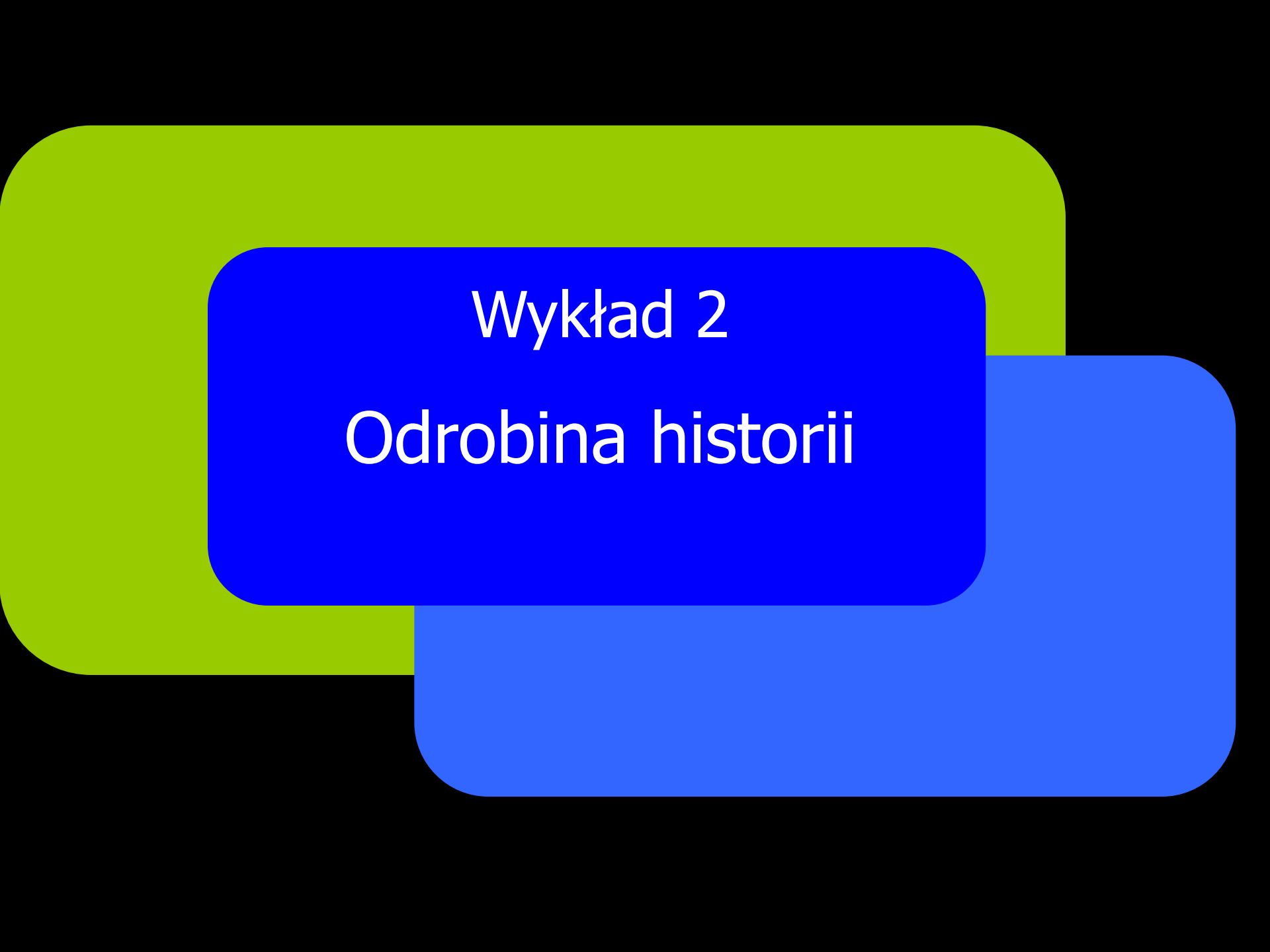


Molekularne podstawy ONKOLOGII



Lek. mgr Mirosława Püsküllüoğlu

Klinika Onkologii UJ CM



Wykład 2

Odrobina historii

Przerzuty nowotworowe

- Hipokrates: rozróżnienie miejsca **pierwotnego** od **wtórnych** guzów
- 1757 r- Henri LeDran (ginekolog francuski) sugeruje **kolejność** postępu choroby nowotworowej (raka piersi): guz pierwotny → zajęcie węzłów chłonnych → guzy w płucach
- 1829 r- Joseph Recamier (chirurg francuski) używa słowa „**metastases**”
- 1889 r. Paged (brytyjski patolog) zaproponował teorię „**ziarna i plewy**”
- 1915 r- Takahashi - przerzuty u myszy
- Wiek XX – biologia molekularna

Wykład 2

Mechanizmy
przerzutowania
informacje ogólne

Czym są przerzuty nowotworowe?

- **Przerzutowanie** jest procesem, poprzez który komórki nowotworowe opuszczają guz pierwotny, przemieszczają się w obrębie organizmu, osiadają i tworzą wtórny guz.
- Jest procesem **wieloetapowym** i **złożonym**
- Aby komórka nowotworowa nabrała zdolności przerzutowania potrzebne są **nowe mutacje** (inne niż te, konieczne do powstania komórki nowotworowej)
- Mutacje te są dużo **gorzej poznane**
- W proces przerzutowania zaangażowane są zarówno **pozytywne**, jak i **negatywne** regulatory (te ostatnie ulegają raczej epigenetycznemu wyciszeniu niż mutacjom)
- Dzięki badaniom **in vivo** i **in vitro** nad złożonymi procesami zaangażowanymi w proces przerzutowania naukowcy opisali wiele nowych metod biologicznych

Przerzuty nowotworowe

- Ponad połowa pacjentów może mieć **ukrytą** chorobę przerzutową w momencie diagnozy
- Nabycie fenotypu zdolnego do tworzenia przerzutów jest **wczesnym** wydarzeniem w procesie progresji
- Aby rozsiew nowotworowy miał szansę powodzenia musi mu towarzyszyć **angiogeneza** w guzach przerzutowych
- U osoby z nowotworem zdolnym do przerzutowania miliony komórek są **wyrzucane** każdego dnia **do krążenia**
- Ale tylko 1 na 10000 krążących komórek ma **szansę** zainicjować tworzenie przerzutu
- To, że guz pierwotny jest wrażliwy na leczenie **nie** oznacza, że przerzuty też będą

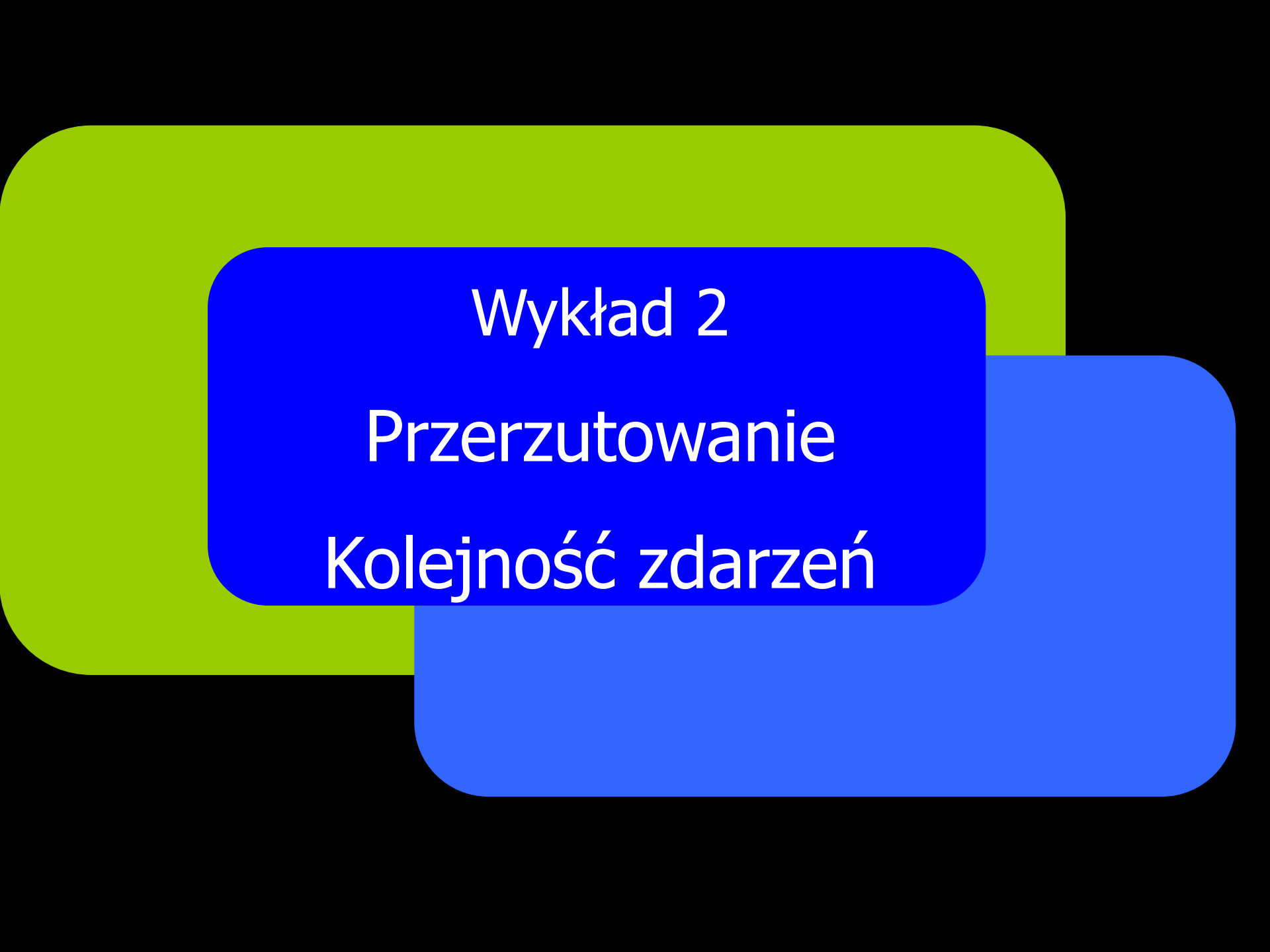
Miejsca przerzutowania nowotworów

- Czemu niektóre nowotwory mają predyspozycje do przerzutowania do konkretnych organów?

