

Molekularne podstawy ONKOLOGII



Lek. mgr Mirosława Püsküllüođlu

Klinika Onkologii UJ CM



Wykład 1

Odrobina historii

Historia

- Nazwa: **Carcinoma** (Hipokrates- lekarz grecki 460-370 pne)
- Leczenie poprzez **radykalne usunięcie** (Henri de Mondeville – chirurg francuski XIII wiek), ale pierwsze **opisy zabiegów**- Egipt 1600pne
- Związek nowotworzenia z **narażeniem** na pewne czynniki (Percivall Pott- chirurg angielski: powstawanie nowotworów moszny u mężczyzn, którzy w dzieciństwie czyścili kominy XVIII wiek)
- Leczenie „**systemowe**” (arsenian potasu w leczeniu przewlekłej białaczki XIX wiek)
- Teoria **komórkowa** powstawania nowotworów (Schleiden i Schwann: nowotworzenie jako zaburzenie na poziomie komórki XIX wiek)
- Podstawy **genetyki** nowotworów (Theodor Boveri- niemiecki zoolog, odkrył centrosomy, zasugerował istnienie protoonkogenów i genów supresorowych, początek XX wieku)
- **Radioterapia** jako metoda leczenia (M.Skłodowska-Curie i Piotr Curie, XX wiek)
- **Molekularne** podstawy nowotworzenia (II połowa XX wieku)



Wykład 1

Onkogeneza

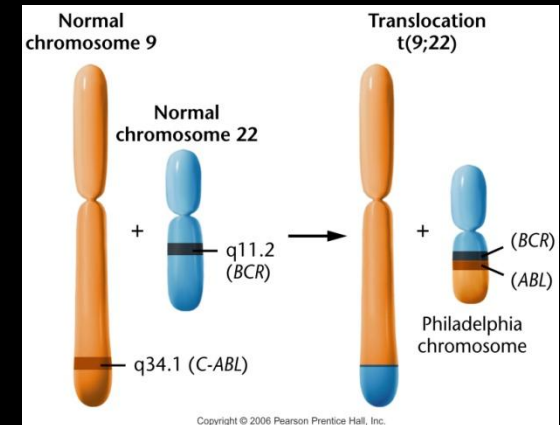
Onkogeneza

- Zazwyczaj nowotwór wywodzi się z **pojedynczej zmutowanej** komórki (**klonalność**) :

→ **chromosom Philadelphia** w CML (miejsce pęknięcia chromosomów 9 i 22 różnią się między pacjentami, lecz pozostają identyczne we wszystkich komórkach u danego pacjenta)

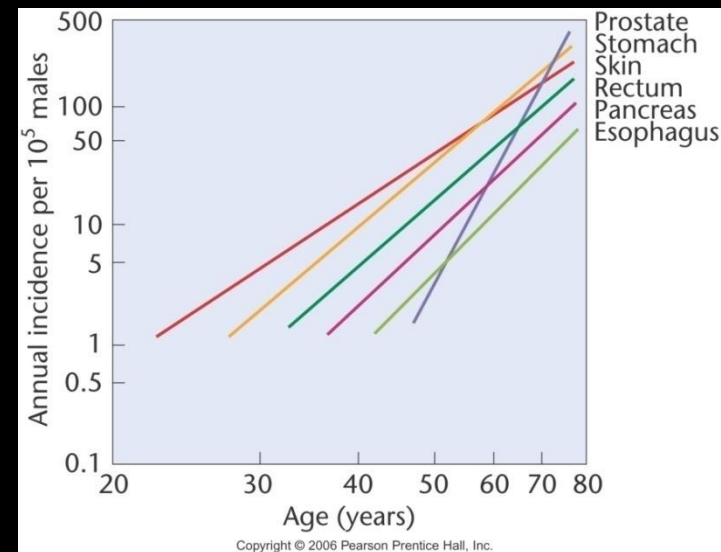
→ w obrębie danego guza wszystkie komórki mają **inaktywowany ten sam chromosom X**

→ **LOH** (loss of heterosigosity) - napiętnowanie rodzicielskie

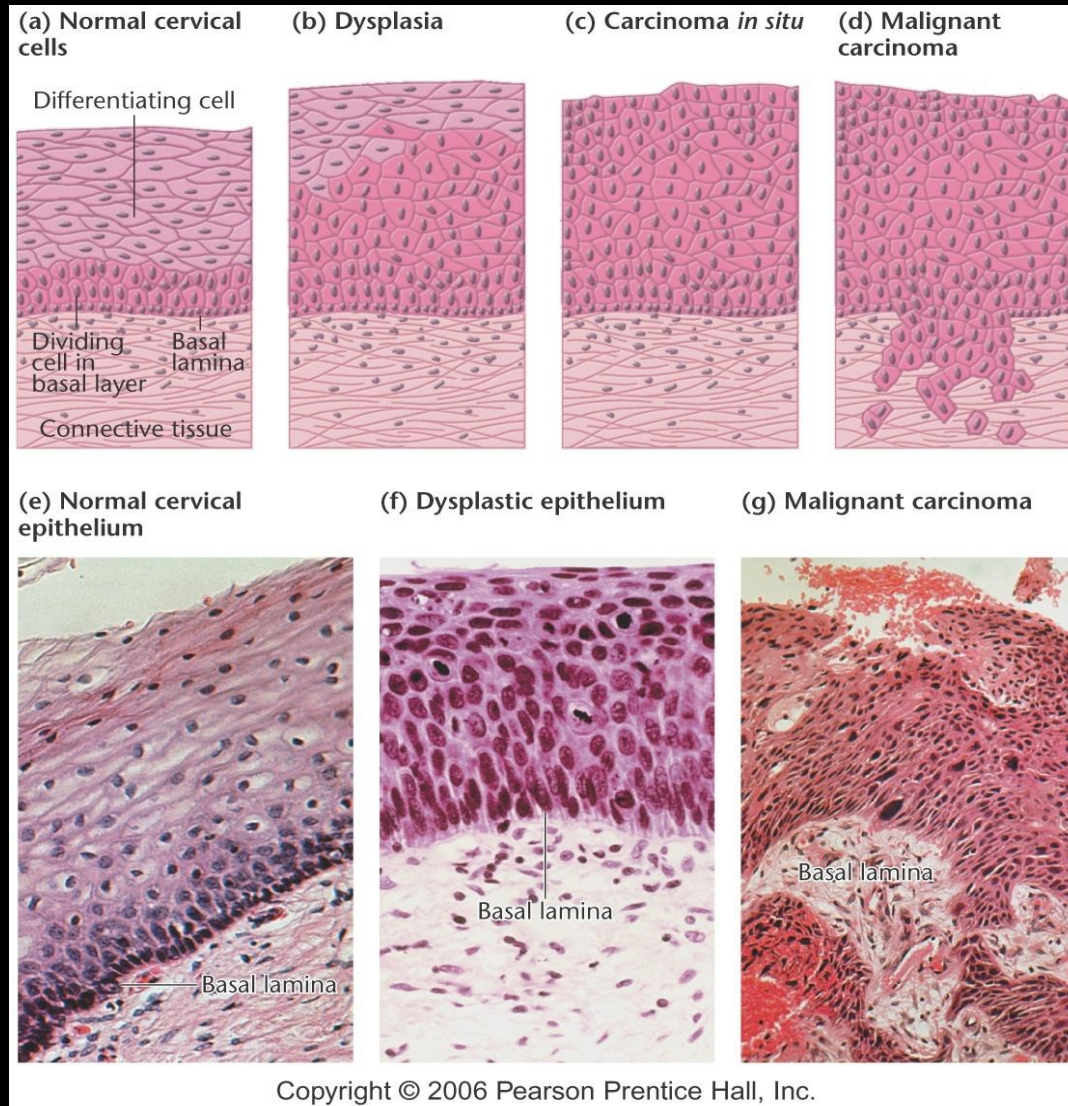


Onkogeneza

- Aby komórka prawidłowa zmieniła się w komórkę nowotworową potrzebna jest akumulacja **wielu mutacji**
- Duże znaczenie ma mutacja w genach odpowiedzialnych za proliferację komórki
- Opóźnienie między narażeniem na czynnik kancerogenny a rozwojem nowotworu
- Dlatego nowotwory częściej dotyczą osób starszych



Przykład: rozwój raka szyjki macicy



Przykład: rozwój raka j.grubego



→ Wieloetapowy proces

→ Mutacje genów: aktywacja protoonkogenów, utrata funkcji genów supresorowych

Onkogeneza

- Geny:

- **Geny supresorowe**: mutacje utraty funkcji

- **Proto-onkogeny**: zyskanie funkcji



promieniowanie X
kancerogeny (inicjatory i promotory)
infekcje

- **Onkogeny**

Wykład 1

Geny supresorowe i protoonkogeny

Geny supresorowe

- Inaczej: antyonkogeny
- Geny **recesywne** (zatem do inaktywacji konieczna utrata funkcji **obu kopii** genu poprzez: mutację punktową, delecję, wyciszenie genu)
- Ich białkowe produkty działają hamująco w procesie proliferacji, regulują cykl komórkowy i różnicowanie się komórek, odpowiadają za stabilność genetyczną (geny mutatorowe: usuwanie źle sparowanych zasad)
- Zatem mutacje inaktywujące: **nadmierna proliferacja**

Geny supresorowe, których utrata funkcji obecna jest w procesie nowotworzenia- przykłady

