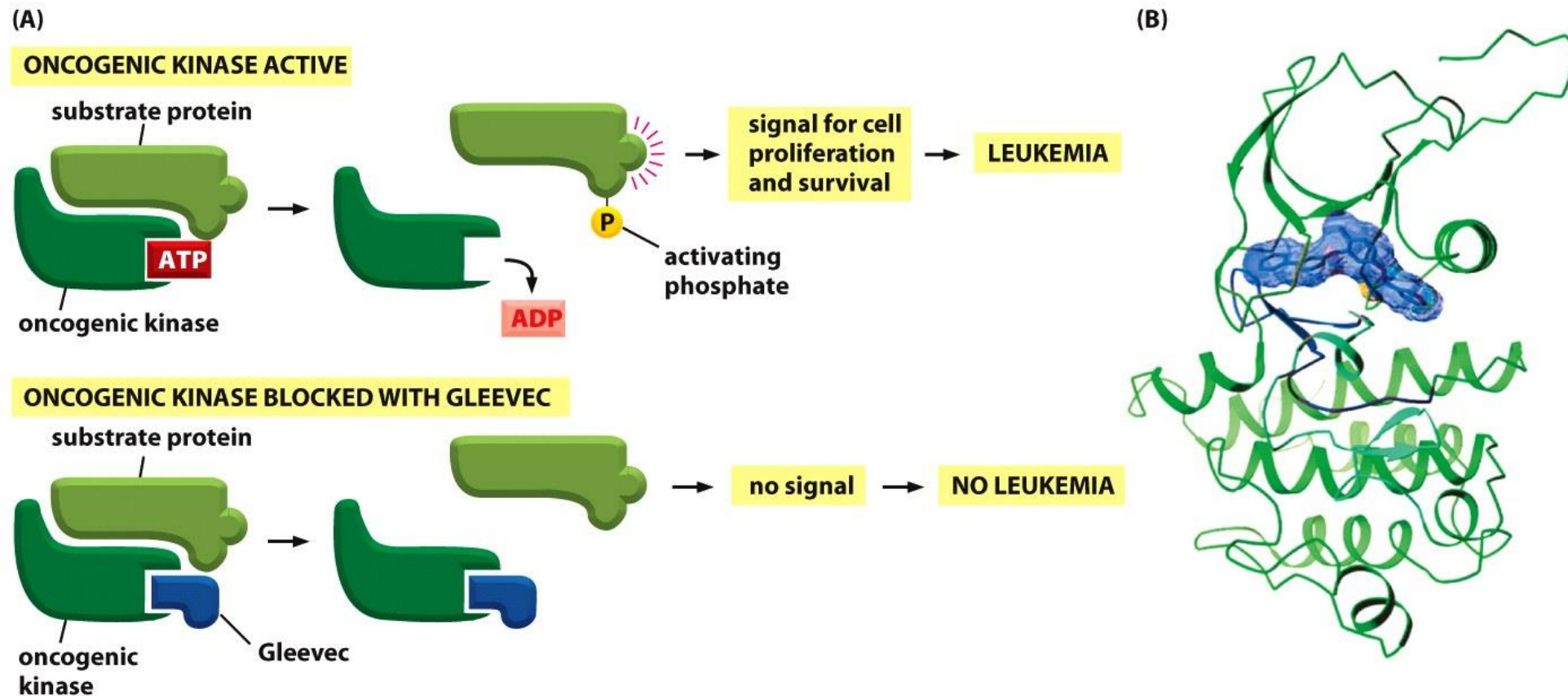
- aberracja chromosomowa
- przewlekła białaczka
(szpikowa)

- Translokacja genu ABL z chromosomu 9 do części genu BCR na chromosomie 22.
- Gen fuzyjny BCR-ABL - białko fuzyjne – onkogen – brak regulacji podziału komórek
- Produkt hamowany przez Imatynib/Glivec – pierwszy inhibitor kinaz tyrozynowych

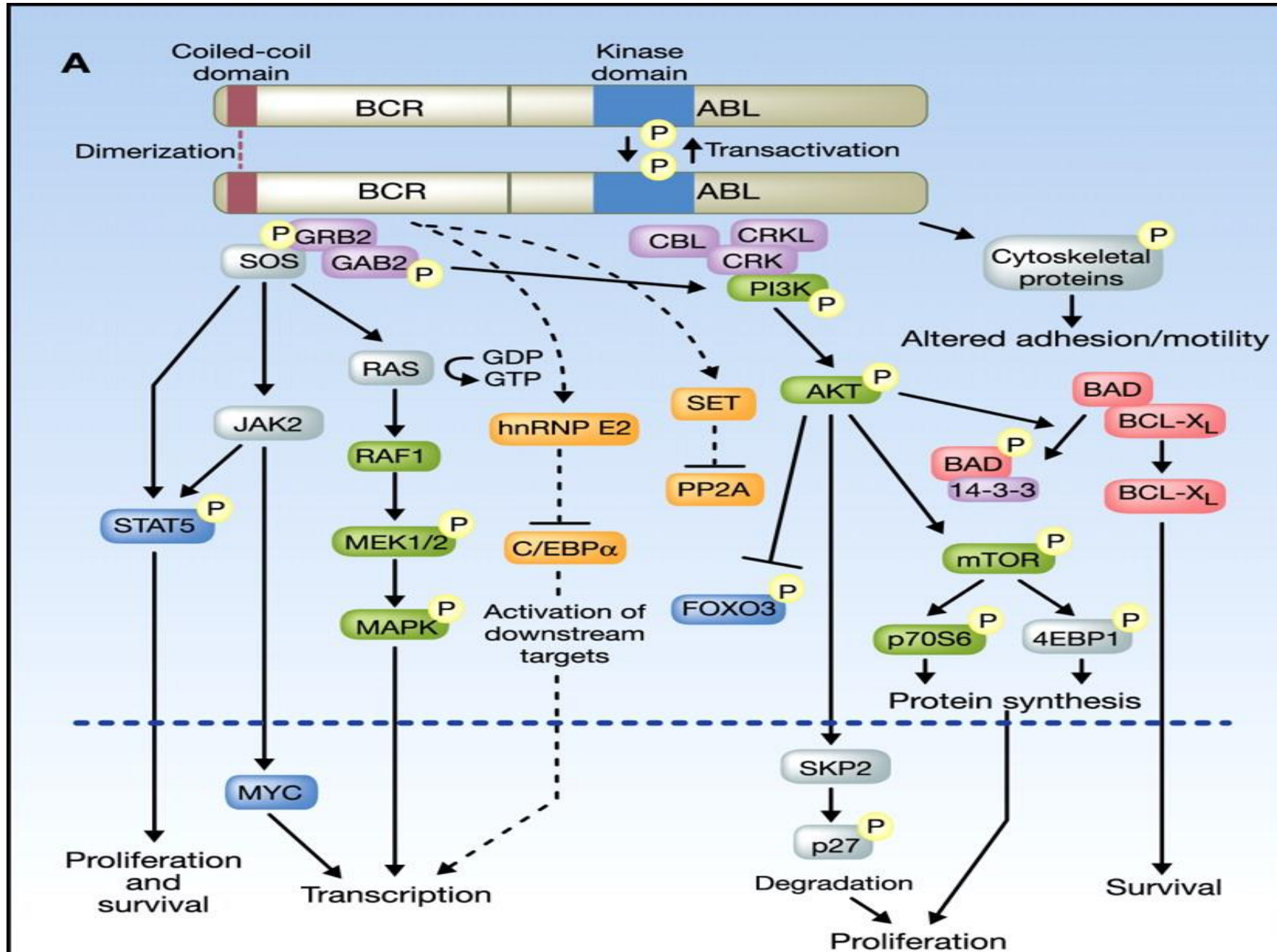


następuje połączenie genu BCR (breakpoint cluster region – jego produktem jest kinaza serynowo-treoninowa) z genem Abl (gen mysiej białaczki Abelsona, – jego produktem jest kinaza tyrozynowa)

Imatynib – pierwszy doustny drobnocząsteczkowy inhibitor kinazy BCR/ABL



Chromosom Philadelphia



Antyonkogeny

Supresory nowotworów

- Białka kodowane przez te geny **hamują cykl komórkowy**, a w konsekwencji spowalniają tempo podziałów komórkowych.
-
- Rozwój nowotworu jest związany z utratą funkcji tych genów (np. mutacjami inaktywującymi).
- W tym przypadku obie kopie genu muszą zostać zmienione.
- Zjawisko haploinsuficencji (gdy jest jeden działający allel) (często nie wystarcza do prawidłowego fenotypu XO)

Antyonkogeny - Supresory nowotworów

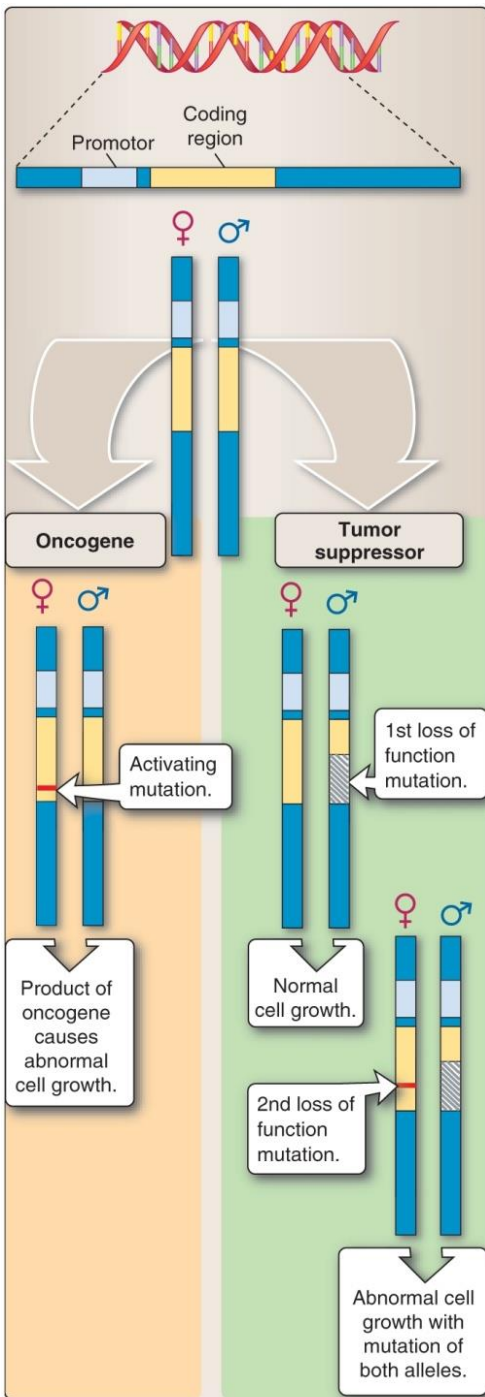
Transformacja i progresja guza zależy od inaktywacji genu

Mutacje są recesywne

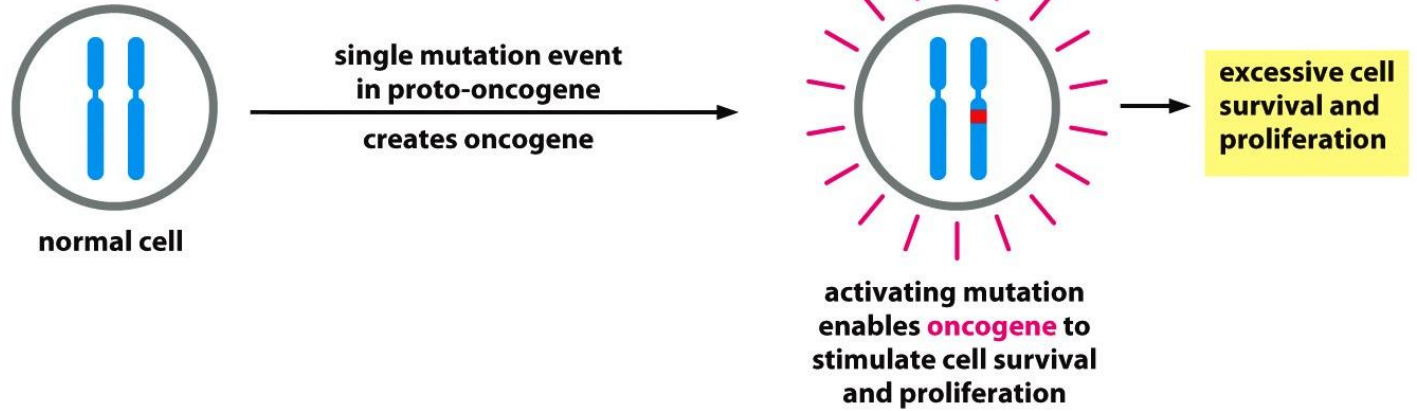
Dwie kopie muszą być dezaktywowane

Jedna w przypadku haploinsuficencji

Teoria Dwóch Uderzeń Knudsona



(A) dominant mutation (gain of function)



(B) recessive mutation (loss of function)

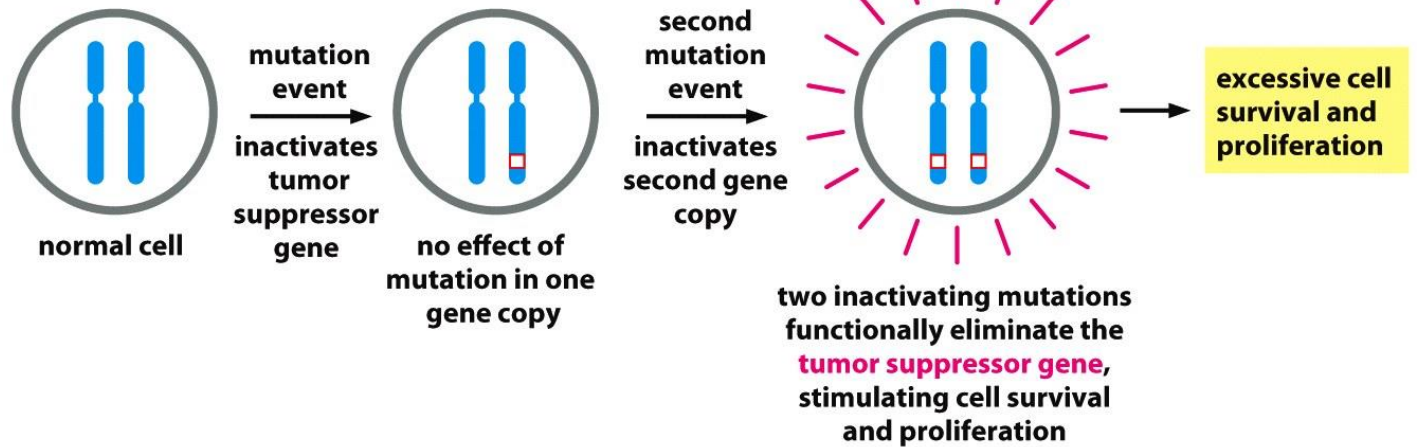
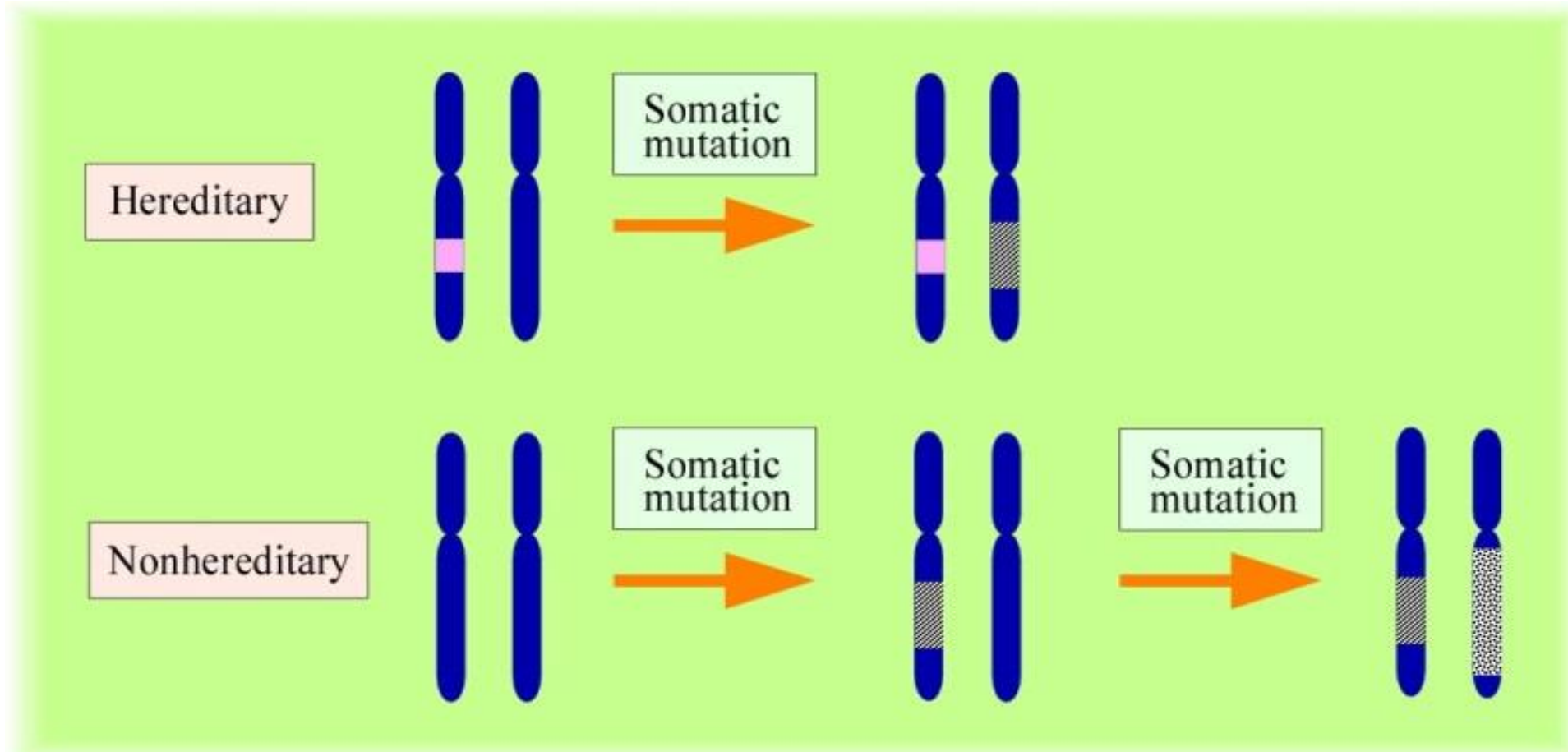


Figure 20-47 *Essential Cell Biology* (© Garland Science 2010)

Teoria Dwóch Uderzeń.