1. Teoria mechaniczna
2. Teoria "ziarna i plewy"
3. Teoria mieszana
4. Teoria niszy premetastatycznej

Molekularne elementy przerzutowania

- Czynniki wzrostowe macierzy zewnątrzkomórkowej
- Enzymy trawiące białka macierzy
- Możliwość zerwania starych i nawiązania nowych połączeń adhezyjnych
- Czynniki chemotaktyczne wytwarzane przez organy docelowe



Wykład 2

Przerzutowanie

Kolejność zdarzeń

Pokonywanie barier
Nabywanie nowych zdolności

Inwazja naczynia



Uwolnienie komórek do krążenia



Przeżycie w krążeniu



**Zatrzymanie w łożysku
naczyniowym**



Penetracja ściany i wzrost



Inwazja naczyń

```
graph TD; A[Inwazja naczyń] --> B[Pokonanie macierzy zewnątrz-komórkowej (antyadhezja)]; A --> C[Liza białek macierzy (proteoliza)]; A --> D[Ruch komórkowy (migracja)];
```

**Pokonanie
macierzy
zewnątrz-
komórkowej
(antyadhezja)**

**Liza białek
macierzy
(proteoliza)**

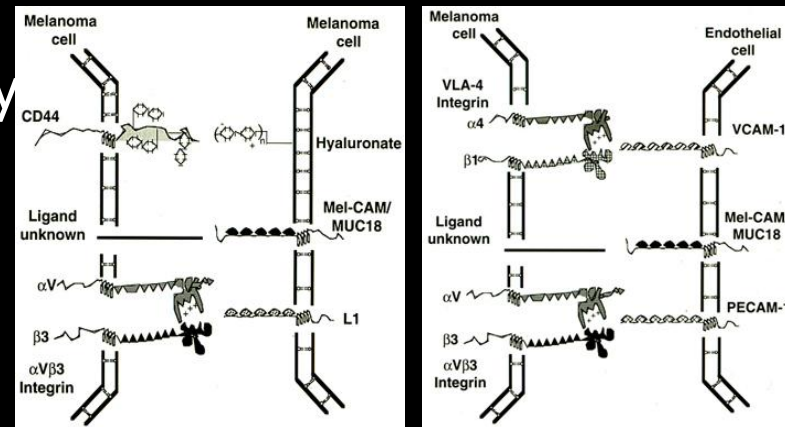
**Ruch
komórkowy
(migracja)**

„Anty”adhezja i EMT (wykład 1)

- Przełączenie kadherynowe
- Zerwanie połączeń
- Osłabienie połączeń komunikacyjnych

Przykład: czerniak i j.grube

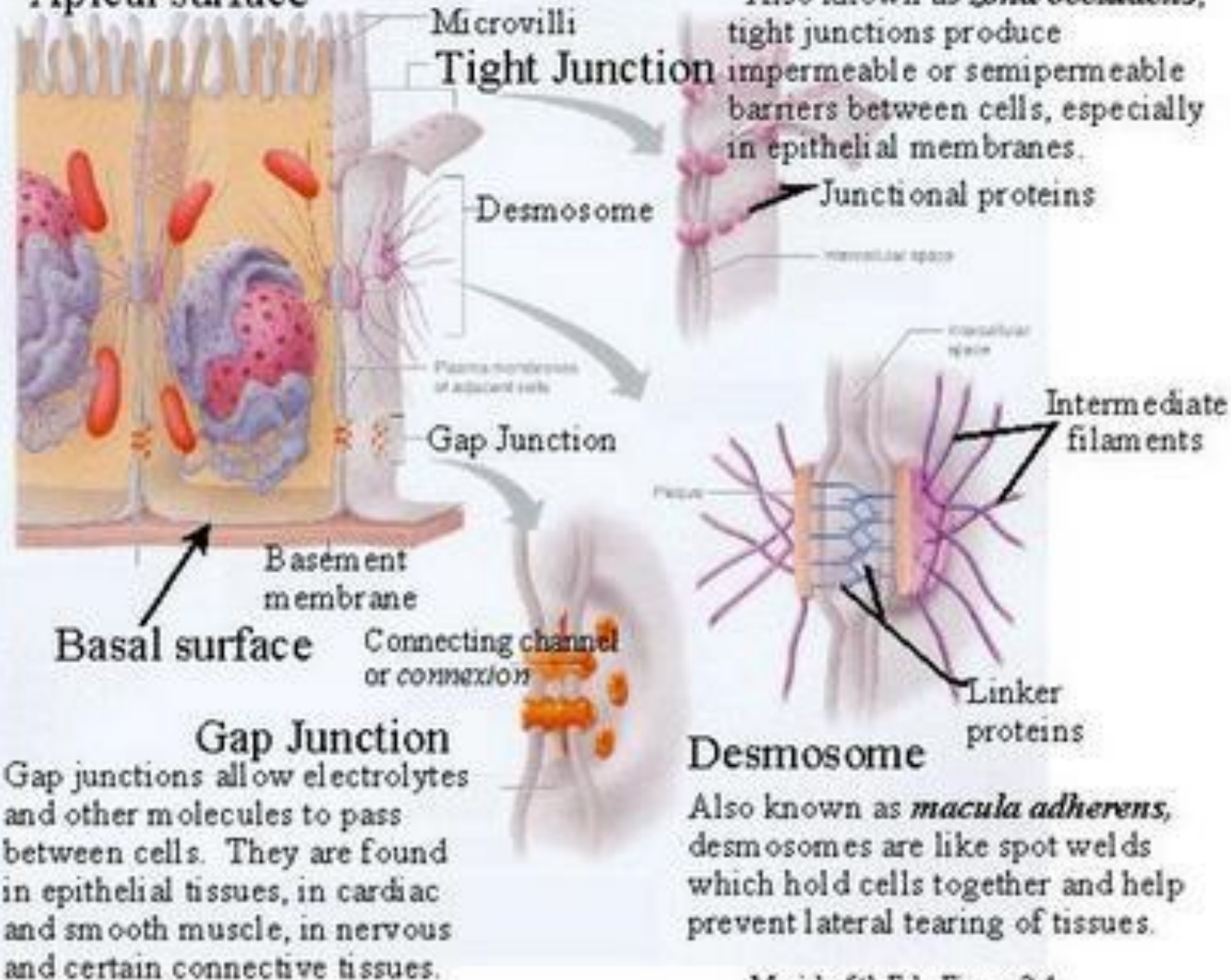
- **Integryna $\alpha v \beta_3$** (receptor dla witronektyny) – marker agresywności dla czerniaka
- Związana również z **potencjałem przerzutowania** w raku piersi i jelita grubego
- Kilka badań klinicznych nad terapią celowaną/ szczepionkami/kierowaniem odpowiedzi immunologicznej skierowanymi przeciw integrynie
- **Vitaxin**- Mab – inhibitor angiogenezy obecnie faza II (j.grube)



Połączenia komunikacyjne:

- To jeden z typów **połączeń międzykomórkowych**, pozwalający na przechodzenie rozpuszczalnych w wodzie molekuł i jonów
- Komórki nowotworowe **nie mają** obecnych połączeń komunikacyjnych (teoria obecna od 50 lat)
 - Znikają w procesie transformacji nowotworowej (np. pod wpływem promotorów)
 - Substancje antynowotworowe często promują powstanie takich połączeń
 - Sprzyja to tworzeniom przerzutów
- Ale: wytwarzanie nowych połączeń komunikacyjnych przez niektóre typy nowotworów nasila zdolność do naciekania

Apical surface



Liza białek macierzy

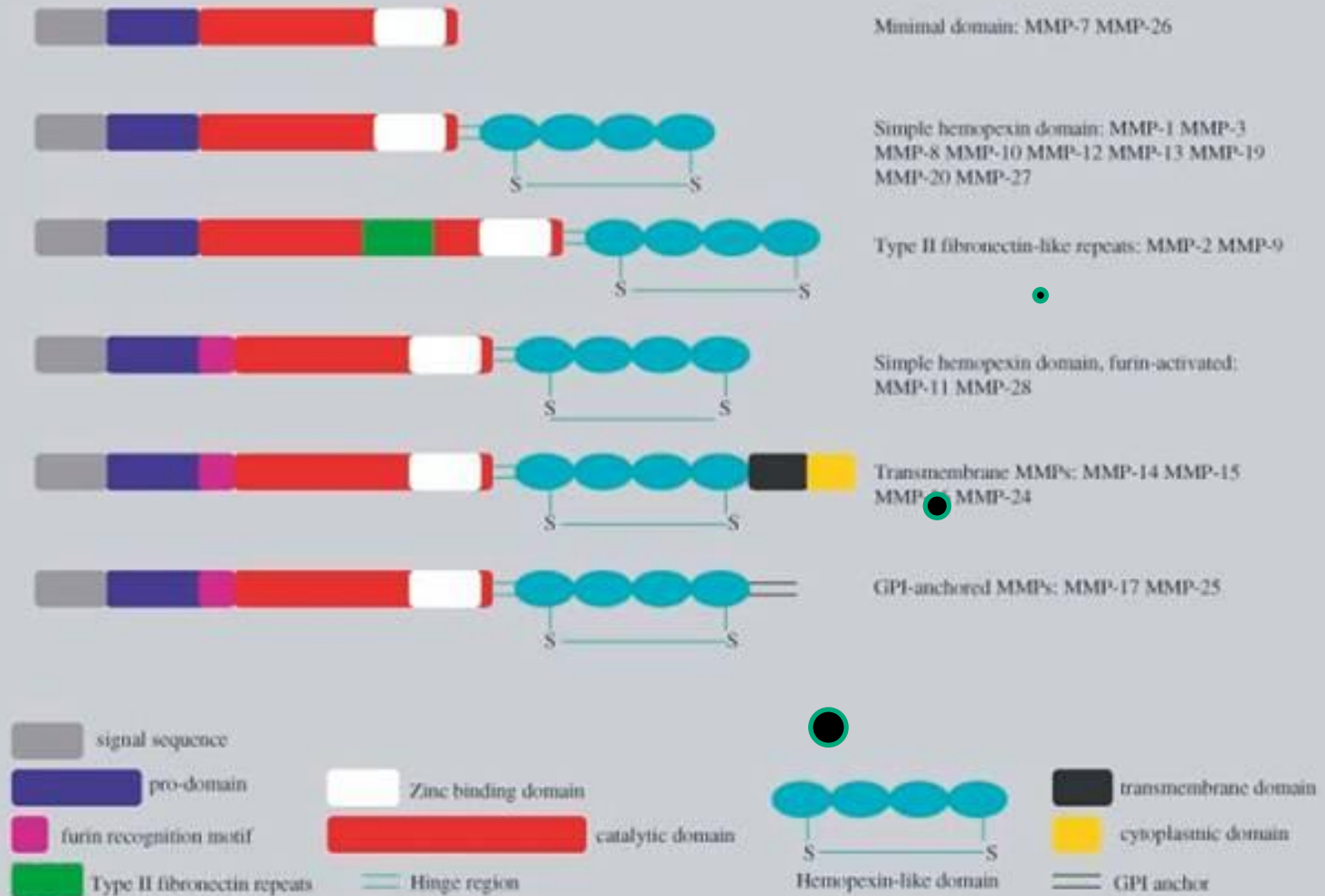
- Duża grupa enzymów (proteazy)
 - **Proteazy serynowe** (aktywator plazminogenu, plazmina, katepsyna G)
 - Proteazy cysteinowe (katepsyna L i B)
 - Proteazy aspartylowe (katepsyna D)
 - **Metaloproteinazy**
- Oraz **inhibitorów** np.: **TIMPs**