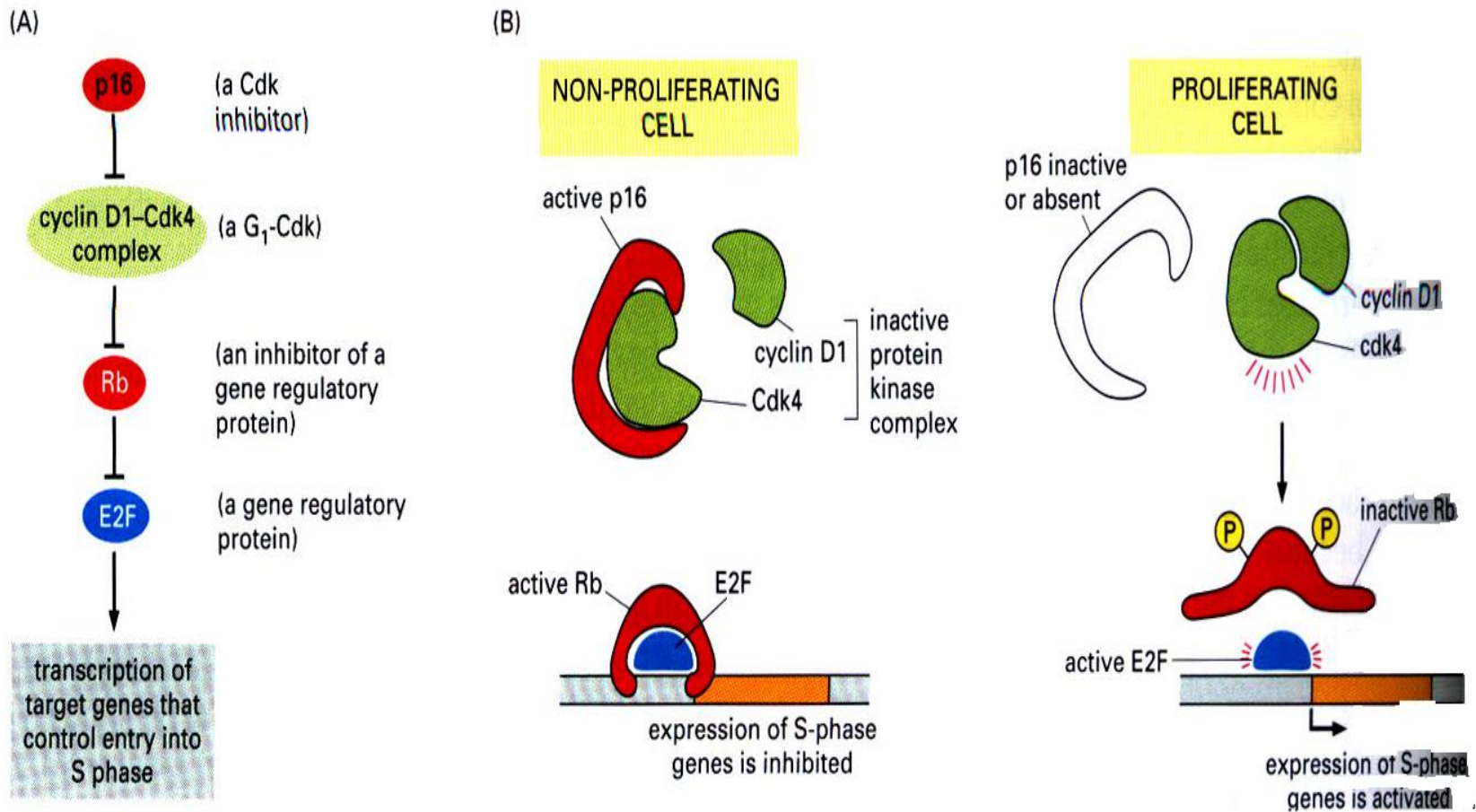
Choroba	Gen
Rodzinna postać siatkówczaka	Rb
Zespół Li-Fraumeni	p53
Rodzinna postać raka piersi	BRCA1 i BRCA2
Rodzinna polopowatość gruczolakowa	APC
Zespół von Hippel-Lindau	VHL
Rodzinna postać czerniaka	p16
MEN1	MEN1
Neurofibromatoza	NF1 i NF2
Ataxia-telangiektazja	ATM
Guz Wilmsa	WT-1

Przykład **Retinoblastoma**

- „**Teoria dwóch zdarzeń**” Knudsona (1970): aby gen supresorowy (Rb) utracił funkcję konieczne są mutacje w obu allelach.
- Pierwsza mutacja w komórkach **rozrodczych** (wszystkie komórki w organizmie mają mutację), druga w komórce **somatycznej**
- Bardzo rzadko: obie mutacje w jednej komórce somatycznej
- Produkt genu RB-1 (pierwszy poznany gen supresorowy) odgrywa ważną rolę regulatora cyklu komórkowego
- dlaczego mutacja RB obecna we wszystkich komórkach ujawnia się w **siatkówce**?

Przykład Retinoblastoma

- W wyniku mutacji białka p16 następuje inaktywacja białka Rb

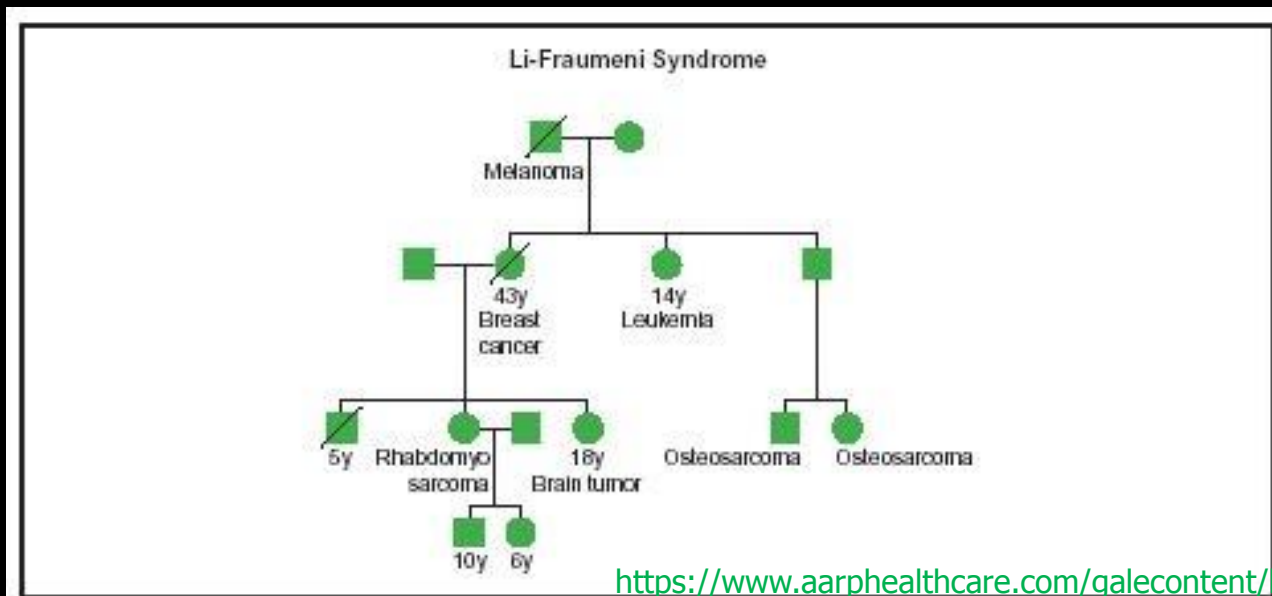


Przykład p53

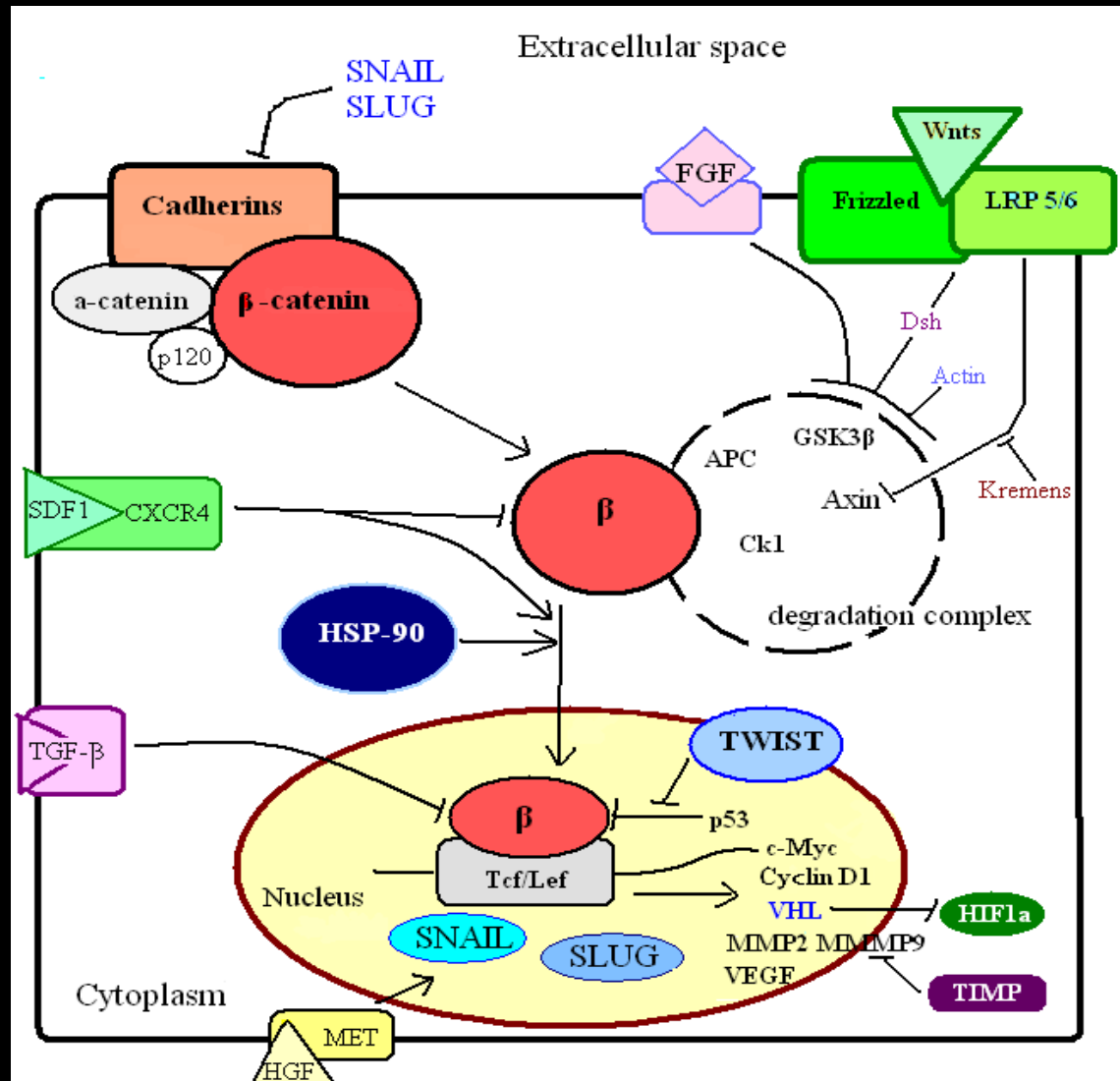
- p53 w prawidłowych warunkach jest **nieaktywne** dzięki oddziaływaniu z **MDM2**.
- W przypadku uszkodzenia DNA wymagającego naprawy p53 **oddysocjowuje od MDM2** (i staje się aktywne dzięki fosforylacji poprzez kinazy aktywowane wskutek uszkodzenia DNA):
 - **Zahamowanie cyklu komórkowego** (indukcja transkrypcji genu p21, którego produkt hamuje aktywność kompleksu cykliny fazy S z kinazą)
 - **Indukcja apoptozy**
- Przy mutacji p53 komórka nowotworowa **może proliferować pomimo uszkodzeń w DNA**

Zespół Li-Fraumeni

- Występowanie wielu nowotworów, m.in.: **mięsaków, raka sutka, białaczek, raka kory nadnerczy, guzów mózgu**
- U połowy osób, które odziedziczyły gen ryzyka, choroba nowotworowa ujawnia się **przed 40.** rokiem życia
- W nowotworach sporadycznych również spotyka się mutacje genu p53 (w ponad **połowie** ludzkich nowotworów)
- ADVEXIN zawiera prawidłową kopię genu P53 (**terapia genowa**- wykład 4)



Przykład APC



Przykład **FAP** *Familial Adenomatous Polyposis*

Dziedziczenie autosomalne dominujące

1% raków jelita grubego

Prawie **100%** penetracja

Odpowiedzialny gen: **APC** (chromosom 5, mutacja germinalna; 30% mutacja de novo)