Alfred Knudson PNAS, 1971

- Na bazie siatkówczaaka rodzinnego Jedna mutacja jest dziedziczona, druga nabyta



Utrata heterozygotyczności (LOH)

- Jeśli jeden z alleli genu supresorowego nowotworu nie jest funkcjonalny (np. zmutowany allel jest dziedziczony po jednym z rodziców), drugi allel jest wystarczający do wykonywania funkcji genu.
- W przypadku transformacji nowotworowej wystarczy nabyć mutację tylko w jednym pozostałym, zdrowym genie (WT) (model dwóch uderzeń Alfreda Knudsona)
- Zwykle pierwsza mutacja jest mutacją punktową (jako dziedziczona lub linia zarodkowa), gdy druga jest mutacją chromosomalną (taką jak delecja fragmentu chromosomu). Prowadzi to do utraty całego allelu genu, stąd komórka ma tylko jedną (zmutowaną) kopię genu. Komórka nie jest już heterozygotą pod względem tego jednego genu

Inne mechanizmy utraty funkcji genu (fenokopie mutacji)

- Epigenetyczne, np.: metylacja promotora genu wyłącza funkcję genu. Jeśli allel WT jest metylowany, tylko zmutowany allel wytwarza zmienione białko
- p16 – w ponad 40% przypadków hipermetylacja w raku żołądka
- Potranslacyjna modyfikacja białka kodowanego przez zdrowy allel (WT)
 - Np. poprzez dezaktywację fosforylacji. "Cross-talk" między szlakami sygnałowymi
 -

Antyonkogeny

Ich produkty hamują postęp cyklu komórkowego poprzez to zmniejszanie proliferacji.

p53

Rb (białko siatkówcza)

p16

NF1, NF2

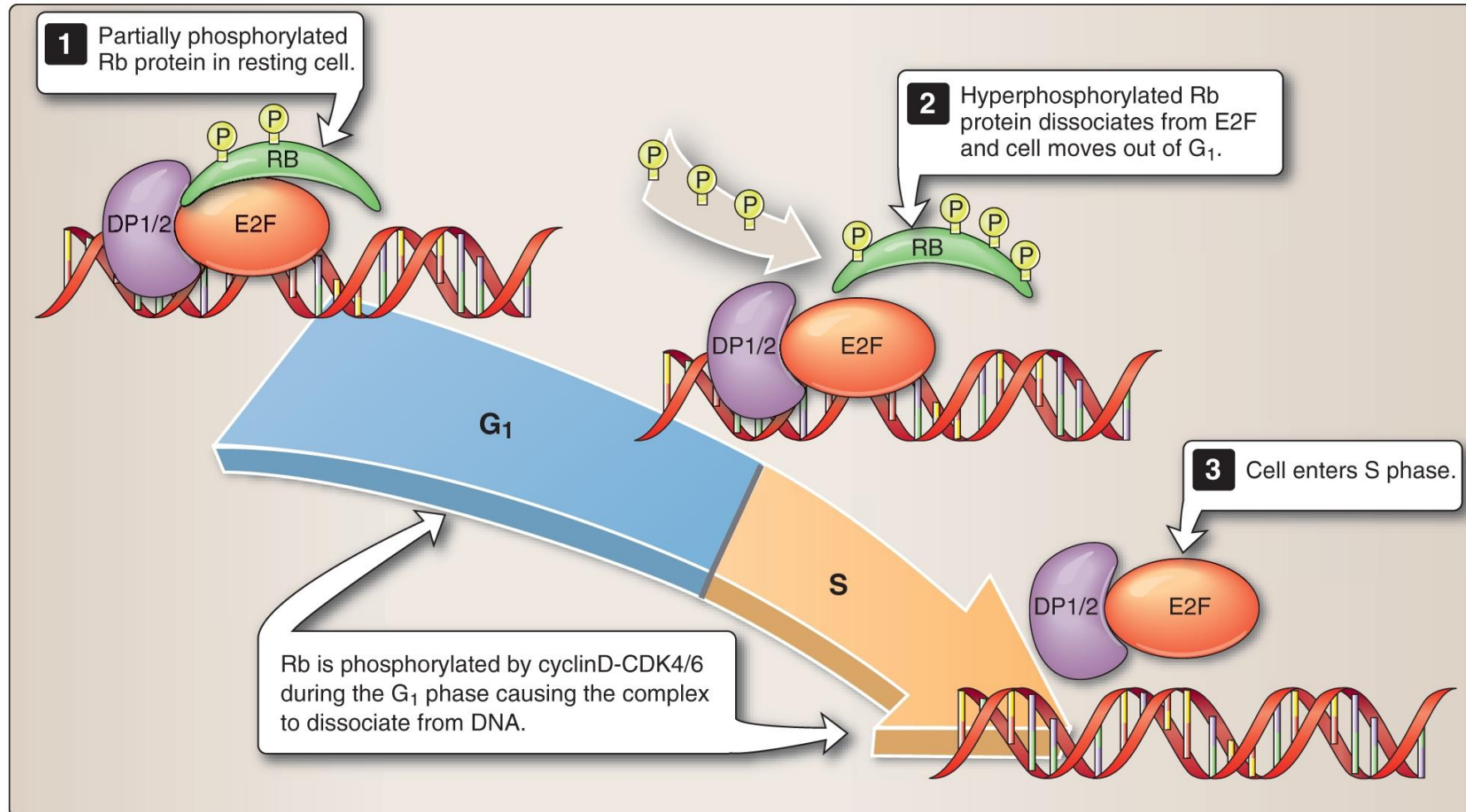
APC

PTEN

Antyonkogeny

RB

pRB kontroluje (hamuje) wejście w cykl komórkowy do momentu, w którym ulega fosforylacji przez kompleks CyclinaD/CDK4/6



Hereditary Familial Cancer syndromes

Rb

Siatkówczak rodzinny

(Retinoblastoma)

Antyonkogeny

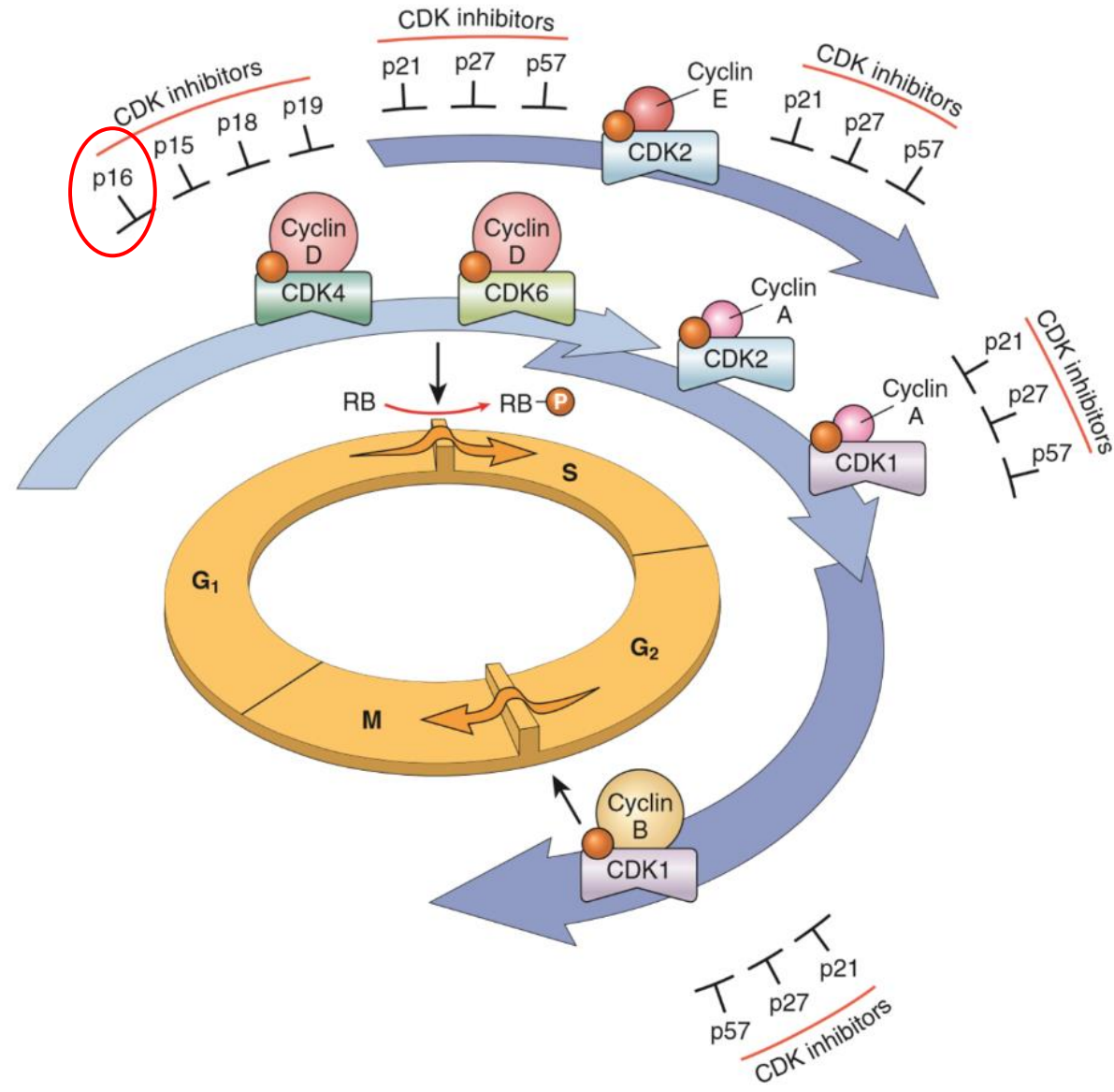
p16

p16 jest inhibitorem kinaz zależnych od cykliny, takich jak CDK4 i CDK6.

Te ostatnie kinazy fosforylują białko siatkówcza (pRB), co ostatecznie powoduje progresję z fazy G1 do fazy S.

Gen ten jest hipermetylowany w niektórych przypadkach raka żołądka (fenokopia mutacji)

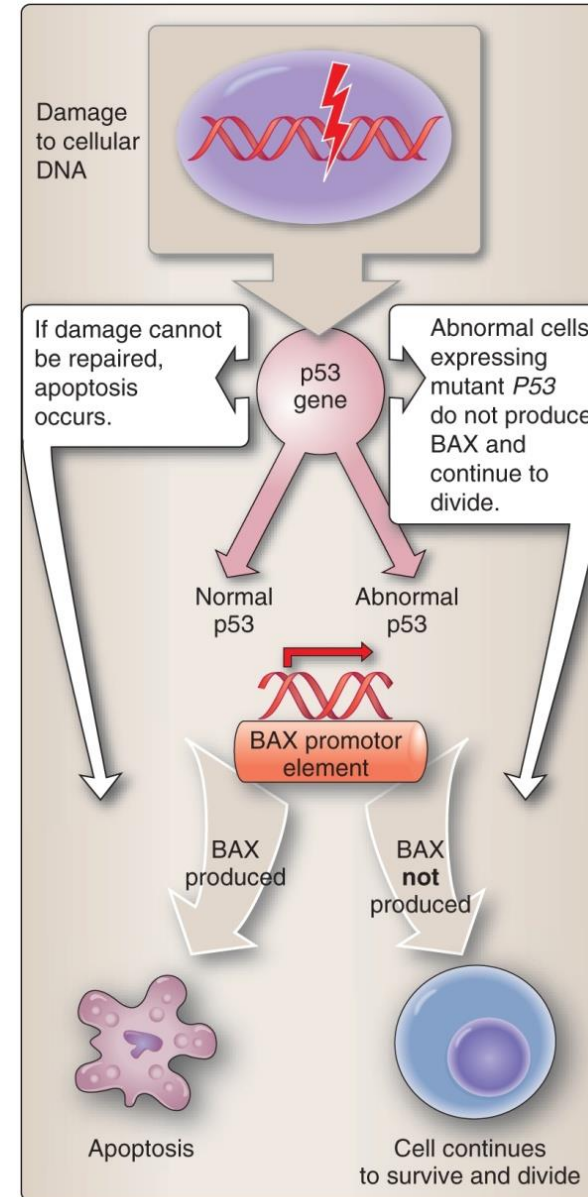
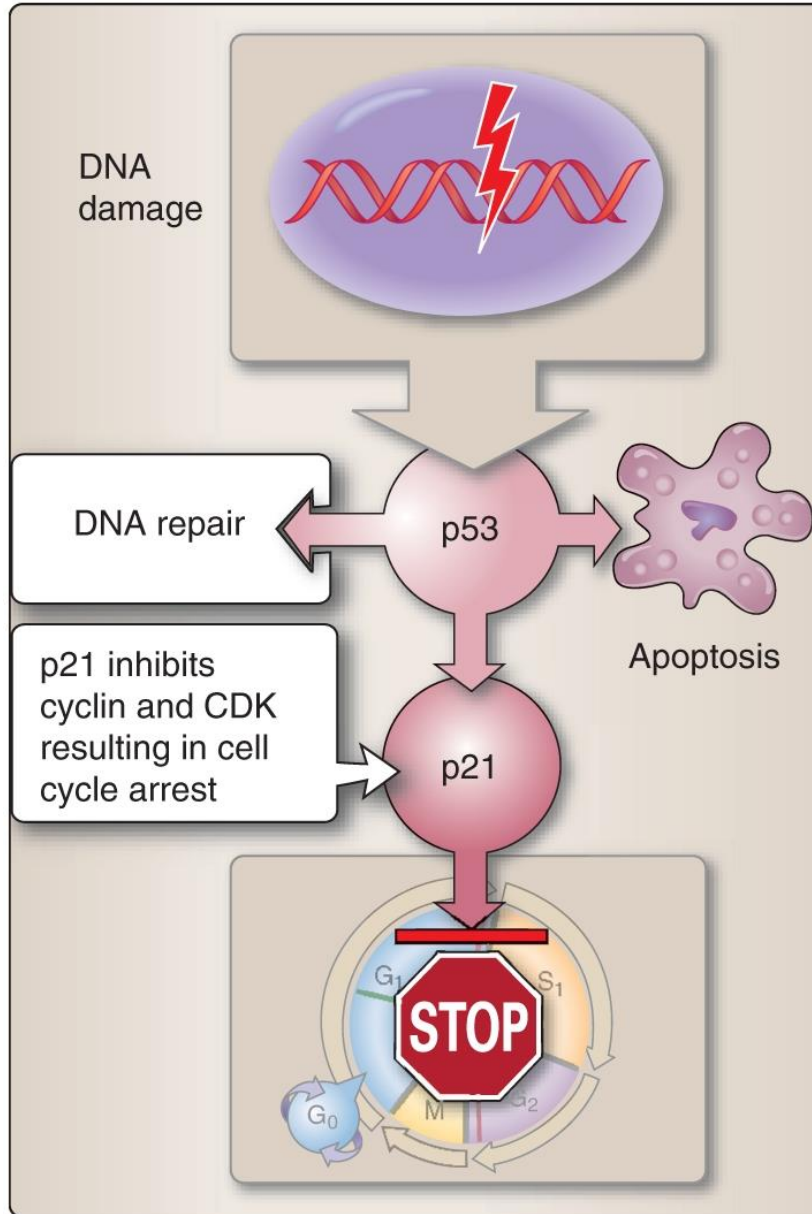
p16



Antyonkogeny

p53

Antyonkogeny p53



Hereditary Familial Cancer syndromes

P53 **Li-Fraumeni syndrome**

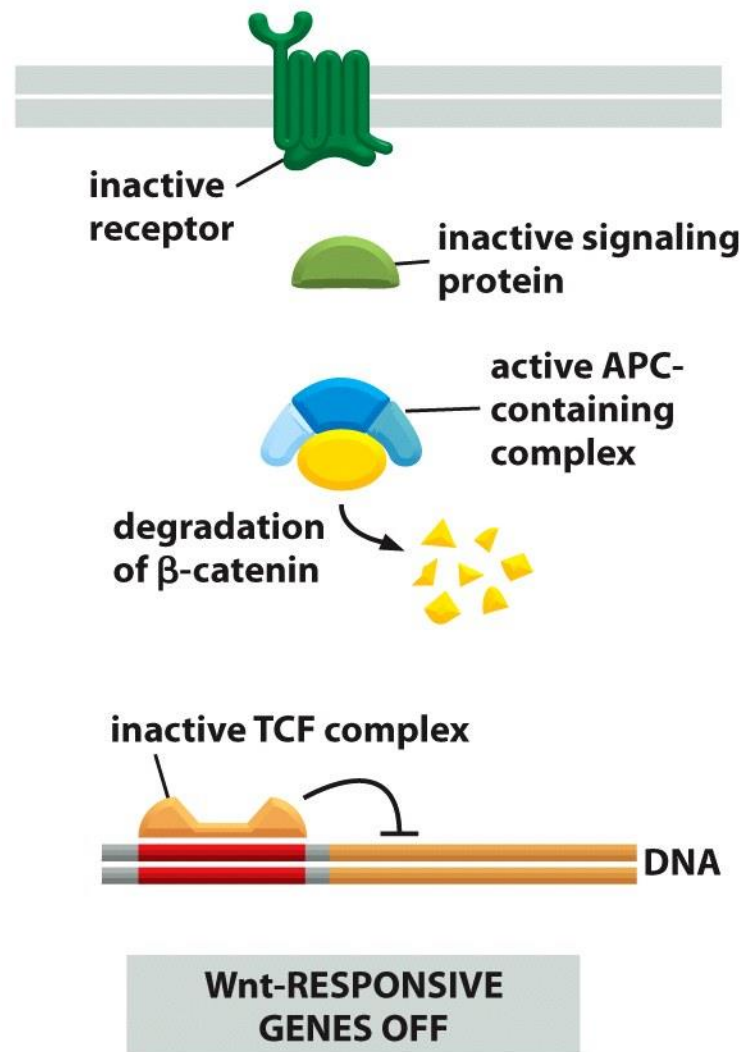
- Wiele nowotworów złośliwych – raki, mięsaki, białaczki
- 50% osób zachoruje na raka przed 40 rokiem życia

Antyonkogeny

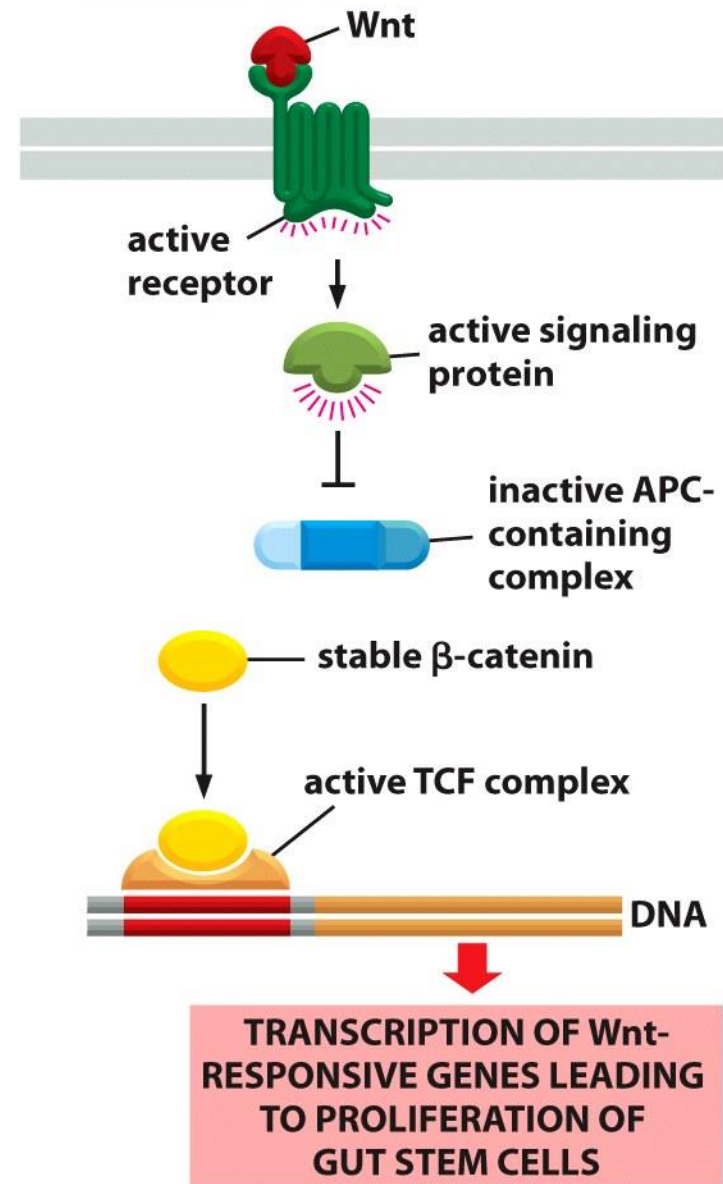
APC

Adenomatous polyposis coli

(A) WITHOUT Wnt SIGNAL



(B) WITH Wnt SIGNAL



Hereditary Familiar Cancer syndromes

Familial Adenomatous polyposis coli (FAP)

Rodzinna polipowatość gruczałakowa jelita grubego

gene: APC chromosom 5, głównie mutacja germinalna;
30% mutacja de novo

- 1% raka jelita grubego
- Większość nowotworów w wieku około 39 lat.
- Przed 45 rokiem życia u 90% zachoruje na raka