Liza białek macierzy

Proteinazy wydzielane przez komórki nowotworowe, komórki prawidłowe (indukowane), proteinazy związane z błoną komórkową pełnią następujące **funkcje**:

- Trawią macierz zewnątrzkomórkową
- Stymulują uwalnianie czynników wzrostowych
- Modyfikacja molekuł adhezyjnych
- Wpływ na chemotaksję
- Wpływ na angiogenezę

MMP structure

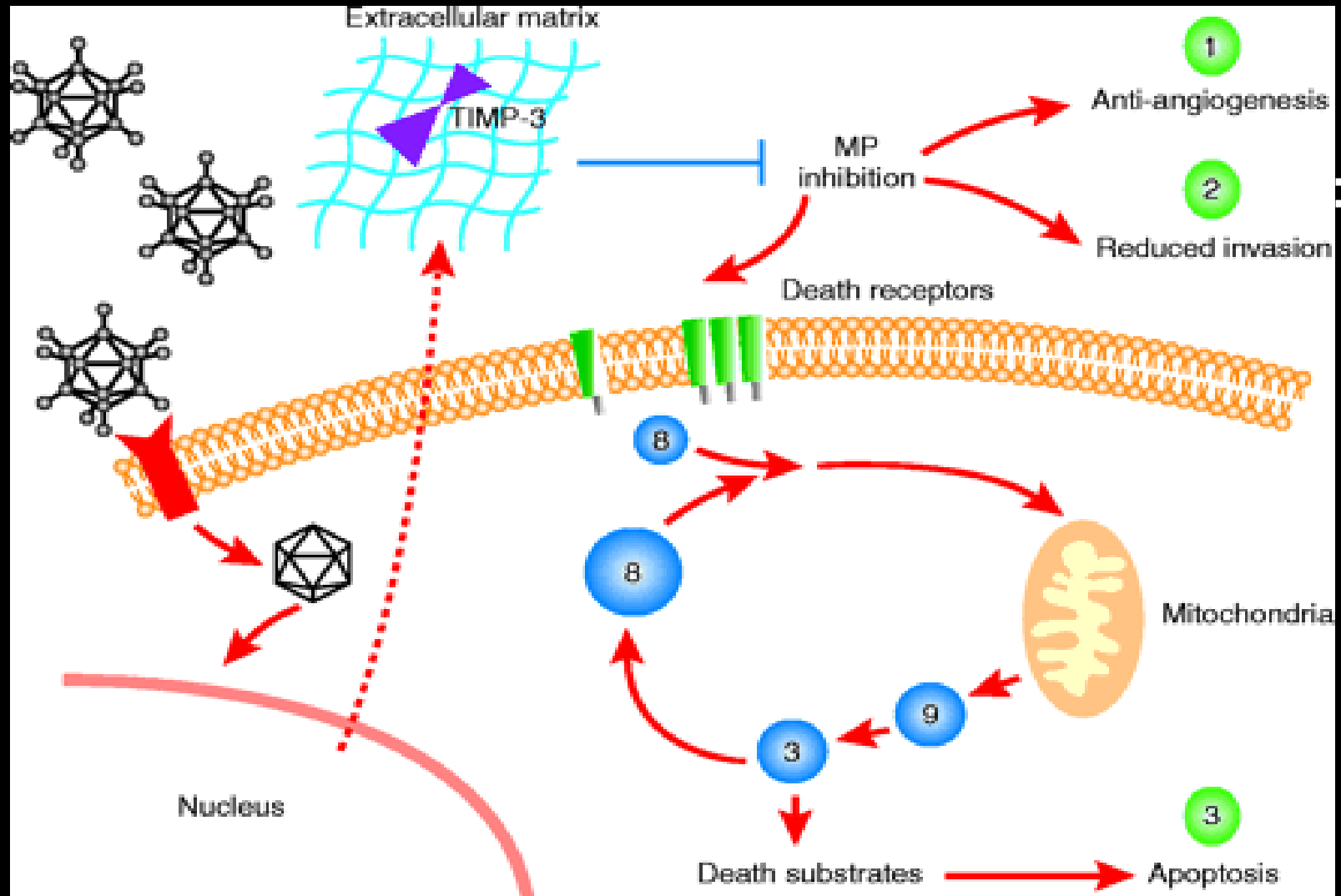


Trawienie kolagenu typu IV- głównego składnika błony podstawnej

Metaloproteinazy

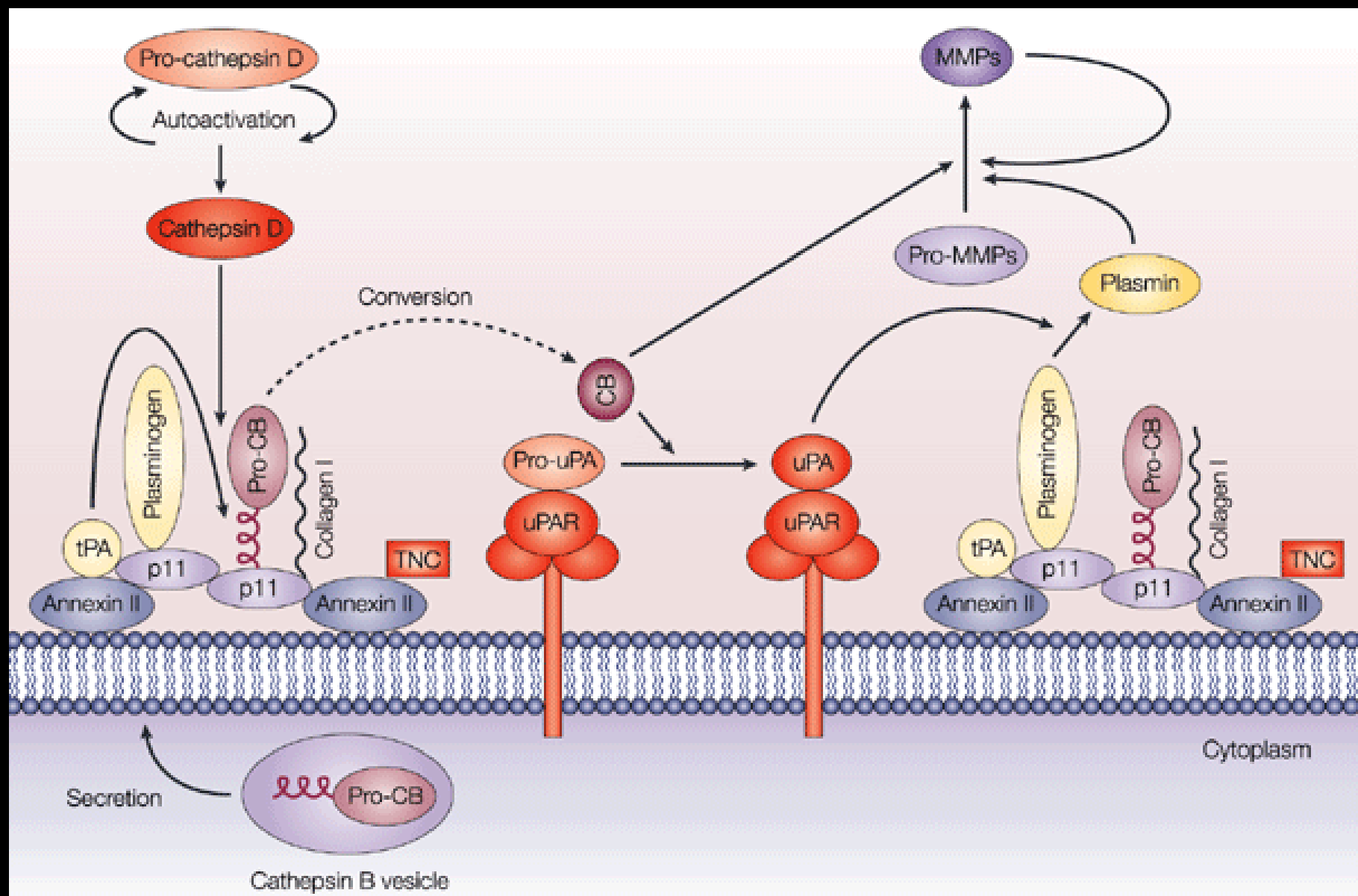
- Duża rodzina białek
- Rozpuszczalne, **wydzielane** do przestrzeni zewnątrzkomórkowej
- Poziom ekspresji regulowany na poziomie transkrypcji
- Skład:
 - propeptyd,
 - **domena katalityczna zawierająca centrum aktywne z atomem cynku,**
 - domena C-końcowa (specyficzność substratowa),
 - domena transbłonowa (błonowe MMP)
- Zależne od Ca^{2+}

Metalloproteinazy



Proteazy serynowe

- Najważniejszą proteazą serynową jest **plazmina**, która ma zdolność do:
 - degradacji składników macierzy jak żelatyna, fibronektyna, laminina
 - Aktywacji niektórych proform MMPs
- **Aktywator plazminogenu:**
 - tkankowy tPA
 - urokinaza uPA → receptor uPAR
 - Inhibitory: PAI 1 i 2