Pacjenci rozwijają **tysiące polipów** (2ga i 3cia dekada życia)

Średnia wieku zachorowania na raka j.grubego 39lat

Przed 45rż 90% zachoruje na raka j.grubego

Inne manifestacje choroby: neo przewodu pokarmowego, zmiany siatkówki, guzy łagodne

Przykład **FAP** *Familial Adenomatous Polyposis*



Protoonkogeny

- Kodują białka, które odpowiadają za proliferację, różnicowanie, hamowanie apoptozy
- Są to: czynniki transkrypcyjne, czynniki kontrolujące replikację DNA, receptory i ich ligandy (czynniki wzrostowe), elementy wewnątrzkomórkowych szlaków sygnałowych, regulatory cyklu komórkowego
- Protoonkogen staje się **onkogenem** w wyniku mutacji (mutacje punktowe, translokacje chromosomalne) lub amplifikacji
- Są genami **dominującymi**

Protoonkogen

```
graph TD; A([Protoonkogen]) --> B[Mutacja punktowa:]; A --> C[Amplifikacja genu:]; A --> D[Translokacja chromosomalna:]; B --> B1[Nadmiernie aktywne białko]; C --> C1[Białko o prawidłowej aktywności produkowane w dużej ilości]; D --> D1[Białko o prawidłowej aktywności produkowane w dużej ilości]; D --> D2[Białko fuzyjne produkowane w dużej ilości]; D --> D3[Białko fuzyjne jest nadmiernie aktywne];
```

Mutacja punktowa:

Nadmiernie aktywne białko

Amplifikacja genu:

Białko o prawidłowej aktywności produkowane w dużej ilości

Translokacja chromosomalna:

Białko o prawidłowej aktywności produkowane w dużej ilości

Białko fuzyjne produkowane w dużej ilości

Białko fuzyjne jest nadmiernie aktywne

Protoonkogeny obecne w procesie nowotworzenia- przykłady

Czynniki wzrostu

Liczne nowotwory

FGF

Receptory

MEN2,
Rodzinny rak rdzeniasty tarczycy

RET

Rak płuca

EGFR

Rak piersi

HER2

Białka sygnalizacyjne

Liczne nowotwory

RAF

Liczne nowotwory

RAS

Czynniki transkrypcyjne

Liczne nowotwory

MYC

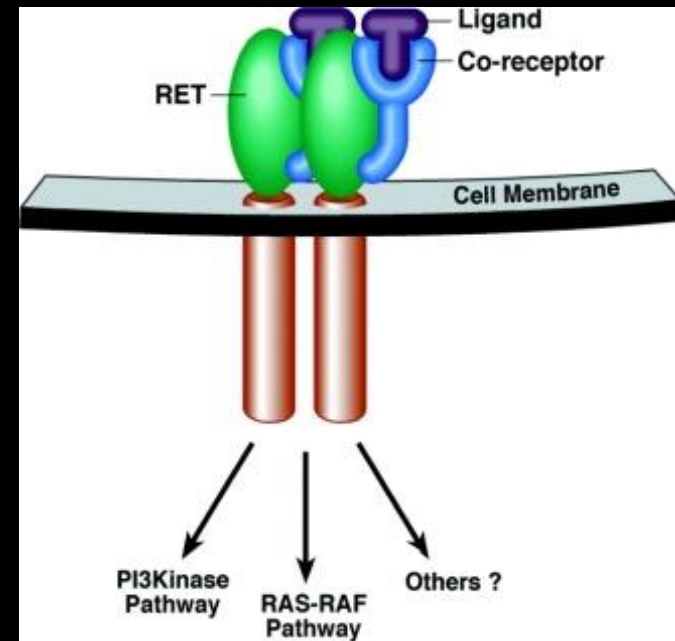
Regulatory cyklu komórkowego

Liczne nowotwory

Cyclina D1

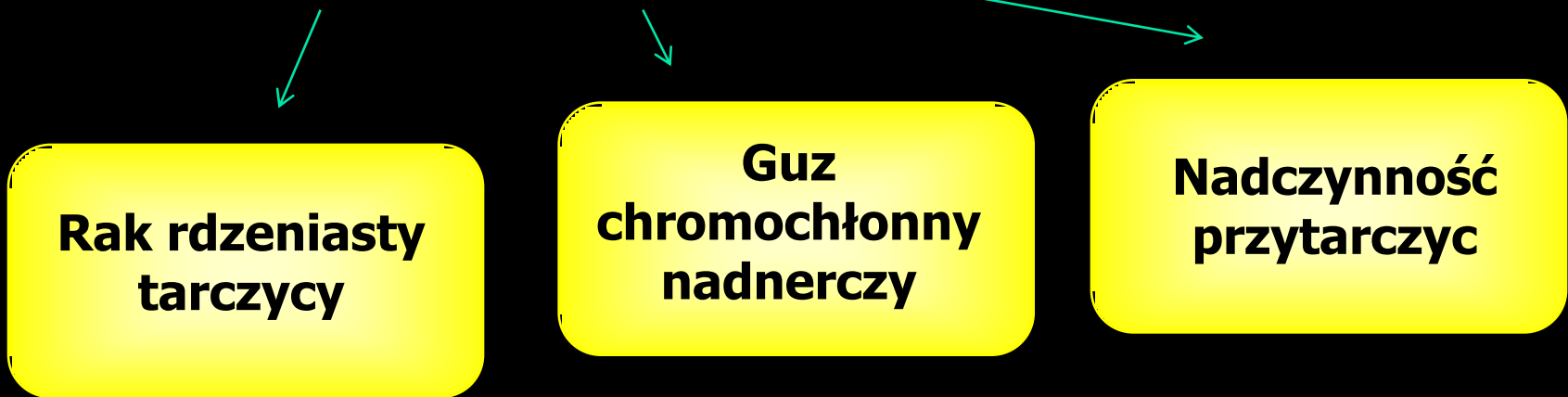
Przykład- Ret

- Protoonkogen *RET* (*rearranged during transfection, chrom.10*) koduje receptorową kinazę tyrozynową
- Ekspresja: komórki C tarczycy, komórki chromochłonnych, tkanka nerwowa współczulna przewodu pokarmowego,
- Ekspresja: guzy neuroendokryne, rak rdzeniasty tarczycy, guz chromochłonny, neuroblastoma.
- Receptor RET w obecności koreceptora wiąże specyficzne czynniki neurotroficzne. Aktywacja receptora indukuje zmiany ekspresji wielu genów wzmagając tempo proliferacji, migracji,
- Mutacje doprowadzają do dimeryzacji i autofosforylacji RET (do aktywacji nie potrzeba przyłączenia ligandu) → aktywność kinazy tyrozynowej
- Mutacje RET mają charakter AD, z prawie całkowitą penetracją i zmienną ekspresją