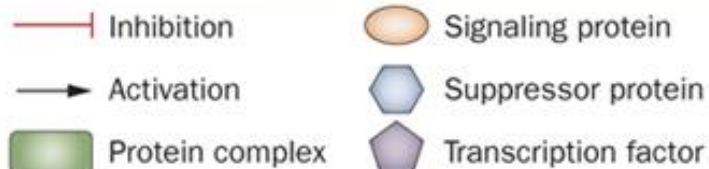
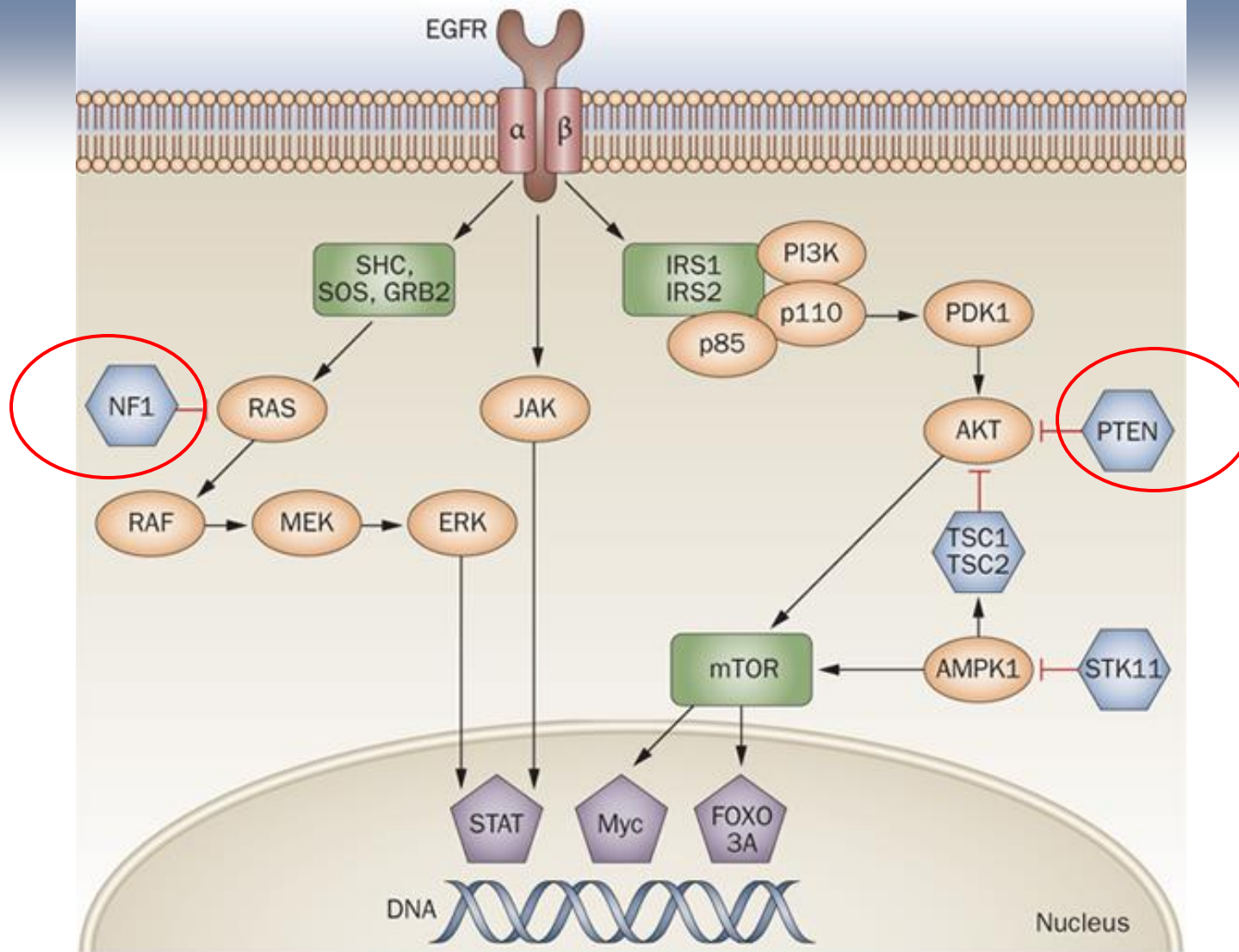
Antyonkogeny

NF1, NF2

- HAMUJE RAS

Neurofibromatosis–von Recklinghausen

- Nerwiakowłókniaki skóry łagodne ale nowotwory wewnętrzne złośliwe



Harris, T. J. R. & McCormick, F. (2010) The molecular pathology of cancer
Nat. Rev. Clin. Oncol. doi:10.1038/nrclinonc.2010.41

Antyonkogeny

PTEN

Cowden syndrome

Antagonista PI3K

IP3K/Akt (PKB)

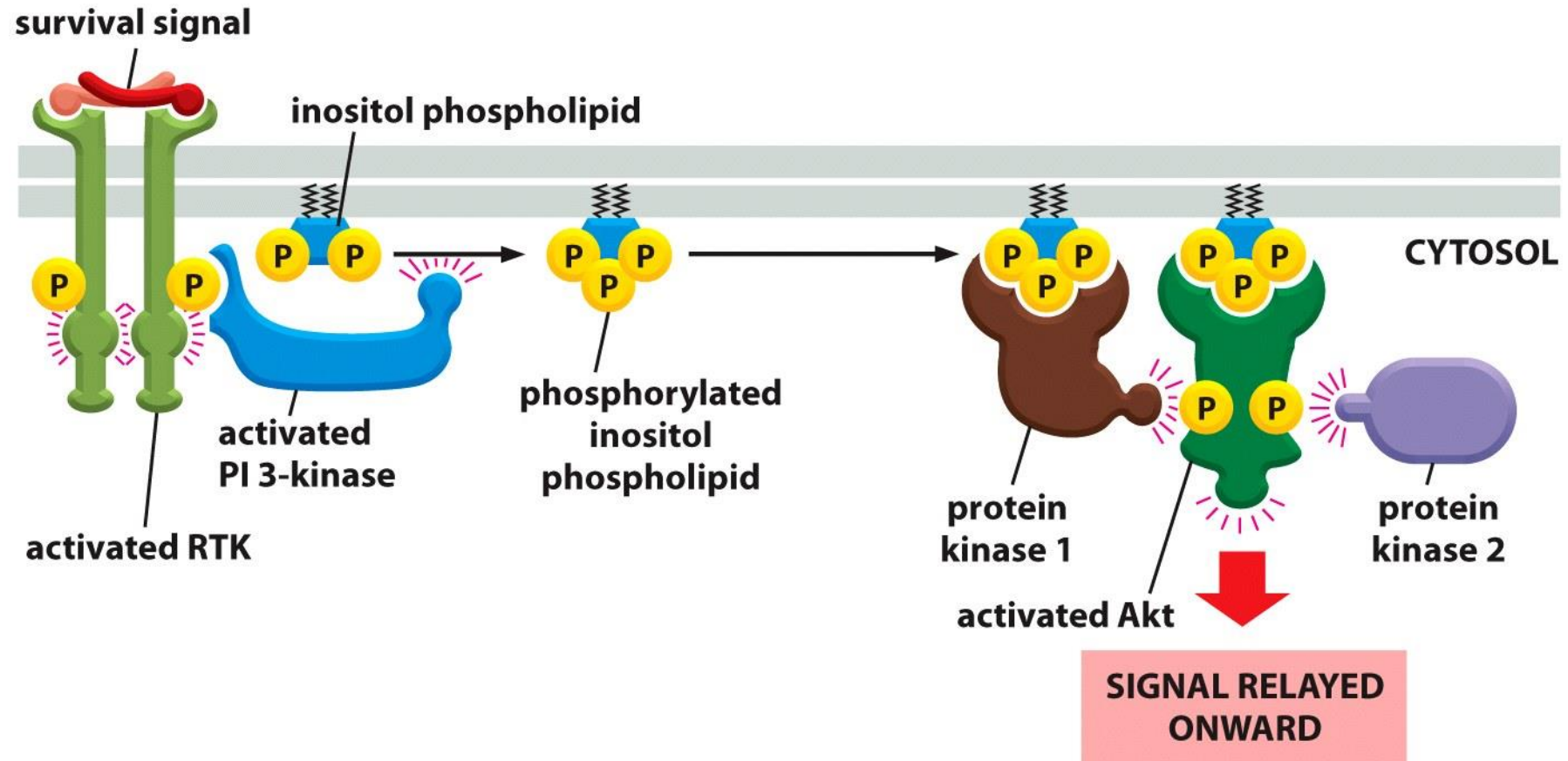
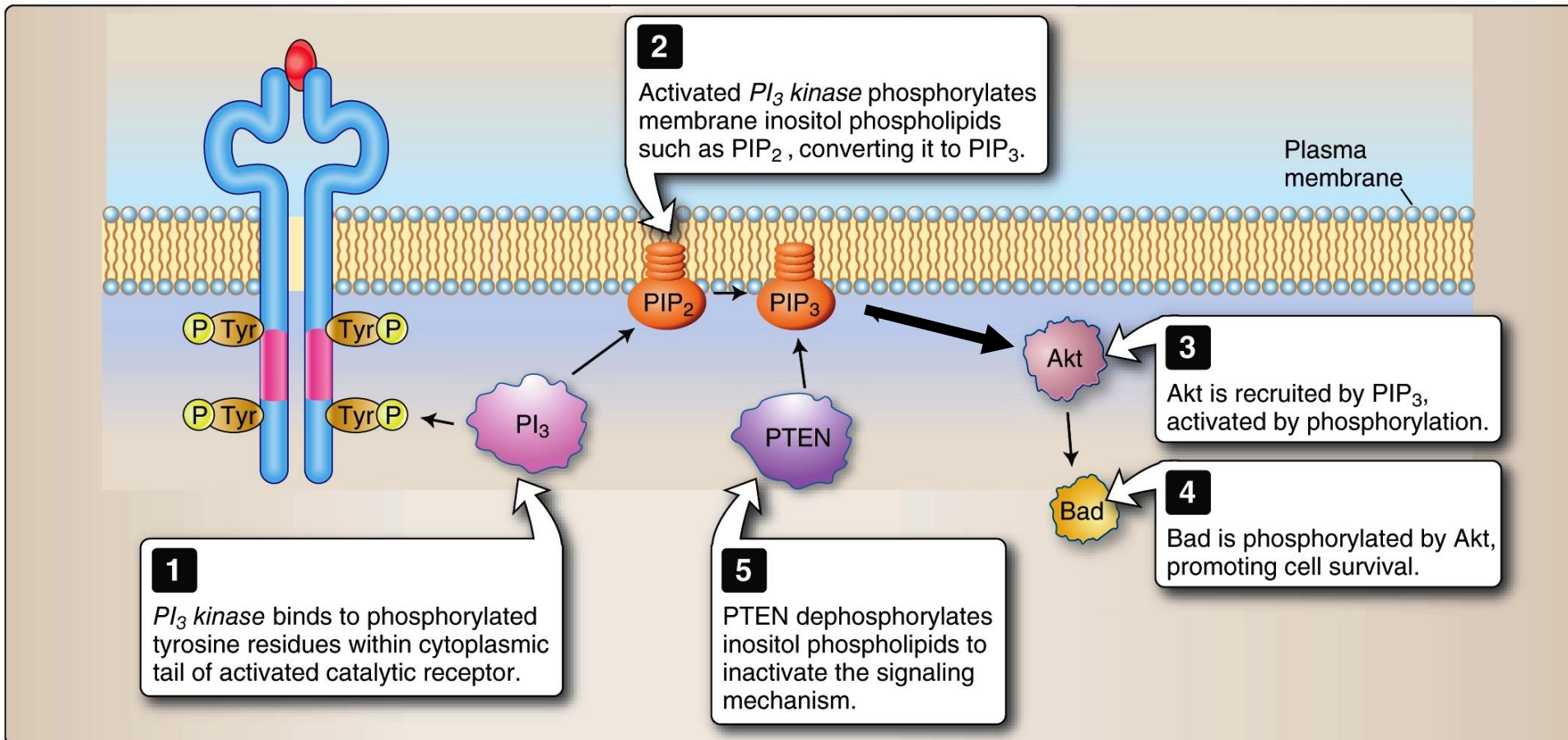


Figure 16-33 *Essential Cell Biology* (© Garland Science 2010)

PTEN acts in opposition to PI3K



Geny stabilności

- Podczas replikacji występują błędy 1:1Mbp
- Czynniki środowiskowe mogą zwiększać częstość występowania mutacji (promieniowanie UV, gamma, promieniowanie X, środki alkilujące)

Class	Examples	Mechanism
Środki alkilujące	Cyclophosphamide, Chlorambucil	Addukty DNA, wiązania krzyżowe DNA
Aromatic hydrocarbons	Dym, sadza kominowa,	Mutacje DNA
Amines and azides	Barwniki anilinowe Barwniki azowe	Addukty DNA
Nitrosamines	Różne	Addukty DNA
Asbest	Asbest	Proliferacja napędzana stanem zapalnym
UV	Słońce	Dimery pirymidynowe
Promieniowanie jonizujące	X-rays, α -, β -, γ -radiation	Pęknięcie dsDNA

Geny stabilności genomu

- Zaangażowane w naprawę mutacji nabytych podczas replikacji
-
- Utrata funkcji genu stabilności może prowadzić do transformacji.
- Podobnie jak w przypadku genów supresorowych nowotworu, jeden funkcjonalny allel może stabilizować genom
- Mutacje są klasyfikowane jako recesywne
-

Genome Stability genes

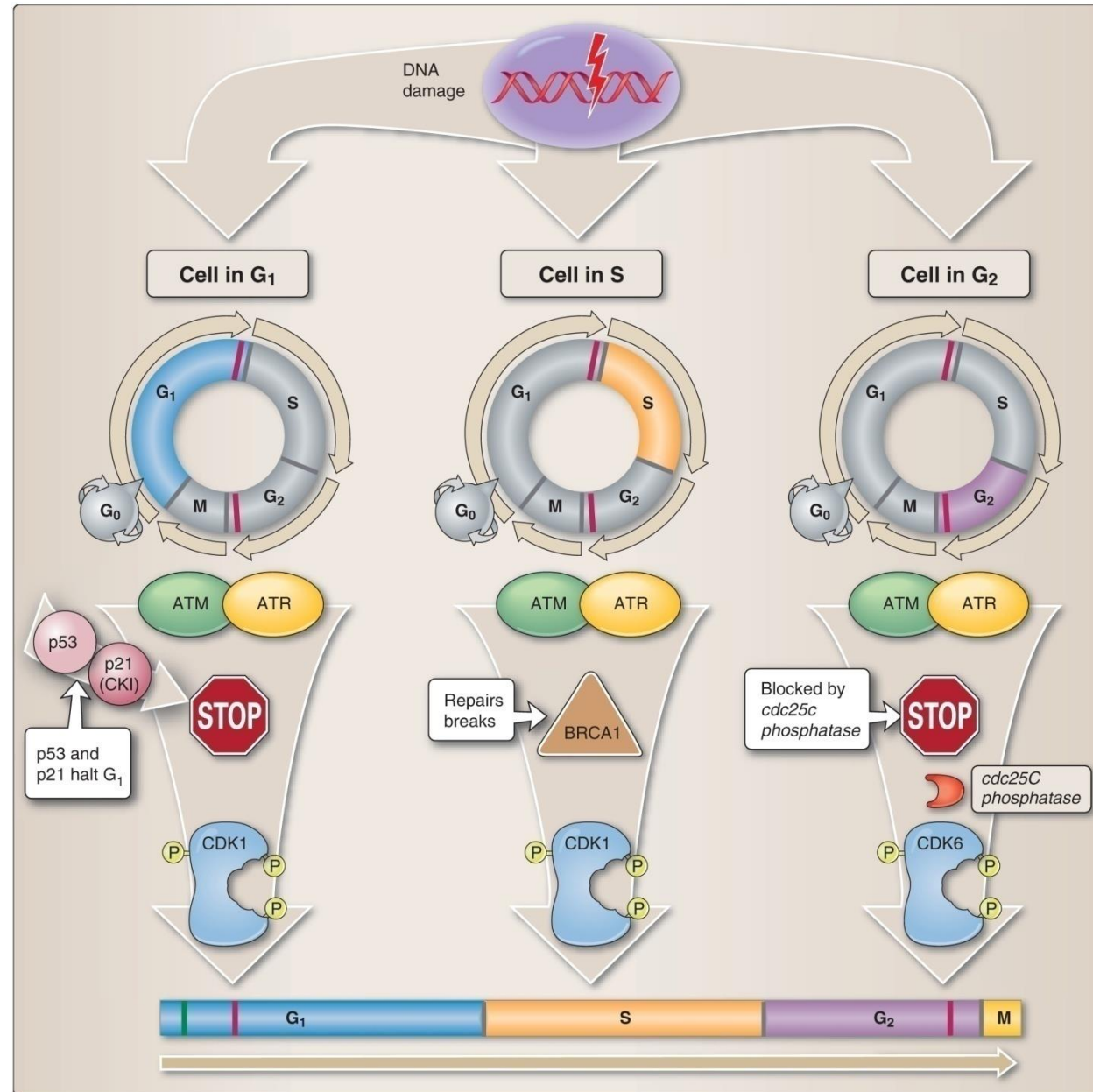
- *ATM, ATR (AT) – Ataxia teleangiectasia*
- *BRCA1, BRCA2 (Rak piersi i jajników)*
- *MLH1, MSH2, MLH3, MSH6, PMS1, PMS, TGFBR2 (NHPCC – Lynch syndrome)*
- *NBS1 (nibrin)*

ATM, ATR

Kinaza ATM / ART jest zegarem komórkowym "Podjęcie decyzji", co się stanie po uszkodzeniu dsDNA

ATM odgrywa rolę w opóźnianiu cyklu komórkowego po uszkodzeniu DNA, zwłaszcza po pęknięciu podwójnej nici (DSBs).

ATM oraz z NBS1 działają jako podstawowe białka wykryjące DSB.



Ataxia-telangiectasia (AT or A-T)

Osoby z A-T mają bardzo zwiększoną częstość występowania (około 25% ryzyka życia) nowotworów, szczególnie chłoniaków i białaczki, ale mogą wystąpić inne nowotwory.

Nienaprawienie uszkodzonego dsDNA wpływa na zwiększenie ryzyka zachorowania na raka.

Osoby z A-T mają zwiększoną wrażliwość na promieniowanie jonizujące (promieniowanie rentgenowskie i gamma).