Penetracja ściany i wzrost

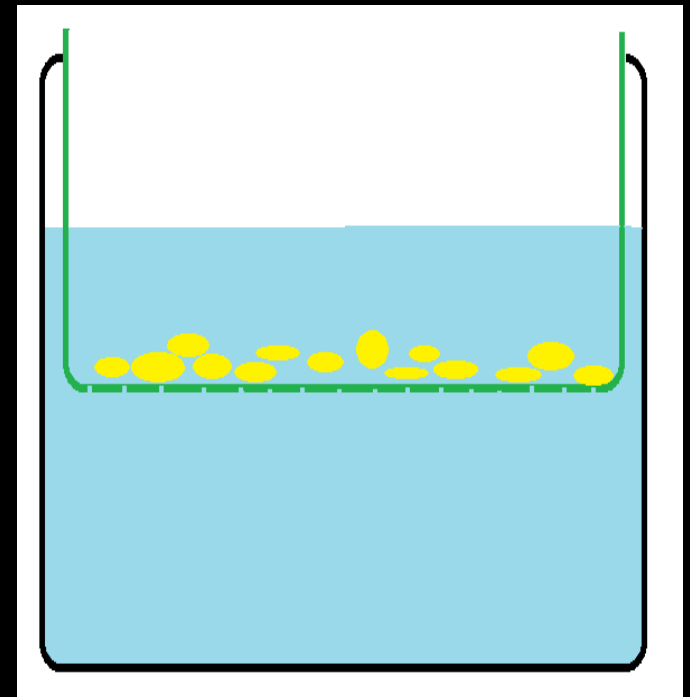
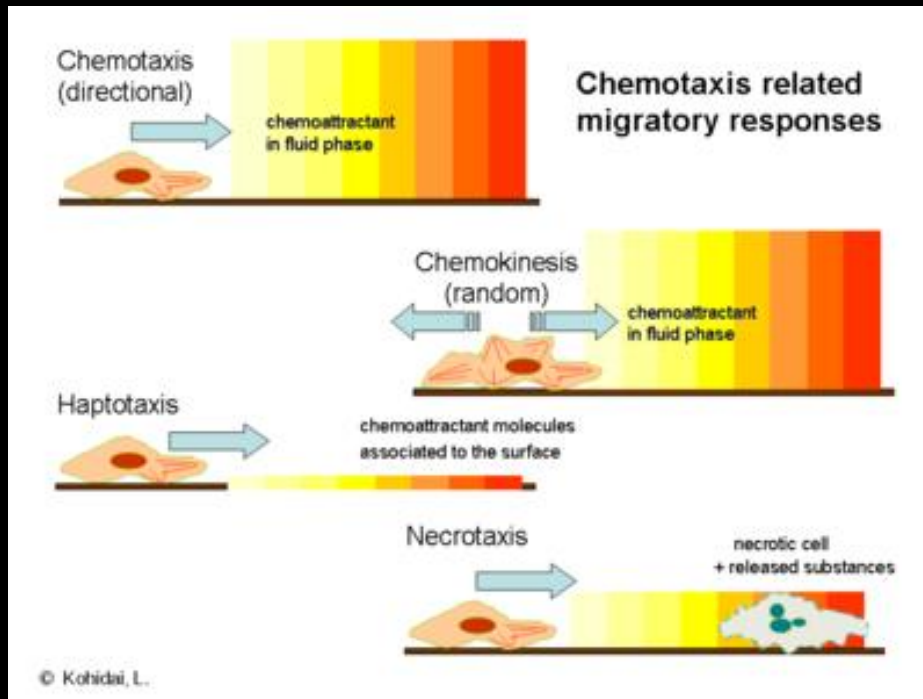
```
graph TD; A[Penetracja ściany i wzrost] --> B[Przyczepienie się do komórek endotelium (adhezja)]; A --> C[Osiedlenie i proliferacja (M-E transformacja)];
```

**Przyczepienie się do
komórek endotelium
(adhezja)**

**Osiedlenie i proliferacja
(M-E transformacja)**

Migracja

Ruch komórek nowotworowych do chemoatraktanta (chemotaxia)

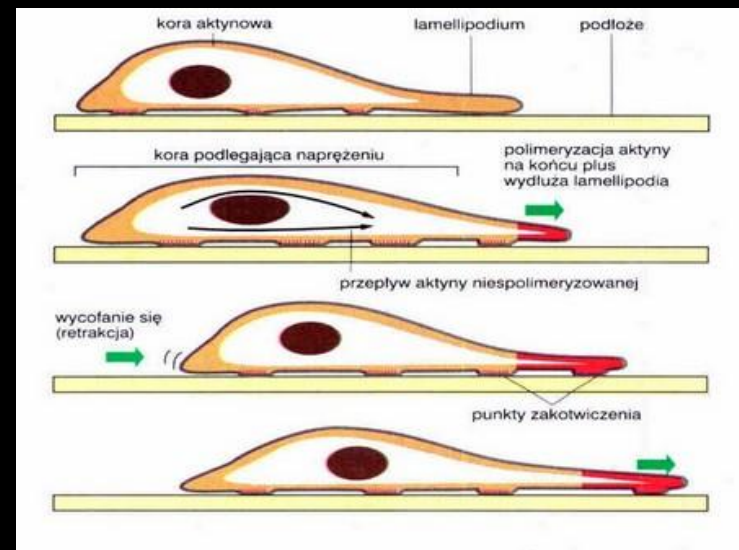


Chemoatraktanty

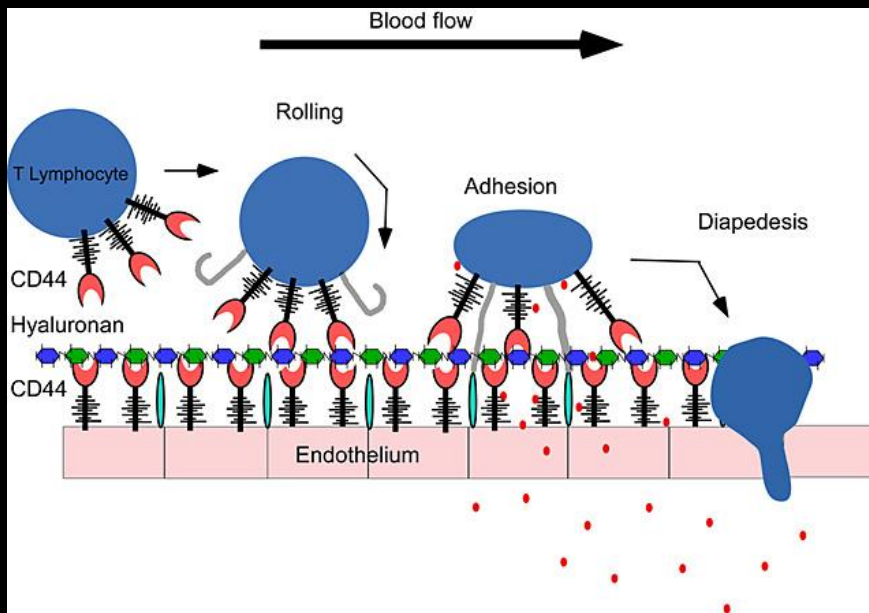


Migracja

- Istotna na wielu etapach procesu przerzutowania
 - Lokalne naciekanie
 - Ruch przez macierz zewnątrzkomórkową
 - Wniknięcie do naczynia krwionośnego lub limfatycznego
 - Opuszczenie naczynia krwionośnego i zasiedlenie nowego rejonu



Zatrzymanie komórki nowotworowej w narządzie docelowym



Mechaniczne

Opuszczanie światła naczyń

- Jest kopią procesu występującego fizjologicznie

Toczenie

Aktywacja

Ścisła adhezja

Diapedeza



Rola selektyn

Rola chemokin

Rola integrzyn

Rola proteaz

Nisza premetastatyczna

- **Komórki nowotworowe guzów pierwotnych** wydzielają molekuły: czynniki wzrostu VEGF, PlGF, TGF- β , HGF, chemokiny, które docierają do **fibroblastów w odległych narządach**
- Aktywowane fibroblasty są stymulowane do produkcji **fibronektyny** (m-ce zakotwiczenia koórek) i **modyfikują (enzymatycznie) lokalną macierz zewnątrzkomórkową** (powstaje nisza premetastatyczna)
- Jednocześnie w szpiku są **mobilizowane komórki progenitorowe**, które z kolei wydzielają inne czynniki jak: czynniki wzrostu TGF- β , TNF- α czy enzymy MMP9 i wędrują do niszy premetastatycznej
- Uwalniany jest także **czynnik chemotaktyczny SDF-1** (ligand dla CXCR4 obecnego na komórkach nowotworowych i komórkach macierzystych)
- W guzie pierwotnym komórki nowotworowe nabierają fenotypu **komórki przerzutującej angiogennej**
- Pod wpływem tych czynników i **CD44** nisza premetastatyczna ściąga komórki nowotworowe → **mikroprzerzuty**
- Komórki proliferują (rola M-ET, tworzenie nowych połączeń → **makroprzerzuty**)

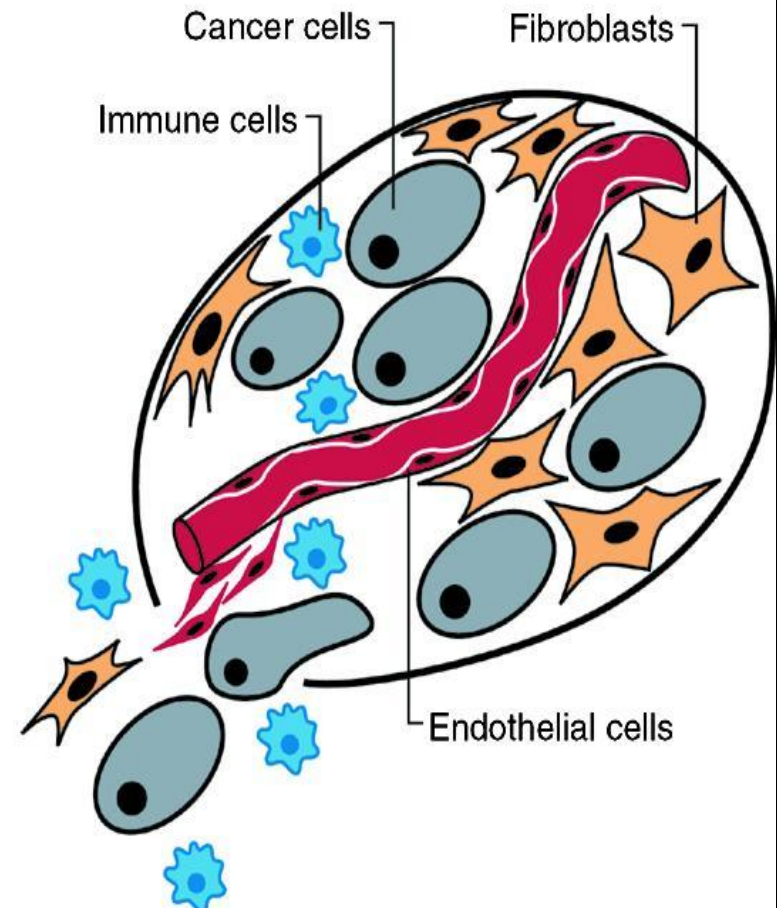
Nisza premetastatyczna

A Heterotypic Cell Biology

Komórki niszy:

