

A scanning electron micrograph (SEM) showing a dense, three-dimensional cluster of cells. The cells are highly irregular in shape, with many protruding filopodia and ruffled membranes, characteristic of malignant cells. The color is a reddish-pink, likely due to staining. The background is dark and shows some other cellular structures.

Mechanizmy nowotworzenia

Cechy komórek nowotworowych

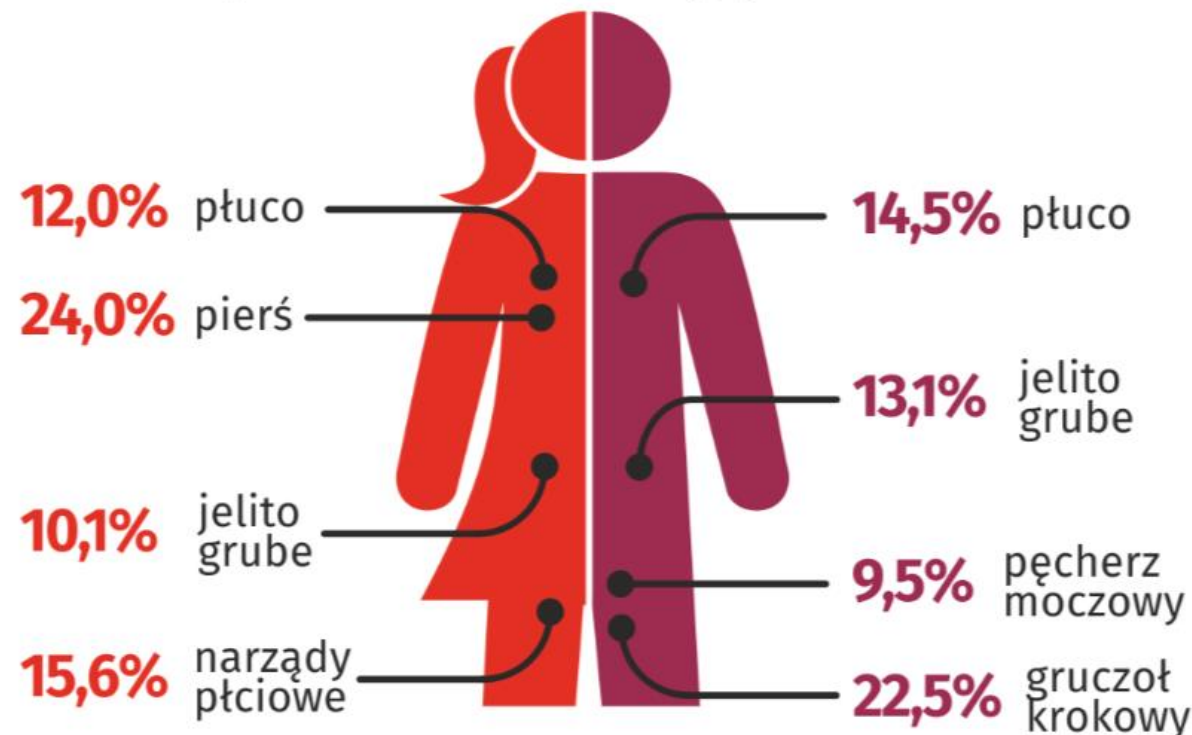
Choroby nowotworowe

- 2-ga po chorobach układu krążenia przyczyna zgonów
- W krajach wysoko rozwiniętych – pierwsza
- Najczęstsze nowotwory w Polsce:

Kobiety:

- pierś
- płuco
- okrężnica
- trzon macicy
- jajnik

Odsetek zachorowań na wybrane nowotwory złośliwe według płci w 2020 r.



Mężczyźni:

- gruczoł krokowy
- płuco
- okrężnica
- pęcherz moczowy

Źródło: Krajowy Rejestr Nowotworów

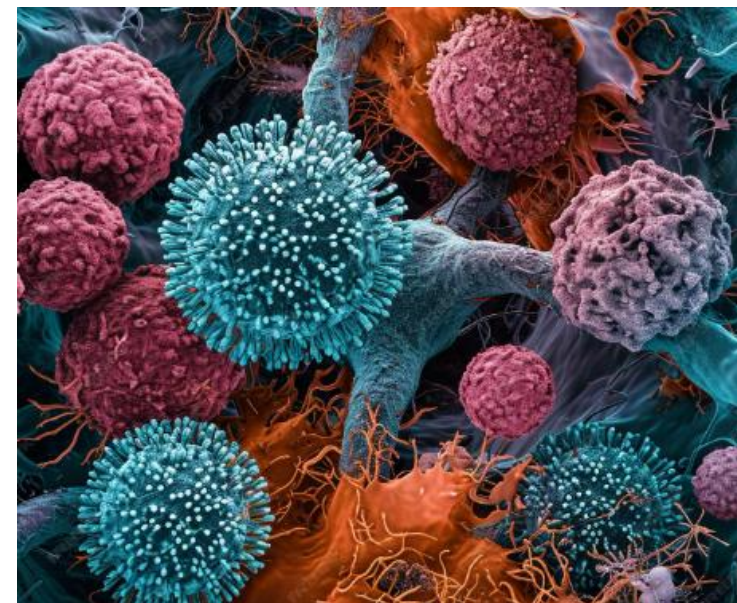
Nowotwory

Nadmierna proliferacja
(stymulacja podziałów komórek)

Niepohamowana proliferacja
(brak kontroli cyklu komórkowego)

Brak śmierci komórki

- Stała, nieregulowana proliferacja komórek oraz większa odporność na czynniki powodujące ich śmierć
- Brak odpowiedzi na sygnały hamujące proliferację
- Unikanie odpowiedzi ze strony układu immunologicznego – tolerancja immunologiczna
- Wzrost klonalny guzów nowotworowych



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 (pro onkogenne)
- Przyczyny **epigenetyczne**: hipermetylacja (fenokopie mutacji) – (wyłączenie supresora)
- Przyczyny **środowiskowe**: mutageny, ko-induktory

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

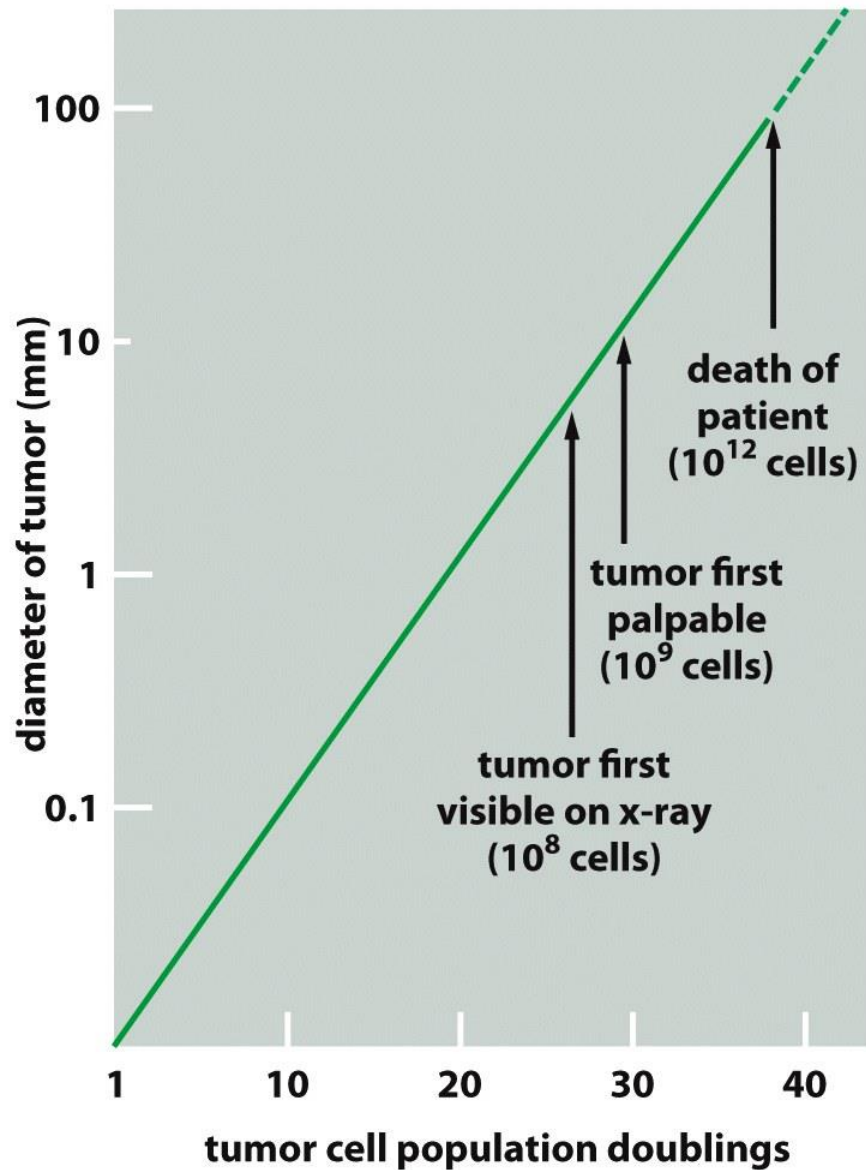
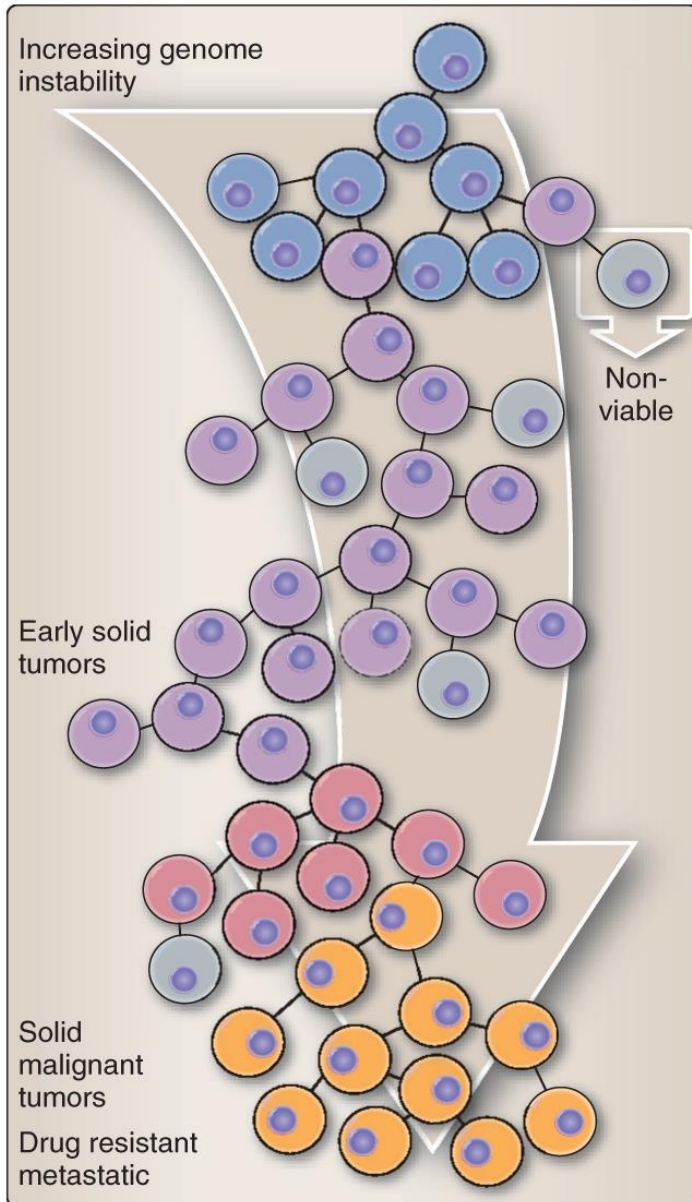
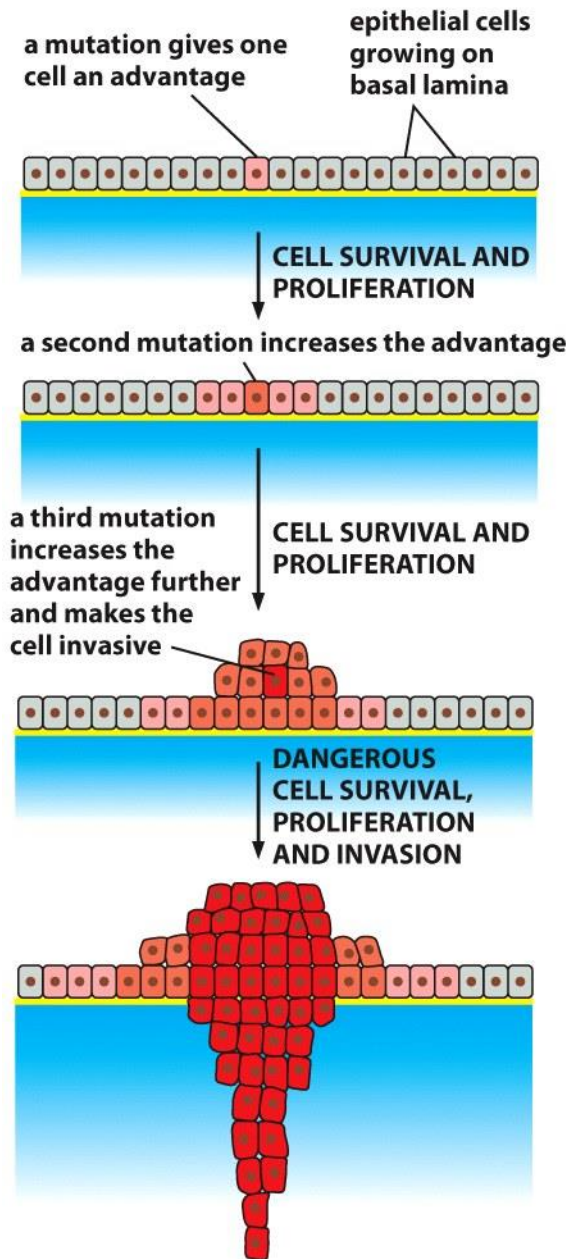