Hereditary Familial Cancer syndromes

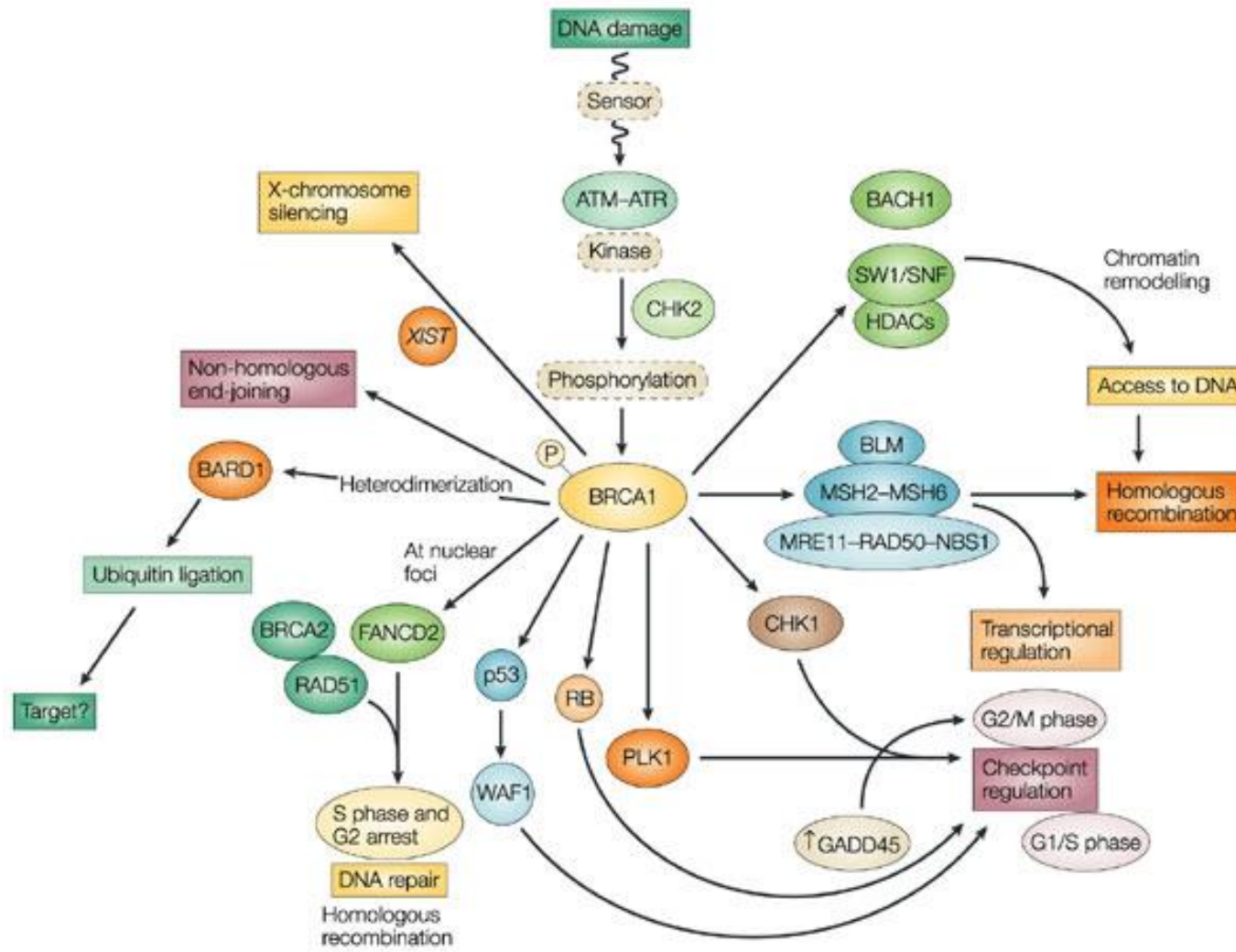
Nijmegen breakage syndrome (NBS),

Berlin breakage syndrome, ataxia telangiectasia variant 1 (AT-V1), Seemanova syndrome

- gen NBS1 – białko nibryny biorące udział w przerwach dwuniciowych w naprawie DNA prowadzących do niestabilności chromosomalnej, prawdopodobnie w wyniku defektu w mechanizmie naprawy DNA podwójnego połączenia Hollidaya
- Po raz pierwszy opisany w holenderskim mieście Nijmegen u czeskich protestantów
- Większość osób z NBS ma pochodzenie zachodniostowiańskie. Najwięcej z nich mieszka w Polsce
- **Nie rób zdjęć rentgenowskich!!!!**
- 1000x NHL (lymphomas) i ALL (leikaemias)
- **4-krotny wzrost ryzyka zachorowania na nowotwory przez "zdrowe" heterozygoty (2% nowotworów w Polsce)**

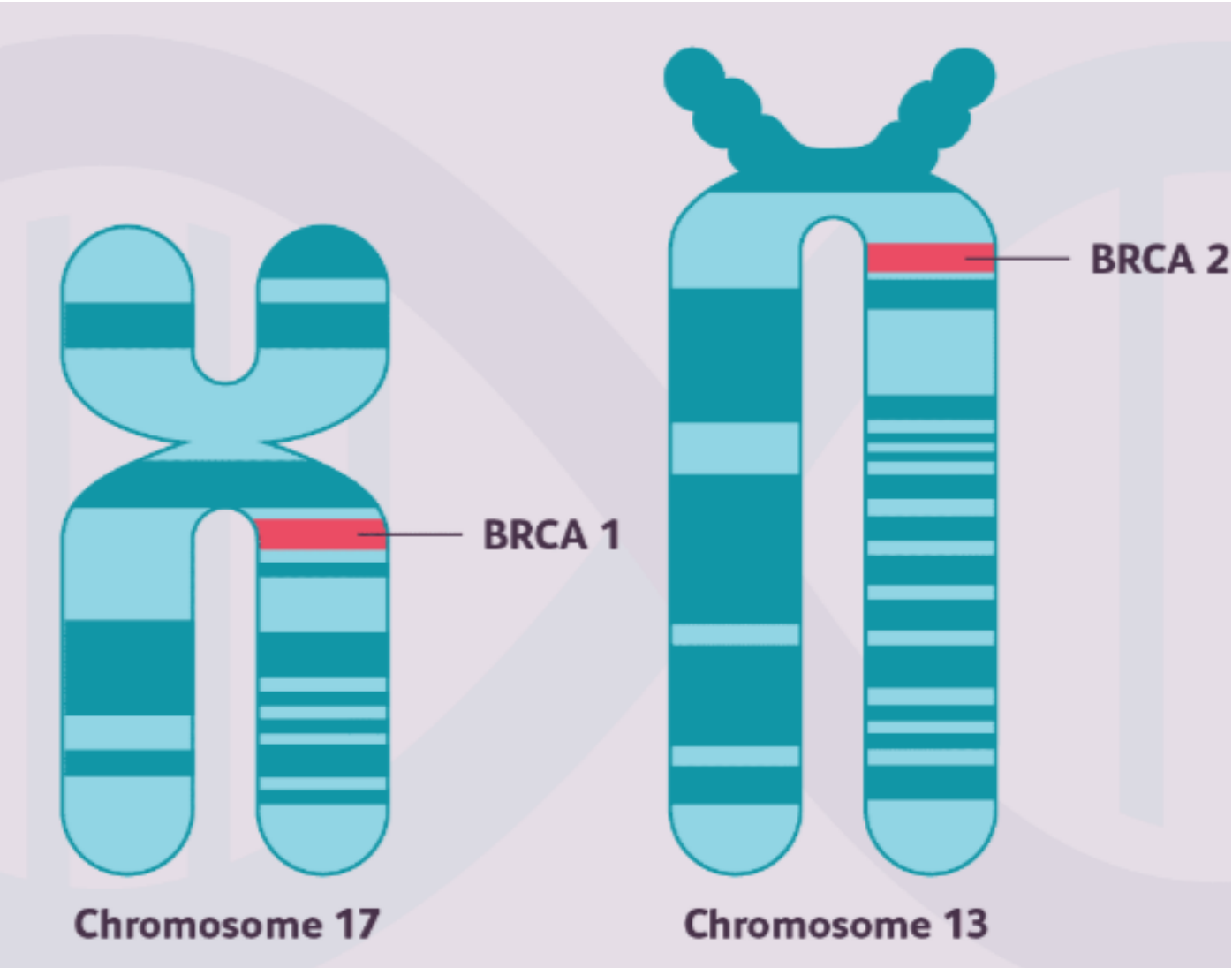
BRCA 1/2

BRCA1 jest częścią kompleksu, który naprawia dwuniciowe pęknięcia w DNA.

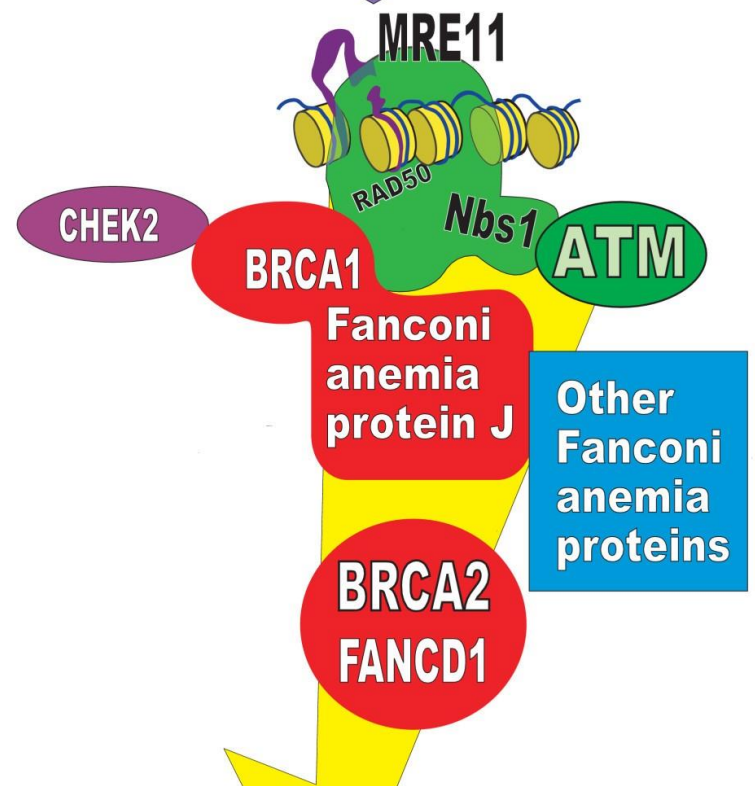


3% -8% wszystkich kobiet z rakiem piersi ma mutację w BRCA1 lub BRCA2.

Mutacje BRCA1 obserwuje się w około 18% przypadków raka jajnika (13% germline mutations and 5% somatic mutations).

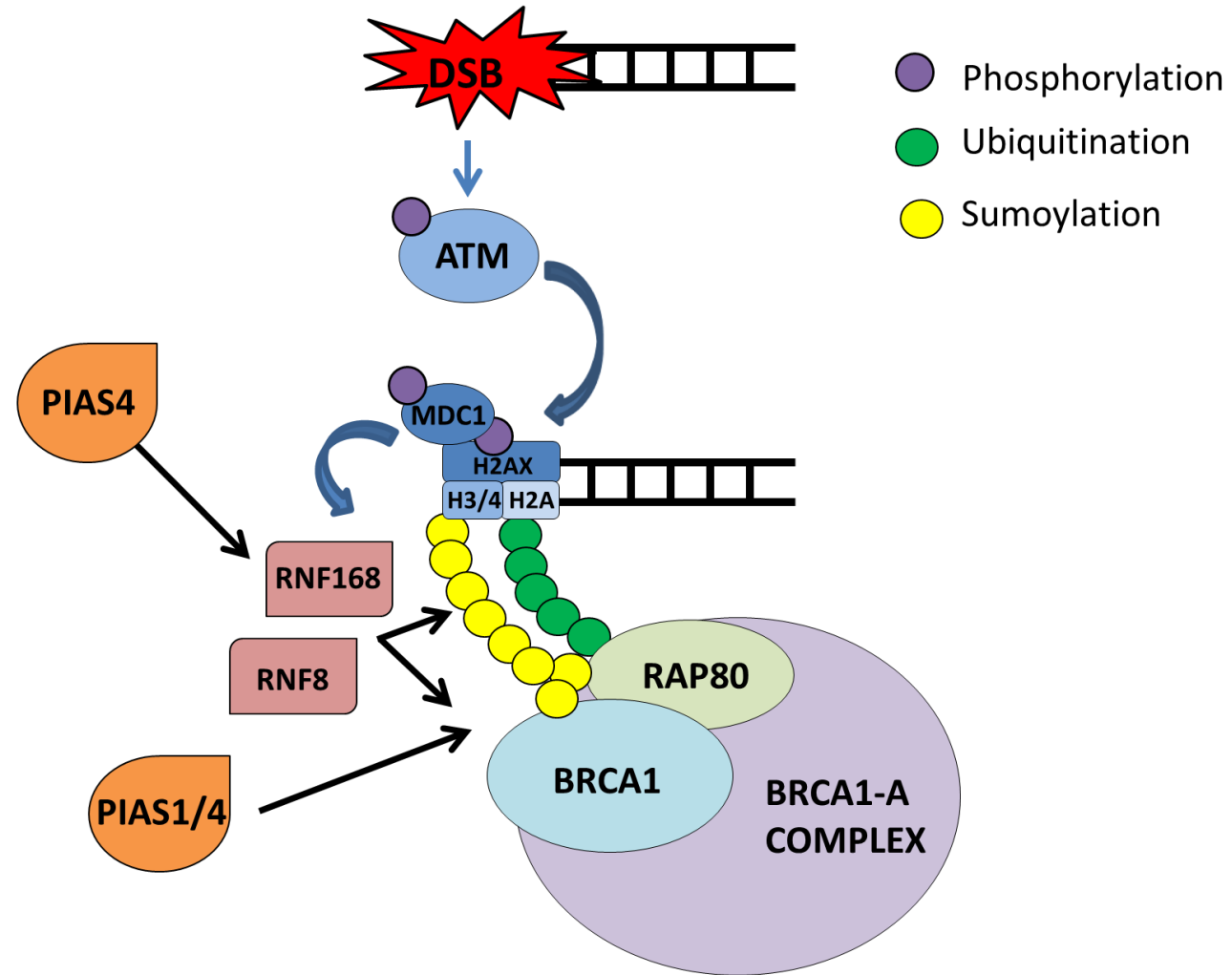


**DNA Double
Strand Break**



**Error-free DNA repair,
Cell cycle arrest,
Apoptosis**

BRCA 1/2



MLH1, MSH2, MLH3

- DNA mismatch repair
- Predyspozycje nowotworowe (Lynch syndrome):
 - **Rak jelita grubego nie na bazie polipów**
 - Rak endometrium
 - Gruczolaki układu trawiennego: gruczolak żołądka, g ruczolak odźwiernika, gruczolak dwunastnicy, gruczolak jelitowy
 - Ovarian serous cystadenocarcinoma

Hereditary Familiar Cancer syndromes

HNPC (Lynch Syndrome)

- Germinal mutation in DNA mismatch repair genes

MLH1, MSH2, MLH3, MSH6, PMS1, PMS2, TGFBR2,

Colon cancer not based on Polyps

- Up to 5% of colon cancer
- Cancer at about 44 y in proximal part
- In women also endometrial ca.

Xeroderma pigmentosum

XPA lub XPG.... Białko biorące udział w naprawie DNA typu NER (Naprawa przez wycięcie nukleotydów)

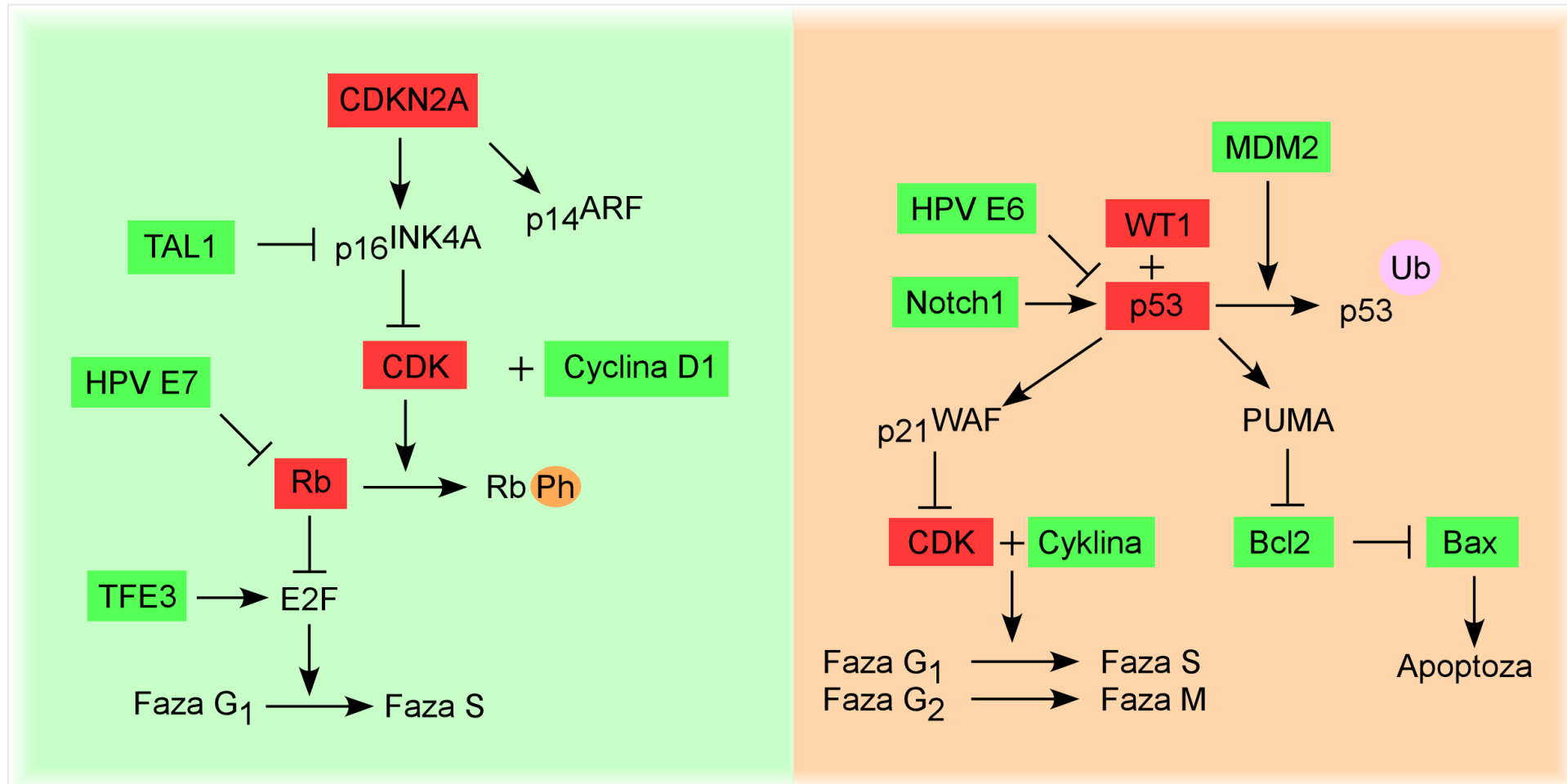
Raki skóry zależne od promieniowania UV

Absorpcja światła o wysokiej energii prowadzi do powstawania dimerów pirymidynowych, a brak jest mechanizmu naprawy

Wirusy onkogenne

- HTLV1/2 (Białaczka T-komórkowa)
- EBV (Chłoniak Burkitta, rak nosogardła)
- HBV i HCV (zapalenie wątroby i rak wątroby)
- HPV (rak szyjki macicy; Szczepionka
 - białeka E6 i E7, które hamują p53 i Rb. Fenokopia mutacji tych genów!