- Fibroblasty
- Mioepitelialne
- Leukocyty
- Hematopoetyczne
- Mezenchymalne

+ macierz
zewnątrzkomórkowa



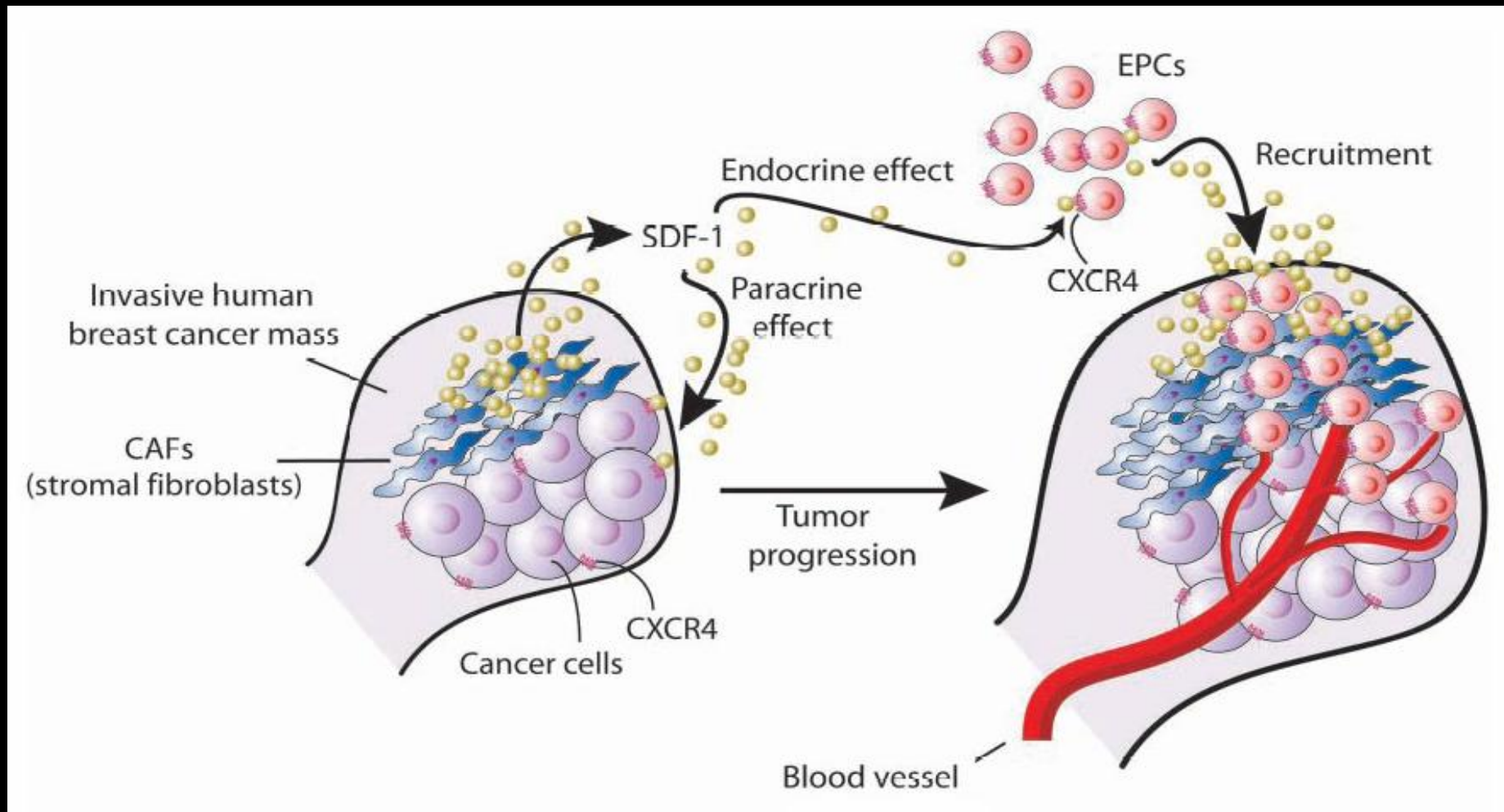
OŚ SDF1- CXCR4

Table 1 | **Some of the chemokine receptors that are expressed on cancer cells**

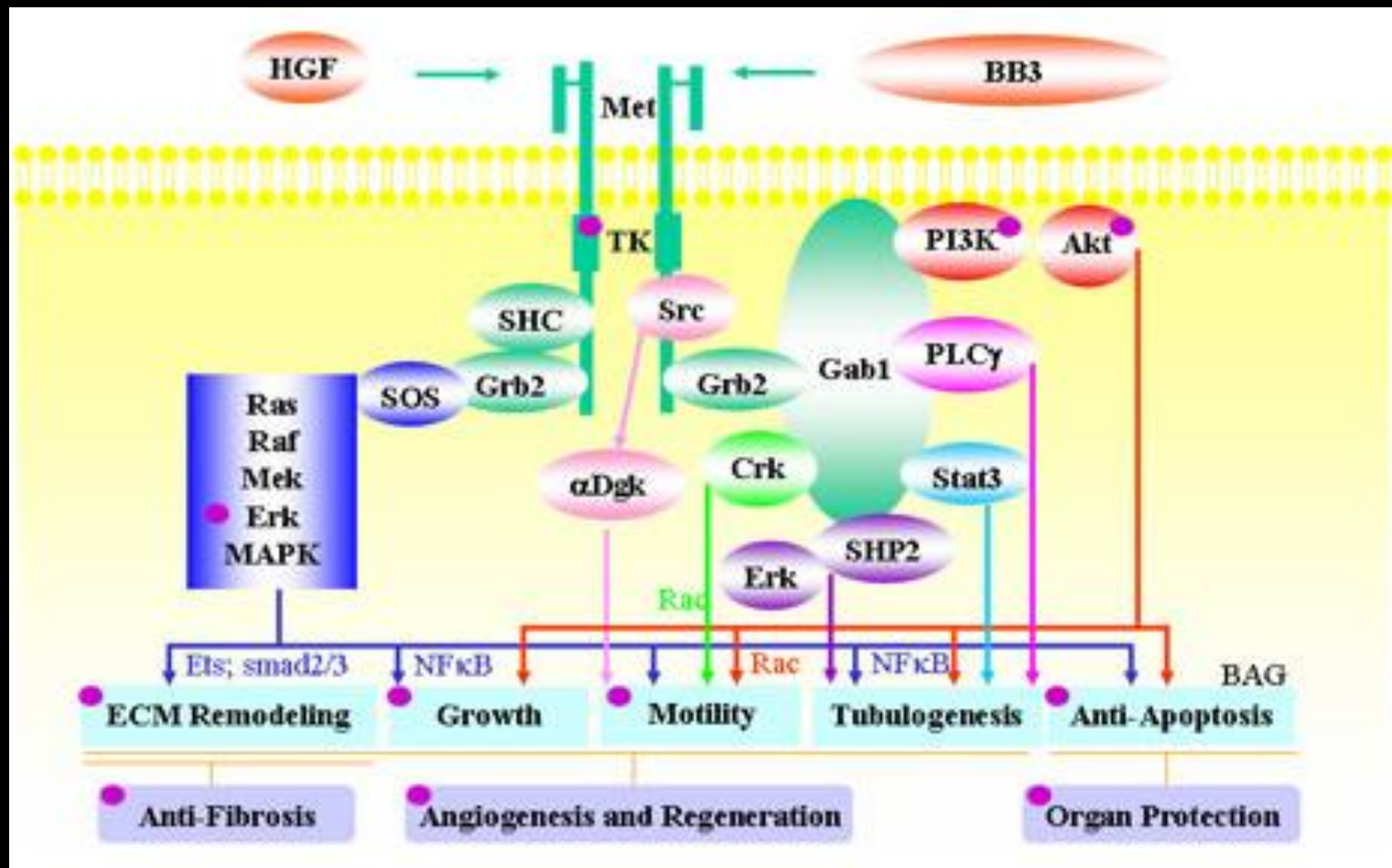
Chemokine receptor	Cancer cell expression	Normal-cell expression
CXCR4	23 different haematopoietic and solid cancers*	HSC, thymocytes, T cells, B cells, immature and mature dendritic cells, some endothelium, macrophages and neutrophils
CCR3	T-cell leukaemia	T cells, basophils, eosinophils and plasma cells
CCR4	T-cell leukaemia	Thymocytes, NK cells, immature dendritic cells, skin-homing T cells and T _H 2 T cells
CCR5	Breast cancer cell lines	Thymocytes, B lymphocytes, immature and mature dendritic cells, and macrophages
CCR7	Breast cancer, CLL, gastric cancer, non-small-cell lung and oesophageal cancer	B cells, T cells and mature dendritic cells
CCR10	Melanoma	Plasma cells and skin-homing T cells
CXCR2	Melanoma	Macrophages, eosinophils and neutrophils

*Breast cancer, ovarian cancer, glioma, pancreatic cancer, prostate cancer, acute myeloid leukaemia, B-chronic lymphocytic leukaemia, B-lineage acute lymphocytic leukaemia, non-Hodgkin's lymphoma, intraocular lymphoma, follicular centre lymphoma, chronic myelogenous leukaemia, multiple myeloma, thyroid cancer, colorectal cancer, squamous-cell carcinoma, neuroblastoma, renal cancer, astrocytoma, rhabdomyosarcoma, small-cell lung cancer, melanoma and cervical cancer. CLL, chronic lymphocytic leukaemia; HSC, haematopoietic stem cells; NK, natural killer; T_H2, T-helper 2.