<http://jco.ascopubs.org>

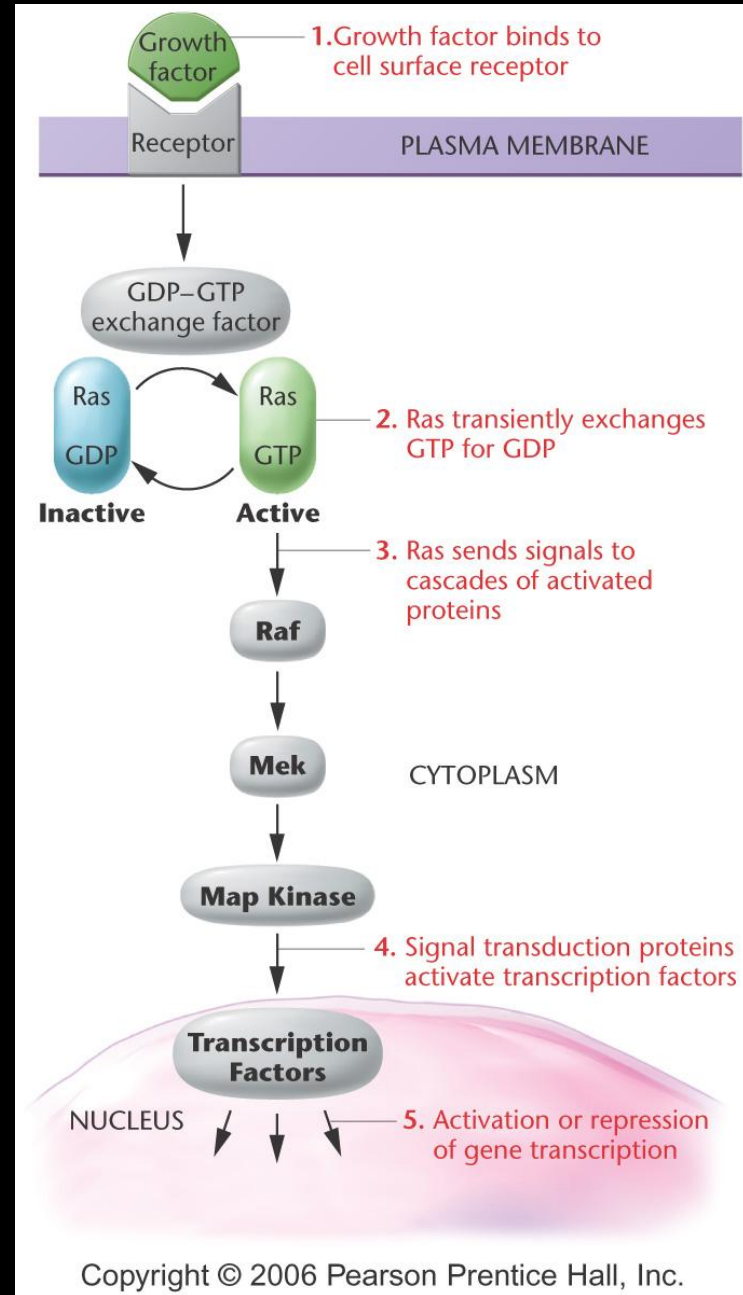
Zespół Sipple'a



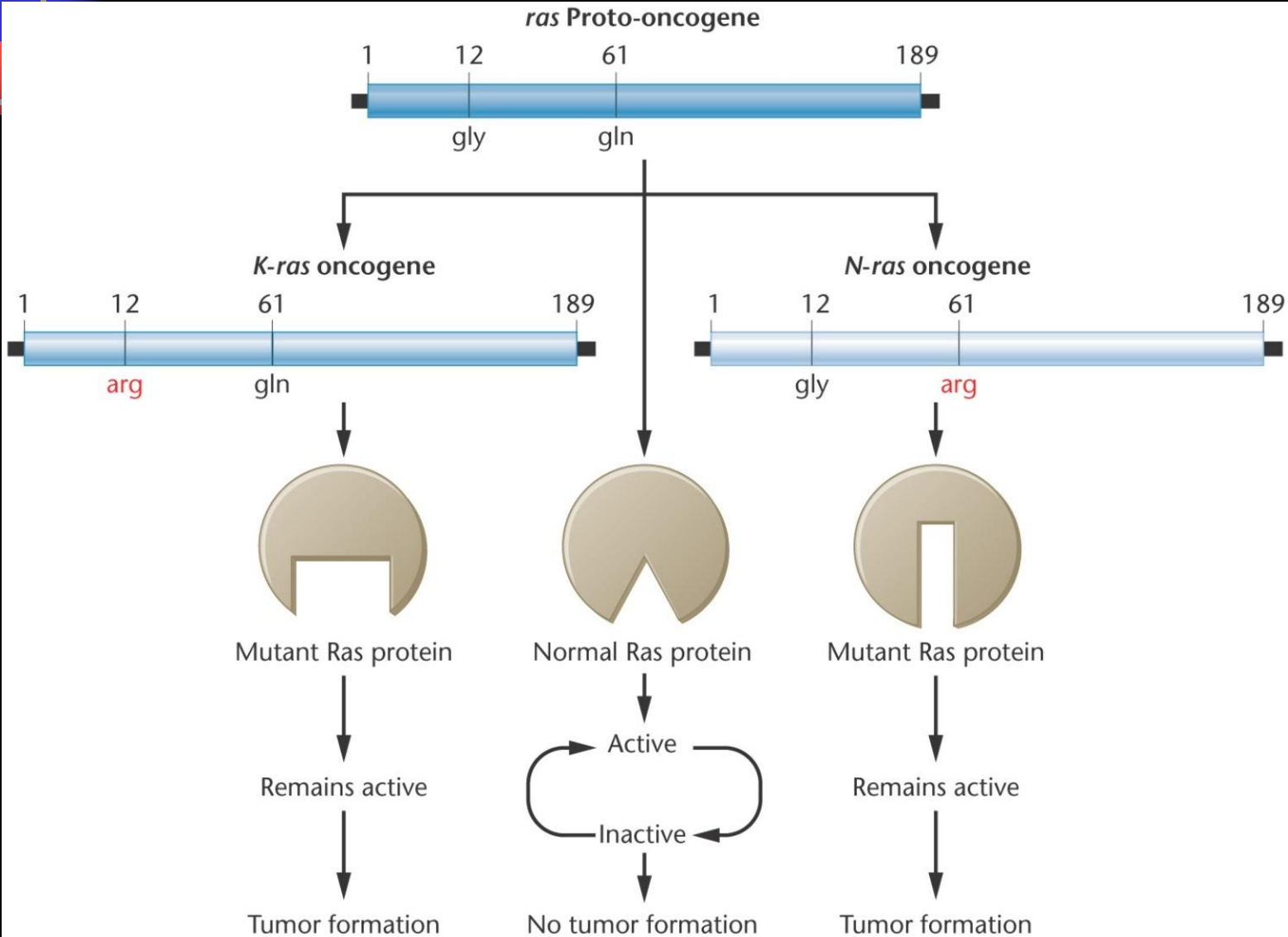
- Mutacje RET w MEN 2A i rodzinnym raku rdzeniastym tarczycy RRRT
- Znalezienie mutacji u chorego - badania genetycznego wszystkich krewnych I stopnia (w 3-5rż w RRRT i MEN2a, w 1rż w MEN2b).
Możliwość wykonania profilaktycznej tyreoidektomii (6 rż w RRRT i MEN2a, natychmiast po dgn w MEN2b).
- Ze względu na wieloogniskowy charakter tego nowotworu (jeśli jego rozwój ma podłoże genetyczne) istnieje ryzyko pojawienia się zmian przerzutowych w młodym wieku
- Mutacje RET również w chorobie Hirschsprunga.

Przykład- Ras

- Rodzina białek zaangażowanych w transdukcję sygnałów
- Są GTPazami
- Mutacja obecna w ok. 20-40% nowotworów, zazwyczaj prowadzi do permanentnej aktywności białka nawet przy nieobecności czynników stymulujących (patrz wykład 4: **panitumumab i cetuximab**)
- Ras→Raf→Mek→MAP kinazy lub ścieżka AKT→czynniki transkrypcyjne→ aktywność wielu genów odpowiedzialnych za wzrost różnicowanie komórkowe, przeżycie
- Członkowie to m.in.: H-Ras, K-Ras, N-Ras
- Mutacje punktowe Ras są najczęstszą patologią aktywującą protoonkogeny.
- Salirasib- inhibitor Ras (badania np. w raku płuca, guzach mózgu)



Przykład- Ras



Wykład 1

Transformacja
nowotworowa

Etapy transformacji nowotworowej

Inicjacja



Promocja



Progresja

Etapy transformacji nowotworowej

INICJACJA:

- W komórce zachodzi pierwsza mutacja
- Mutacja jest przekazywana kolejnym komórkom
- Mutacja jest **nieodwracalna**
- Komórka jest wrażliwa na czynniki mutagenne (podatna na promocję aż do śmierci)

Etapy transformacji nowotworowej

PROMOCJA

- Przyspieszone formowanie guza- nadmierna proliferacja (wskutak stymulacji), hamowanie apoptozy
- Promocja nie zachodzi jeśli nie była poprzedzona inicjacją
- Jest **odwracalna** i wymaga długiego czasu
- Może oznaczać 1 lub wiele dodatkowych zmian genetycznych

Etapy transformacji nowotworowej

PROGRESJA

- Kumulacja mutacji
- Komórka nabywa nowych właściwości typowych dla komórki nowotworowej
- W jej wyniku (w wyniku gromadzenia nowych mutacji, nowych właściwości) nowotwór rośnie, nacieka i może przerzutować

Transformacja nowotworowa- teorie

- Teoria nowotworowych komórek macierzystych (wykład 3)
- Teoria klonalna

Wykład 1

Onkogeneza-
podsumowanie

Onkogeneza

- Nowotworzenie nieodłącznie wiąże się z zaburzeniami genetycznymi
 - Progresja ze zdrowej tkanki do inwazyjnego nowotworu zajmuje zazwyczaj około **5-20** lat
- Odpowiedzialne są za to zarówno dziedziczne jak i somatyczne zaburzenia genetyczne
- Progresja nowotworowa jest złożonym procesem napędzanym przez akumulację genetycznych i epigenetycznych zaburzeń
 - Cechą nowotworu jest **niekontrolowany** wzrost (uniezależnienie się od zewnątrzkomórkowych sygnałów regulujących)
 - Naciekanie komórek rakowych, **angiogeneza** zachodząca w guzach, przerzutowanie komórek nowotworowych są niekontrolowaną wersją zjawisk zachodzących w zdrowych organizmach

Onkogeneza

- Zmiany (czyli transformacja nowotworowa) obejmują:
 - Stałą **aktywację wzrostu**, aktywację ścieżek sygnałowania
 - Hamowanie śmierci komórkowej =apoptozy, nielimitowana liczba podziałów (**nieśmiertelność**)
 - Zaburzenia w kluczowych momentach cyklu komórkowego
 - Zaburzenia w funkcjonowaniu czynników transkrypcyjnych
 - Blokowanie lub nieprawidłowe różnicowanie komórek (**niedojrzały fenotyp**)
- Aby powstała komórka nowotworowa musi zajść wiele zmian w genomie. Następnie OSOBNE (inne) zmiany są konieczne, aby ta komórka mogła przerzutować (wykład 2).

Wykład 1

Infekcje a
nowotworzenie

Infekcja a nowotworzenie

- Wirusy:
 - Epstein Barr Virus (chłoniak Burkitta, rak nosogardła, choroba Hodgkina)
 - HPV 16, 18, 31, 33 (Rak szyjki macicy, sromu, pochwy, jamy ustnej i gardła)
 - HHV-8 (Kaposi's Sarcoma)
 - Hepatitis B i C (Rak wątrobowokomórkowy)
 - HTLV-1, HIV

TABLE 18.5

HUMAN VIRUSES ASSOCIATED WITH CANCER

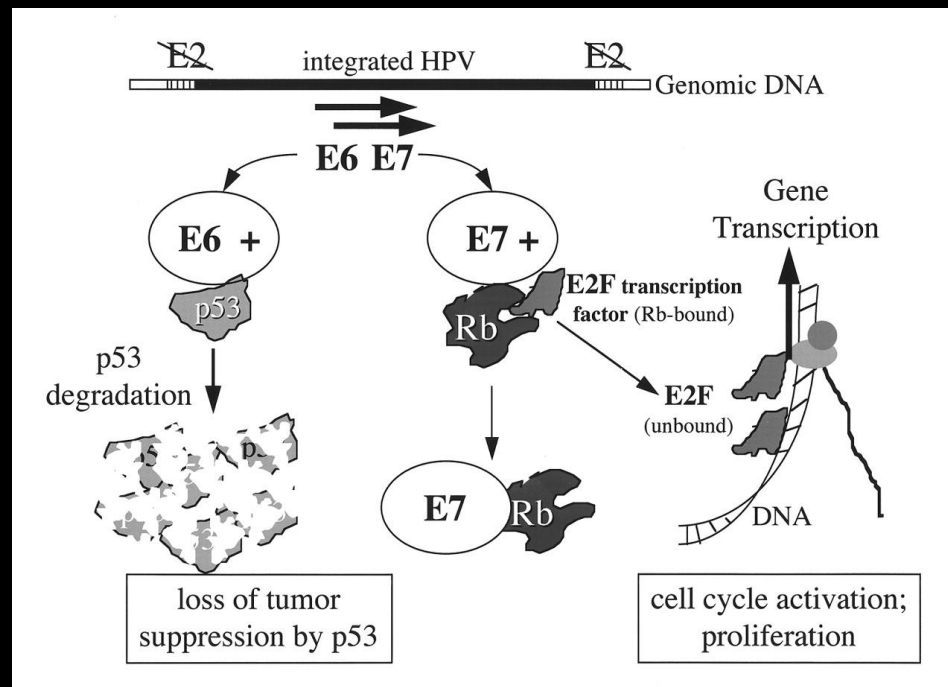
Virus	Cancer	Oncogenes	Mechanism
<i>Human papillomavirus 16, 18</i>	Cervical cancer	<i>E6, E7</i>	Inhibit p53 and pRB tumor suppressors
<i>Hepatitis B virus</i>	Liver cancer	<i>HBx</i>	Signal transduction, stimulates cell cycle
<i>Epstein–Barr virus</i>	Burkitt's lymphoma, nasopharyngeal cancer	Unknown	Unknown
<i>Human herpesvirus 8</i>	AIDS-related Kaposi's sarcoma	Several possible	Unknown
<i>Human T-cell leukemia virus</i>	Adult T-cell leukemia	<i>pX</i>	Stimulates cell cycle

Copyright © 2006 Pearson Prentice Hall, Inc.