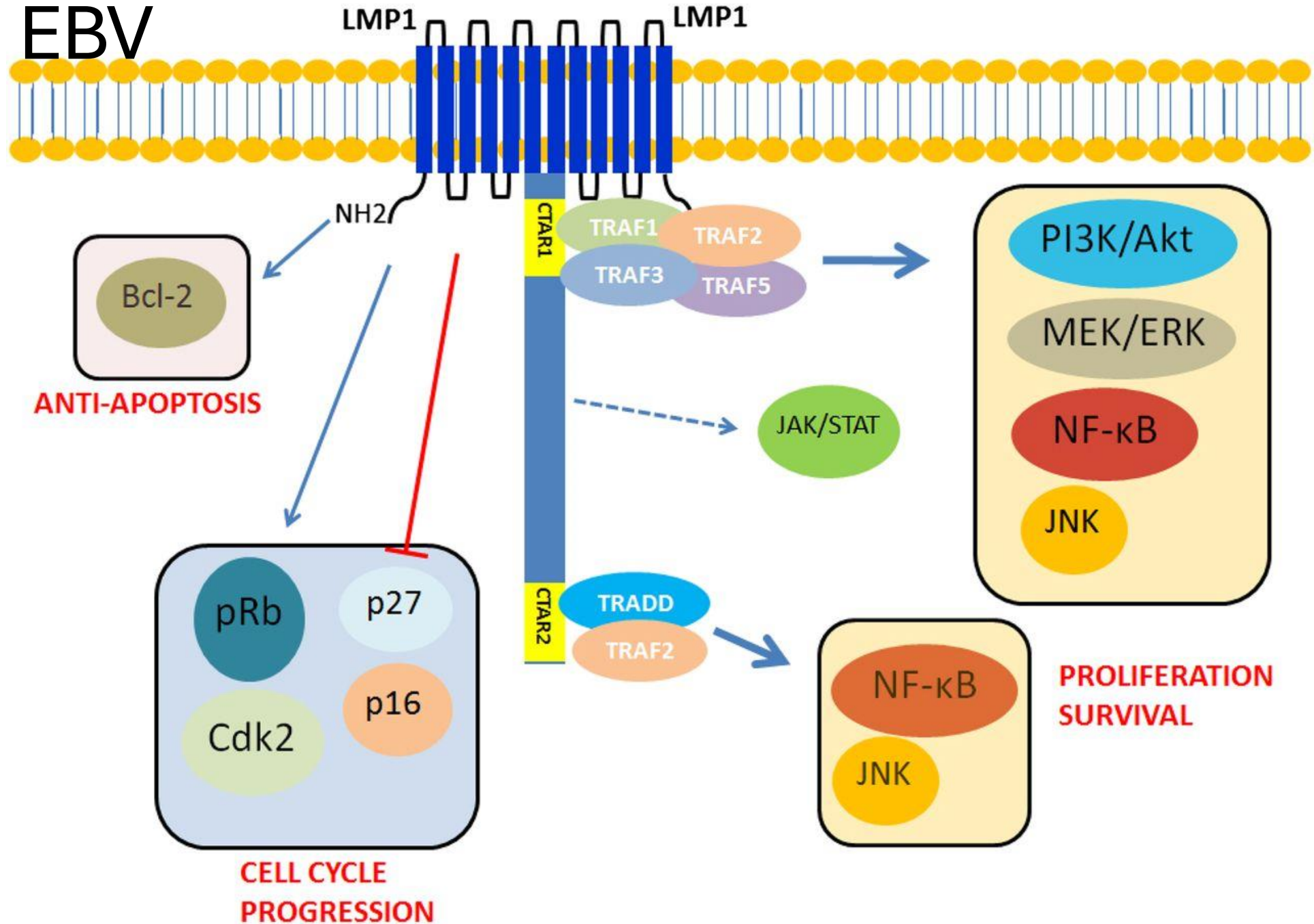
HPV Cross-talk



Zakazenia onkogenne

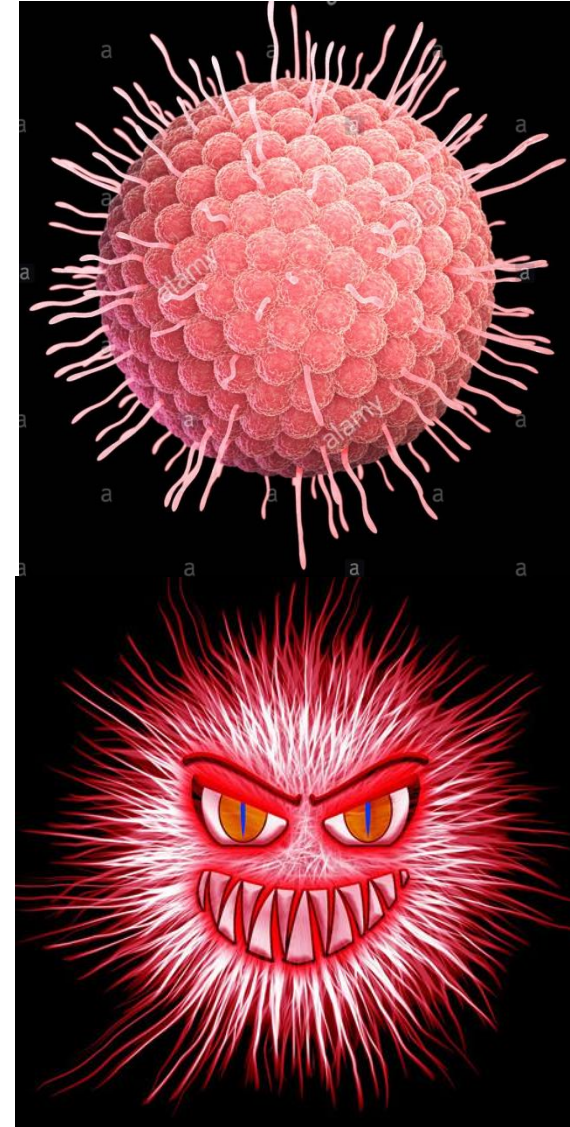
Infection by	Type	Oncogenic product	Maligancy
EBV	Virus DNA	LMP1	Burkits Lymphoma Naso-pharyngeal cancer
Kaposi Sarcoma Virus	Virus DNA	LANA	Kapsosi Sarcoma
Human Papiloma Virus HPV	Virus DNA	E6 E7	Cervix, Penis, Larynx
HLTV human Lymphotropic Virus	Virus RNA	TAX	Tcell Leukemia
Helicobacter pylori	BACTERIA	Cag A	Stomach cancer
HBV	Virus DNA	HBV X	Liver ca.

EBV

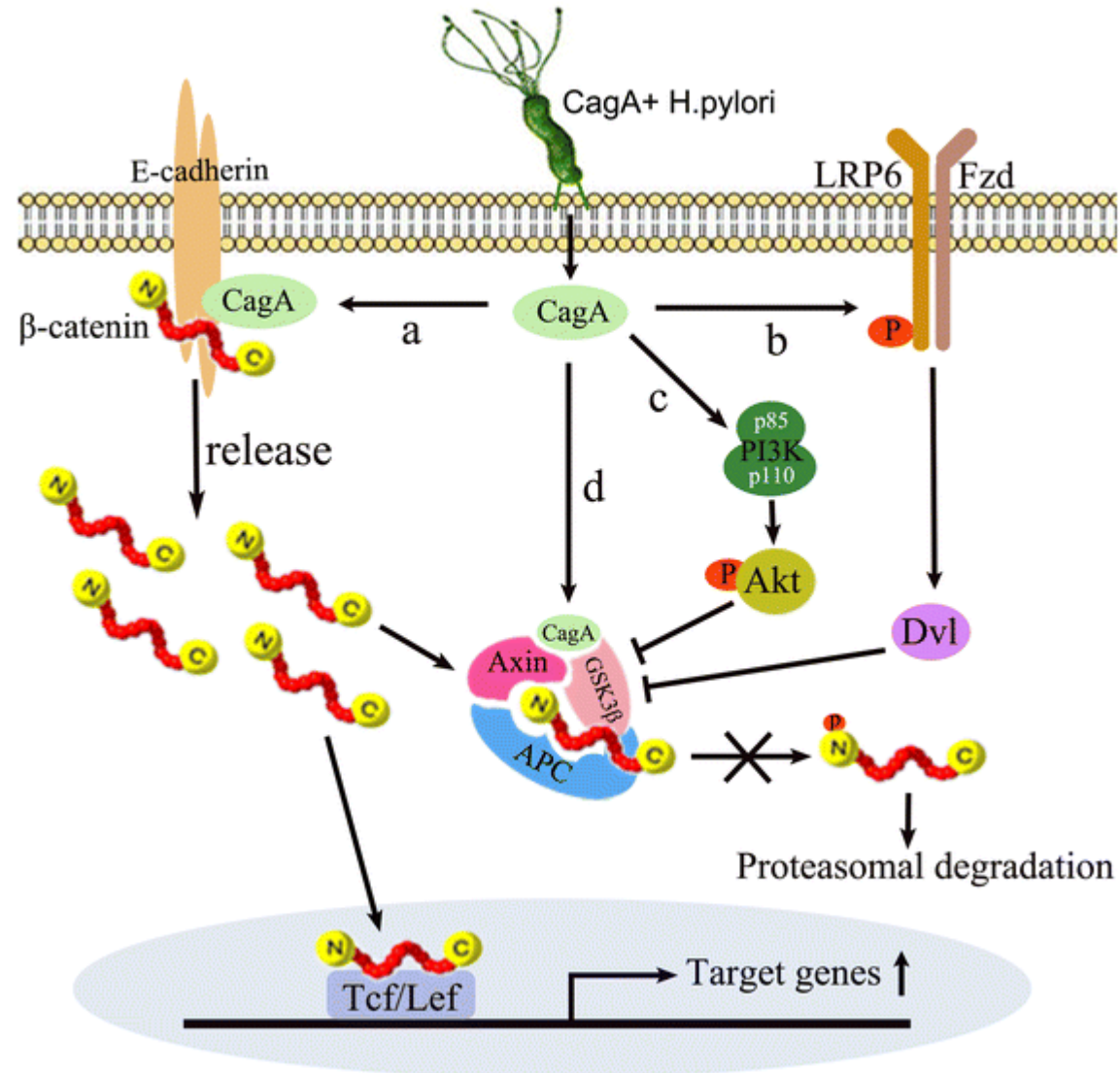


**Herpesviridae – (herpeswirusy) – ds DNA, replikacja jądrowa
– wirusowy DNA ulega transkrypcji do mRNA w jądrze
zakażonej komórki.**

- Są bardzo rozpowszechnione wśród ludzi. Ponad 90% dorosłych zostało zarażonych przynajmniej jednym z nich. Często utajona forma.
- HSV-1 i HSV-2 (HHV-1,2) opryszczka ustno-wargowa i narządów płciowych, wirus ospy wietrznej i półpaśca VZV/HHV-3, EBV/HHV4, cytomegalowirus CMV/HHV5
- Herpeswirusy 6A, 6B, 7 (HHV-6A, HHV-6B, HHV-7) – rumień nagły
- **Mięsak Kaposiego - HHV-8.**



CagA releases beta-catenin



Helicobacter pylori

- Zakażenie jest związane z chłoniakiem MALT i gruczolakorakiem żołądka
- **Cag A** bierze udział w rozwoju raka.
- Fosforylowany Cag A wchodzi w interakcję z fosfatazą tyrozynową, aktywuje ją, wywołując w komórce gospodarza bardziej ruchliwy fenotyp - „fenotyp kolibra”.
- Indukcja i nadmiar produkcji IL-8

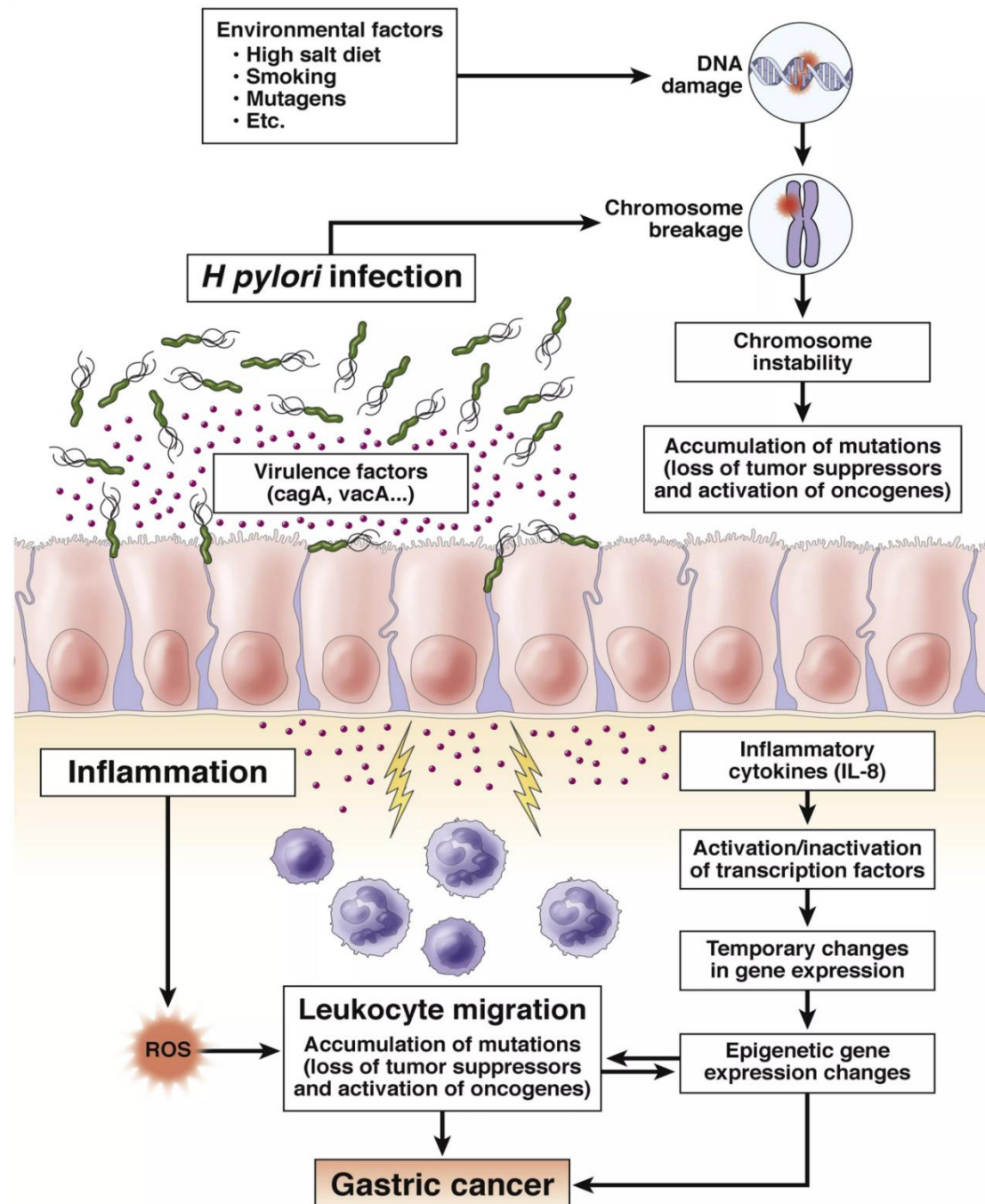
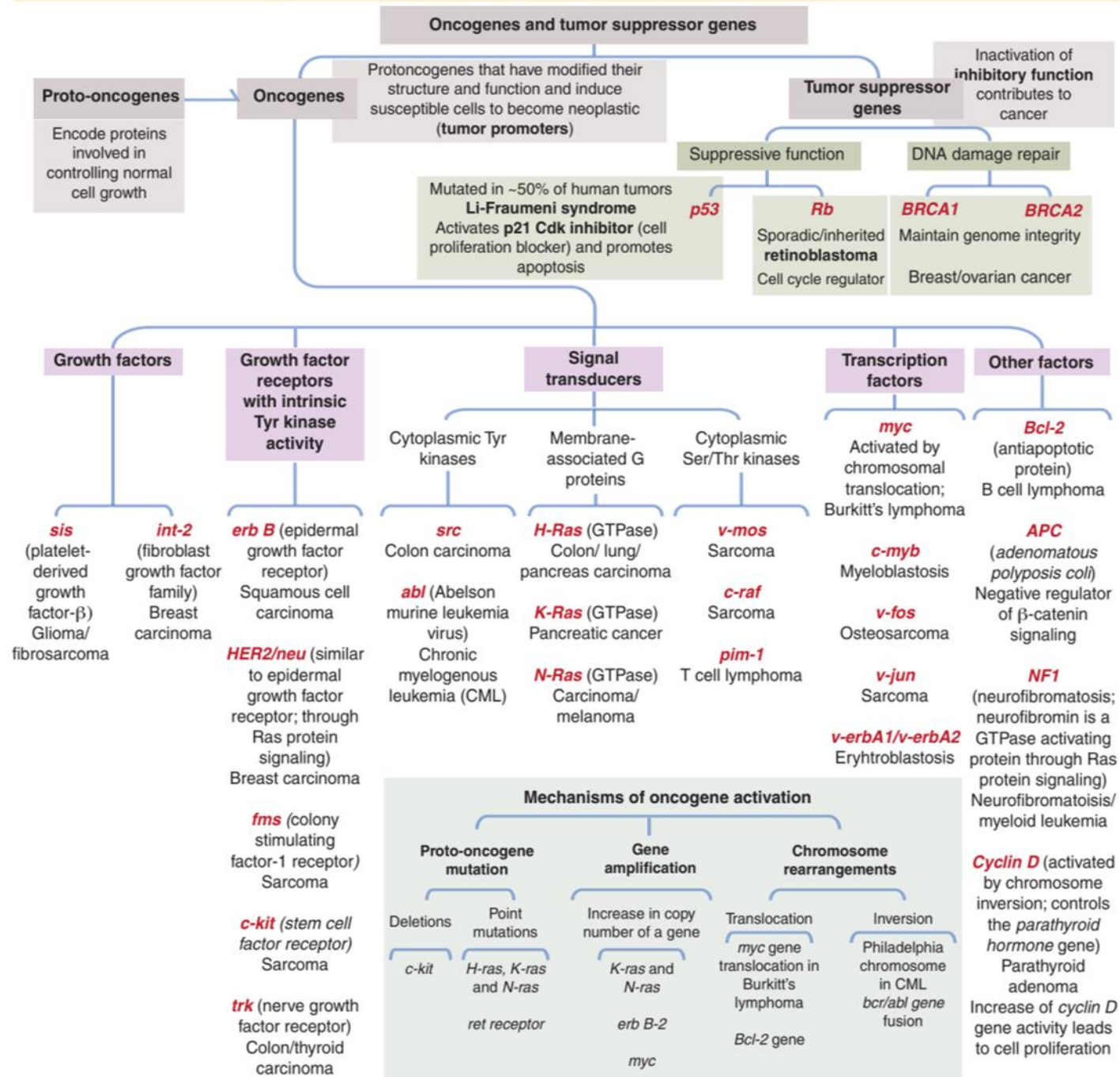
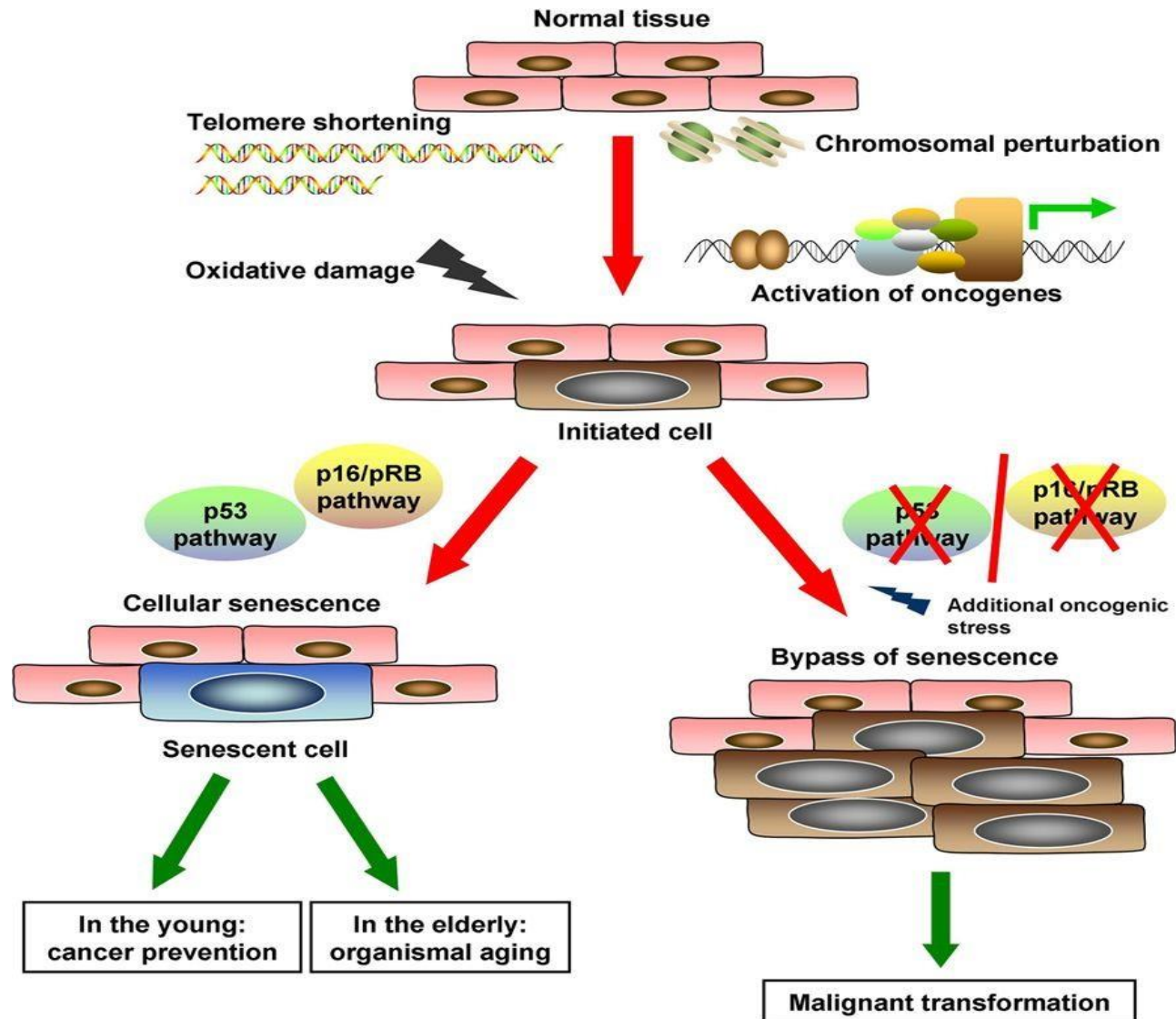