Figure 20-53 *Essential Cell Biology* (© Garland Science 2010)



Stan przednowotworowy

Nowotwór łagodny

Nowotwór złośliwy
in situ

Nowotwór złośliwy
(naciekający)

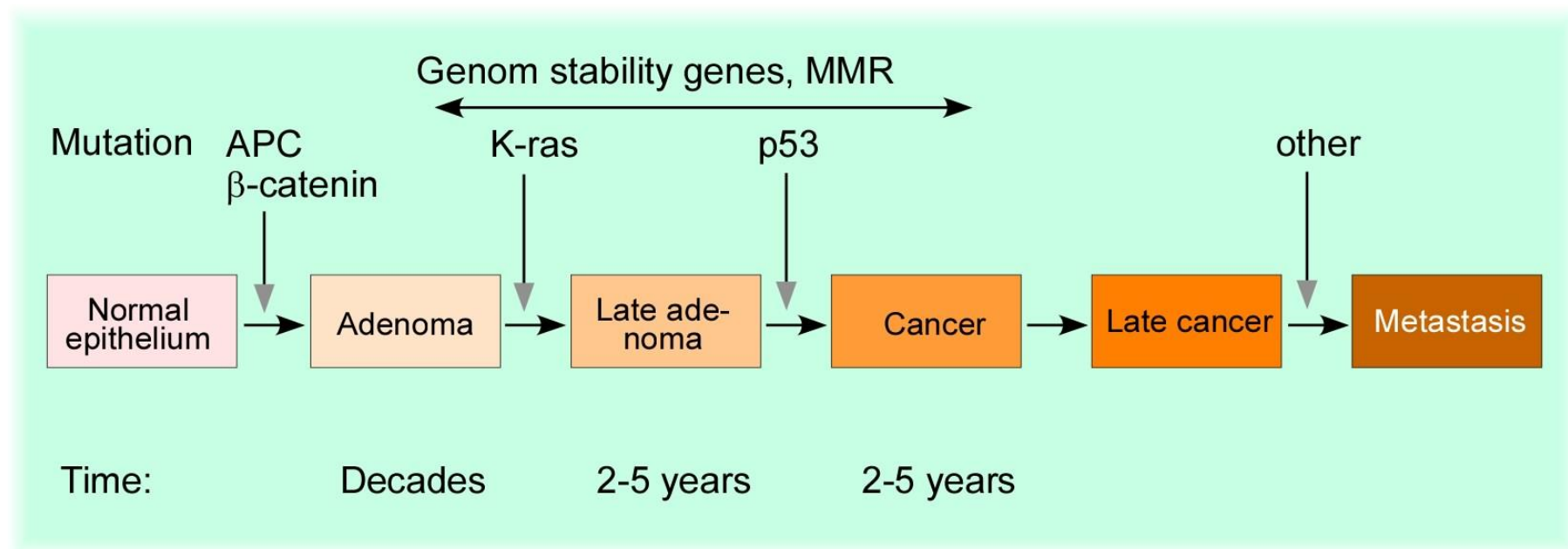
Nowotwór złośliwy
z przerzutami

„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**.

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

Mutacja punktowa (pojedyncza zasada):

Białko nadaktywne

Amplifikacja genu:

Nadprodukcja białka

Translokacja chromosomalna:

Produkcja hiperaktywnego białka fuzyjnego

Protooncogeny

- **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

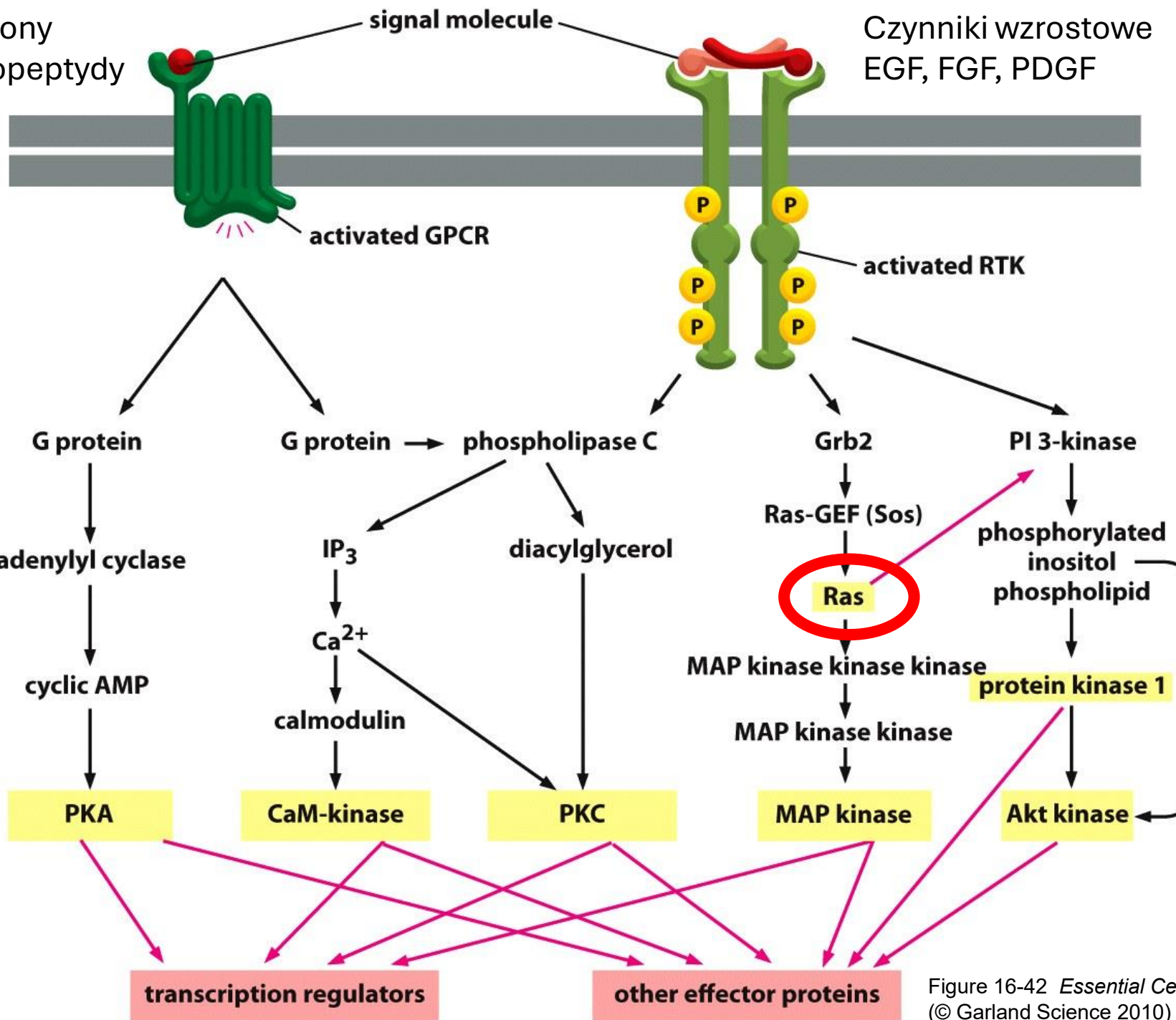
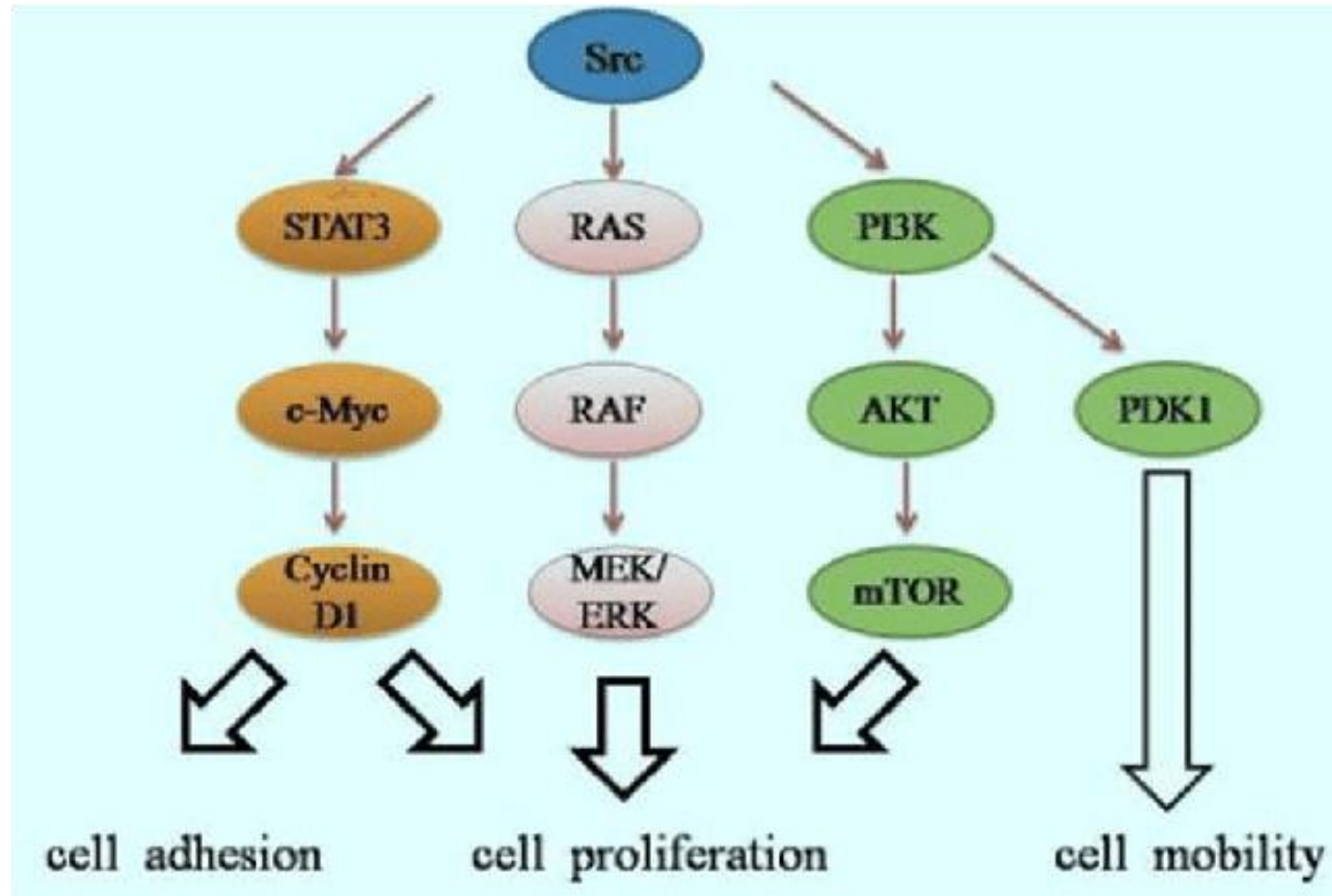


Figure 16-42 *Essential Cell Biology*
(© Garland Science 2010)