Do 15 % nowotworów ma związek z towarzyszącą infekcją wirusową

Przykład: infekcja HPV

- Białka kodowane przez HPV to m.in. Onkogeny **E6** i **E7**
- Tworzą one kompleksy z produktami genów supresorowych (**p53**, **Rb**) doprowadzając do ich inaktywacji
- Efekt: **prolifерacja**
- Proces transformacji nowotworowej NA POZIOMIE **BIAŁKA**



Infekcja a nowotworzenie

- Bakterie:
 - **Helicobacter pylori** (rak i chłoniak żołądka)
- Chlamydie (chłoniaki)
- Pasożyty:
 - **Przywra krwi** (rak pęcherza moczowego)
 - **Motylica wątrobowa** (rak przewodów żółciowych)

Rola infekcji w procesie nowotworzenia

- Unieśmiertelnienie komórki (inicjacja)
- Wywołanie przewlekłego procesu zapalnego (promocja)

Wykład 1

Niestabilność
genetyczna

Niestabilność genetyczna

- Systemy naprawy DNA= ochrona przed czynnikami kancerogennymi (>100 białek!)
 - Bezpośrednia rewersja uszkodzenia
 - Naprawa przez wycinanie zasad azotowych
 - Naprawa przez wycinanie nukleotydów
 - Naprawa błędnie sparowanych zasad azotowych
 - Naprawa przez rekombinację
- Geny naprawcze =mutatorowe
- Zaburzenia naprawy poreplikacyjnej błędnie sparowanych zasad → niestabilność genomowa
- Przykłady:
 - Mutacja w MSH2, MLH1 (naprawa niesparowanych zasad (mismatch repair)) → dziedziczny niepolipowaty **rak jelita grubego** (HNPCC, zespół Lyncha)
 - Mutacje w genach BRCA1 i BRCA2 (naprawa DNA, rekombinacja homologiczna) → **rak sutka**

Niestabilność genetyczna

- Ewolucyjnym skutkiem mutacji jest **polimorfizm genów** (odpowiedzialnych za np.: reakcję na określone leki, wrażliwości na substancje mutagenne czy naprawę DNA) → różne ryzyko rozwoju nowotworów
- Zahamowanie naprawy DNA w komórkach (szczególnie: szybko dzielących się komórkach) jako efekt działania chemioterapii i radioterapii
- Co nam daje wiedza o zaburzeniach w procesach naprawy DNA?
 1. Próba **zapobiegania** chorobom związanym z nieprawidłową naprawą DNA
 2. **Wykorzystanie mechanizmów** tych zaburzeń do walki z komórką nowotworową

Przykład: HNPCC (zespół Lyncha)

Do 5% raków jelita grubego, AD, penetracja 80%

U kobiet- rak endometrium

Średni wiek zachorowania na raka j.grubego 44 lata

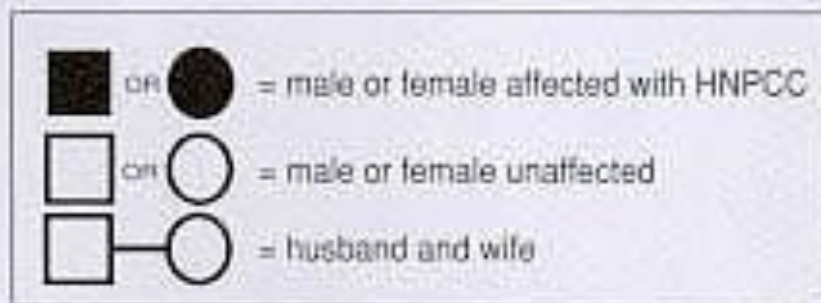
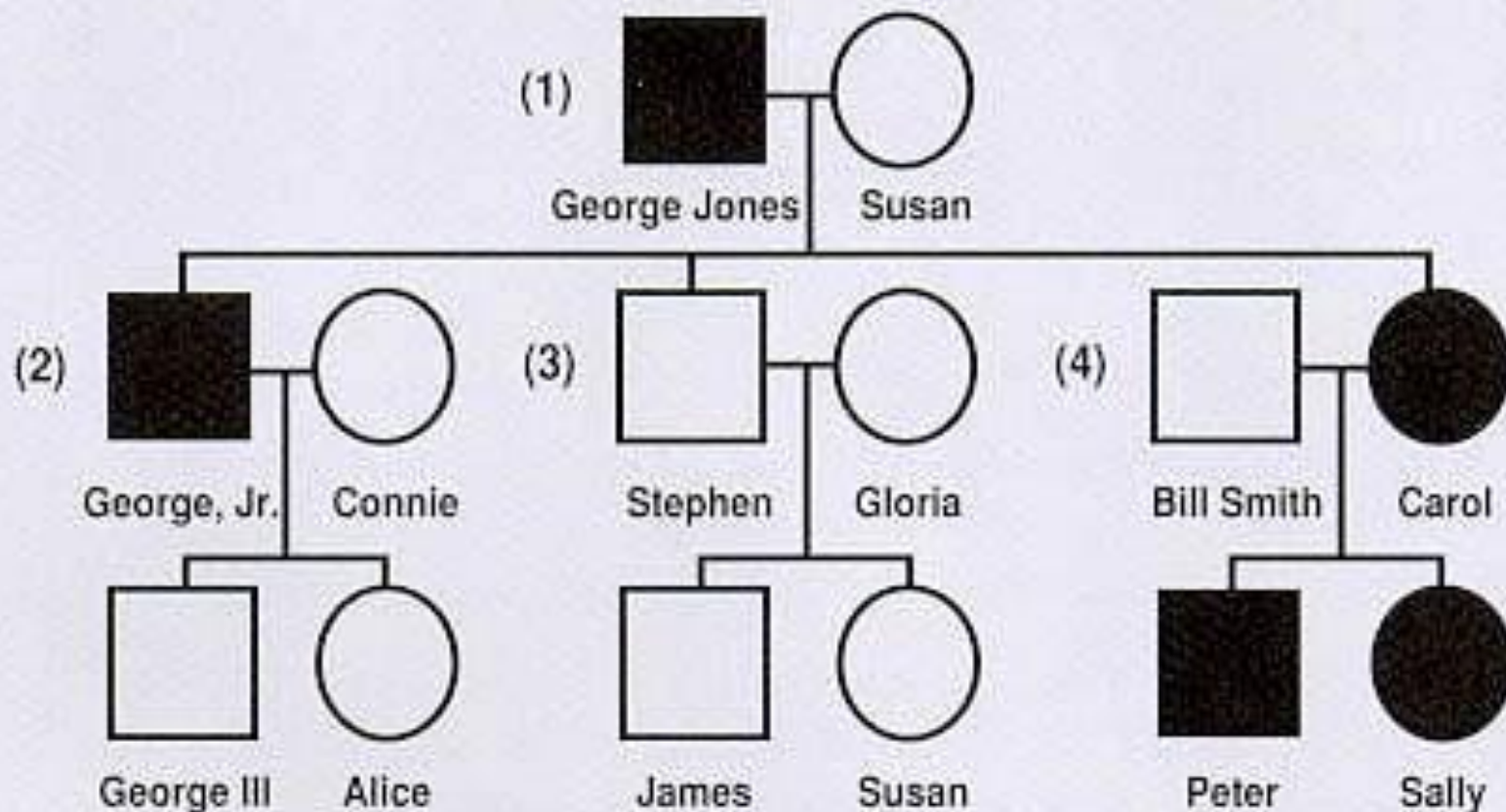
Zazwyczaj proksymalna część okrężnicy

Mutacja germinalna w genach naprawy DNA [DNA mismatch repair (MMR) family], której skutkiem jest niestabilność mikrosatelitarna