Figure 3-21. Concept Mapping: Oncogenes and tumor suppressor genes



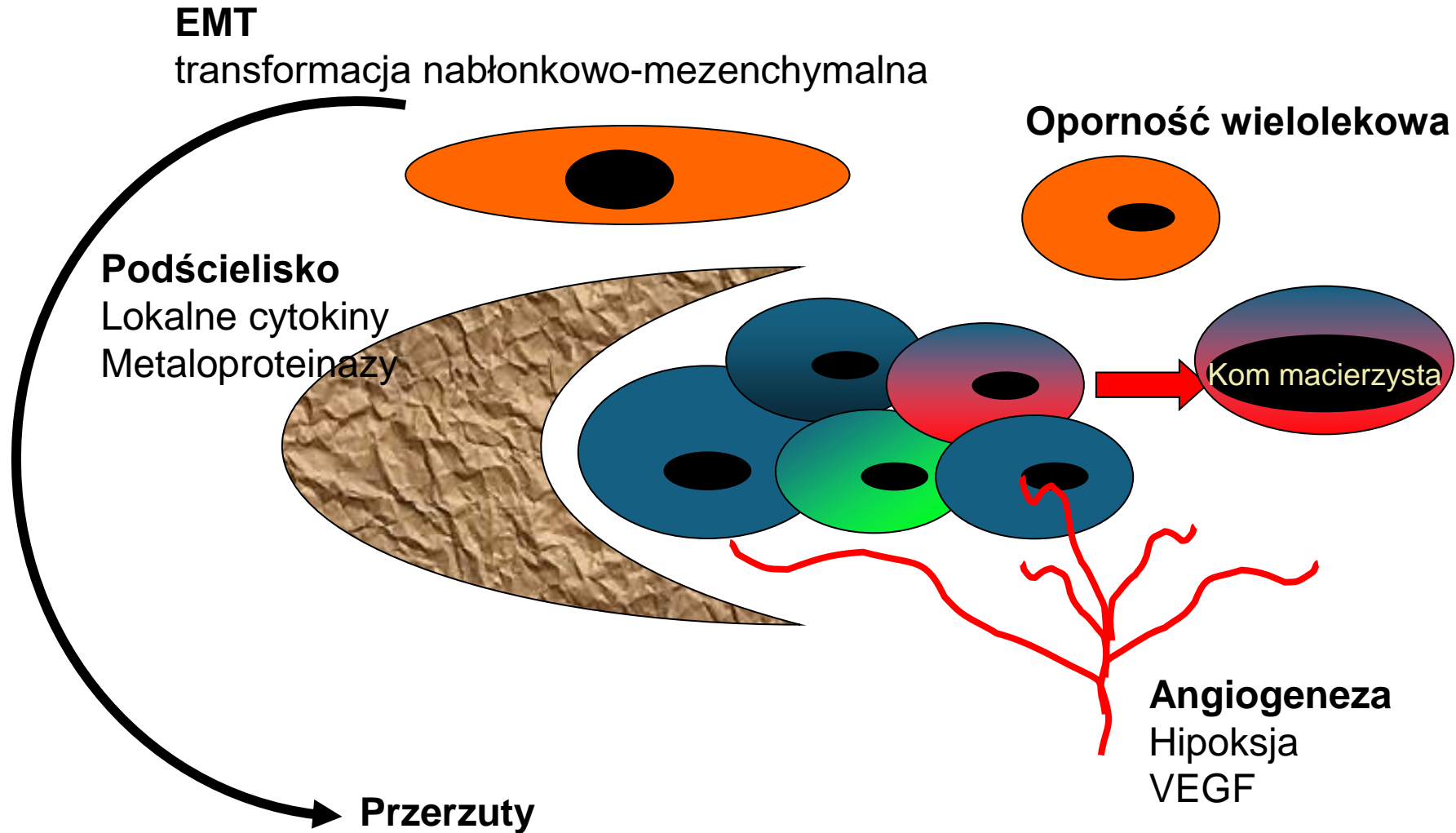
Właściwości komórek nowotworowych

Nowotwór jest efektem ominięcia szlaku starzenia

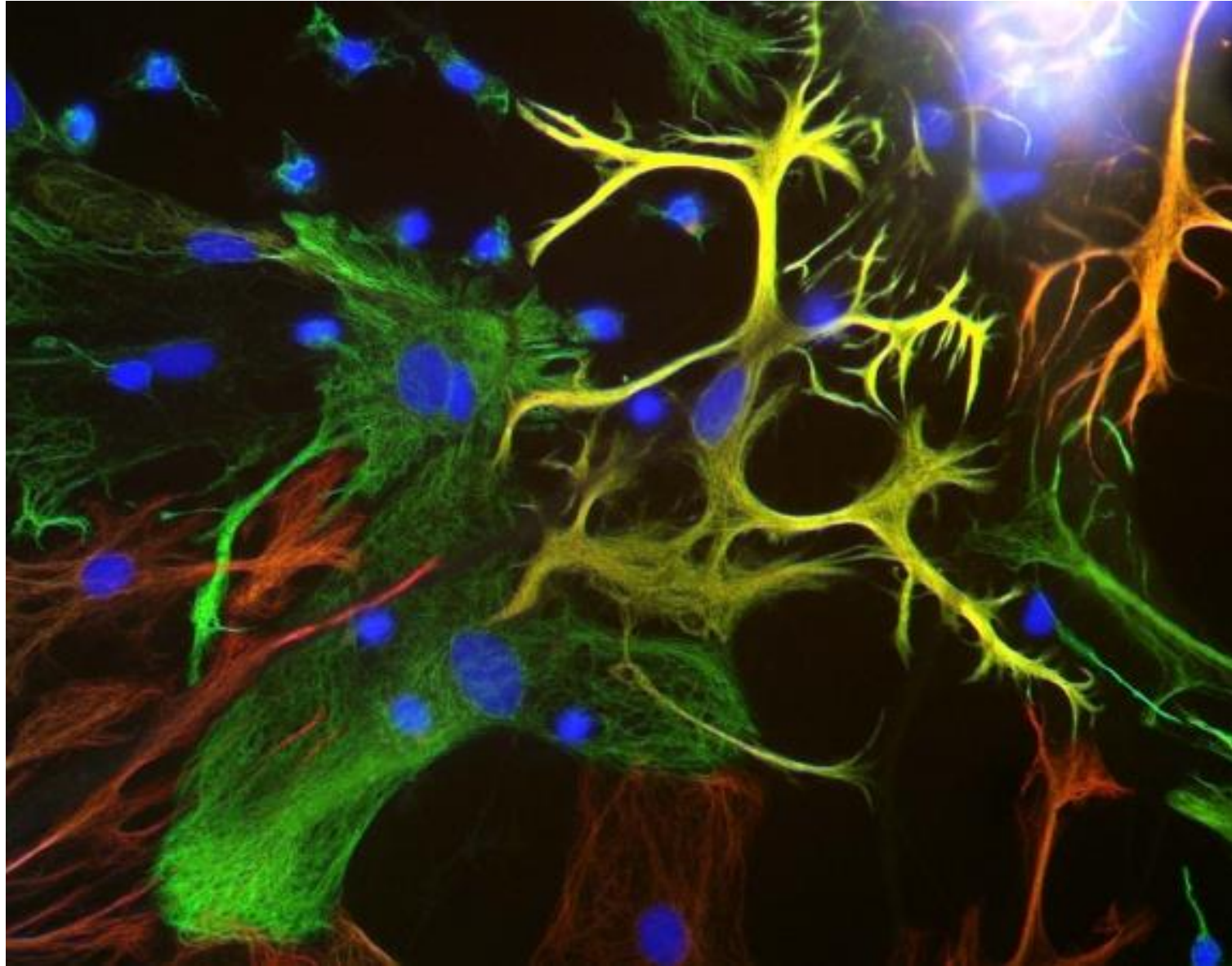


Nie sama komórka nowotworowa

Mikrośrodowisko - TME



Podścielisko



Metaloproteinazy mają Zn^{2+} w centrum aktywnym

- **Kolagenazy**

MMP-1,-8,13,-18

degradują kolagen I, II, III,V,IX

- **Żelatynazy**, MMP2 i 9

kol IV, laminina, żelatyna

- **Stromielizyny**, MMP3 i 10
degradują ECM

Matrylizyny MMP7 i 26 trawią
skł macierzy + odcinają z pow
komórki: FASL, pro TNFalfa, E-
kadheryna

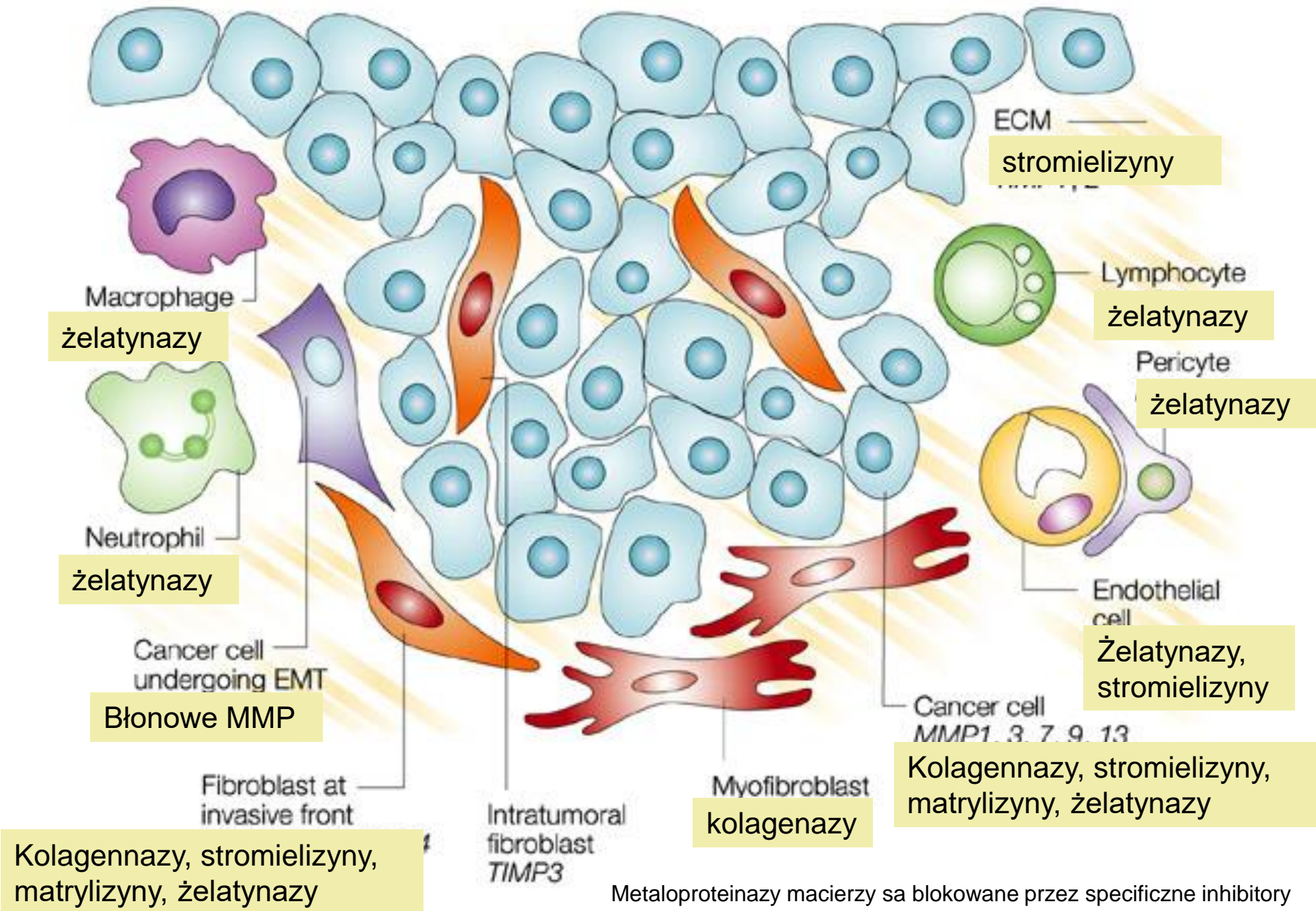
- **Błonowe MMP** bezp. w
błonie komórek

- **Niesklasyfikowane MMP**

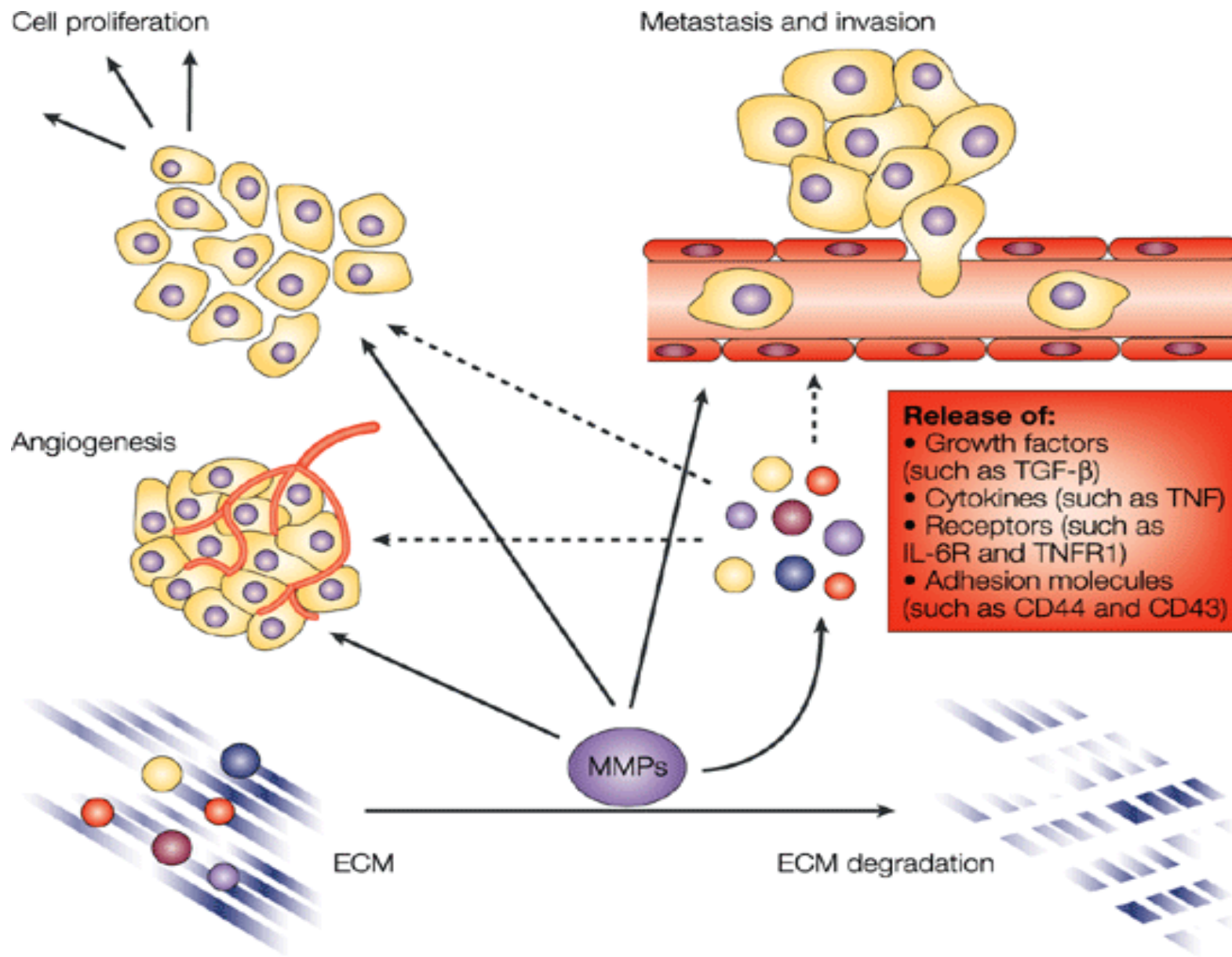
- TIMP inhibitory metaloproteinaz są
znane TIMP 1, 2, 3, 4

- Metaloproteinazy wydzielane są
przez: kom. nowotworowe,
fibroblasty, makrofagi, kom. tuczne,
neutrofile, kom. śródbłonna

- Uczestniczą w migracji,
angiogenezie i EMT



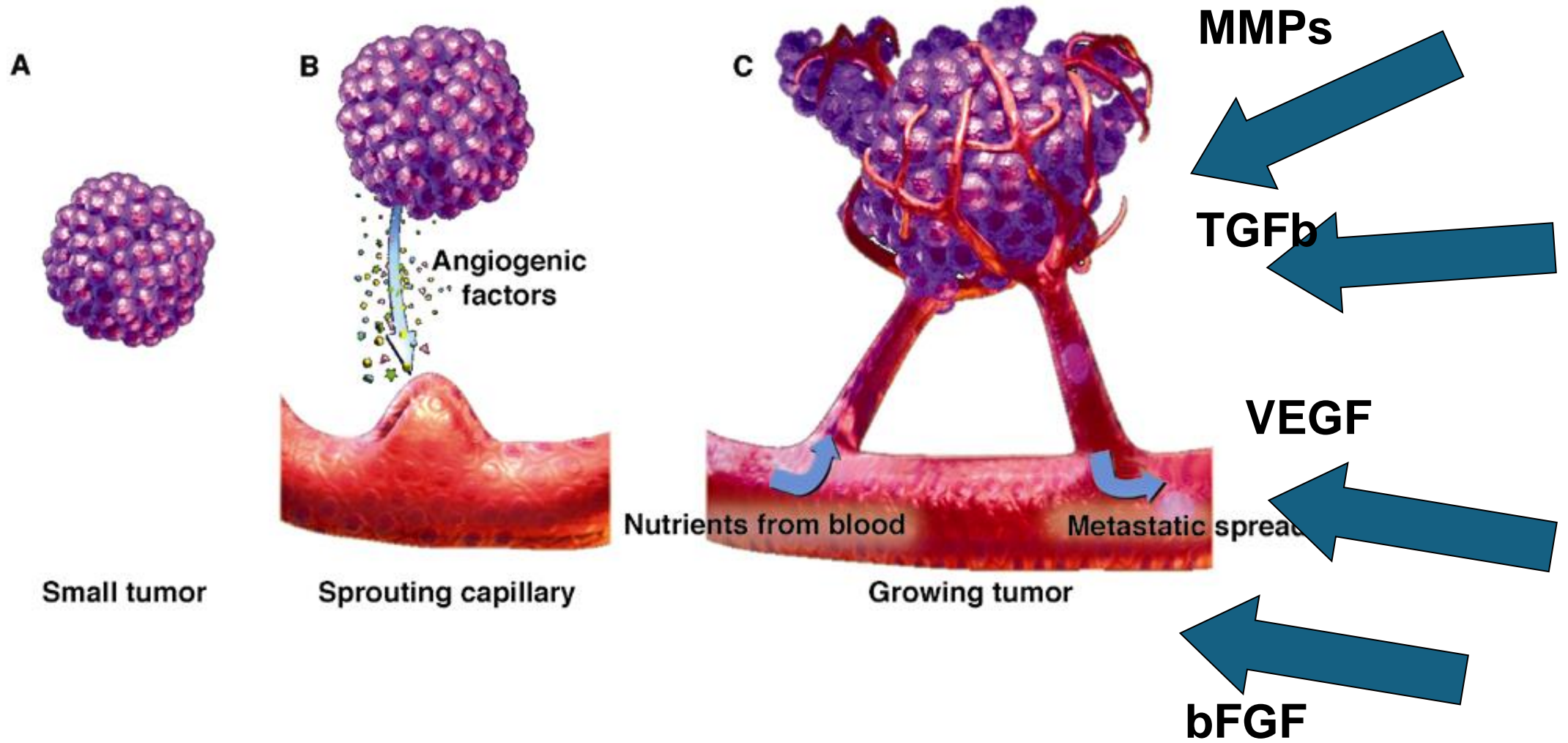
Metaloproteinazy macierzy są blokowane przez specyficzne inhibitory metaloproteinaz (TIMPs), wyróżniamy cztery takie inhibitory: TIMP1, TIMP2, TIMP3 and TIMP4.