Proto-onkogen

Nie-receptorowa kinaza tyrozynowa SRC

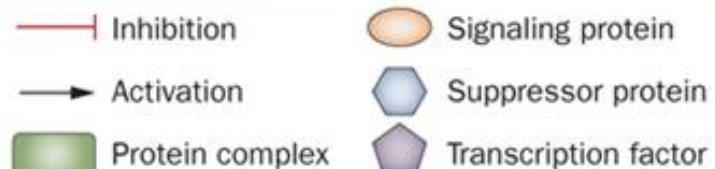
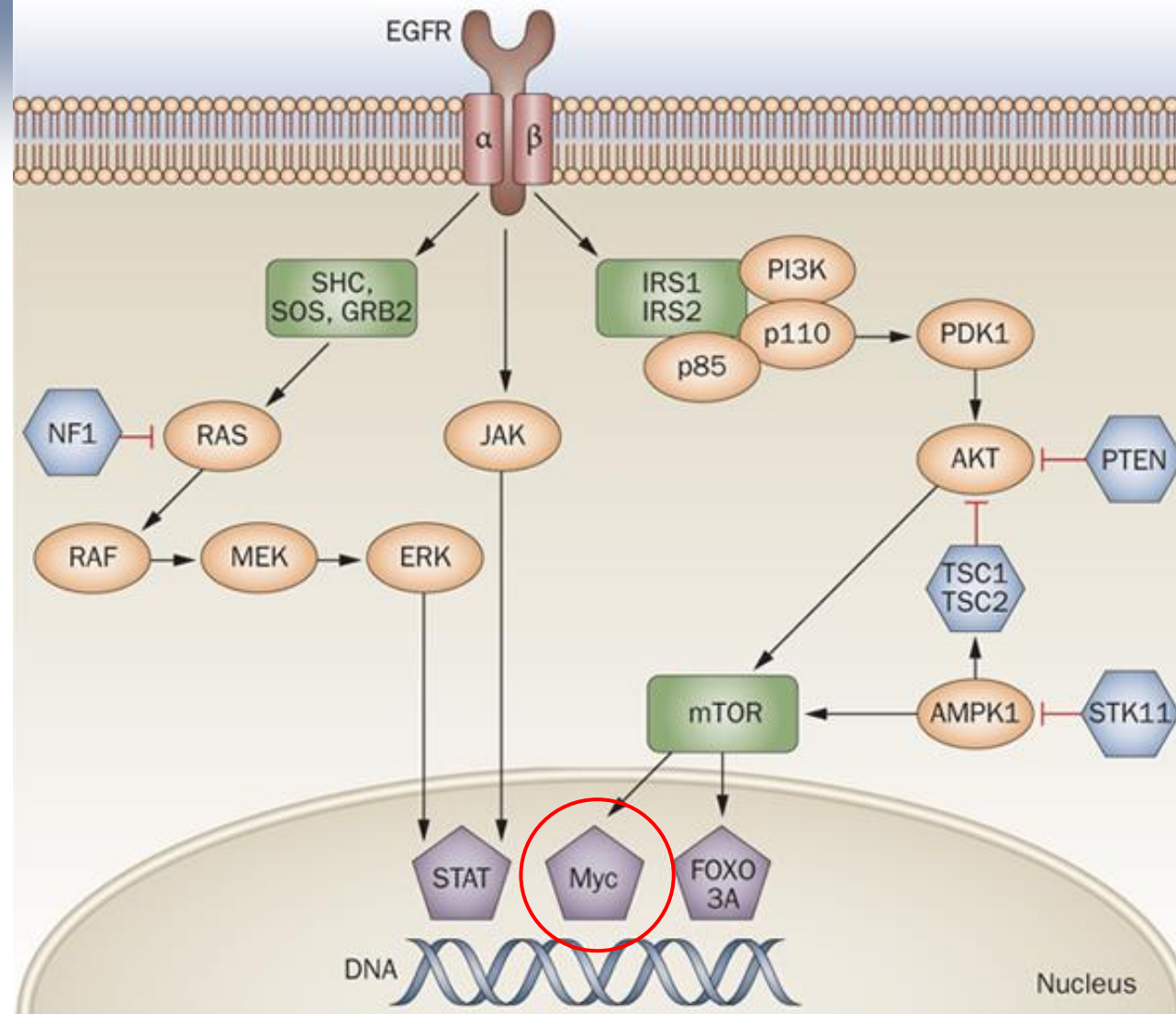


C-MYC

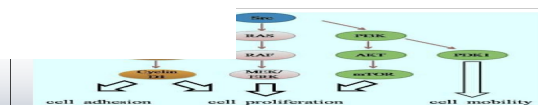
• **c-**: Litera "c" oznacza, że jest to gen występujący naturalnie w **komórkach** (cellular) organizmów.

• **myc**: Skrót **myc** pochodzi od nazwy genetycznego wirusa o nazwie **v-myc**, który był badany jako pierwszy i znajdował się w wirusie ptasiej mielocytomatozy

- 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



Cyklina D1

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

Często nadaktywna w raku piersi i w niektórych
chłoniakach

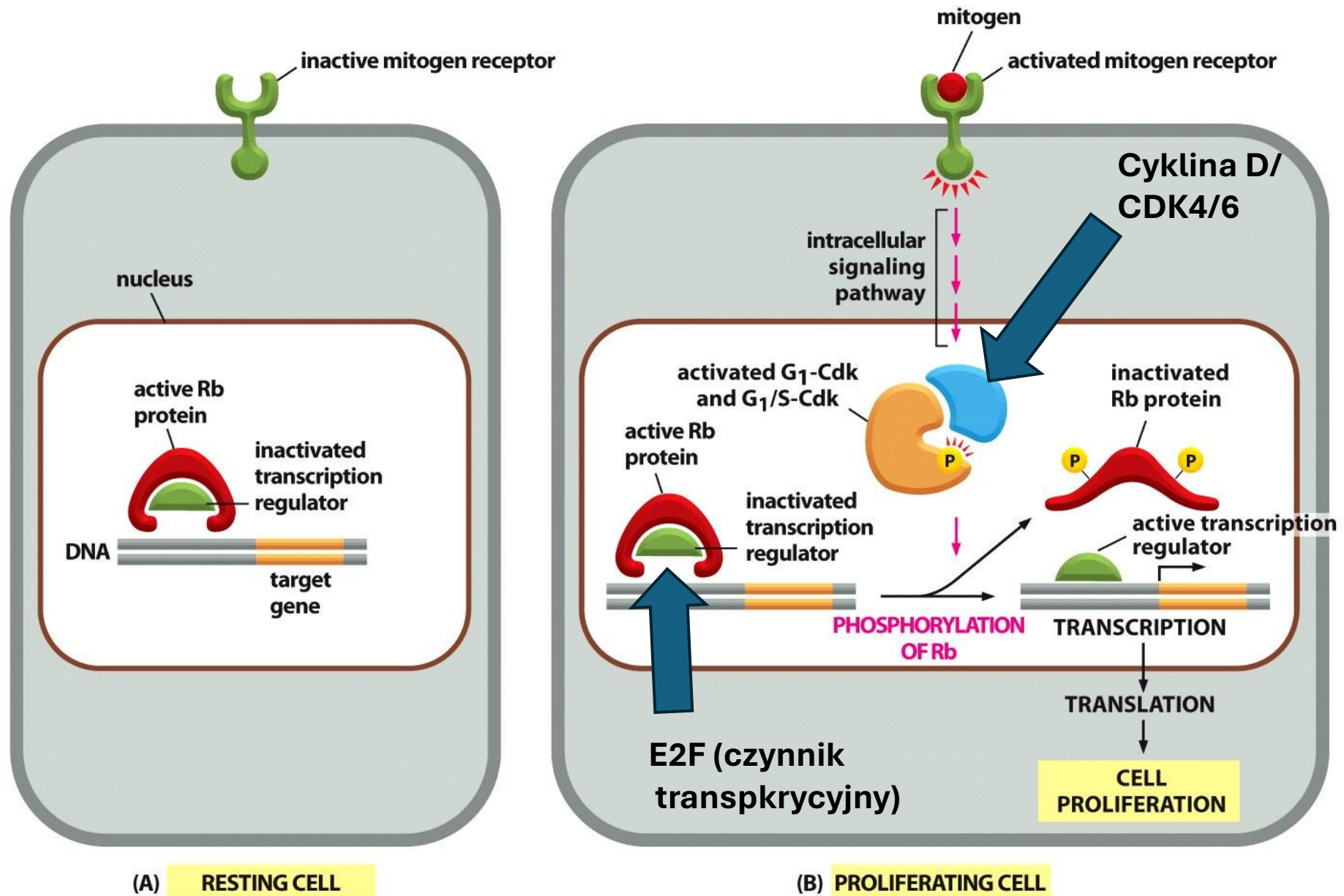
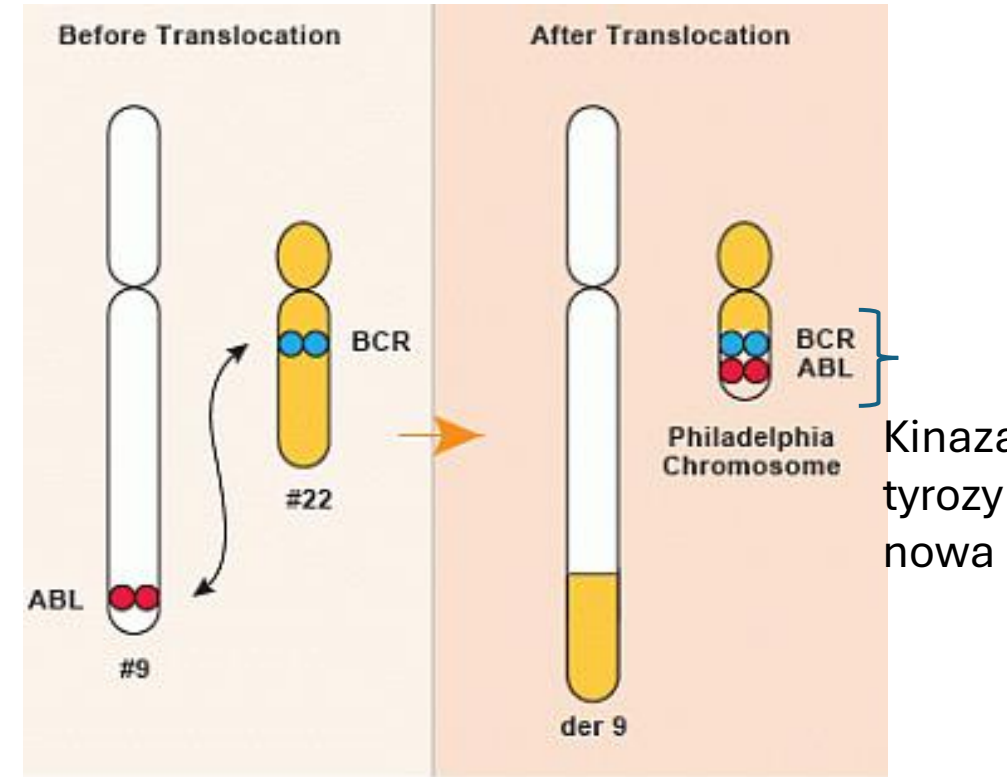


Figure 18-43 *Essential Cell Biology* (© Garland Science 2010)

Translokacja chromosomalna: Produkcja hiperaktywnego białka fuzyjnego

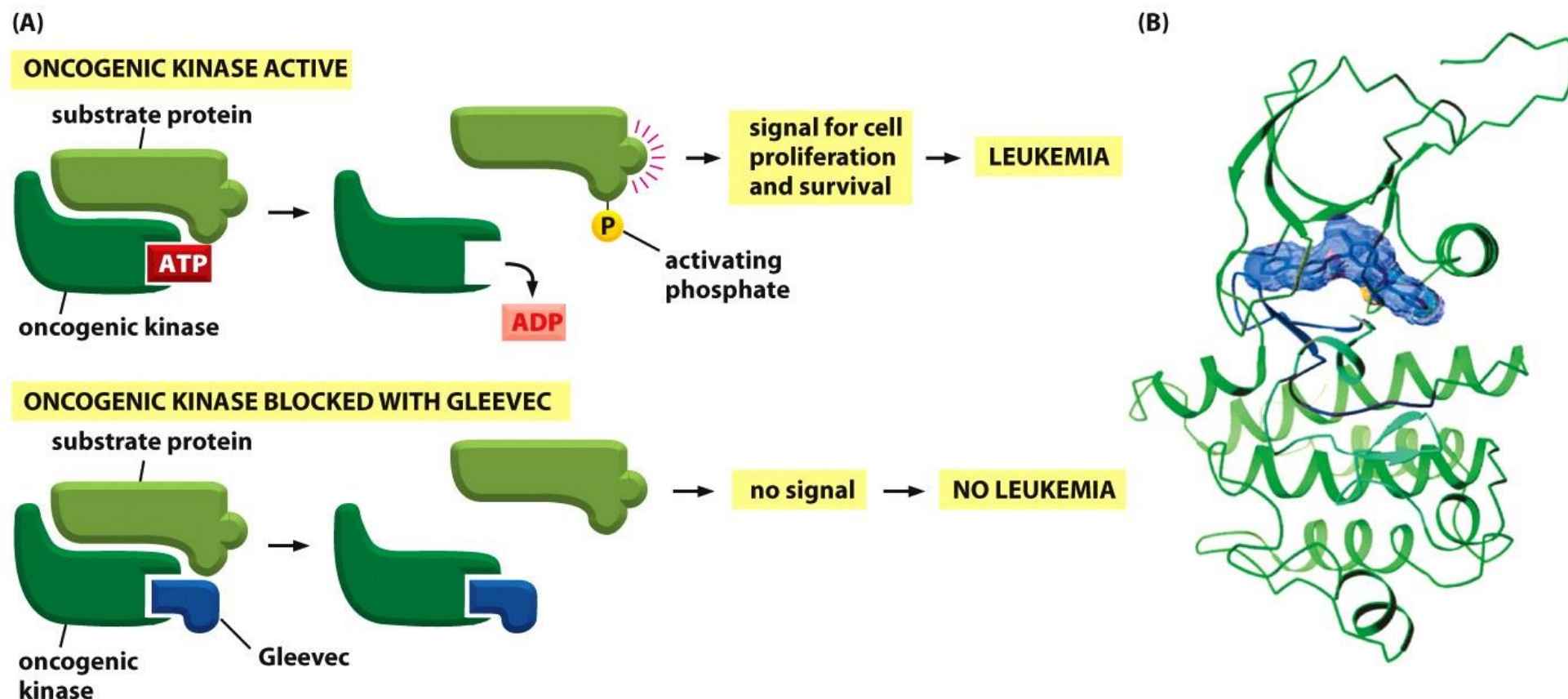
Chromosom Philadelphia

- T(9;22) –Translokacja genu ABL z chromosomu 9 do części genu BCR na chromosomie 22.
- Bcr/Abl kinase - onkogen – brak regulacji podziału komórek
- Przewlekła białaczka szpikowa
-