Ryzyko nowotworów synchronicznych i metachronicznych jelita grubego

Histologicznie: słabo zróżnicowane, o dużej złośliwości histologicznej

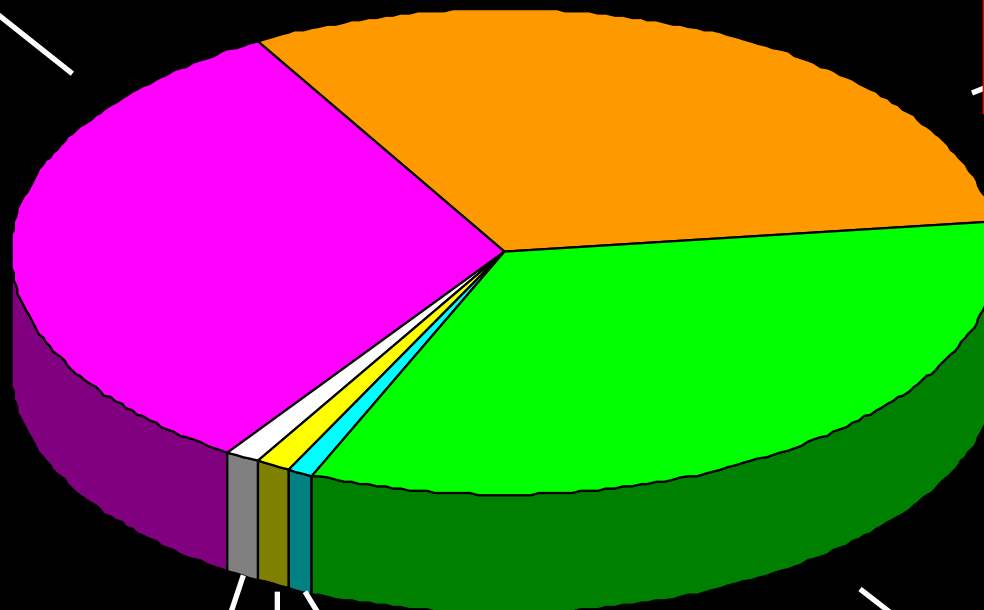
EXAMPLE OF A FAMILY WITH HNPCC



Przykład: HNPCC - geny

??? ~30%

MSH2 ~30%



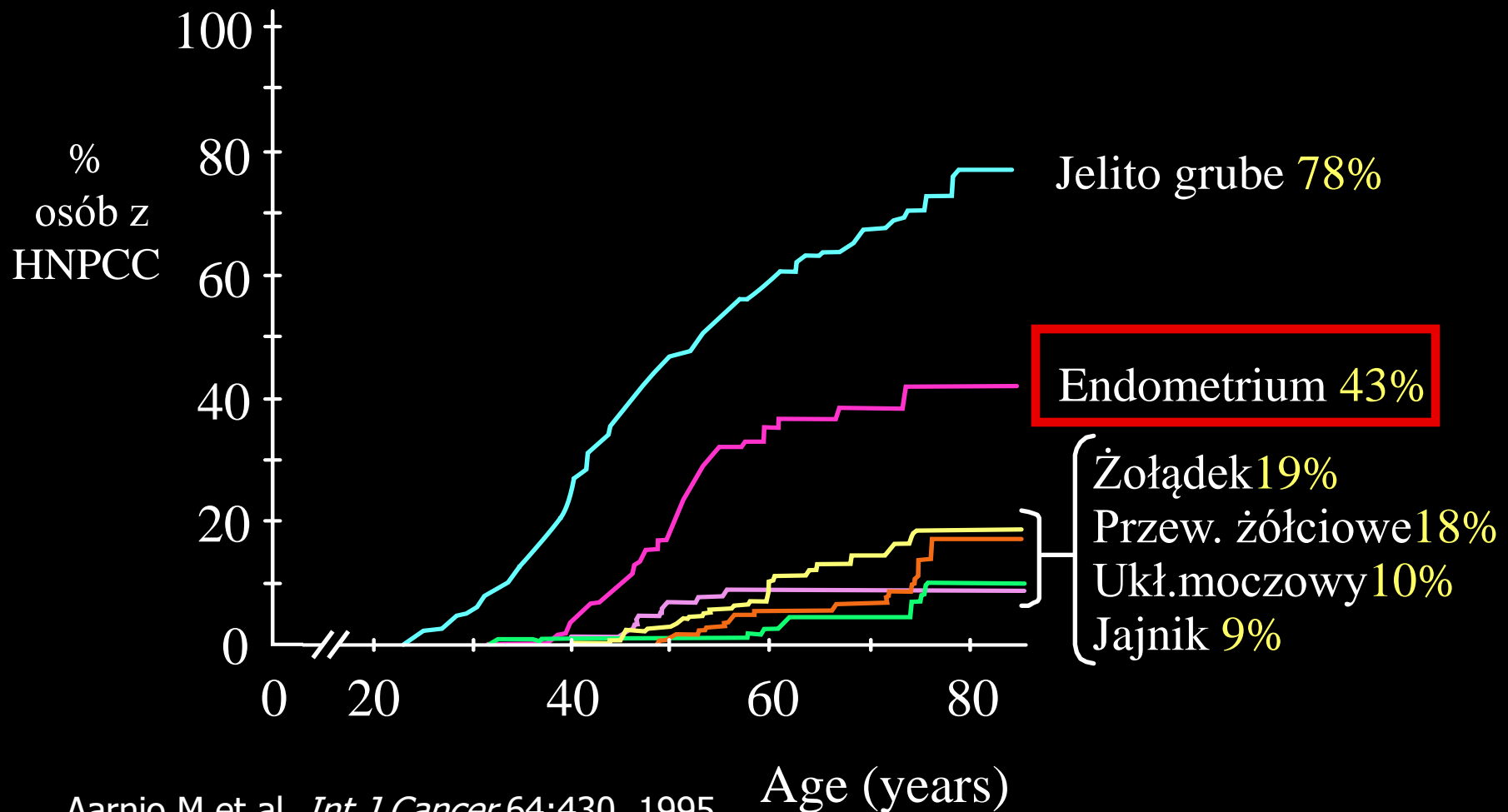
MSH6

PMS1

PMS2

MLH1 ~30%

Przykład: HNPCC



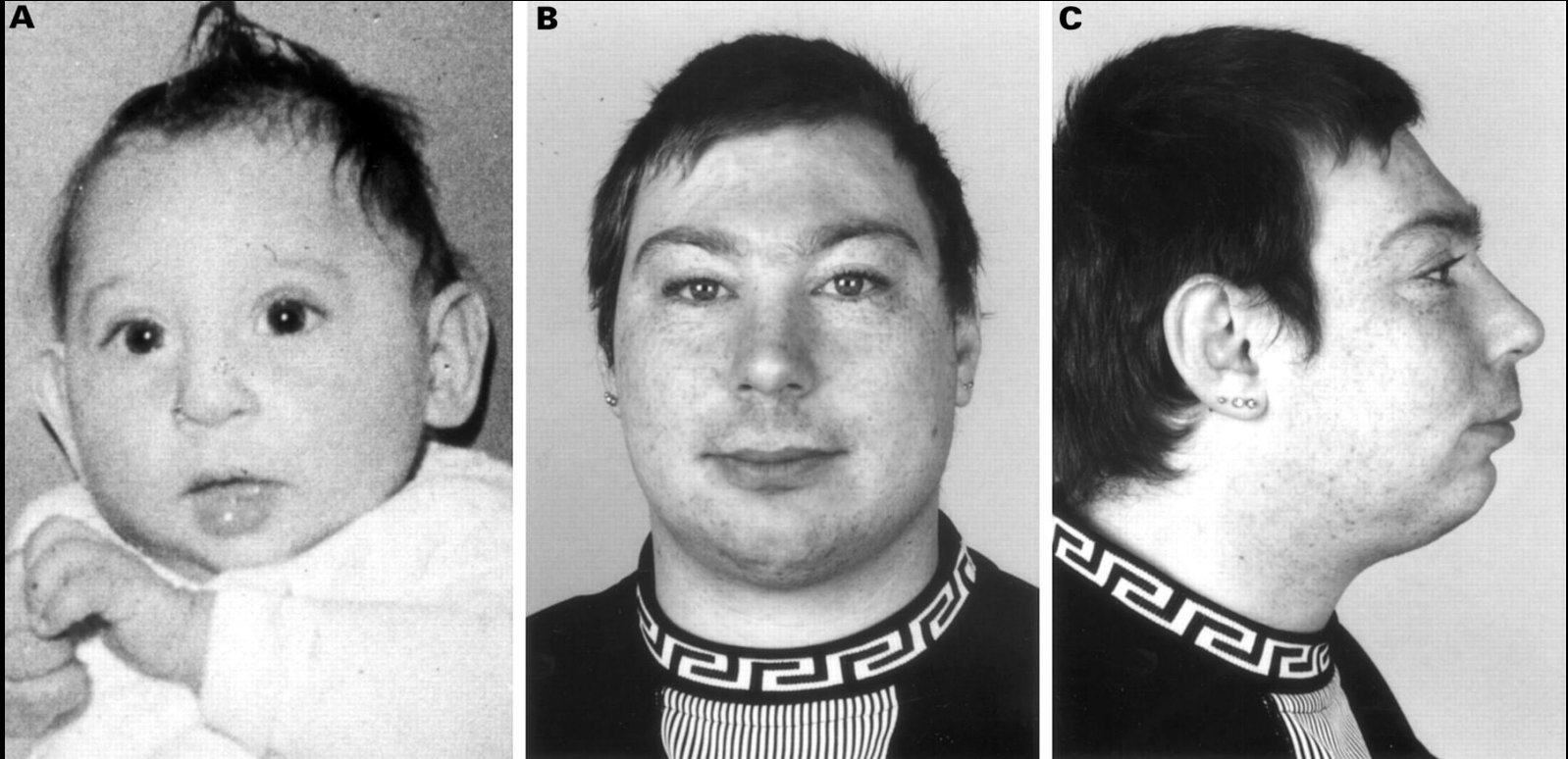
Przykład: Zespół Nijmegen

- Chroba jednogenowa, **autosomalna recesywna**, gen **NBS1**, lokalizacja: 8q21, (białko **nibrin**, wchodzące w skład kompleksu odpowiedzialnego za **naprawę pęknięć dsDNA**)
- Choroba z kręgu **niestabilności chromosomalnych** – „łamlivość” chromosomów, wrażliwość na promieniowanie jonizujące
- Cechy kliniczne:
 - Mikrocefalia i zaburzenia wzrostu – z reguły poniżej 3. percentyla
 - Ptasia twarz (wydatna twarzoczaszka, niskie czoło, mała żuchwa)
 - Duża częstość nowotworów, głównie układu limfatycznego, większość przed ukończeniem przez chorego 20 roku życia
 - Możliwość wystąpienia z wiekiem opóźnienia umysłowego
 - Zmiany skórne (plamy bielacze, cafe au lait, naczyniaki, znamiona)
 - Infekcje górnych i dolnych dróg oddechowych oraz uszu
 - Niedobory odporności komórkowej (↓ limf T) i humoralnej (↓ IgG)

Przykład: **Zespół Nijmegen**

- Zespół występuje głównie w Polsce, Czechach i innych krajach środkowej i wschodniej Europy, sporadyczne przypadki w innych częściach świata
- Rokowanie jest niepomyślne: najdłuższe znane przeżycia to 52 lata (pacjentka z Włoch) oraz 33 (pacjent z Polski) i 31 lat (pacjent z Danii)
- 1000x większa skłonność do zachorowań na nowotwory, przede wszystkim NHL i ALL
- 40% chorych przed 20.rz rozwinięciu NHL
- **4x wzrost ryzyka zachorowania na nowotwory u heterozygotycznych nosicieli!** (co może być przyczyną ok. 2% zachorowań na nowotwory w Polsce)

Przykład: Zespół Nijmegen



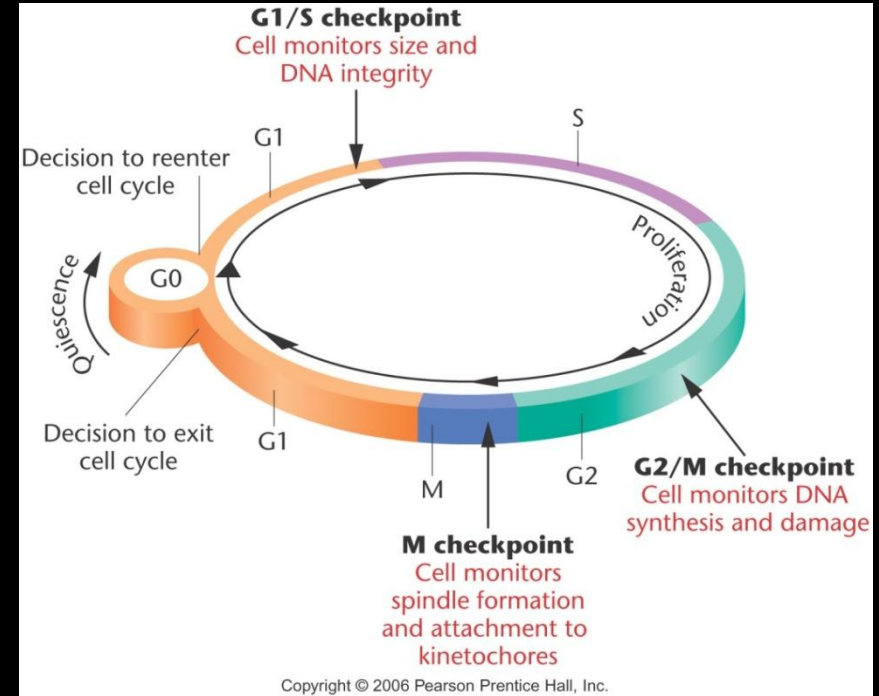
Nijmegen breakage syndrome Arch Dis Child 2000;82:400-406