Angiogeneza

- Wzrost guza powyżej średnicy 2–3 mm wymaga zaopatrzenia w tlen i składniki odżywcze.
- Część zaadoptowanych nowych naczyń krwionośnych z powodu szybkiego wzrostu guza ulega przerwaniu stąd często martwica w środku guza
- Naczynia nowtworowe z powodu gwałtowności rośnięcia są często kręte, poszerzone i nieszczelne

Angiogeneza



Sorafenib

- Sorafenib jest małocząsteczkowym doustnym inhibitorem wielu kinaz tyrozynowych **hamującym angiogenezę**
- Działa poprzez blokadę licznych kinaz –m.in. kinazy Raf, receptorowych kinaz: PDGF β (PDGFR β), VEGF oraz pośrednio białka C-KIT, C-RAF, B-RAF i kinazy tyrozynowej RET.
- Lek wydłuża przeżycie u chorych na raka wątrobowokomórkowego

Talidomid

Adhezja komórkowa

Jest konieczna do formowania i podtrzymywania trójwymiarowej struktury i prawidłowego funkcjonowania tkanek.

- Kompleksy odpowiedzialne za formowanie struktur adhezyjnych składają się z trzech typów białek: **receptorów, zewnątrzkomórkowych molekuł macierzy i białek tworzących połączenia międzykomórkowe**

- Kompleksy te są strukturami dynamicznymi (wychwytyją i reagują na sygnały pochodzenia wewnątrz- i zewnątrzkomórkowego)

- Wśród cząsteczek adhezyjnych odpowiedzialnych za przyleganie wyróżniono:

integryny

selektyny

cząsteczki immunoglobulinopodobne

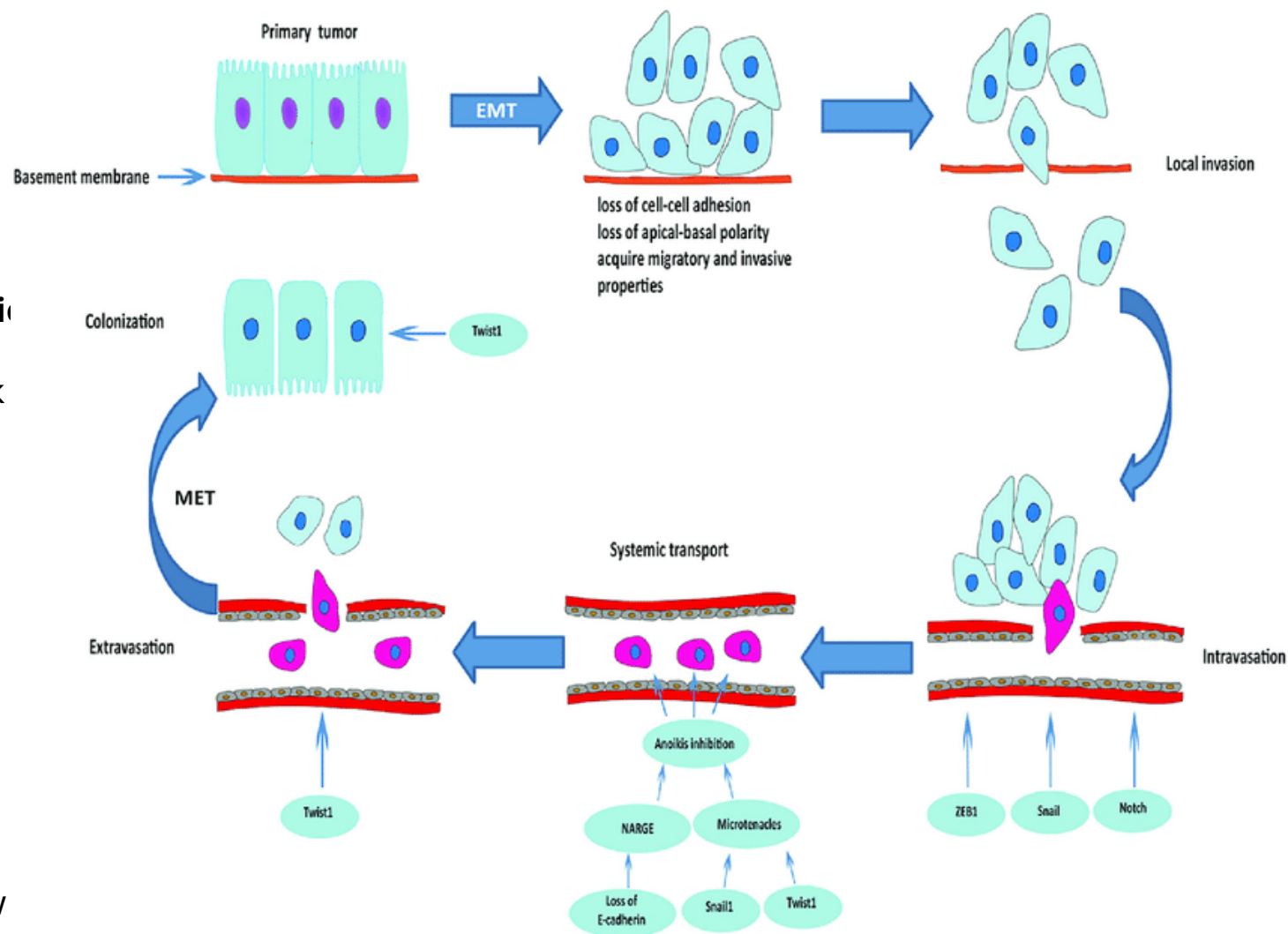
kadheryny

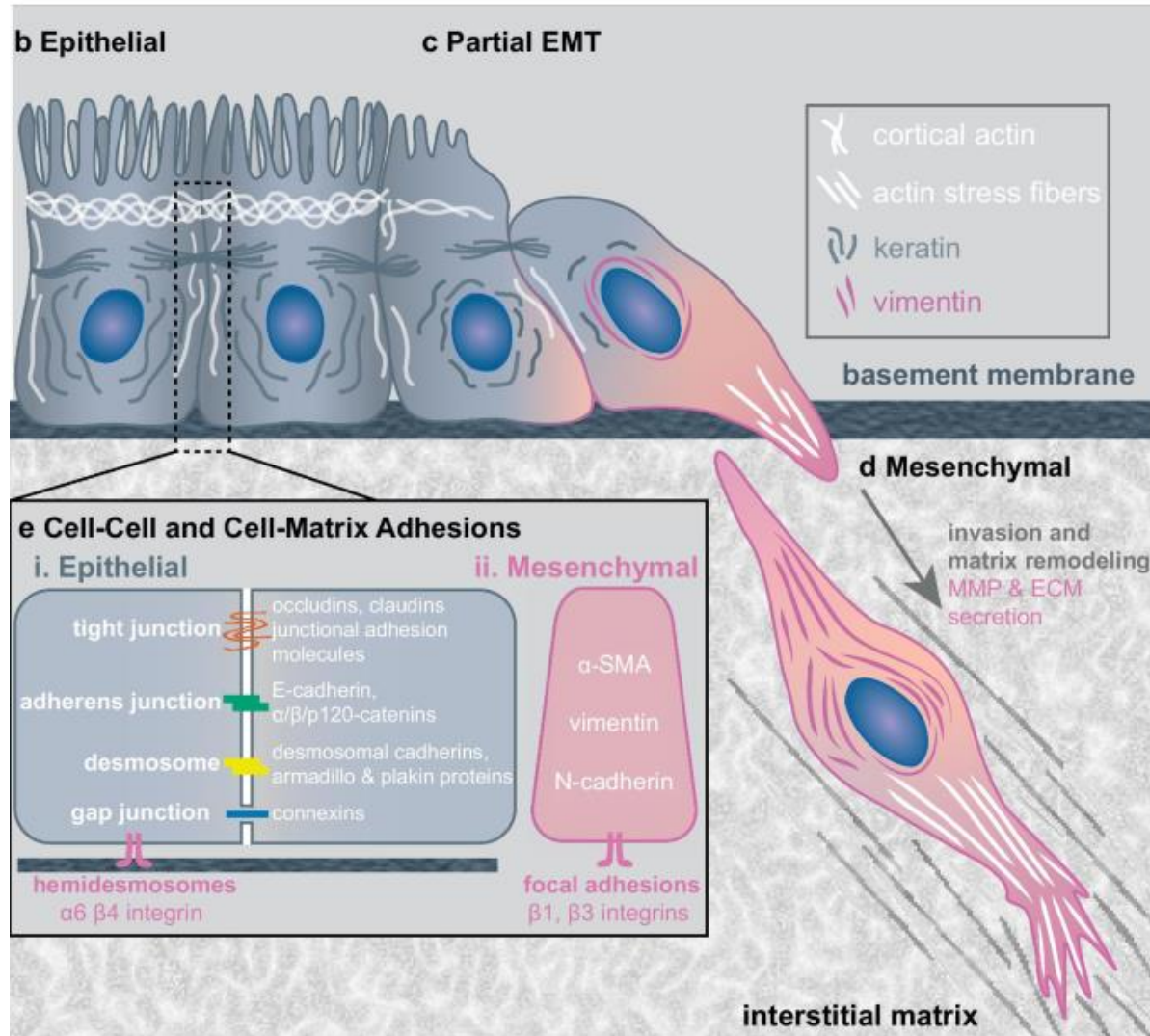
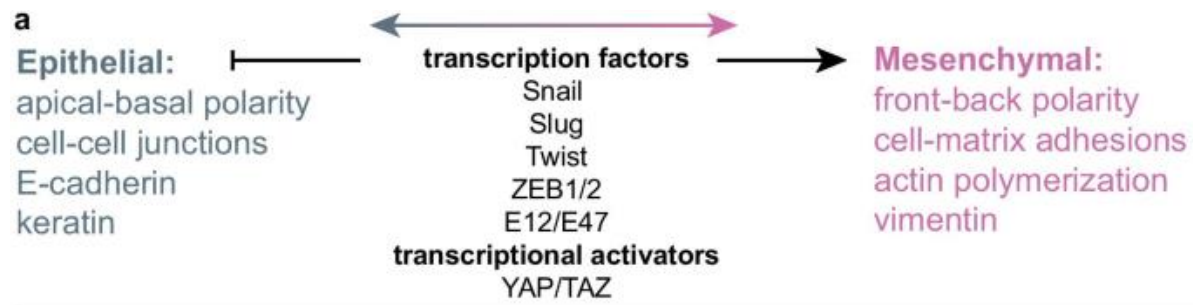
Transformacja epitelialno-mezenchymalna (EMT)

- Komórki, które tworzyły silne oddziaływania komórka-komórka (kadheryny), oraz oddziaływania komórka-macierz pozakomórkowa (integryny) **nabywają zdolności samodzielnego przemieszczania się**
- Ma miejsce tak zwane „przełączenie kadherynowe” - **ekspresja N-kadheryny zamiast E**
- Połączenia międzykomórkowe zostają osłabione, **komórki tracą kontakt z podłożem.**
- Zjawisku temu towarzyszy zmiana wyglądu komórek – z postaci przypominającej tkankę nabłonkową przeistaczają się w tkankę **podobną do mezenchymy**
- Zmienia się polarność komórek

EMT

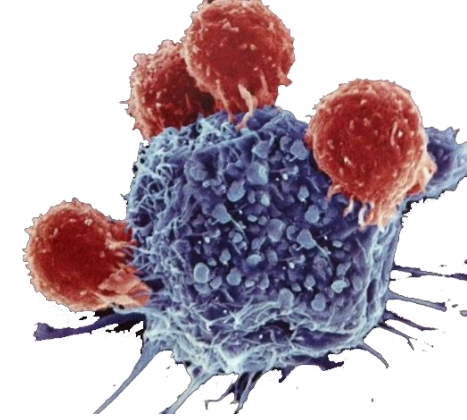
- EMT jest **głównym mechanizmem odpowiedzialnym za inwazyjność i przerzutowanie** nowotworów w późnym stadium zaawansowania, jak również formowanie wielu rodzajów tkanek w procesie embriogenezy.
- Przerzutuujące komórki nowotworowe, w odległych organach, stają się komórkami osiadłymi - **tzw. przejście mezenchymalno-epitelialne (MET)**. Komórki nowotworowe odzyskują fenotyp zbliżony do fenotypu komórek epitelialnych (wpływ TME)





- Proces EMT może być indukowany czynnikami wzrostowymi (**EGF, FGF, HGF, TGFβ**, białka morfogenetyczne kości, szlak **Wnt**) lub innymi stymulatorami z TME
- W EMT istotną rolę odgrywają czynniki transkrypcyjne: **Snail, Slug i Twist** - hamują ekspresję kadheryn i innych białek tworzących połączenia międzykomórkowe
- Wzrost ekspresji tych czynników doprowadza do aktywacji wielu genów zwiększających tempo proliferacji, hamujących apoptozę, zwiększających mobilność
- W komórkach przechodzących EMT pojawiają się markery macierzystych komórek nowotworowych (**Notch** czy **Oct-4**).

Komórki macierzyste guza

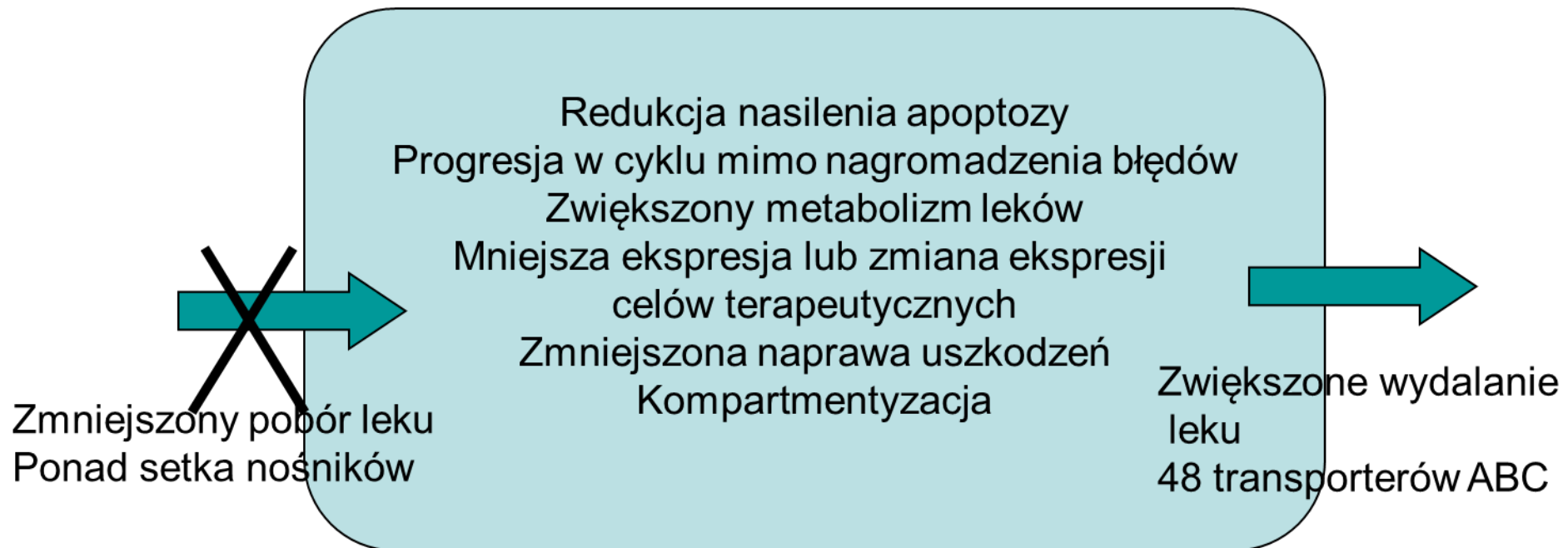


- Jest to wciąż hipoteza
- Komórki macierzyste dzielą się bardzo rzadko, są w fazie G0 cyklu i trudno je zabić
- Zazwyczaj żyją w niszach schowane przed wpływem środowiska (na dnie krypt, głęboko w mieszkcu włosowym, w zachyłkach szpiku kostnego)
- Wykazują wysoką ekspresję gp-100 i są MDR
- Zazwyczaj są odporne na indukcję apoptozy

Oporność wielolekowa

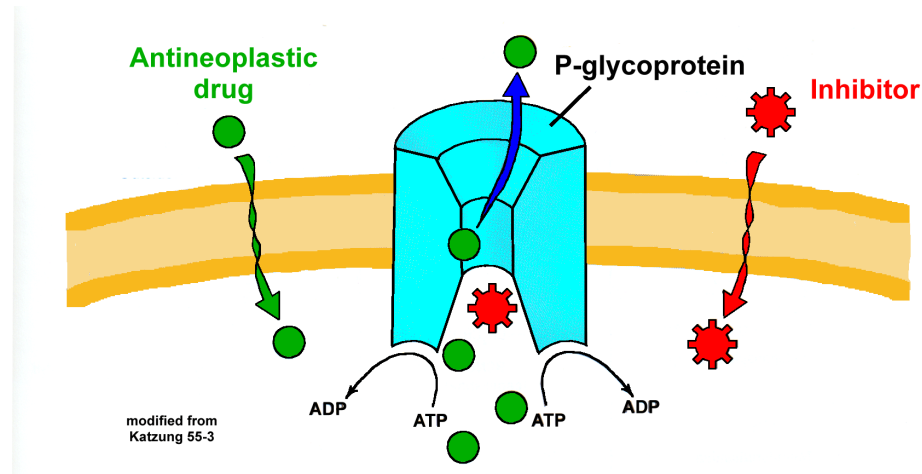
MDR i gp-100

- Może dotyczyć jednocześnie wielu leków, również tych nowych celowanych



P-gp

- Mechanizm działania P-gp oparty jest na modelu hydrofobowej pompy próżniowej.
- Substrat znajdujący się w cytoplazmie lub w wewnętrznej warstwie błony komórkowej oddziałuje z białkową kieszenią wiążącą lek, który następnie dzięki energii powstałej z hydrolizy ATP jest transportowany do przestrzeni zewnątrzkomórkowej
- Normalna dystrybucja: łożysko, przewody żółciowe, trzustkowe, nerki, naczynia w mózgu, jelita itd. – ochrona przed szkodliwymi substancjami