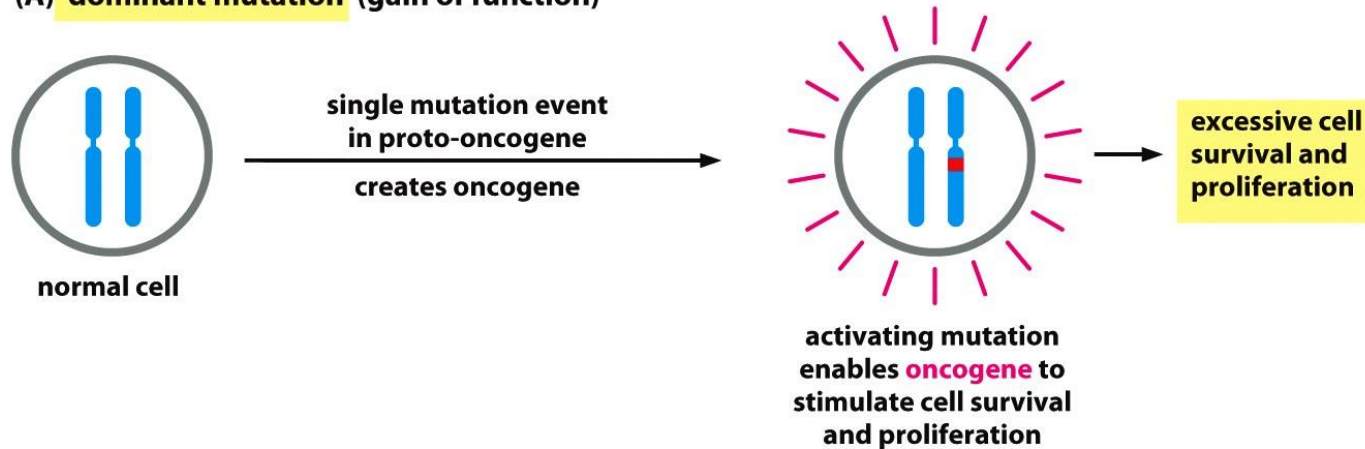
2001 r – dopuszczony
do leczenia przewlekłej
białaczki szpikowej

Imatynib – pierwszy doustny drobnocząsteczkowy inhibitor kinazy BCR/ABL

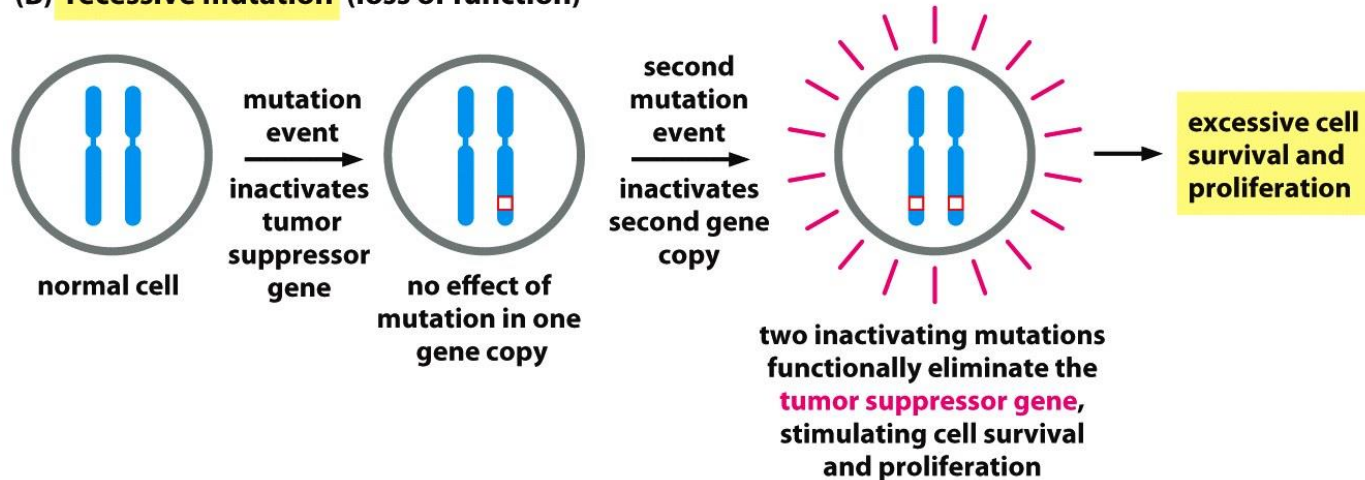


Mutacje dominujące w onkogenach

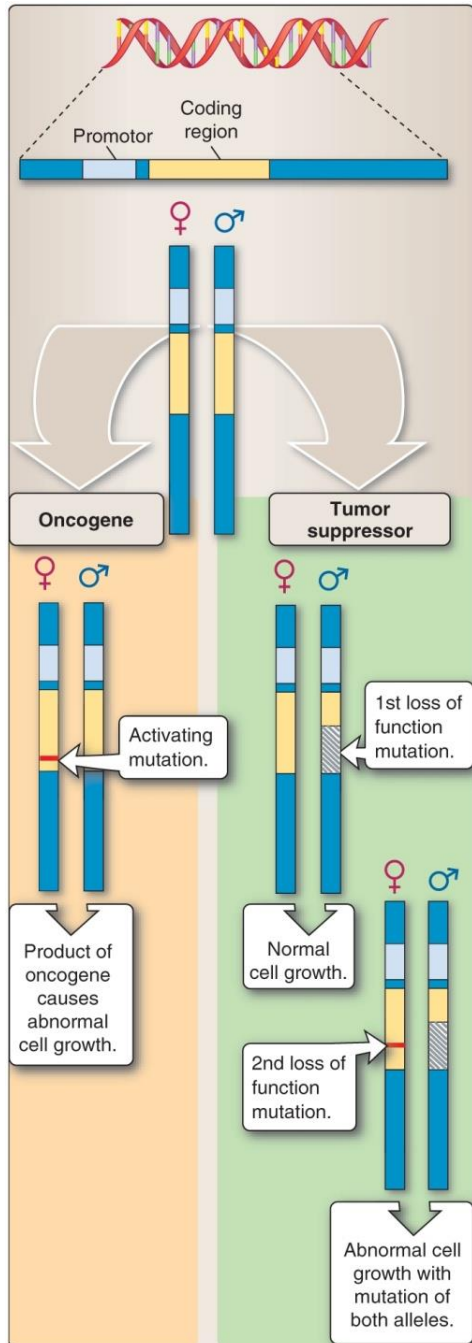
(A) dominant mutation (gain of function)



(B) recessive mutation (loss of function)



Mutacje recesywne w antyonkogenach



Antyonkogeny

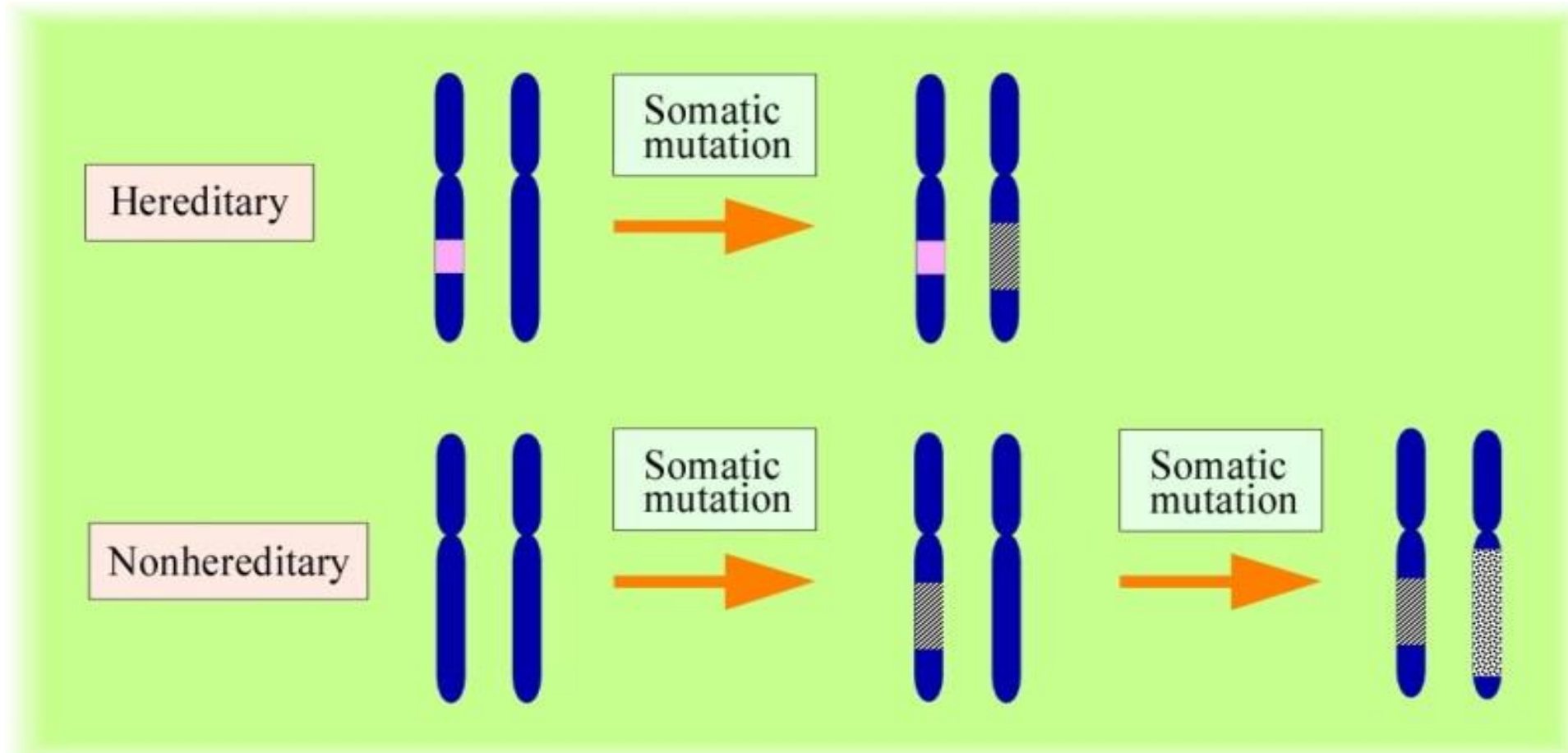
Supresory nowotworów

- 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)

Teoria Dwóch Uderzeń Knudsona.

Alfred Knudson PNAS, 1971

- Na bazie siatkówczaka 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.
-

Antyonkogeny

Ich produkty hamują postęp cyklu komórkowego poprzez to zmniejszanie proliferacji.

p53

Rb (białko siatkówcza)

p16

NF1, NF2

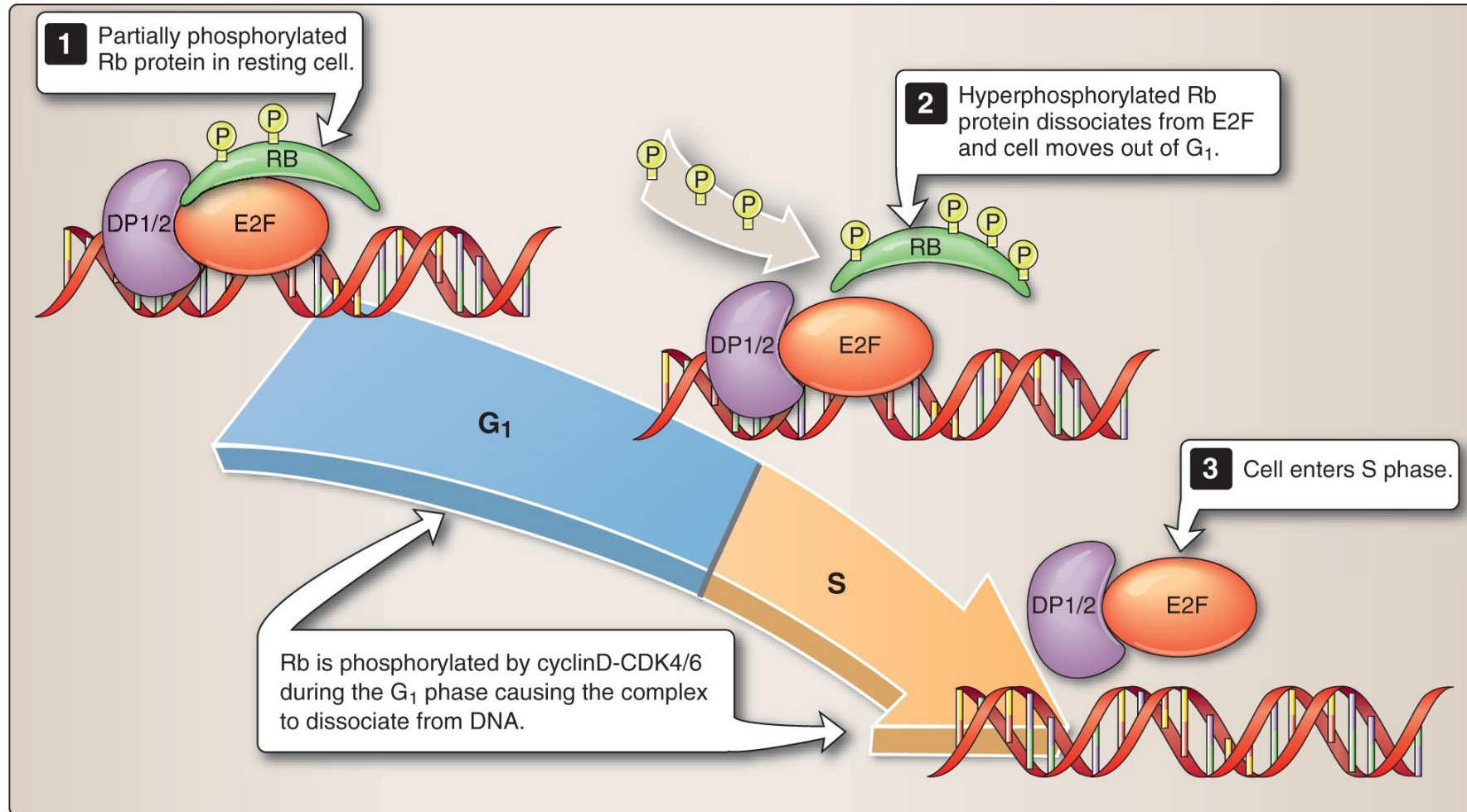
APC

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)**

wywodzi się z niedojrzałych komórek siatkówki
oka (retinoblastów)