Wykład 1
Cykl komórkowy

Cykl komórkowy- funkcje faz

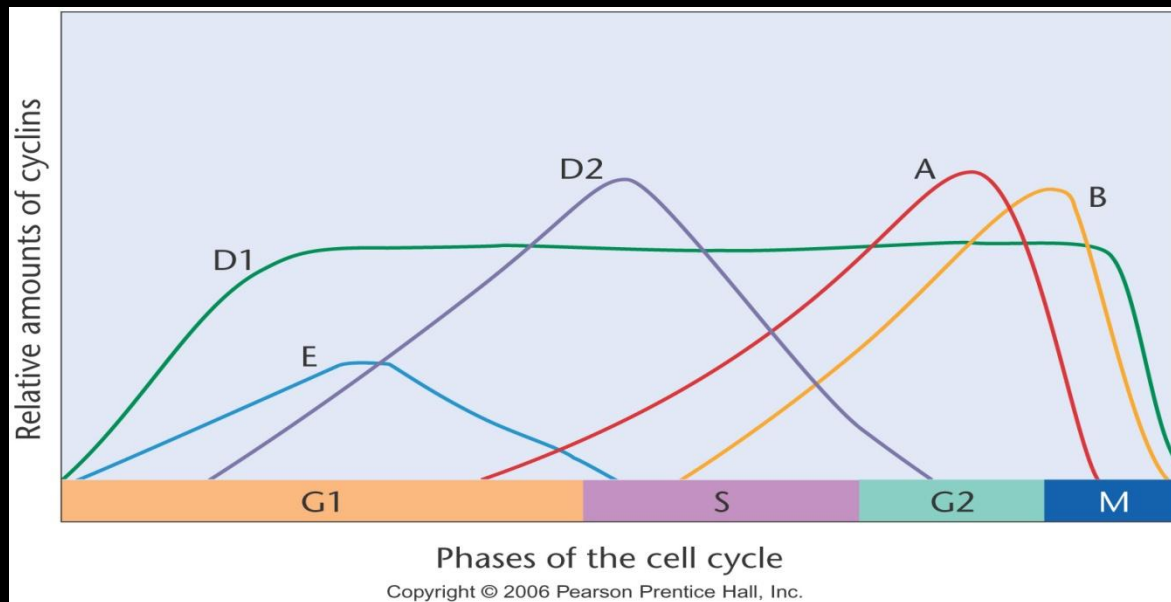
- Fazy:
 - Interfaza (G1, S, G2)
 - Faza mitotyczna (M)
 - Faza spoczynkowa (G0) – nie dotyczy komórek nowotworowych
- Przejścia pomiędzy fazami cyklu są regulowane licznymi czynnikami stymulującymi i hamującymi
- Istnieją „punkty kontrolne”



Cykl komórkowy- regulacja

Punkty kontrolne w cyklu komórkowym regulowane są:

- sygnałami wewnątrzkomórkowymi
- sygnałami zewnątrzkomórkowymi



Cykl komórkowy a nowotworzenie

- Przyczyny zaburzeń cyklu komórkowego:
 - Translokacja genów
 - Mutacje punktowe
 - Delecje lub insercje (np. wirusowe)
 - Amplifikacja genów
 - LOH
 - Zmiany w metylacji promotora
- Zaburzenia dotyczą najczęściej fazy G1 oraz G1/S (to jest **główny punkt kontrolny**)

Cykl komórkowy a nowotworzenie

Przykład:

Cyklina D1

Amplifikacja genu

Rak płuca (SCLC i
NSCLC)

Rak pęcherza
moczowego

Inwersja

inv(11)(p15;q13)
Gruczolak
przystalczyc

Translokacja

t(11;14)(q13;q32)
Chłoniaki z kom B
Przewlekła
białaczką
limfatyczna

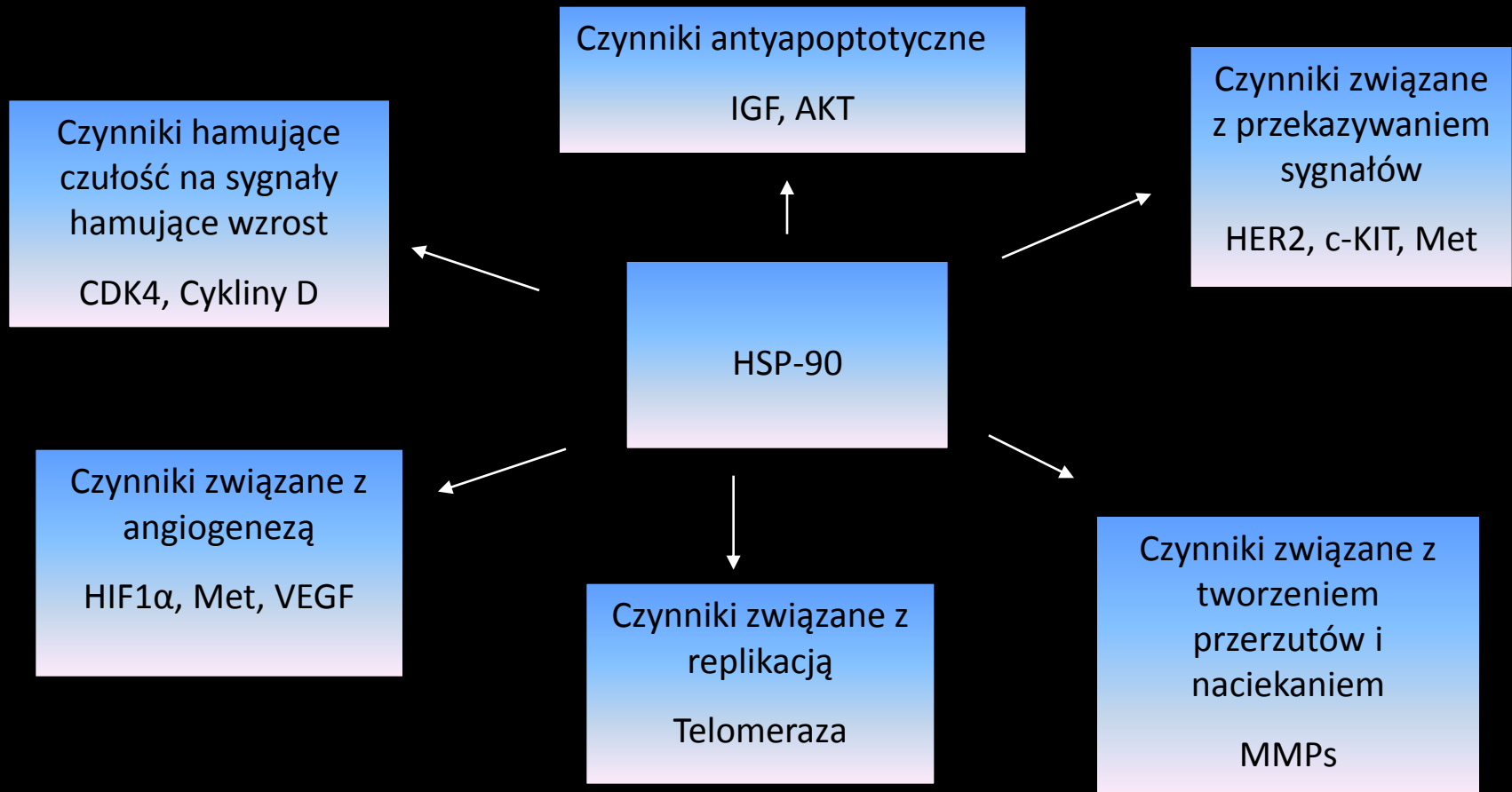
Wykład 1

Białka szoku cieplnego

Białka szoku cieplnego

- Konserwatywne białka odpowiedzialne za prawidłowe fałdowanie i stabilizację struktury innych protein.
- Są wydzielane w odpowiedzi na **stres** (czynniki infekcyjne, temperatura, metale ciężkie, zakwaszenie)
- Biorą udział w **przekazywaniu sygnału** w komórce
- Utrzymują **aktywną formę** białek docelowych oraz kierują je na drogę degradacji w przypadku występowania w nieprawidłowej konformacji
- Występują w kompleksach **stabilizując zmutowane formy białek**, które silnie wiążąc się do białka opiekuńczego unikają degradacji (np.: zmutowana forma p53, BCR-ABL)
- Uważa się, że poziom białek opiekuńczych w komórkach nowotworowych może korelować ze stopniem ich złośliwości.
- Zatem nie dziwi próba zastosowania **inhibitorów HSP** w leczeniu chorób rozrostowych

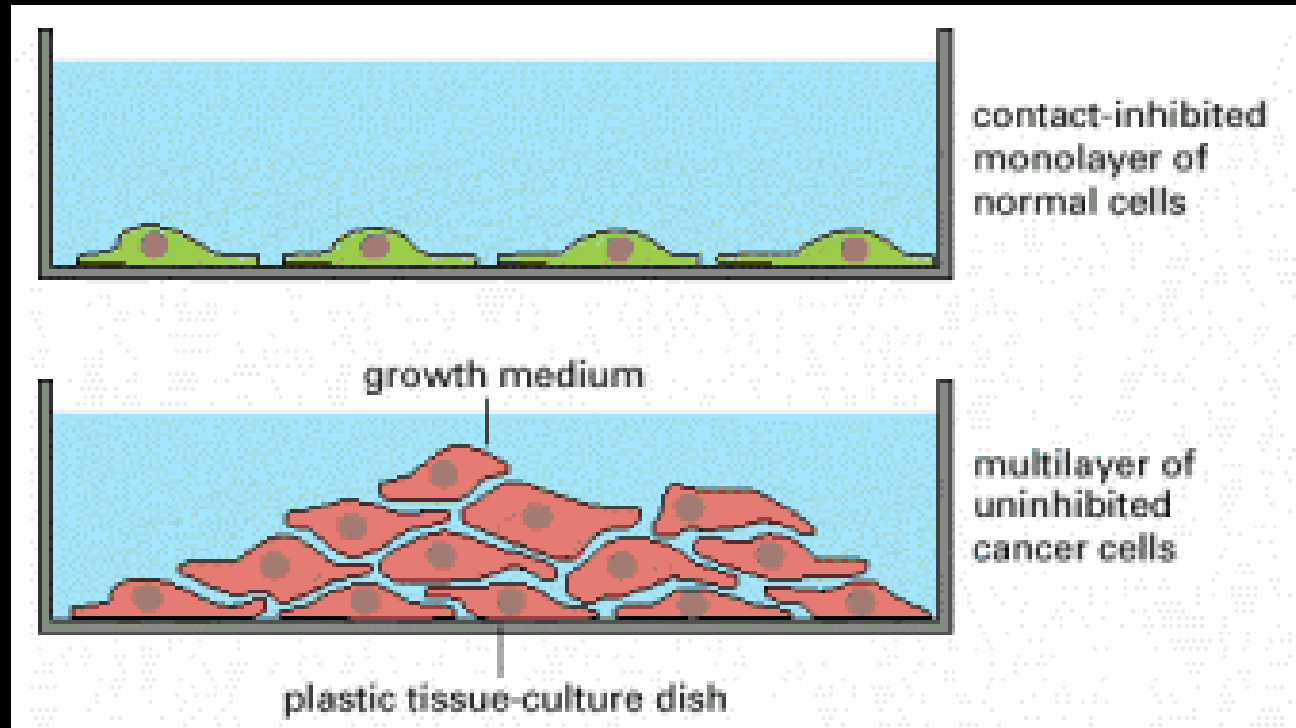
Przykład HSP90



Wykład 1

Adhezja komórkowa

Adhezja komórkowa



Adhezja komórkowa

- Jest konieczna do formowania i podtrzymywania **3wymiarowej 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 („kontakty ogniskowe”)
- 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**