OŚ SDF1- CXCR4



OŚ HGF-MET

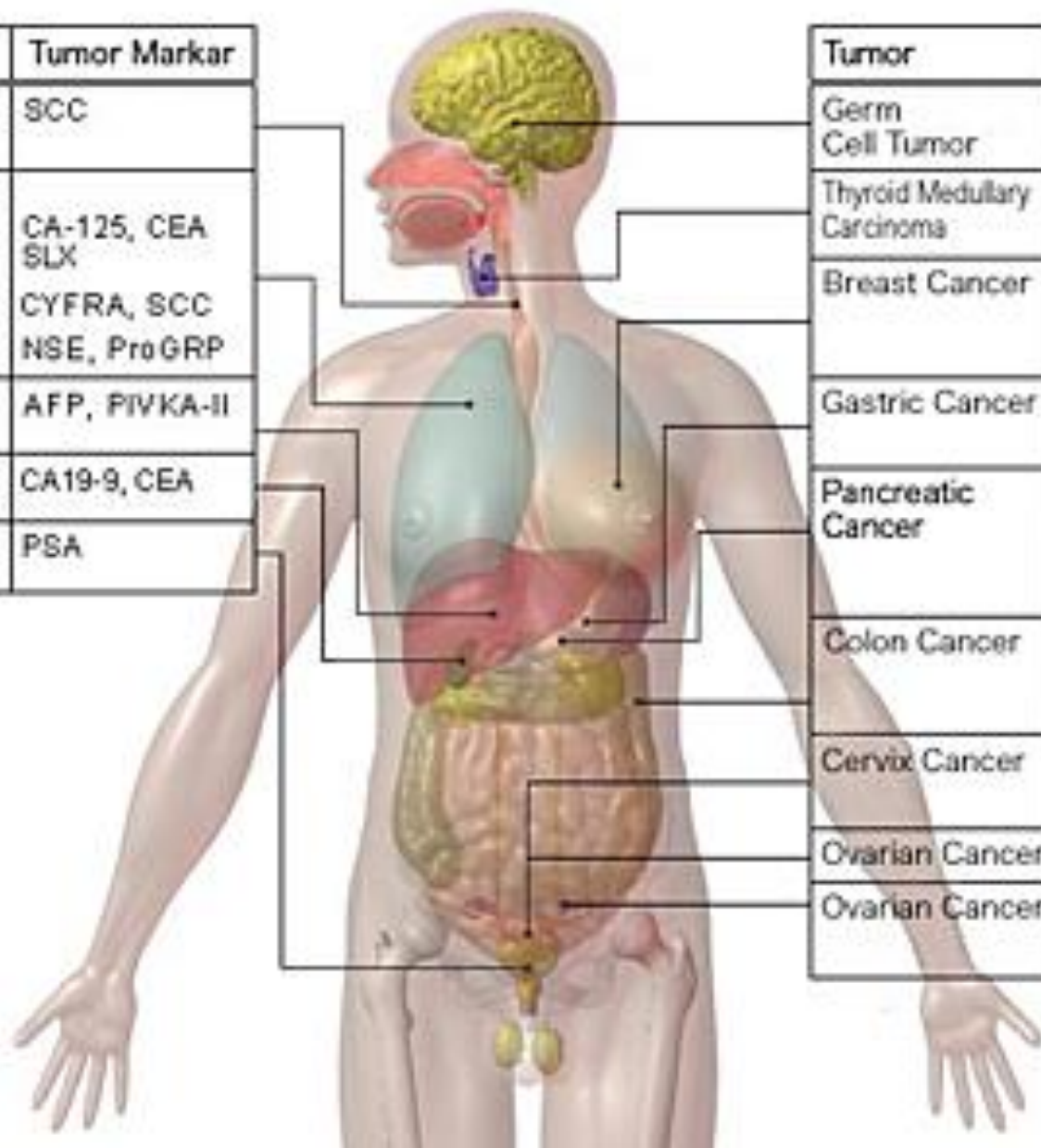




Wykład 2

Markery nowotworowe

Tumor	Tumor Markar
Esophareal Cancer	SCC
Lung Cancer	CA-125, CEA SLX
Squamous Cell Carcinoma	CYFRA, SCC NSE, ProGRP
Small Cell Carcinoma	
Lung Cancer	AFP, PIVKA-II
Gallbladder Cancer	CA19-9, CEA
Prostate Cancer	PSA



Tumor	Tumor Markar
Germ Cell Tumor	NSE
Thyroid Medullary Carcinoma	NSE
Breast Cancer	CA-125, CA15-3 CEA NCC-ST-439
Gastric Cancer	CEA, STN
Pancreatic Cancer	CA-125, CA19-9 CEA, Elastase I NCC-ST-439 SLX, STN
Colon Cancer	CEA NCC-ST-439 STN
Cervix Cancer	β HCG, SCC STN
Ovarian Cancer	β HCG, SCC
Ovarian Cancer	β HCG, CA125 STN, SLX

Markery nowotworowe

- Mogą to być:
 - Białka surowicy
 - Antygeny
 - Przeciwciała
 - Hormony
 - Metabolity
 - Receptory
 - Enzymy
 - Kwasy nukleinowe

Markery nowotworowe

- Specyficzne **tylko dla komórki nowotworowej**:
 - Chromosom Filadelfia t(9,22) → bcr-abl
- Specyficzne **dla pewnych komórek**, ale w prawidłowych warunkach nieobecne w dorosłym organizmie (albo w danej tkance)
 - AFP
 - CEA
- Obecne w prawidłowych komórkach, ale w dużo **mniejszej ilości**:
 - PSA
 - HER2

Markery nowotworowe

- Gdzie mogą być wykrywane?
 - Na powierzchni komórek nowotworowych (w guzach/ węzłach chłonnych/ szpiku kostnym/ krążących we krwi)
 - W płynach ustrojowych (krew, mocz, kał, płyn otrzewnowy)
- Jak mogą być oznaczane?
 - Na powierzchni komórek: cytochemicznie, cytometria przepływowa
 - W tkankach: histochemicznie
 - W płynach ustrojowych: pomiar stężenia

Markery nowotworowe

- Idealny marker:
 - 100% czułość
 - 100% specyficzność
 - Bezpieczne oznaczenie
 - Prosta i szybka metoda oznaczenia (łatwo wykrywalny w płynach ustrojowych)
 - Niska cena oznaczenia

Nie istnieje ...

Wykład 2

Funkcje markerów nowotworowych

Markery nowotworowe- potencjalne FUNKCJE

Badania
przesiewowe

Diagnostyka

Staging

Monitorowanie
leczenia

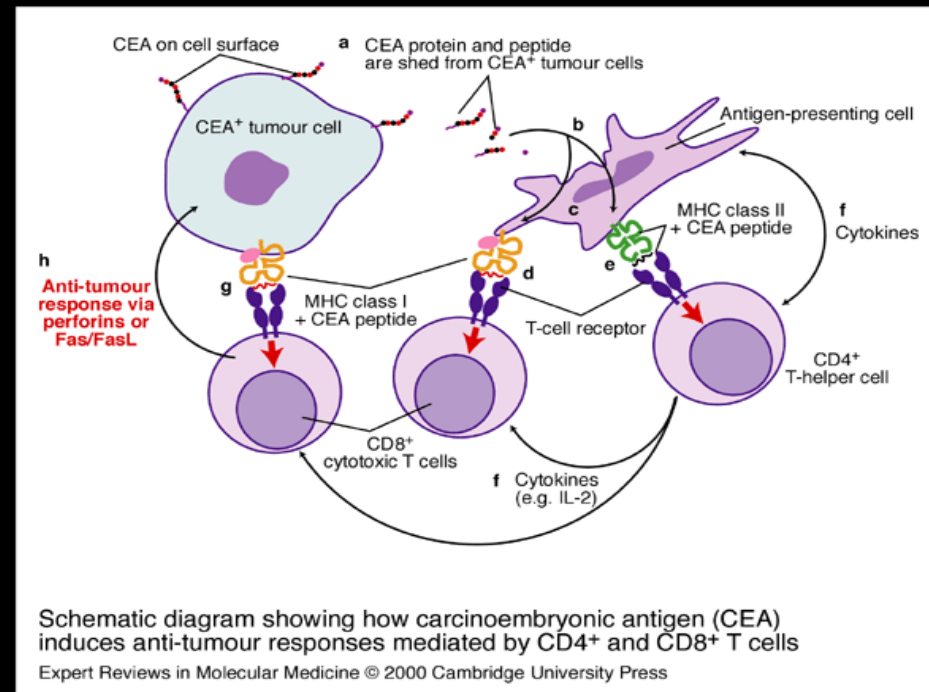
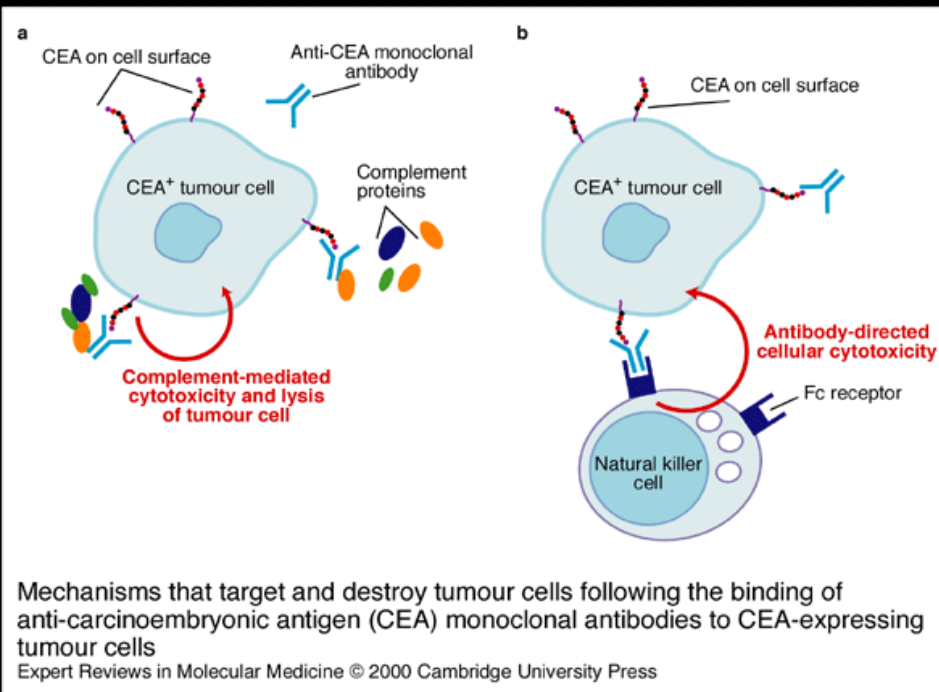
Prognozowanie

Monitorowanie
wznowy

Cel terapii

Predykcja
odpowiedzi

Marker nowotworowy- cel terapii



Markery nowotworowe

- Prawidłowe używanie markerów nowotworowych wymaga **rozważań** i **doświadczenia** klinicznego
- Markery nowotworowe są jedynie **przydatnym puzłem** w całej układance

Markery nowotworowe- FUNKCJE

Zastosowanie markerów nowotworowych:

- Badania przesiewowe populacji (zdrowej, wysokiego ryzyka)?
 - Diagnozowanie nowotworu/ typu nowotworu?
 - Czynniki prognostyczne?
 - Monitorowanie pacjentów w remisji lub w trakcie leczenia?
-

Markery nowotworowe

- badania przesiewowe i diagnostyka

- Większość markerów nowotworowych **zawodzi** w badaniach przesiewowych ponieważ
 - Ich poziom nie jest podwyższony w przypadku **niezaawansowanych** guzów (np. raków in situ)
 - Ich poziom **nie koreluje** wystarczająco z wielkością guza
 - Mają niewystarczającą **czułość**
 - Mają niewystarczającą **swoistość**
 - Ich poziom rośnie w trakcie przeprowadzania badań przesiewowych?
- Prawdopodobnie bardziej użyteczne w populacji **wysokiego** ryzyka
- Mogą **wskazywać** na histologiczny podtyp danego nowotworu (np. rak jądra)
- Są rozpatrywane łącznie z bad. fizykalnym i obrazowym
- Co oznacza podwyższony wynik?