Leukokoria (odblask źrenicy) prawego oka
wskazująca na obecność guza

Antyonkogeny

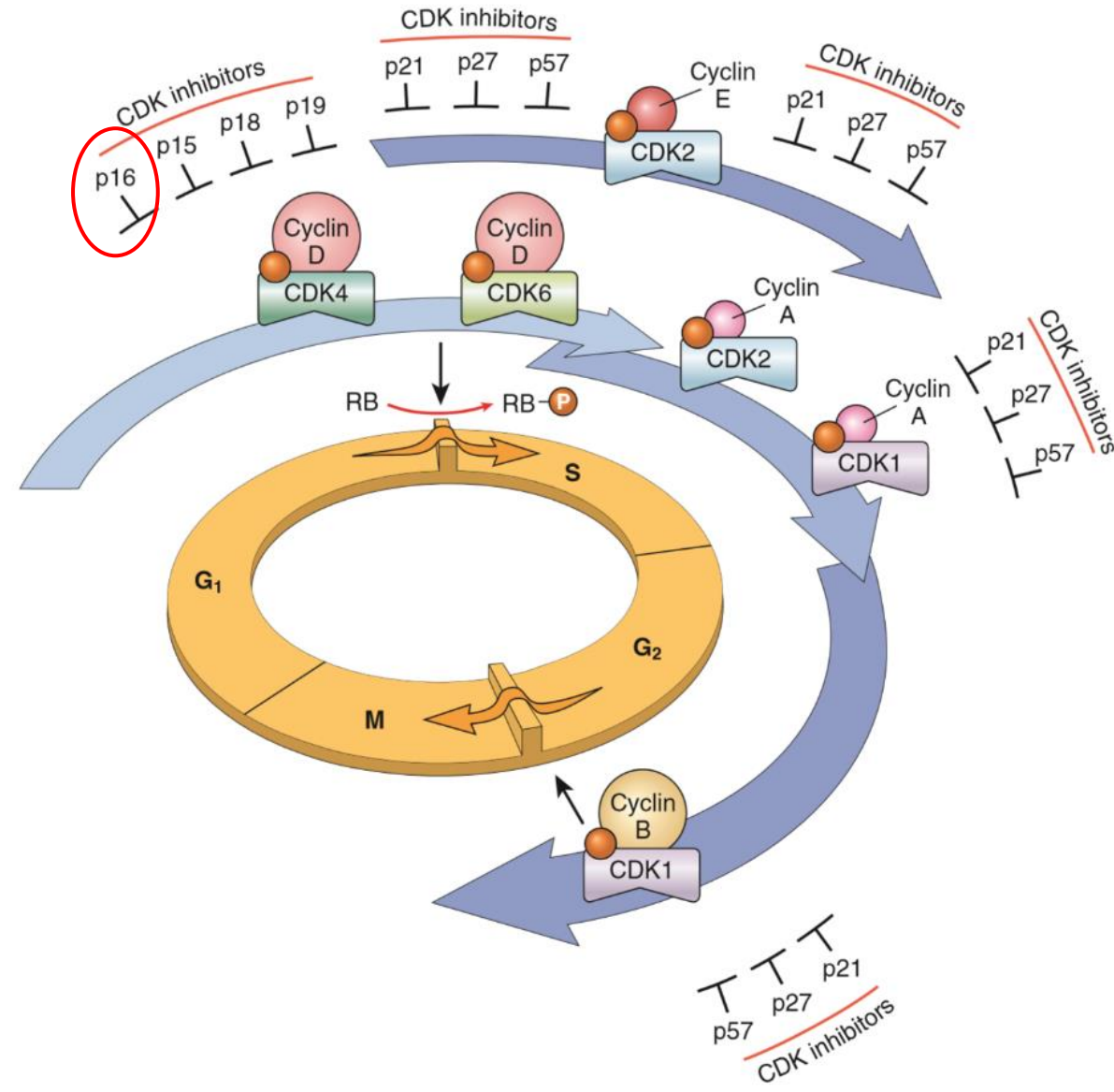
p16

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)

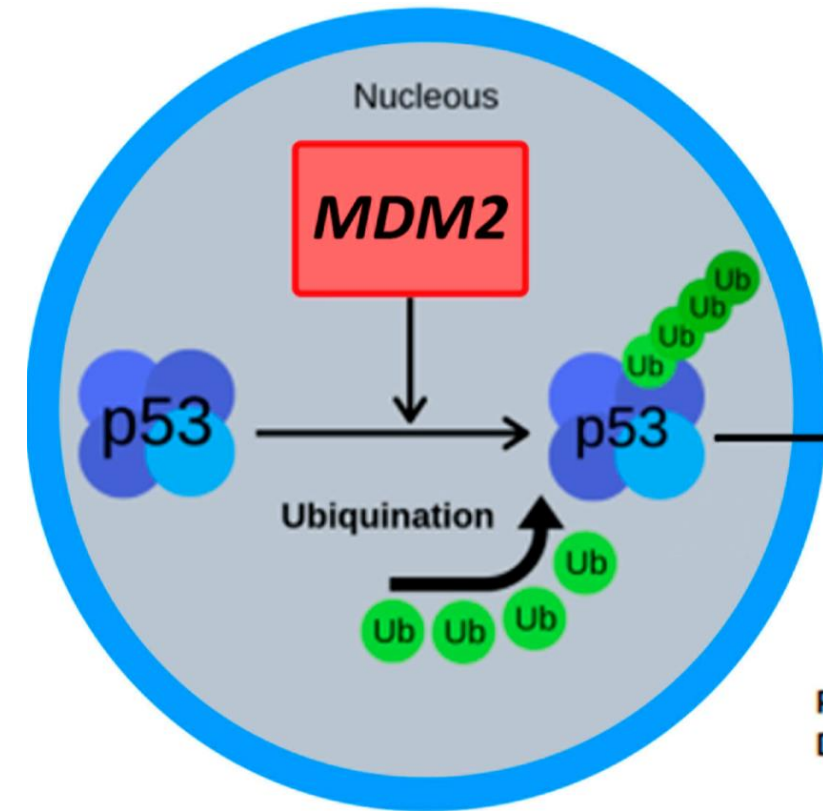
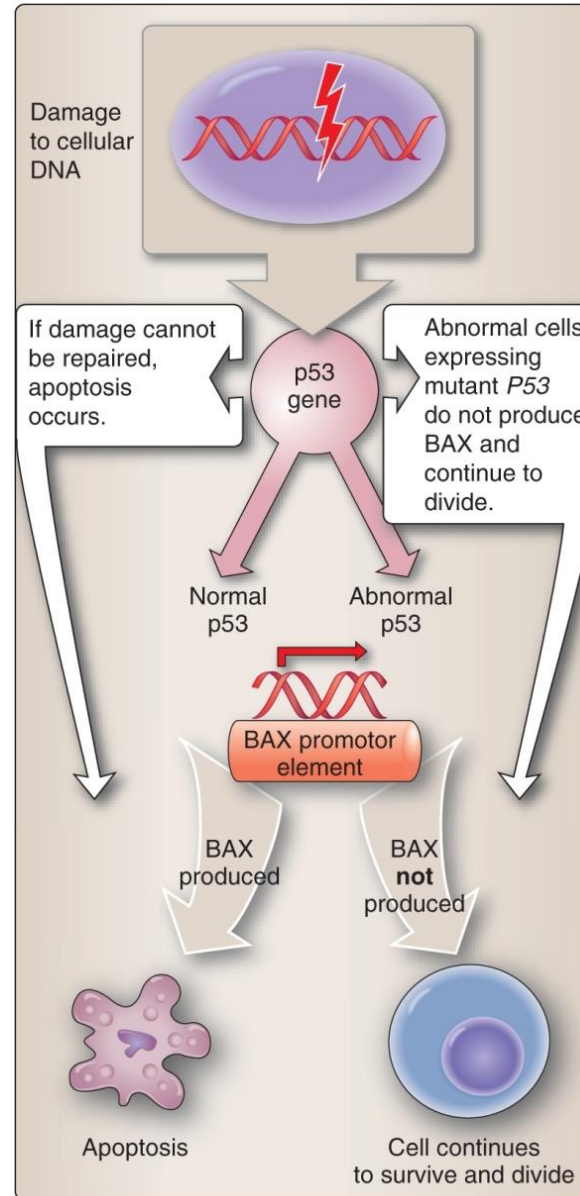
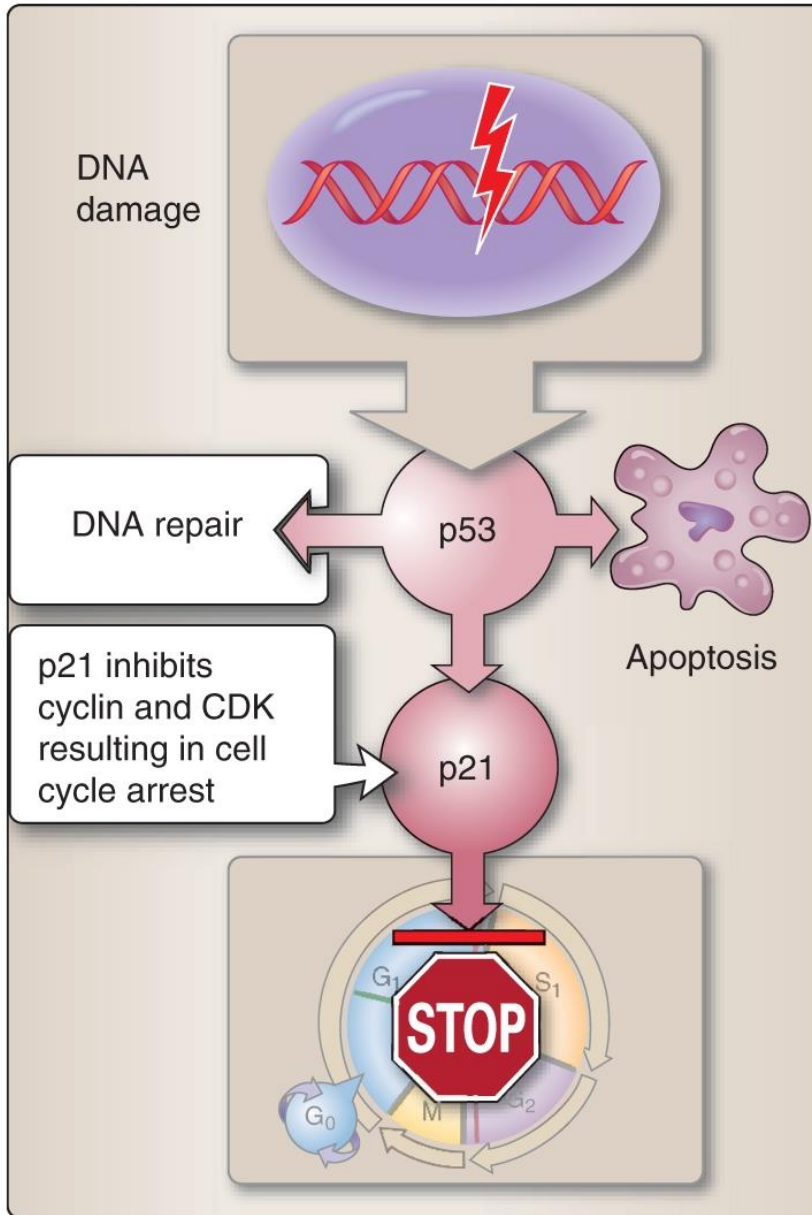
p16