Wykład 1

Transformacja epitelialno- mezenchymalna

Transformacja epitelialno-mezenchymalna

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

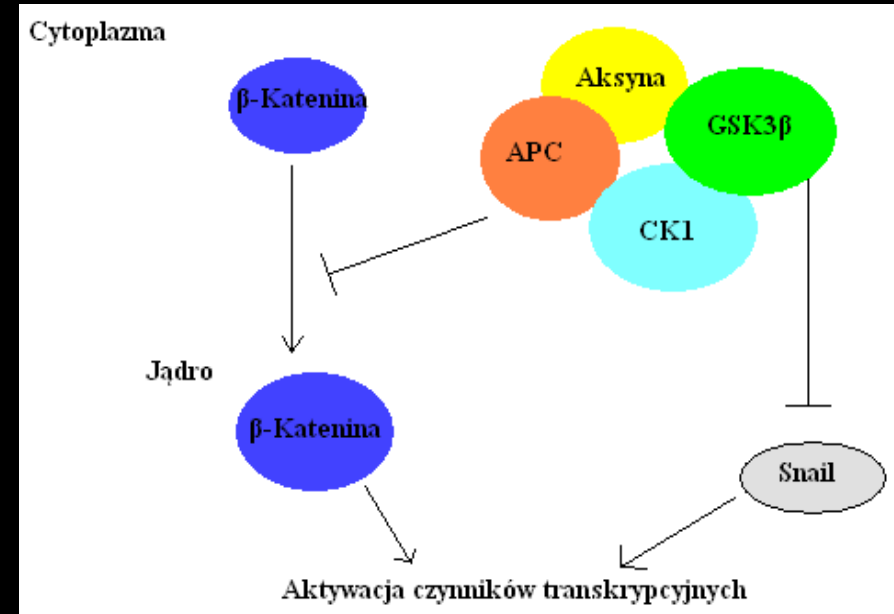
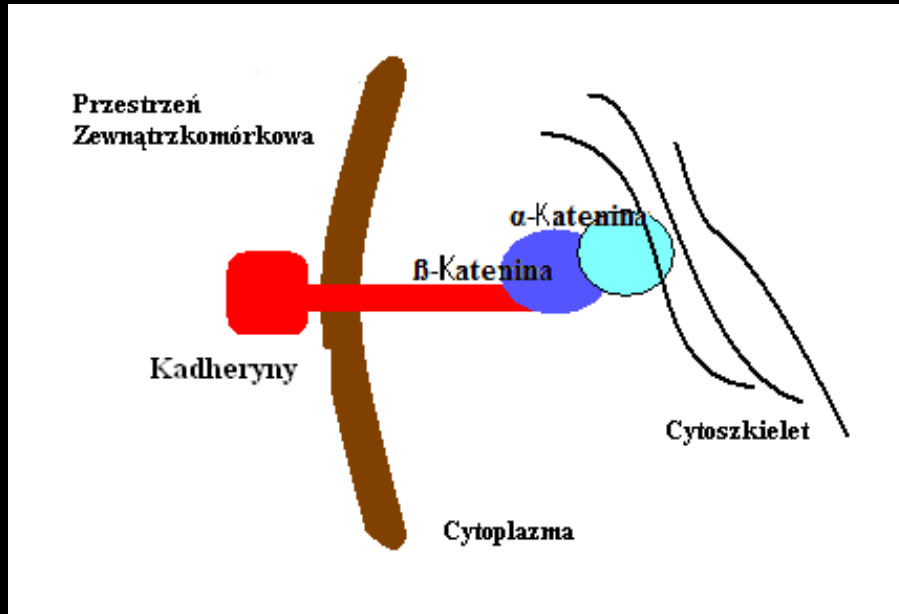
Transformacja epitelialno-mezenchymalna

- EMT jest **głównym mechanizmem odpowiedzialnym za inwazyjność i przerzutowanie** nowotworów w późnym stadium zaawansowania, jak również formowanie wielu rodzajów tkanek w procesie embriogenezy.
- Przerzutujące komórki nowotworowe, w odległych organach, stają się komórkami osiadłymi (tzw. przejście **mezenchymalno-epitelialne, MET**).
- W wyniku tej reakcji komórki nowotworowe odzyskują fenotyp zbliżony do fenotypu komórek epitelialnych.
- Niewykluczone, że wpływ na tę reakcję mają **komórki mikrośrodowiska**.
- Być może brak w nowym środowisku czynników indukujących stan EMT, powoduje reakcję MET i rewersję do poprzedniego fenotypu

Transformacja epitelialno-mezenchymalna

- W EMT istotną rolę odgrywają **czynniki transkrypcyjne**: Snail, Slug, Twist (hamujące ekspresję kadheryn i innych białek tworzących połączenia międzykomórkowe)
- Wzrost ekspresji tych czynników doprowadza do **aktywacji wielu genów** (i w efekcie wzrostu tempa proliferacji, zahamowania apoptozy, wzrostu mobilności)
- Proces EMT może być indukowany **czynnikami wzrostowymi** (EGF, FGF, HGF, TGF β , białka morfogenetyczne kości, czynnik wzrostu komórek pnia, szlak Wnt) lub **stymulatorami z mikrootoczenia** komórki nowotworowej,
- W komórkach przechodzących EMT pojawiają się **markery macierzystych komórek nowotworowych** (Notch czy Oct-4).

Transformacja epitelialno-mezenchymalna

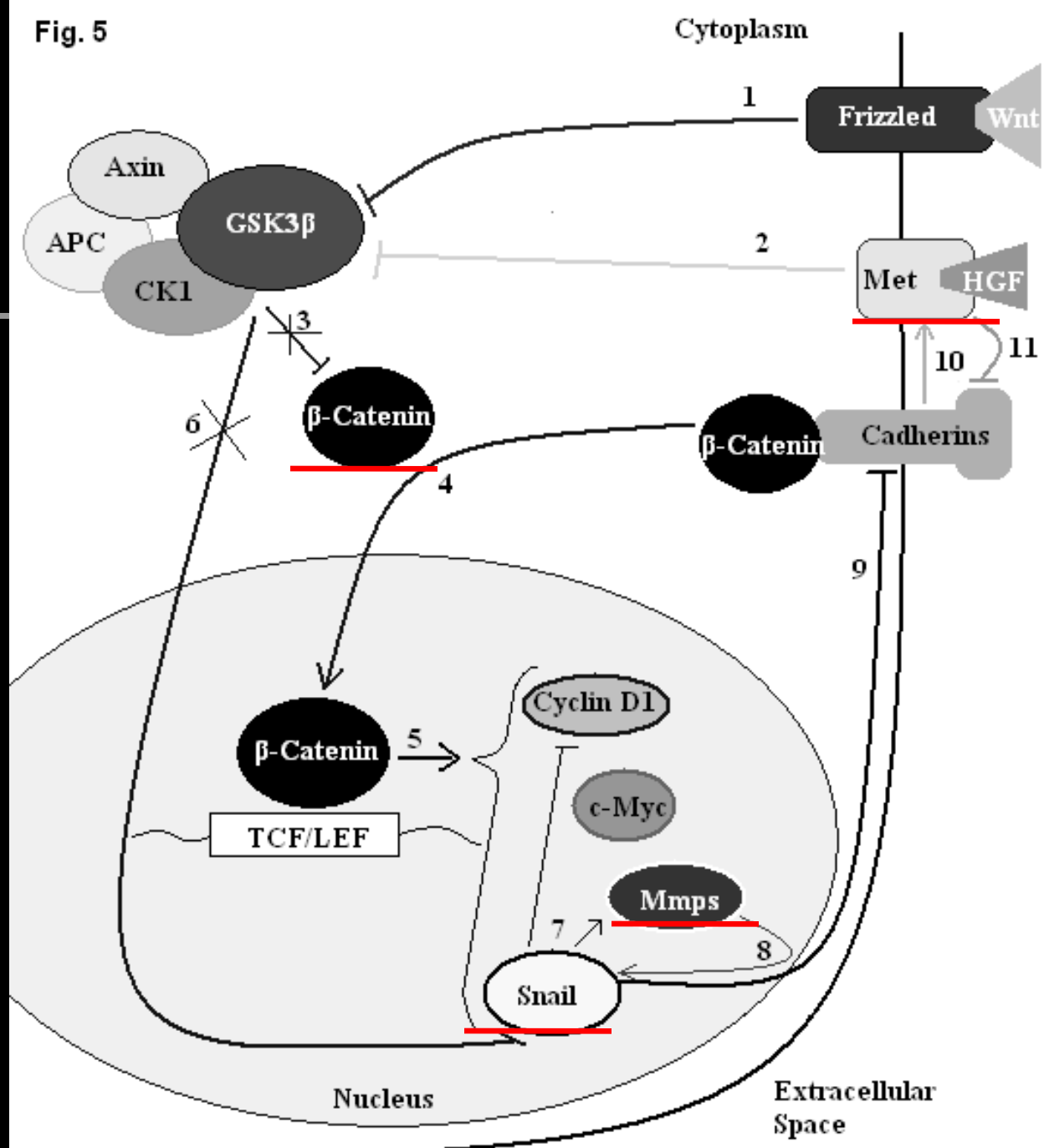


Transformacja epitelialno-mezenchymalna

SNAIL

- Większość z czynników wzrostu stymulujących EMT działa poprzez SNAIL
- Efektem tych oddziaływań jest interakcja pomiędzy Snail a proksymalnym fragmentem promotora E-Kadheryny i represja tej ostatniej
- Snail jest hamowany przez syntetazę kinazy glikogenu-3, białko wchodzące w skład kompleksu degradacyjnego β -Kateniny.
- Fosforylowana (nieaktywna) forma Snail jest transportowana do cytoplazmy gdzie nie może działać jako czynnik transkrypcyjny.
- Aktywacja Snail prowadzi do podniesienia poziomu MMPs , czynników proangiogennych, antyapoptotycznych.

Fig. 5



Wykład 1

Poradnictwo genetyczne w onkologii

Poradnictwo genetyczne

- **Identyfikacja** osób i rodzin o podwyższonym ryzyku
- **Rozpoznanie zespołów** nowotworów dziedzicznych (analizą rodowodu)
- **Decyzja o rodzaju** badań
- **Wytypowanie osób** w rodzinie, u których powinny być wykonane badania (w pierwszej kolejności przeprowadzone u osób z chorobą nowotworową).
- **Interpretacja** wyników badań
- **Opracowanie porady genetycznej** dla członków rodzin, w których został rozpoznany zespół nowotworów dziedzicznych (również dla tych, dla których nie została zidentyfikowana krytyczna mutacja)

Przykład: BRCA mutacja

Najważniejsze geny związane z rodzinnym występowaniem raka piersi i jajnika:

- **BRCA1**
 - Rak piersi: ok. 65-85% do 70rż
 - Rak jajnika: ok. 40% do 70rż
- **BRCA2**
 - ok. 80% do 70rż
 - Ok. 60% do 70 rż.

Przykład: **HNPCC** – Kryteria Amsterdamskie

- Co najmniej 3 krewnych z rakiem typowym dla HNPCC: raka jelita grubego, trzonu macicy, jelita cienkiego, dróg moczowych
- Przynajmniej 2 chorych to krewni I stopnia
- Choroba dotyczy dwóch następujących po sobie pokoleń
- Przynajmniej u jednej z chorych członków rodziny rak został zdiagnozowany poniżej 50 r.ż
- Wykluczono FAP

Dziękuję