Markery nowotworowe- prognozowanie

- **Generalnie** poziom markerów rośnie wraz z progresją choroby (osiąga największe wartości dla guzów przerzutuujących)
- Poziom markera może być **wskazówką** odnośnie agresywności nowotworu (aktywności metabolicznej), stopnia zaawansowania (rzadziej wielkości guza, częściej obecności przerzutów)
- Wysoki poziom markera **może** wskazywać na gorszą prognozę
- Czynniki **prognostyczne**
(HER2- zły czynnik prognostyczny w raku piersi)
- Czynniki **predykcyjne**
(HER2- pozytywny czynnik predykcyjny w raku piersi)

Her2 → wykład 4

Czynnik predykcyjny

- Receptory **estrogenowe ER** i **progesteronowe PR** w raku sutka
- Uznawane jako dodatnie jeśli ... obecne są jakiekolwiek receptory
- Czynn timer predykcyjny dla działania selektywnego modulatora receptora estrogenowego, selektywnego blokera aromatyzacji

Markery nowotworowe- monitorowanie

- Jak do tej pory: **najbardziej wartościowy** sposób wykorzystania markerów nowotworowych
- Monitorowanie:
 - W trakcie terapii (monitoring leczenia)
 - Po leczeniu (monitoring nawrotu, progresji)
- Poziom markera nie może (rozpatrywany sam) wskazywać na CR
- Szczególnie istotne we **wczesnej** detekcji wznowy/nawrotu choroby (często pierwsza jest „wznowa markerowa” przez wznową kliniczną i w badaniach obrazowych) → ścisłe **rekomendacje** dla kilku markerów
- Przy ocenie poziomu markera po leczeniu należy wziąć pod uwagę czas półtrwania markera

Wykład 2

Przegląd markerów nowotworowych

CEA – carcinoembryonic antigen

- Glikoproteina produkowana w życiu płodowym przez przewód pokarmowy, wątrobę i trzustkę
- Związana z błoną komórkową komórek nowotworowych, może się uwalniać i krążyć w osoczu
- Prawidłowy poziom w osoczu $<3,0$ ng/ml , $<5,0$ ng/ml
- Okres półtrwania krążącej molekuly mierzony w tygodniach

CEA – carcinoembryonic antigen

- Podwyższony w:
 - **Raku jelita grubego** (U 2/3 pacjentów wzrost CEA-pierwsza oznaka wznowy)
 - Innych chorobach rozrostowych (w 30-50%): raku piersi, DRP, torbielakogruczolakoraku jajnika, gruczolakoraku szyjki macicy, rdzeniastym tarczycy
 - Także: u **palaczy** (<10ng/ml), POChP, w chorobach zapalnych jelita grubego, zapaleniu wątroby, marskości wątroby, niewydolności nerek
 - Także: u 3% zdrowej populacji

CEA – carcinoembryonic antigen

- Glikoproteina używana w monitorowaniu leczenia i okresu po zakończeniu leczenia w:
 - Raku jelita grubego
 - Innych nowotworach przewodu pokarmowego: CEA + Ca19-9

Ca125

- Glikoproteina związana z błoną komórkową
- Występuje typowo w trakcie embriogenezy
- Norma <35 U/ml
- Okres połowicznego rozpadu: 4-5 dni
- Czulsza dla gruczolaków surowicznych niż śluzowych

Abagovomab

Oregovomab

Ca125

- Podwyższona w:
 - **Raku jajnika**: pomocna w diagnostyce, monitorowaniu leczenia i wznowy; w populacji wysokiego ryzyka (nosiciele mutacji BRCA1 i 2)- screening
 - Innych nowotworach: przewód pokarmowy, nerka, piersć, płuco
 - **Endometriozie**
 - Innych nienowotworowych chorobach: marskość wątroby z wodobrzuszem, wysięk w jamach ciała, cysty jajnika; w trakcie okresu

Ca19-9

- Glikoproteina o dużej masie cząsteczkowej
- Wartość prawidłowa < 37 U/ml
- Inna nazwa : antygen Lewisa
- Nieobecna u 5% populacji
- Antygen wydzielany do żółci- ostrożność przy oznaczaniu w żółtaczce (fałszywie pozytywny w zespole Marazziego)
- Czas połowicznego rozpadu ok. 1-3 dni
- Poziom powyżej 1000 U/ml wskazuje na chorobę przerzutową

Ca19-9

- Podwyższony w:
 - **Raku trzustki** (nie zalecany w screeningu, pomocny w diagnostyce)- w 70-90%, monitoring leczenia i wznowy, bez korelacji z wielkością guza
 - **Raku dróg żółciowych**
 - **Raku jelita grubego** (rozpatrywany łącznie z CEA), **żołądka**- podniesiony w 20-40% i innych nowotworach przewodu pokarmowego
 - Innych chorobach rozrostowych
 - Także: zapalenie trzustki, marskość wątroby, zaostrzenia mukowiscydozy (zazwyczaj nie przekraczają 3krotności normy)

PSA

- Antygen tkankowo specyficzny
- Enzym: proteaza serynowa
- Okres półtrwania: 2-3 dni
- Wartość prawidłowa nieznacznie rośnie z wiekiem
- Większość laboratoriów < 4 ng/ml

Wiek	PSA (ng/ml)
40~50	0~2.5
50~60	0~3.5
60~70	0~4.5
70~80	0~6.5

PSA

- Badanie **przesiewowe** dla raka stercza ? (w połączeniu z badaniem per rectum) -duża czułość; monitoring leczenia i wznowy
- PSA **związane** z białkami osocza (np. α 2-makroglobuliną, α 1-antychymotrypsyną)
- **Stosunek** wolnego do całkowitego PSA!
(fPSA/PSA >0,2)
→ gdy **fPSA/PSA < 0,1** prawdopodobny proces **nowotworowy**
- Niespecyficzny wzrost: OZT, gruczolak i zapalenie prostaty

AFP- alfa **feto** proteina

- Prawidłowo występuje w **życiu płodowym** w przewodzie pokarmowym, wątrobie, nerkach, pęcherzyku żółtkowym oraz u kobiet w ciąży
- Przypomina budową i funkcją **albumię**
- Okres półtrwania ok. 6 **dni**
- 99% populacji → poziom <20ng/ml (prawidłowy <**40ng/ml**)

12~15 tydz po zapłodnieniu	30-40 ng/ml
Narodziny	30 ng/ml
>1 roku	<20 ng/ml

AFP- alfa **feto** proteina

- Podwyższona w:
 - **Rak wątrobowokomórkowy** - czułość 30-80%; zalecany screening chorych z marskością wątroby (populacja wysokiego ryzyka), podejrzane jeśli poziom AFP >200 ng/ml
 - **Nienasieniaki**: w kombinacji z β -HCG i LDH: używana w diagnostyce, monitoringu leczenia i wznowy, PROGNOZOWANIU
 - Inne nowotwory (szczególnie w fazie przerzutowej): trzustka, żołądek, jelito, płuca
 - Zmiany łagodne prowadzące do procesu zapalnego wątroby

β -HCG- gonadotropina kosmówkowa

- Hormon (glikoproteina) produkowany przez zarodek i łożysko (syncytiotrofoblast)
- Okres półtrwania ok. 30 godzin
- Prawidłowy poziom <20-30 mU/ml (zazwyczaj 5mU/ml)
- Poziom proporcjonalny do ilości komórek zdolnych do wydzielania

β -HCG- gonadotropina kosmówkowa

- Podwyższona w:
 - **Ciążowa choroba trofoblastyczna**- diagnoza, monitorowanie leczenia
 - **Nienasieniaki**: w kombinacji z β -HCG i LDH: pomocne w diagnostyce, monitoringu leczenia i wznowy, PROGNOZOWANIE
 - Nabłonkowe guzy jajników
 - Fałszywie dodatni wynik w przypadku brania niektórych leków

	AFP	β HCG
Rozrodczak	-	+/-
Yolk sac tumour	+	-
Niedojrzały potworniak	+/-	-
Mieszany guz zarodkowy	+/-	+/-
Kosmówczak	-	+
Rak zarodkowy typu dorosłego	-	+

LDH- dehydrogenaza mleczanowa

- Enzym (oksydoreduktaza) występujący gł. w wątrobie
- Posiada kilka izoenzymów
- Znacznik „aktywności komórkowej”
- Brak standaryzacji oznaczenia (100~250 IU/L)
- Podwyższone w:
 - Guzy zarodkowe
 - Chłoniaki, białaczki
 - Czerniak
 - Rak płuc

Nienasieniaki- grupy rokownicze

Grupa	Warunki	Przeżycie 5-letnie
Dobra	- pierwotna lokalizacja: jądro lub przestrzeń zaotrzewn. i - brak przerzutów do pozapłucnych narz. mięsaszowych i - stężenia markerów: AFP < 1000 ng/ml i hCG < 5000 iu/l i LDH < 1,5 x górna granica normy (S1)	Ok. 90%
Średnia	- pierwotna lokalizacja: jądro lub przestrzeń zaotrzewn. i - brak przerzutów do pozapłucnych narz. mięsaszowych i - stężenia markerów: AFP od 1000 ng/ml do 10000 ng/ml, hCG od 5000 iu/l do 50 000 iu/l, LDH od 1,5x do 10x górna granica normy (S2)	Ok. 80%
Zła	- pierwotna lokalizacja w śródpiersiu <u>lub</u> - przerzuty do pozapłucnych narządów mięsaszowych <u>lub</u> - stężenia markerów: AFP > 10 000 ng/ml lub hCG > 50 000 ng/ml lub LDH > 10 x górna granica normy (S3)	Ok. 60%

Inne

- **β 2-mikroglobulina**

- Marker dla NHL, białaczki limfocytarnej, AIDS, wirusowego zapalenia wątroby, choroby autoimmunologiczne

- **Tyreoglobulina**

- Marker dla zróżnicowanych postaci raka tarczycy, ale też choroba Gravesa-Basedova, zapalenie tarczycy

- **Kalcytonina**

- Marker raka rdzeniastego tarczycy, sceening u krewnych 1 linii chorych na MEN2a i RRRT; wzrost też w guzach neuroendokrynnych, DRP.

- **Ca 15-3**

- Marker raka piersi, ale też: marskość wątroby, zapalenie wątroby oraz inne nowotwory: trzustka, jajnik, jelito i in.

Inne

- SCC

- Marker raków płaskonabłonkowych jak rak szyjki macicy, ale też dla DRP

- NSE - swoista enolaza neuronowa

- Marker dla neuroblastomy, wzrost też w guzach neuroendokrynnych

- S100

- Marker czerniaka, może być podwyższony w glejakach

- I wiele, wiele, wiele innych ...