Antyonkogeny

p53

Antyionkogeny p53



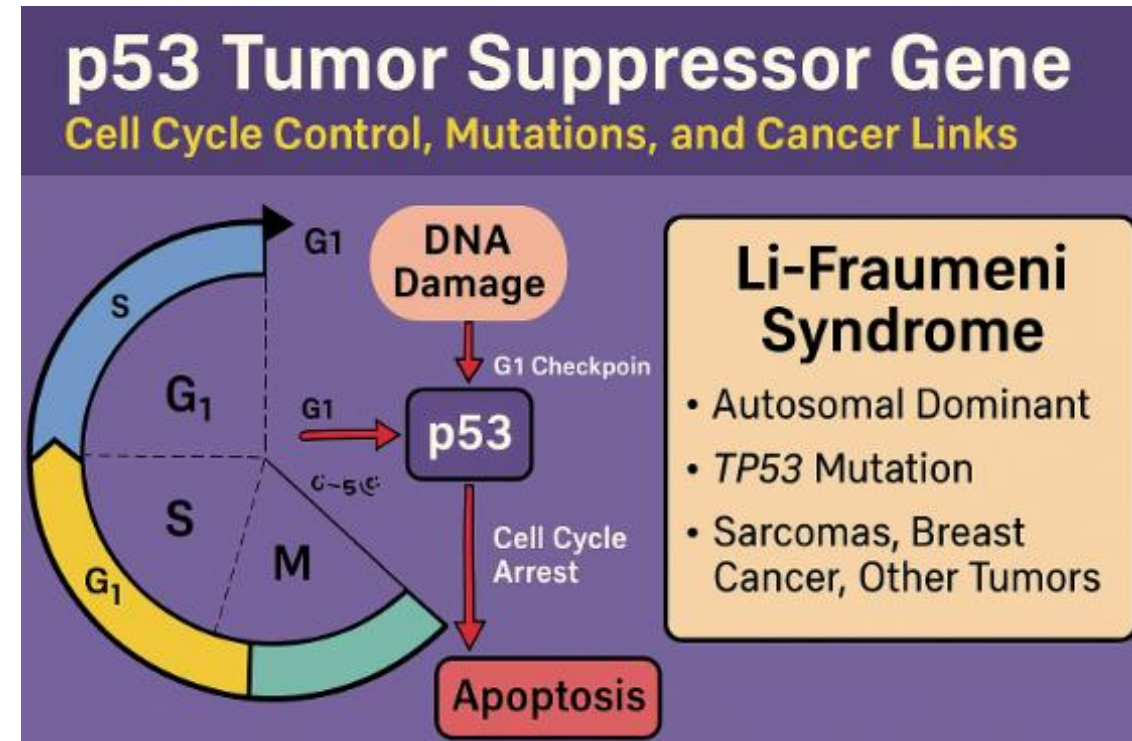
Rodzinne zespoły nowotworów złośliwych

Hereditary Familiar Cancer syndromes

P53

Li-Fraumeni syndrome

- Wiele nowotworów złośliwych – raki, mięsaki, białaczki
- 50% osób zachoruje na raka przed 40 rokiem życia
- rzadki, uwarunkowany genetycznie zespół predyspozycji do nowotworów. Dziedziczony jest **autosomalnie dominująco**, spowodowany jest mutacją w genie TP53, jednym z najważniejszych genów supresorowych nowotworów.



Antyonkogeny

APC

Adenomatous polyposis coli

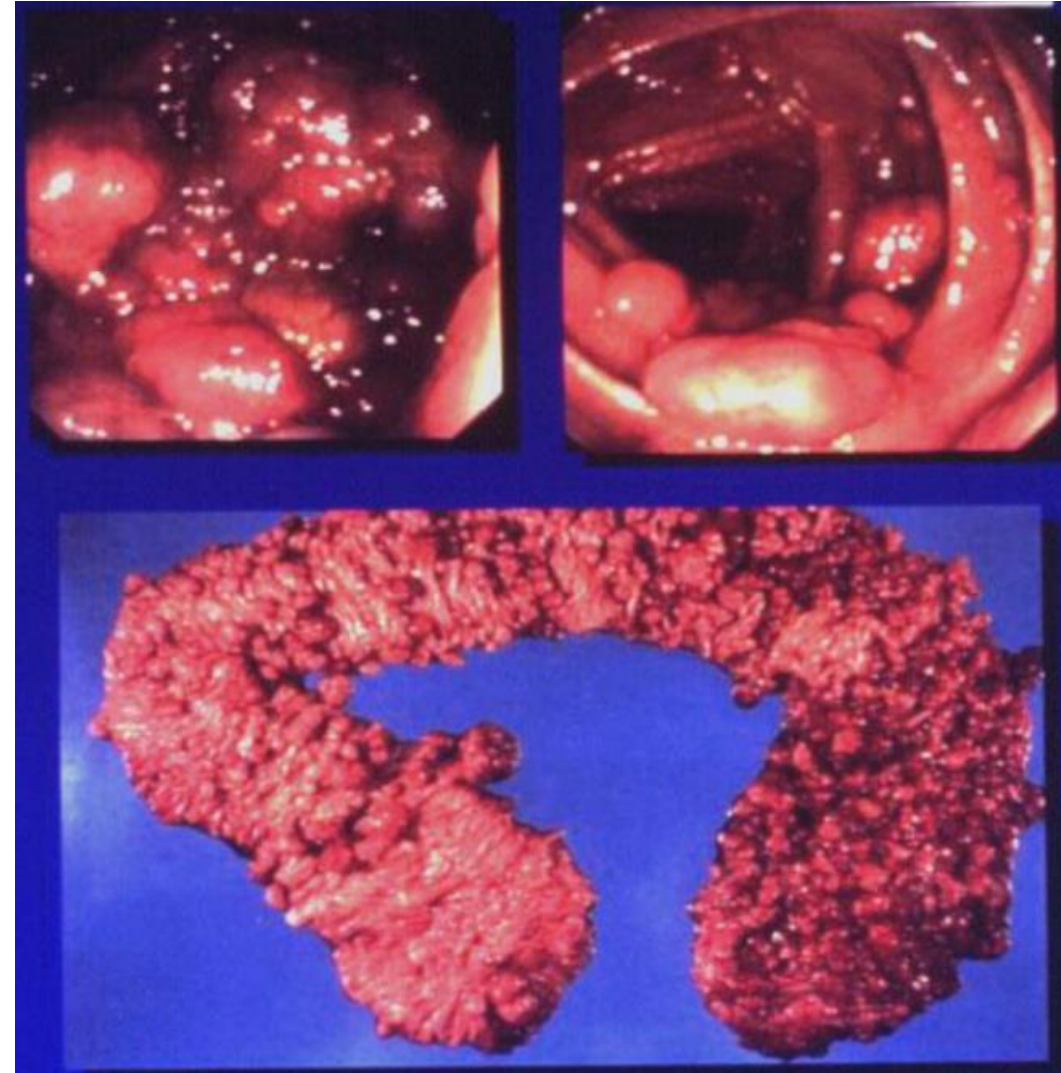
Hereditary Familiar Cancer syndromes

Familiar Adenomatous polyposis coli (FAP)

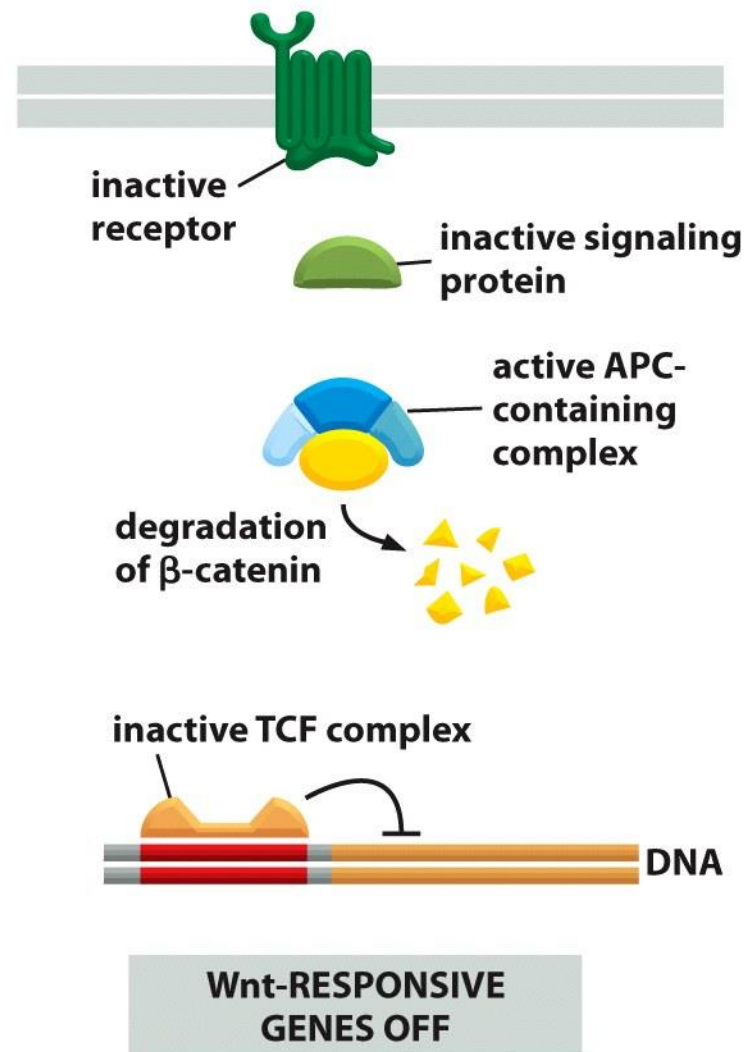
Rodzinna polipowatość gruczalakowa jelita grubego

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

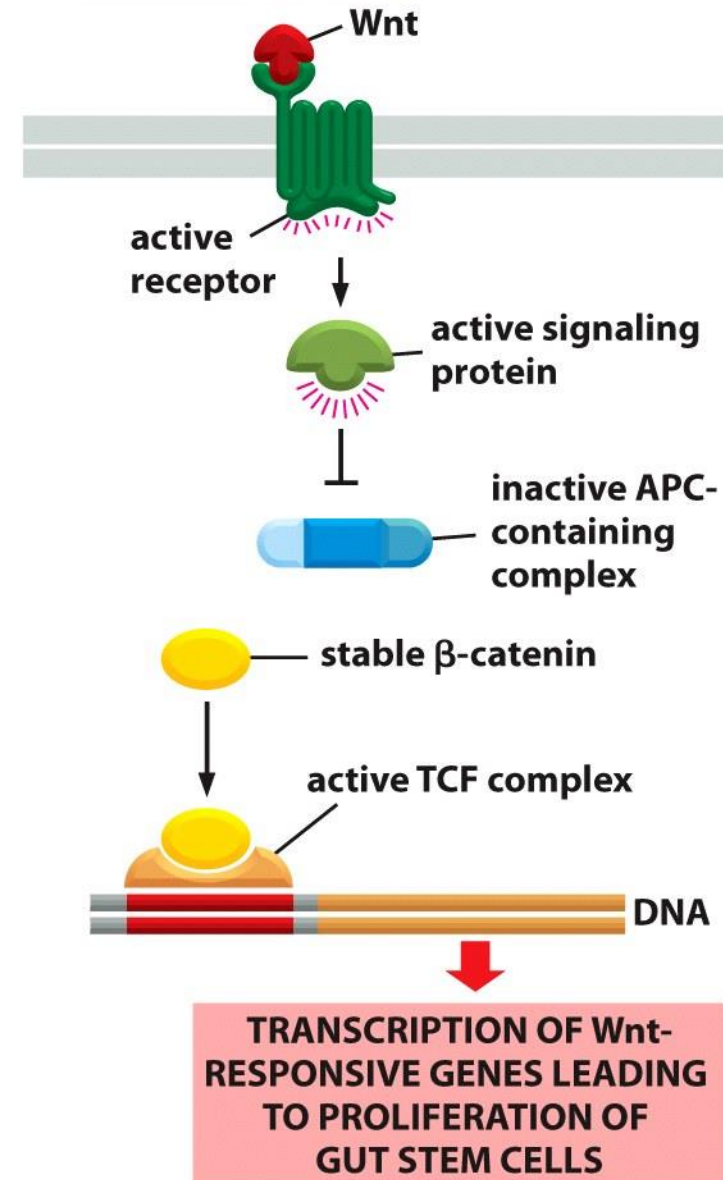
- 1% raka jelita grubego
- Większość nowotworów w wieku około 39 lat.
- Przed 45 rokiem życia u 90% zachoruje na raka



(A) WITHOUT Wnt SIGNAL



(B) WITH Wnt SIGNAL



Antyonkogeny

NF1, NF2

- HAMUJE RAS

Neurofibromatosis–von Recklinghausen

- Nerwiakowłókniaki skóry łagodne ale nowotwory wewnętrzne złośliwe

NF1 jest zlokalizowany na chromosomie 17. Neurofibromina, białko aktywujące GTPazę, które negatywnie reguluje aktywność szlaku RAS/MAPK poprzez przyspieszenie hydrolizy GTP związanego z Ras.

Diagnosis?