Mechanizmy oporności wielolekowej

Mniejsza ekspresja lub zmiana ekspresji celów terapii

Mniejszy pobór leku

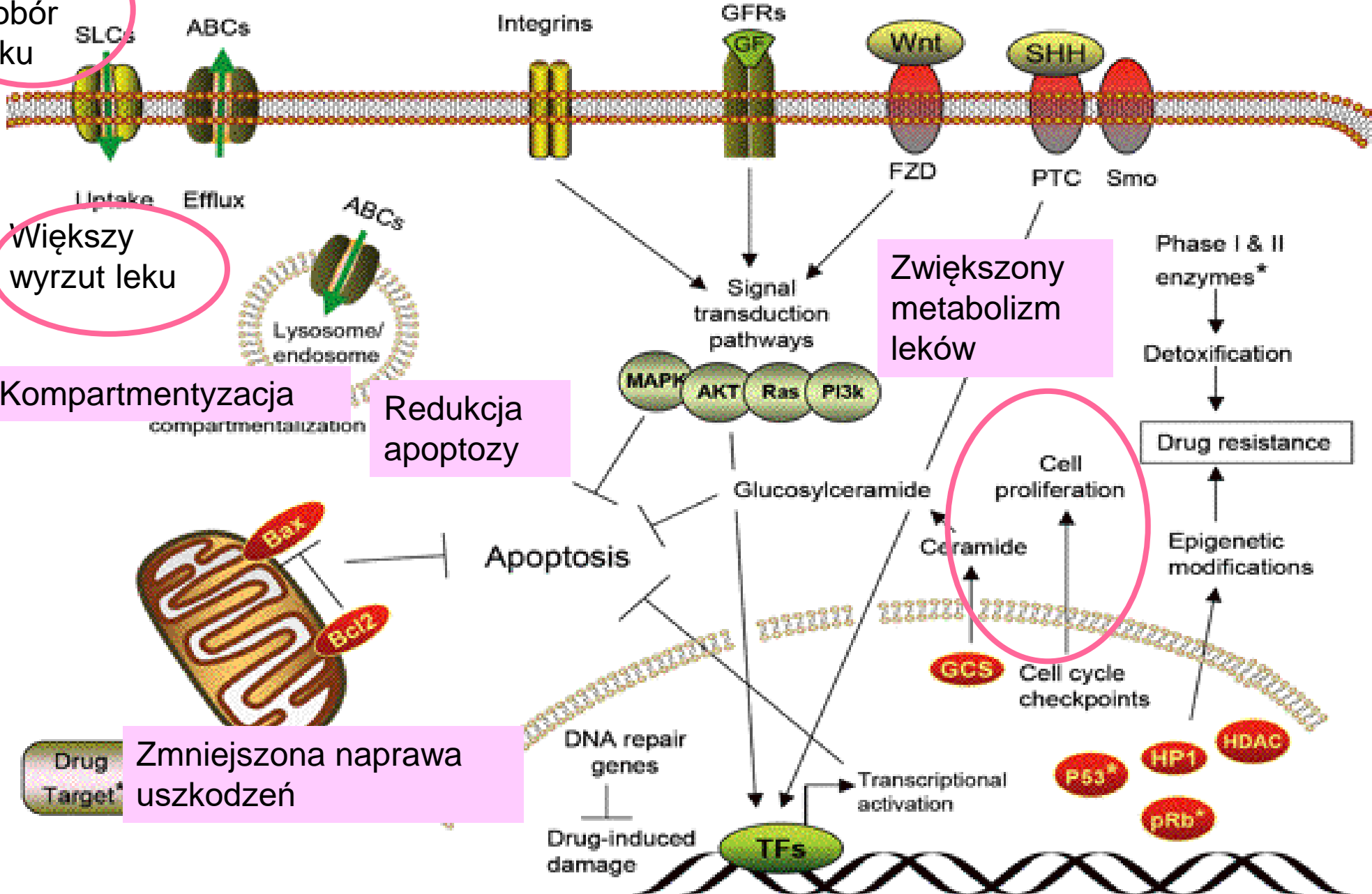
Większy wyrzut leku

Kompartymentyzacja

Redukcja apoptozy

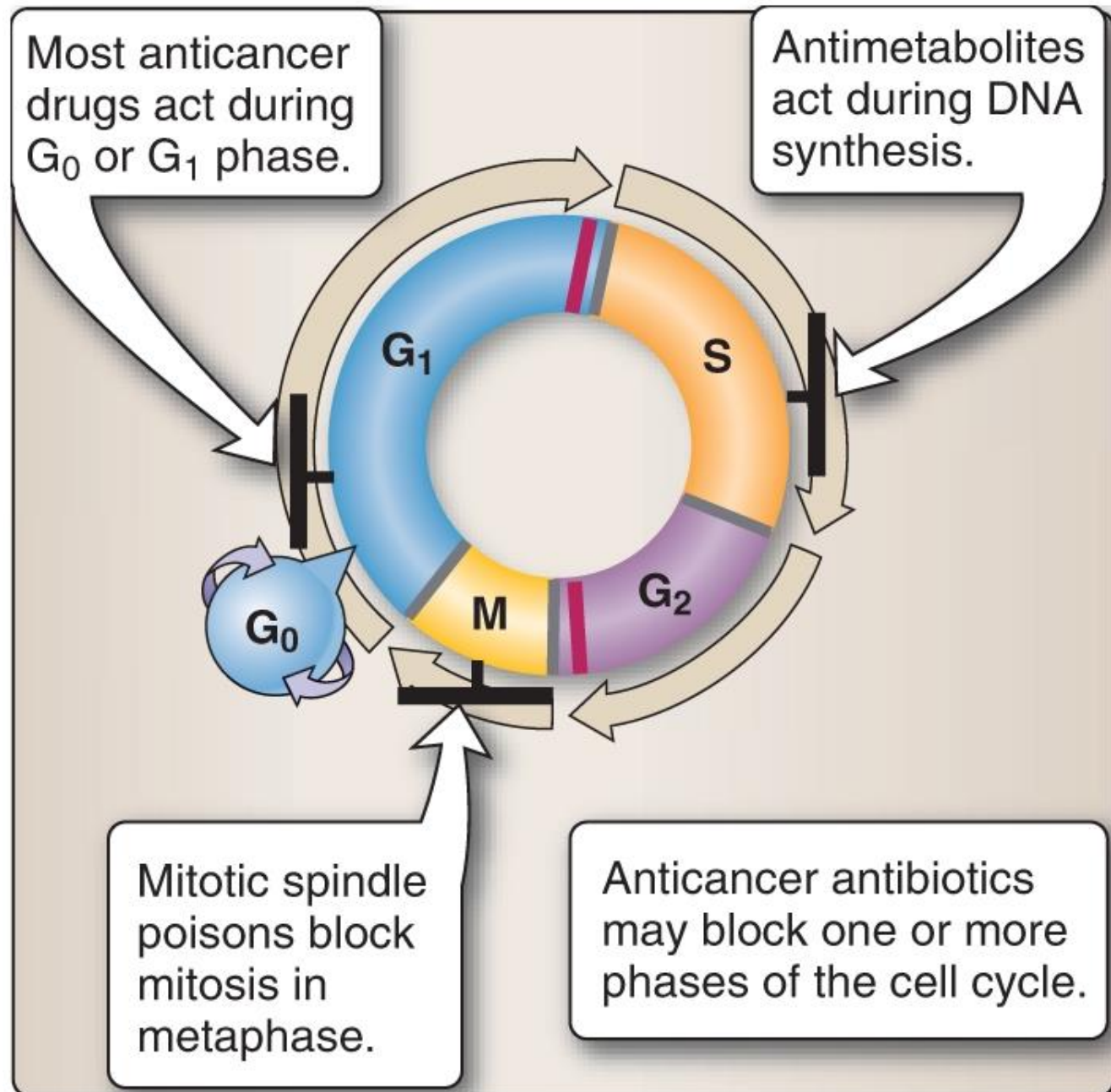
Zwiększony metabolizm leków

Zmniejszona naprawa uszkodzeń



Leki stosowane w onkologii

Anticancer drugs



Leki onkologiczne

- Tradycyjjne

- Cisplatyna
- Doxorubicyna
- 5FU

- Thalidomid

- Celowane

- Inhibitory proteasomów
bortezomib
- Przeciwciała – rituximab
- Drobnocząsteczkowe inhibitory
kinaz Gleevec



Mechanizmy tradycyjnej chemioterapii

- Destabilizacja (destrukcja) DNA komórki nowotworowej. Nie zawsze jest selektywne, ale idealny lek ma być wysoce selektywny. *N.p.*, cisplatyna, daunorubicyna, doksorubicyna, i etopozyd.
- Blokowanie syntezy nowego DNA aby zatrzymać podziały komórek, gdyż replikacja powoduje, że guz rośnie. *N.p.*, metotreksat, merkaptopuryna, 5-fluorouracyl, i hydroksymocznik.
- Zatrzymanie komórki w fazie mitozy *n.p.*, winblastyna, winkrystyna i taxol.

Działania uboczne: toksyczność (neuro, nefro, kardio), rozwój oporności, nudności, wymioty, uszkodzenie szpiku, wypadanie włosów, wznowa.

Podstawy farmakologicznego leczenia nowotworów

- Wrażliwość nowotworu na leczenie:

- Zależna od fazy cyklu komórkowego

- **Zależna od odsetka komórek proliferujących (Ki-67)**

- Heterogenność komórkowa guza (różna wrażliwość na

- różne substancje lecznicze)

- Masa guza

- Ukrwienie / utlenowanie guza

- Obecność receptorów – punktów „uchwyty” dla leków

- na powierzchni komórek nowotworowych

- Terapie hormonalne

- Terapie „celowane”

- Tzw. terapie genowe – leczenie ukierunkowane na szlaki

- przekazywania informacji wewnątrz komórki (kinazy)

Kategorie nowych leków onkologicznych

- **Drobnocząsteczkowe Inhibitory kinaz**
- **Przeciwciała monoklonalne sprzężone z:** -lekiem, -toksyną, lub – radioizotopem

Modyfikatory odpowiedzi immunologicznej

(*n.p.*, interferony, IL-2)

Immunoterapia

Hematopoetyczne czynniki wzrostu

Induktory różnicowania komórkowego (retionoidy)

Terapia genowa

CART

Terapia antysensowna

Szczepionki przeciwnowotworowe

Leki ograniczające przerzuty (inhibitory metaloproteinaz)

Inhibitory angiogenezy

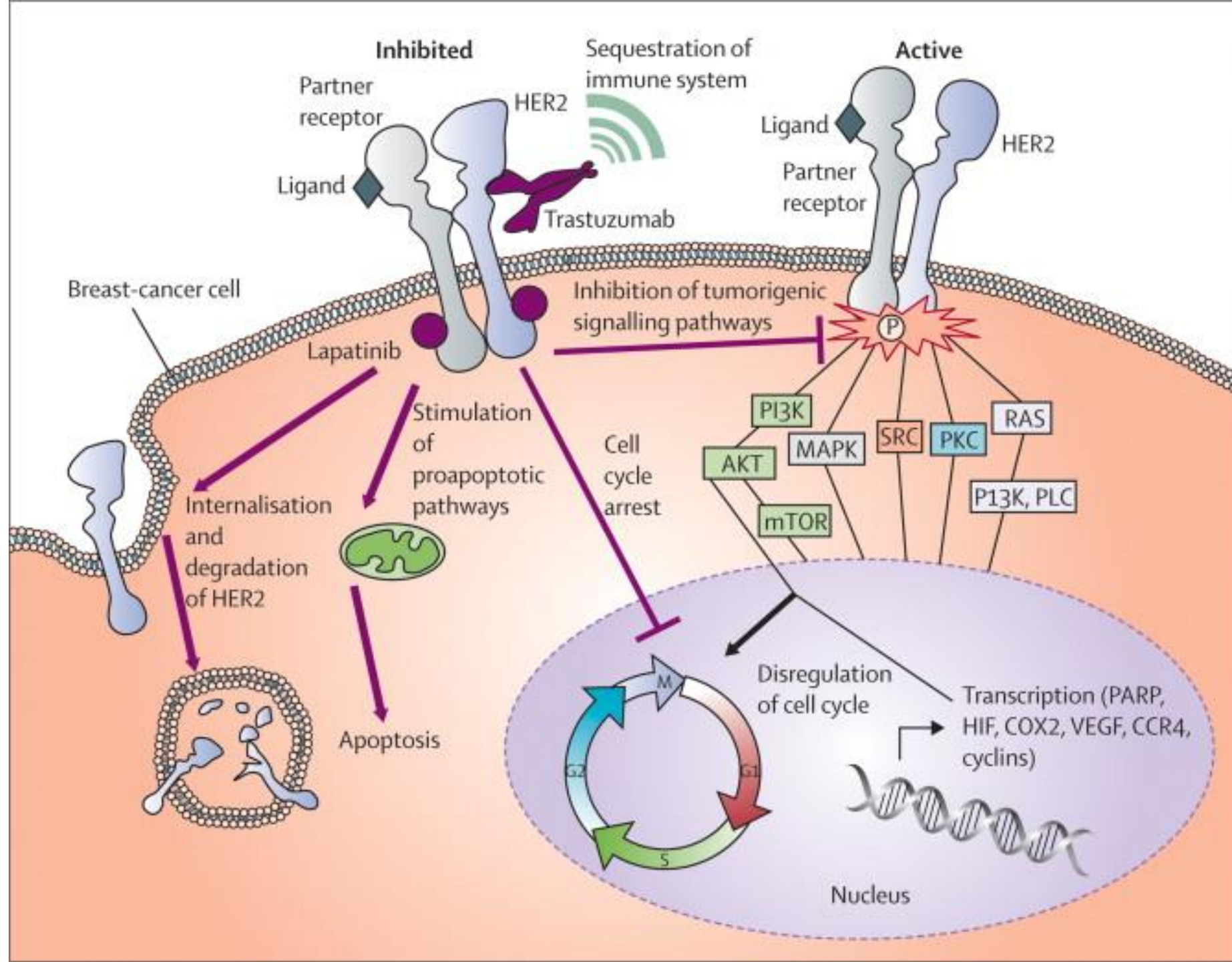
Inhibitory proteasomów (bortezomib, carfilzomib)

Target drugs

- **Tyrosine kinase** inhibitors **imatinib** (Gleevec)
- **B-Raf** inhibitors – **vemurafenib**
- **mTOR** inhibitors – **everolimus**, tacrolimus (immunosuppressive tacrolimus)
- Pan kinase inhibitor **angiogenesis** inhibitor **sorafenib**
- **HER2** inhibitor – **trastuzumab (herceptin)**, b
- **Estrogen receptor** inhibitor – **tamoxifene**
- **Proteasome inhibitor** – **bortezomib, carfilzomib**
- **VEGF-A** ab – **bevacizumab** (avastin)

RAK PIERSI najczęstszy rak u kobiet

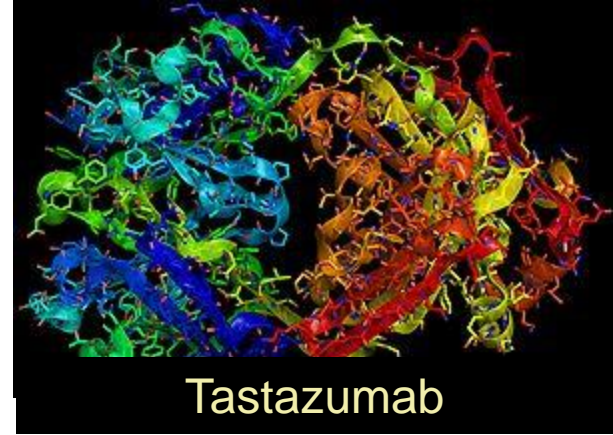
- - Może mieć ekspresję receptorów estrogenowych, progesteronowych i nabłonkowych – HER (rodzaj EGF)
- Jest to rójddodatni rak piersi
- Tamoxifen (ER inhibitor) i HERCEPTYNA (taztuzumab) – (HER inh)
- Może nie mieć ekspresji wymienionych receptorów wtedy jest trójujemny – nie ma leczenia celowanego tylko tradycyjne bardziej toksyczne i mniej specyficzne



Receptory czynników wzrostu

- HER2 jest przezbłonowym receptorem o aktywności kinazy tyrozynowej.
- Aktywuje w kom PI3K/Akt, oraz MAPK.
- Blokowanie HER2 powoduje blok w fazie G1, zmniejszenie angiogenezy i indukcję ADCC
- Niepożądane: zaburzenia rytmu serca i kardiomiopatia, toksyczna nekroliza naskórka
- Objawy grypopodobne

Herceptyna = trastuzumab



- rekombinowane, humanizowane przeciwciało monoklonalne IgG1, łączące się wybiórczo z receptorem ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu typu 2 (Human Growth Factor Receptor – HER2).
- Preparat jest stosowany do leczenia przypadków raka piersi z przerzutami, w których stwierdzono nadekspresję HER2.
- W kombinacji z innymi chemoterapeutykami istotnie zmniejsza ryzyko nawrotu choroby i stopień odpowiedzi na leczenie.

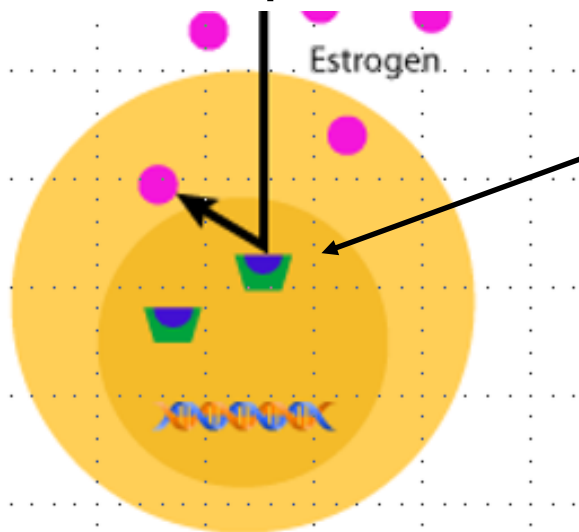
Tamoksyfen

- Tamoksyfen (tamoxifen) – organiczny związek chemiczny, należący do selektywnych modulatorów receptora estrogenowego (SERM), syntetyczny lek o działaniu antyestrogenowym, stosowany głównie w terapii raka sutka.
- Lek wiąże się również z receptorami estrogenowymi w kośćcu (agonista) zwiększając gęstość kości.
- Tamoksyfen powoduje także zmniejszenie stężenia w osoczu wolnego estradiolu, co prowadzi do pobudzenia wydzielania przez przedni płat przysadki mózgowej FSH, który stymuluje jajniki do wytwarzania estrogenów w okresie przedmenopauzalnym.
- Prawdopodobnie indukuje uwalnianie czynnika transformującego TGF- β .

Tamoksyfen-wskazania

- rak sutka hormonowrażliwy (wykazując ekspresję receptorów estrogenowych) u kobiet po i przed menopauzą
- chemioprewencja raka sutka u kobiet z dużym ryzykiem
- indukcja owulacji
- mastopatia

Tamoksyfen blokuje receptory estrogenowe



Komórka nowotworowa
nie może się dzielić

Rituximab

Anty CD-20 niektóre chłoniaki



LEKI ONKOLOGICZNE



Inh rc
HER2



Bevacizumab

Inhibitor angiogenezy, humanizowane przeciwciało anty VEGF-A

Velcade Bortezomib

Inhibitor proteasomów
W szpiczaku mnogim
II gen: **Carfilzomib**
Kyprolis

Gleevec imatinib

Inhibitor kinazy tyrozynowej zwłaszcza w białaczkach z chromosomem Filadelfia



Sorafenib

Inhibitor wielu kinaz ERK/MEK/RAF i angiogenezy



Leki celowane to nie tylko onkologia

- Anty TNF alfa – choroby zapalne jelit, łuszczyca, reumatoidalne zapalenie stawów
 - Adalimumab,
 - Infliximab
- Anty IL-12 i -23 - ustekinumab
 - **Stellara** **Łuszczyca**
 - **Astma oskrzelowa**

KONIEC