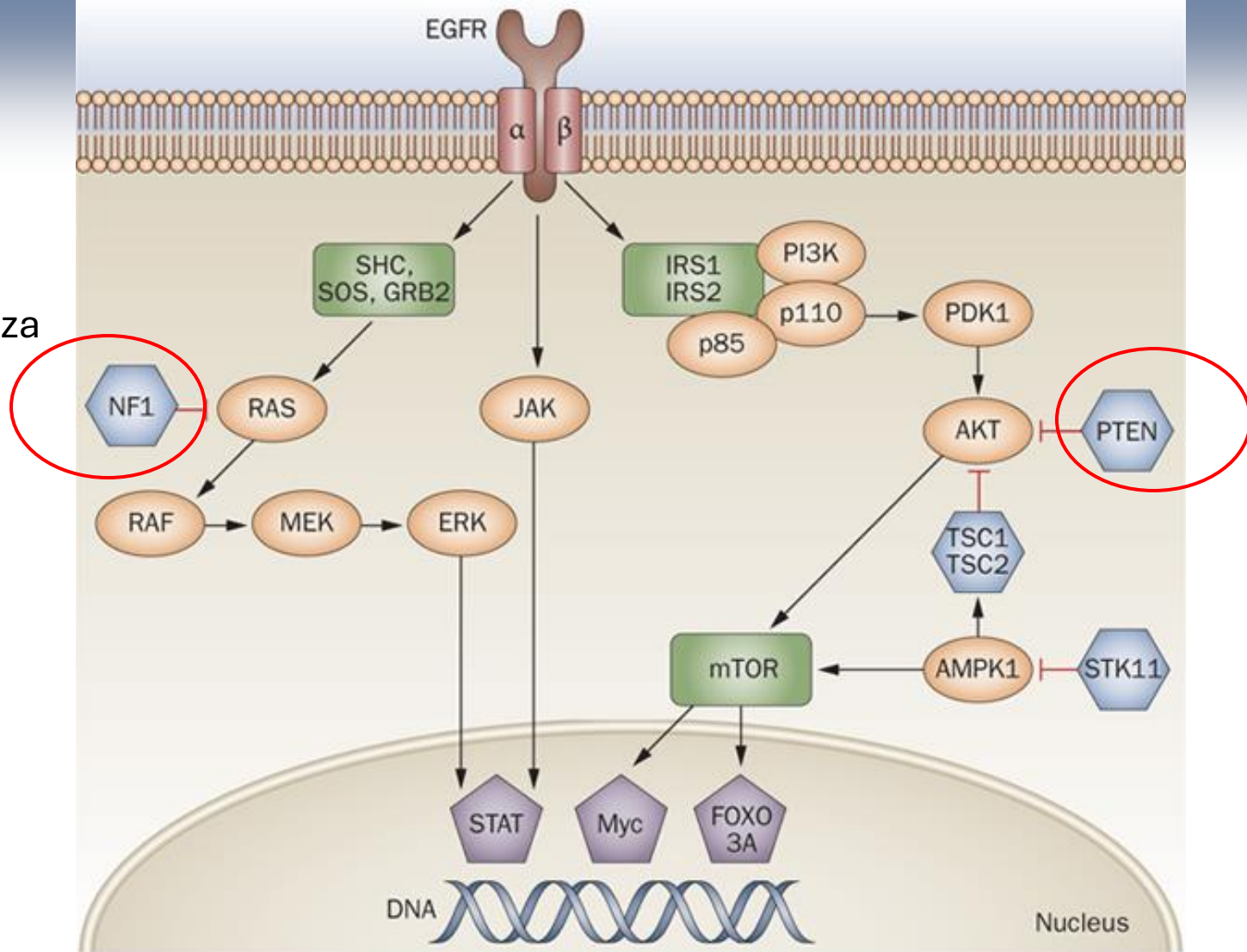


Neurofibromatosis (Von Recklinghausen Disease)

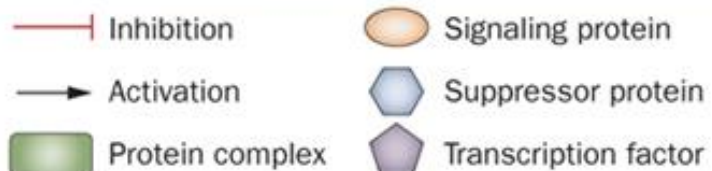
Merlin (neurofibromina 2/NF2) jest białkiem cytoszkieletu występującym głównie w tkance nerwowej.

- NF2 należą do grupy genów supresorowych nowotworów.
- Jego właściwości supresorowe są prawdopodobnie związane z hamowaniem wzrostu w wyniku kontaktu (Ras).
- Mutacje genu NF2 powodują **nerwiakowłókniakowość typu 2**, charakteryzującą się rozwojem nowotworów układu nerwowego, najczęściej nerwiaki osłonkowe

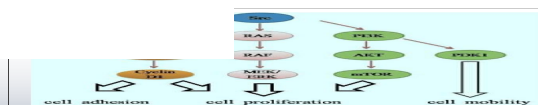
Neurofibromatoza



ZESPÓŁ
COWDEN



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

Zespół Cowden (CS) to rzadkie schorzenie dziedziczne charakteryzujące się łagodnym przerostem w różnych tkankach i wysokim ryzykiem **raka piersi i tarczycy**. CS jest ściśle związany z wariantami patogennymi (PV) genu supresora nowotworu, homologu fosfatazy i tensyny (PTEN).

Hamartoma to guz nienowotworowy, powstały z normalnych tkanek w danym narządzie, ale zaburzonych w rozmieszczeniu i ilości.



Hereditary Familiar Cancer syndromes

Dziedziczne zespoły rodzinnego występowania nowotworów

Geny predyspozycji do nowotworów:

- Protooncogenes:
 - KIT, PGDFRA
- **Stabilizing genes (most often mutated in hereditary form of disease)**
 - ATM, BRCA1, BRCA2
- Tumor-suppressors
 - **APC**, Axin2, PTEN, **p53**, CDKN2a (p16^{INK4a} i p16^{ARF}), NF1, NF2

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	Prolifercja 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

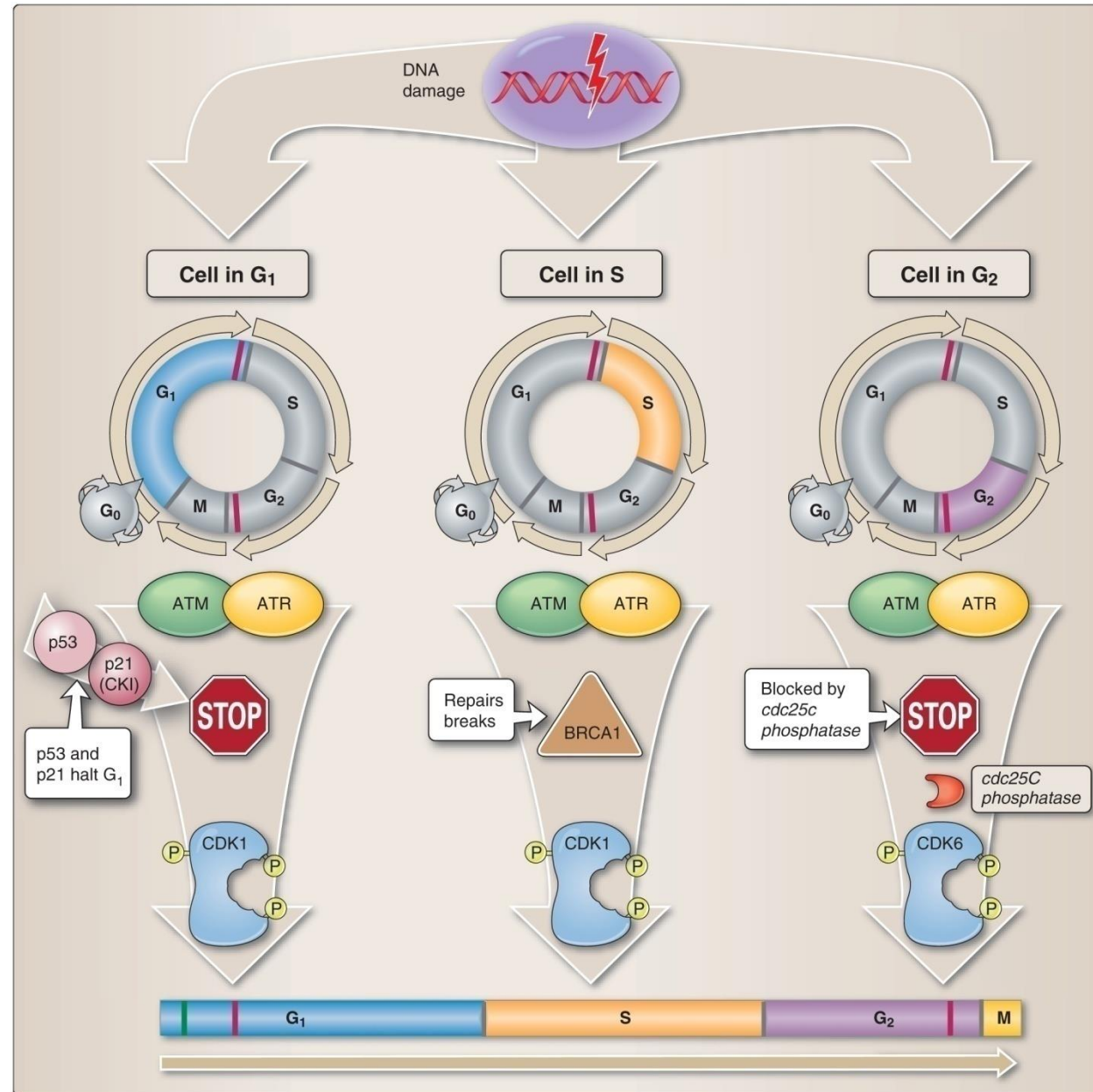
- *ATM, ATR (AT) – Ataxia teleangiectasia*
- *BRCA1, BRCA2 (Rak piersi i jajników)*
- *MLH1, MSH2, MLH3, MSH6, PMS1, PMS, TGFBR2 (NHPCC – Lynch syndrome)*
- *NBS1 (nibrin)*

Kinaza ATM / ATR
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
wykrywające
DSB.**

ATM, ATR



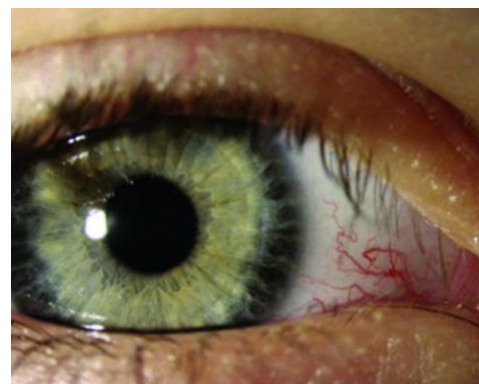
Ataxia-telangiectasia (AT or A-T)

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).

NIE ROBIĆ RTG!



Hereditary Familial Cancer syndromes

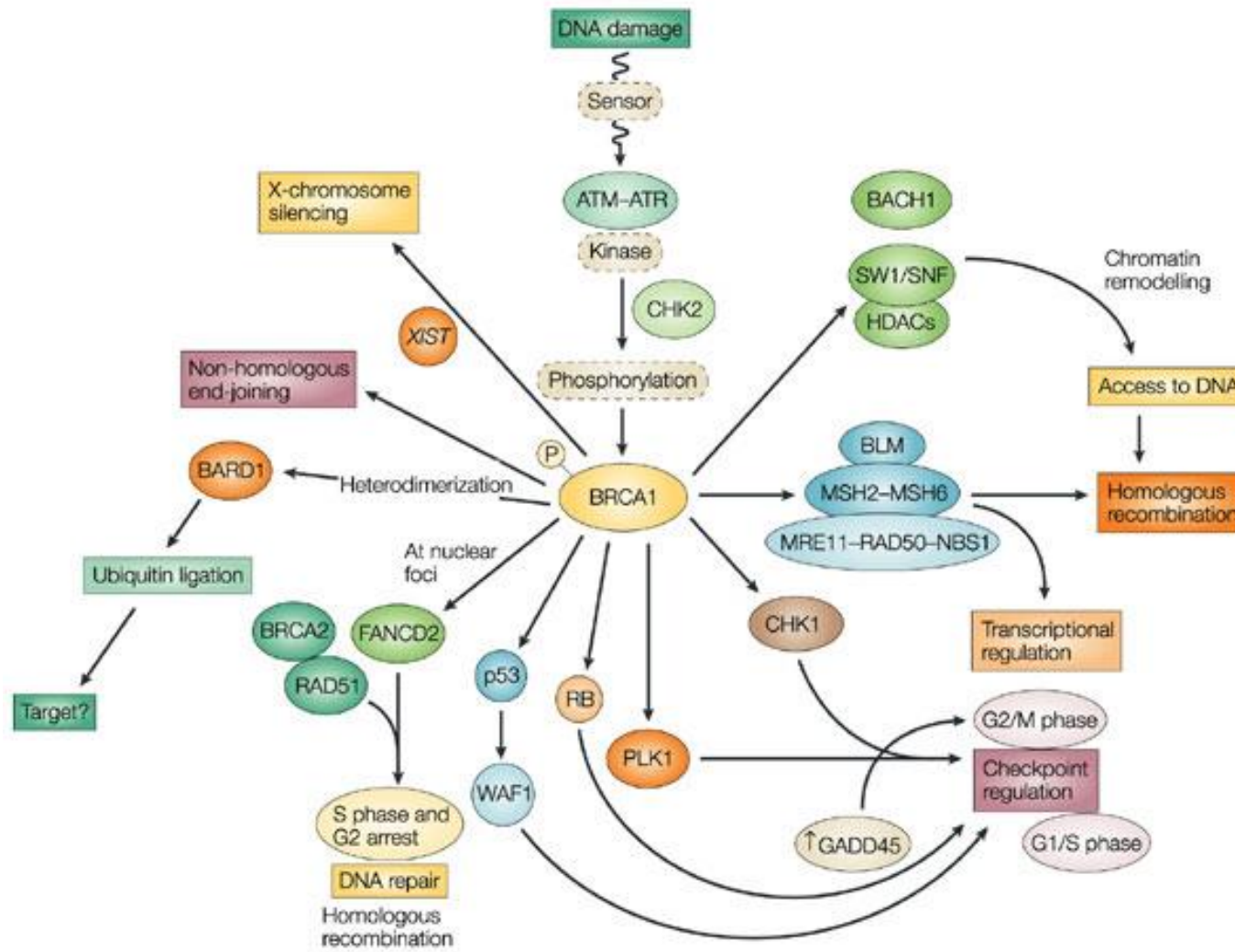
Nijmegen breakage syndrome (NBS),

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 dsDNA
- Po raz pierwszy opisany w holenderskim mieście Nijmegen u czeskich protestantów
- Większość osób z NBS ma pochodzenie zachodniosłowiańskie. Najwięcej z nich mieszka w Polsce
- **Nie rób zdjęć rentgenowskich!!!!**
- 1000x NHL (lymphomas) i ALL (leukaemias)
- **4-krotny wzrost ryzyka zachorowania na nowotwory przez "zdrowe" heterozygoty (2% nowotworów w Polsce)**

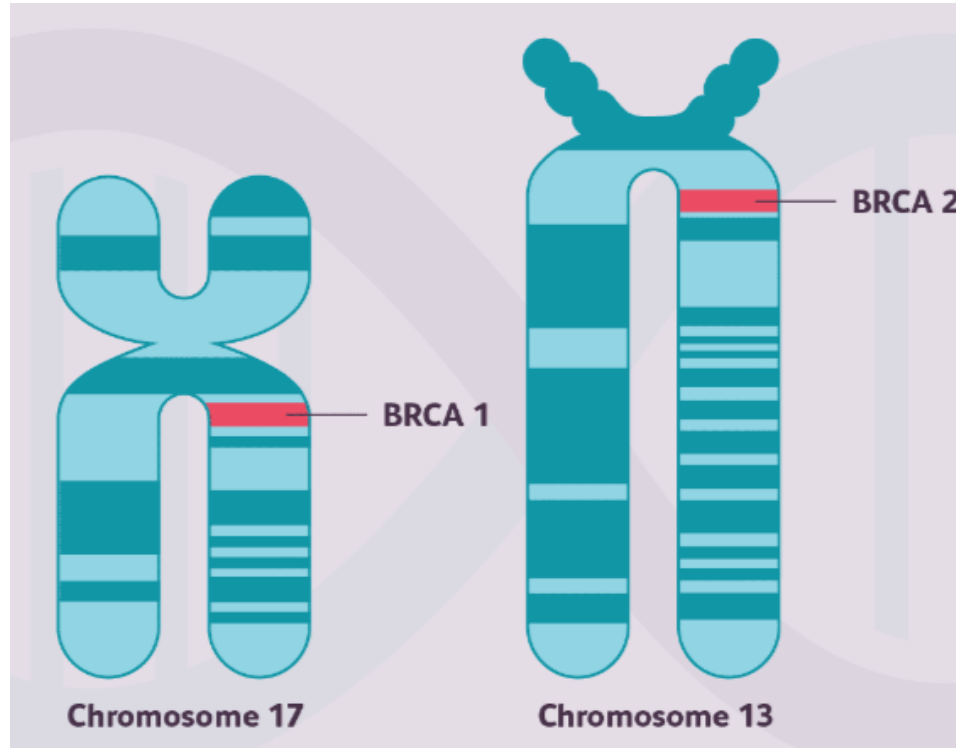
BRCA 1/2

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

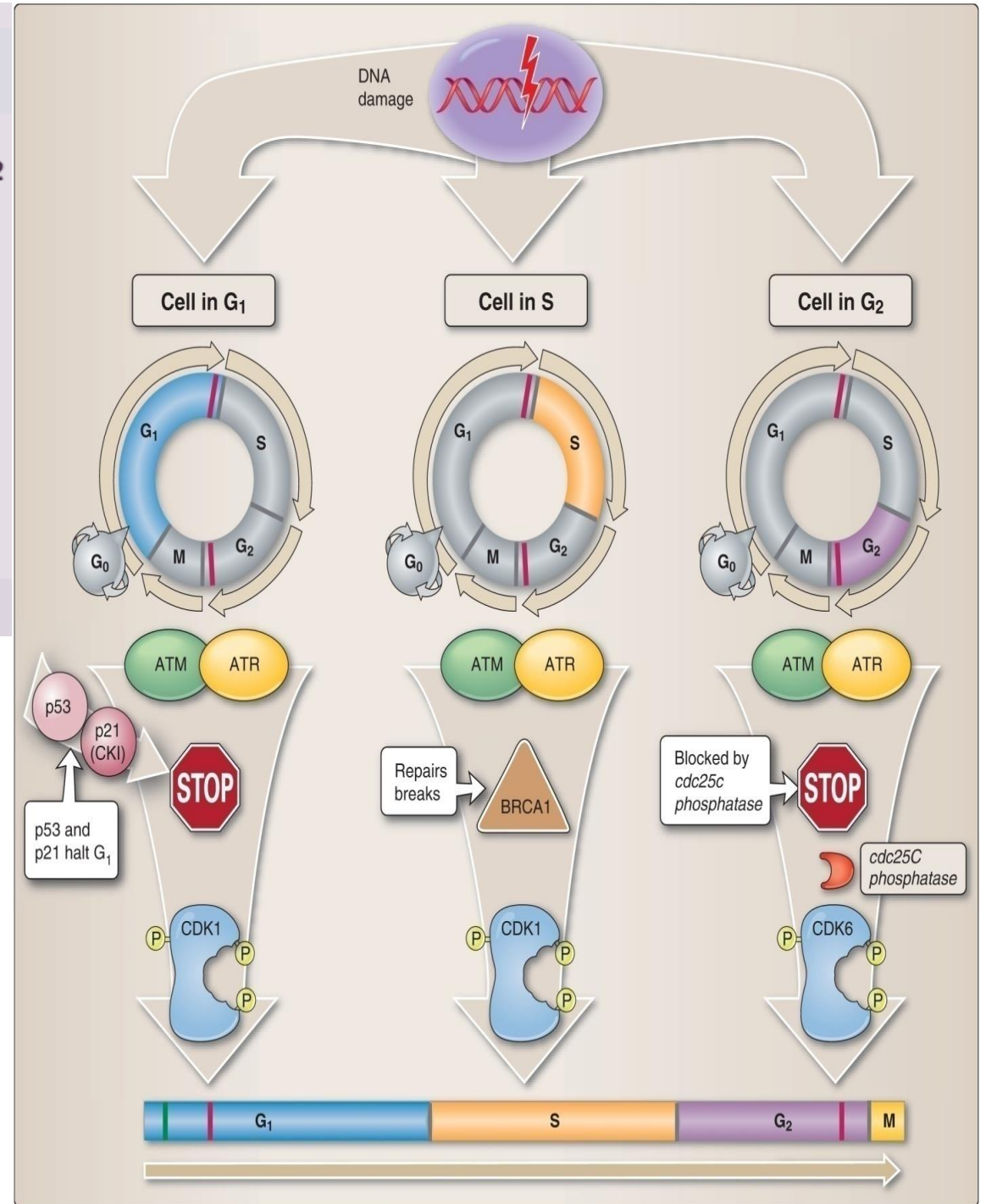


3% -8% wszystkich kobiet z rakiem piersi ma mutację w BRCA1 lub BRCA2.

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



Geny BRCA1 i BRCA2 odgrywają kluczową rolę w naprawie specyficznego rodzaju uszkodzeń DNA poprzez szlak naprawy DNA zwany naprawą rekombinacji homologicznej (HRR). Wiele innych genów (zwanych genami powiązanymi z BRCA) również uczestniczy bezpośrednio lub pośrednio w HRR.



MLH1, MSH2, MLH3

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

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

Mutacje genów odpowiedzialnych za naprawę DNA

- **Naprawa niezgodności DNA (MMR)** - system naprawy błędnej insercji, delecji i nieprawidłowej inkorporacji zasad podczas replikacji DNA. Podczas syntezy DNA nić potomna będzie zawierała błędy. Mechanizm naprawy niedopasowań odróżnia nowo zsyntetyzowaną nić od matrycy. MSH1, MSH2 uczestniczą w rozpoznawaniu niedopasowanych zasad.
- **Naprawa przez wycinanie nukleotydów (NER)** - główny szlak naprawy uszkodzeń DNA, w tym uszkodzeń wprowadzonych przez promieniowanie UV lub chemiczne addukty. Białko XPA rozpoznaje miejsca uszkodzenia i służy jako rusztowanie dla innych białek naprawczych w celu zapewnienia odpowiedniego wycięcia uszkodzeń (dimerów pirymidynowych C-T).

15% nowotworów jest spowodowanych infekcjami - Helicobacter pylori, wirusem zapalenia wątroby typu B, zapaleniem wątroby typu C, wirusem brodawczaka ludzkiego, wirusem Epsteina-Barra i ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV).

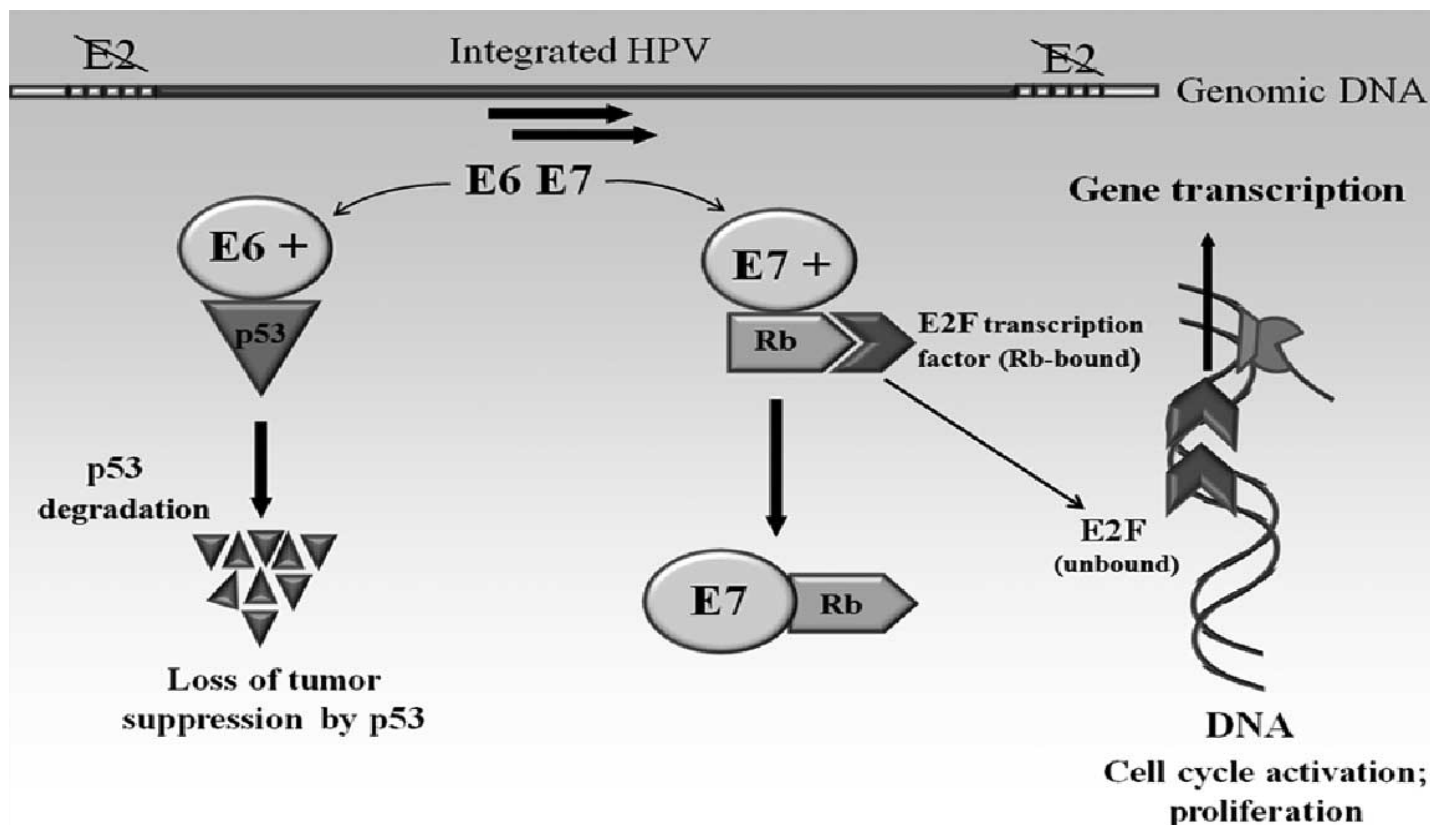
<i>Virus</i>	<i>Type of Cancer</i>
Epstein-Barr virus	Burkitt's lymphoma
Human papillomavirus	Cervical cancer
Hepatitis B virus	Liver cancer
Human T-cell lymphotropic virus	Adult T-cell leukemia
Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus	Kaposi's sarcoma

Helicobacter pylori

Rak żołądka

HPV - wirus brodawczaka ludzkiego - wirus DNA

- Łagodne zmiany - brodawczaki lub brodawki (np. HPV 1, 6, 11)
- HPV 16 i 18 - nowotwory szyjki macicy, prącia i jamy ustnej
- Geny wczesne (E) – ulegają ekspresji bezpośrednio po zakażeniu komórki oraz późne (L) geny kodujące białka kapsydu
- E6 – degradacja p53, E7 – inaktywacja pRb



Właściwości komórek nowotworowych

Nowotwór jest efektem ominięcia szlaku starzenia