Markery nowotworowe

- Guzy germinalne → B-HCG , AFP, LDH
- Rak jelita grubego → CEA , Ca 19-9
- Rak prostaty → PSA
- Rak rdzeniasty tarczycy → CEA, kalcytonina
- Rak jajnika → Ca125
- Rak trzustki → Ca 19-9
- Rak żołądka → Ca 19-9
- Rak wątrobowokomórkowy → AFP
- Rak piersi → Ca 15-3
- Szpiczak mnogi → Łańcuchy lekkie Igs
- Neuroblastoma → NSE

Wykład 2

Angiogeneza
w rozwoju guza

Definicje

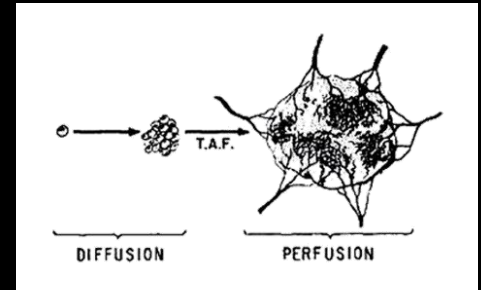
Angiogeneza- tworzenie nowych naczyń krwionośnych (kapilar).
Zachodzi zarówno w procesach fizjologicznych jak i patologicznych

Waskulogeneza- tworzenie sieci komórek endotelialnych z komórek
macierzystych

Asteriogeneza- proces powiększania światła i wzrostu ścian naczyń
krwionośnych

Arteriogeneza- proces powstawania dojrzałych naczyń krwionośnych z
naczyń włosowatych.

Obiecujące początki



- 1971 MJ Folkman w NEJM formuluje hipotezy:
 1. Bez obecności naczyń krwionośnych guzy mogą osiągnąć wielkość $1-2 \text{ mm}^3$
 2. Komórki nowotworowe wydzielają do przestrzeni zewnątrzkomórkowej **TAF** (ang. tumor angiogenesis factor)
 - Komórki endotelium istniejących naczyń migrują, dzielą się i tworzą nowe struktury tubularne
 - Umożliwia to wzrost guza i ew. rozprzestrzanie się komórek nowotworowych wraz z prądem krwi.
 3. Podanie leku w postaci przeciwciała **anty-TAF** może blokować albo hamować angiogenezę w guzie i, tym samym, spowodować, że guz przestaje rosnąć lub nawet się zmniejsza.
 - Ale: guz o wielkości $1-2 \text{ mm}^3$ może nadal egzystować dzięki biernej dyfuzji
 4. Ponieważ fizjologiczne procesy angiogenezy w przypadku osób dorosłych nie odgrywają ważnej roli (poza gojeniem ran i u miesiączkujących kobiet) antyangiogenne leki powinny mieć minimalne skutki uboczne.

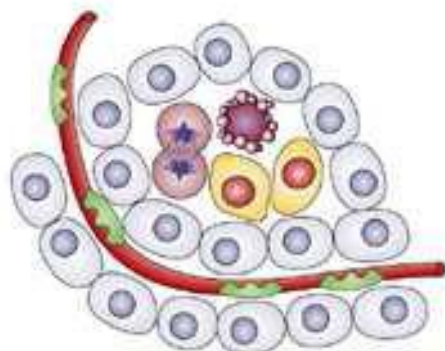
Angiogeneza w guzie

- Guzy do 1-2 mm³ odżywiają się przez **bierną dyfuzję**
- By rosnąć guzy wydzielają **proangiogenne czynniki wzrostu**
- Stymulowana jest **migracja i proliferacja** komórek formujących nowe naczynia
- Guz posiadający własne unaczynienie **kontynuuje wzrost**

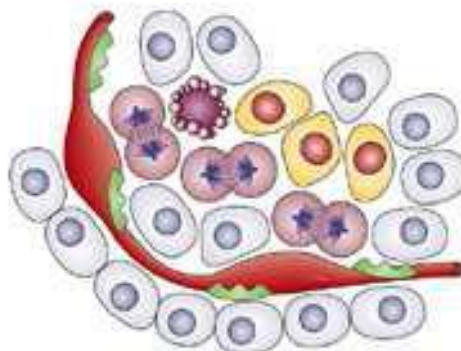
Powstanie „fenotypu angiogennego”

- „Angiogenic switch” → stymulacja angiogenezy (przejście z fenotypu „proliferacyjnego” do „angiogennego”)
- Zachodzi w komórkach nowotworowych, ale wpływ mają komórki mikrośrodowiska
- Przewaga czynników **proangiogennych** (VEGF, FGF) nad **antyangiogennymi** (angiostatyna, α IFN, Trombospondyna)
- Rekrutacja komórek progenitorowych w szpiku kostnego
- Wpływ na „przełączenie angiogenne” : **hipoksja w guzie, wydzielanie czynników wzrostowych, aktywacja receptorów, onkogenów**

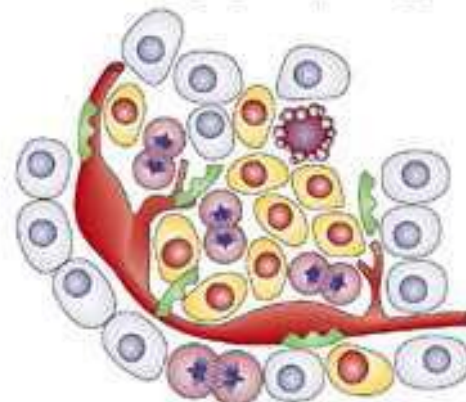
a Dormant



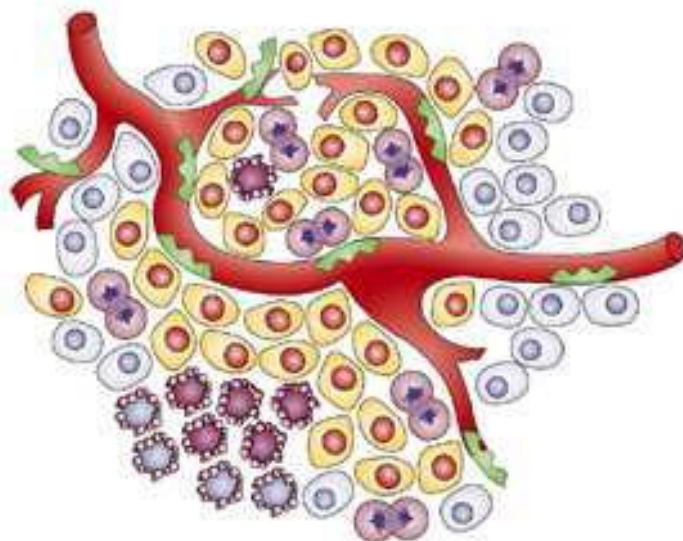
b Perivascular detachment and vessel dilation



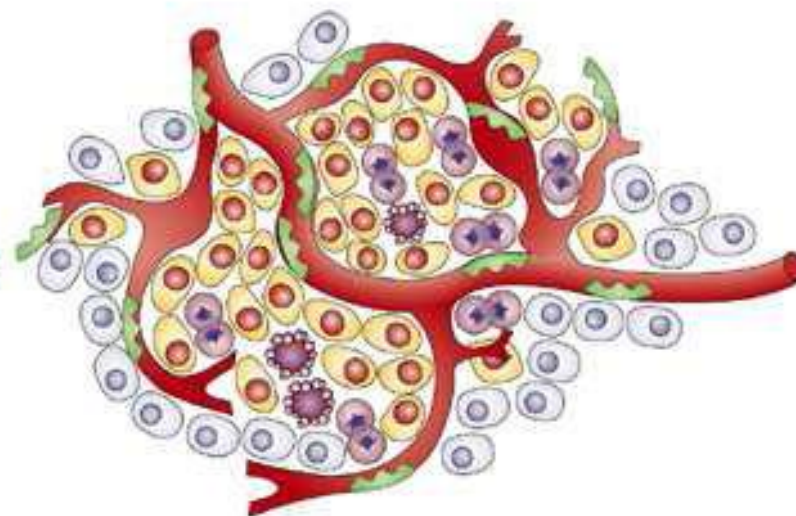
c Onset of angiogenic sprouting



d Continuous sprouting; new vessel formation and maturation; recruitment of perivascular cells

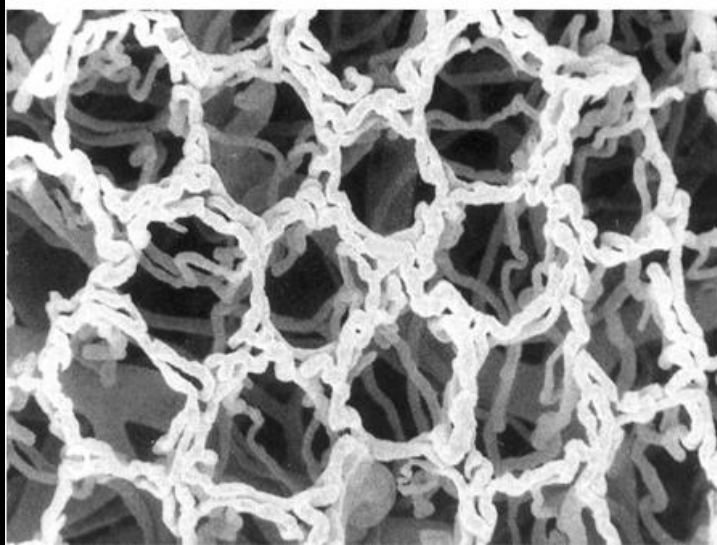


e Tumour vasculature

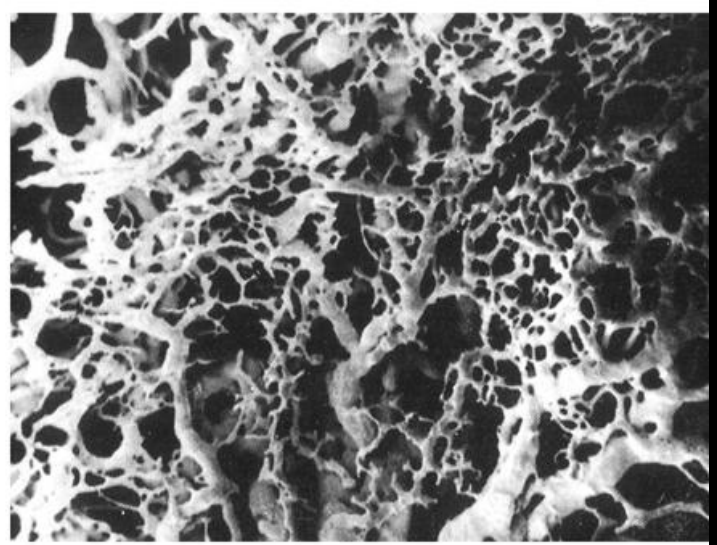


Naczynia w guzie nie mają typowej budowy

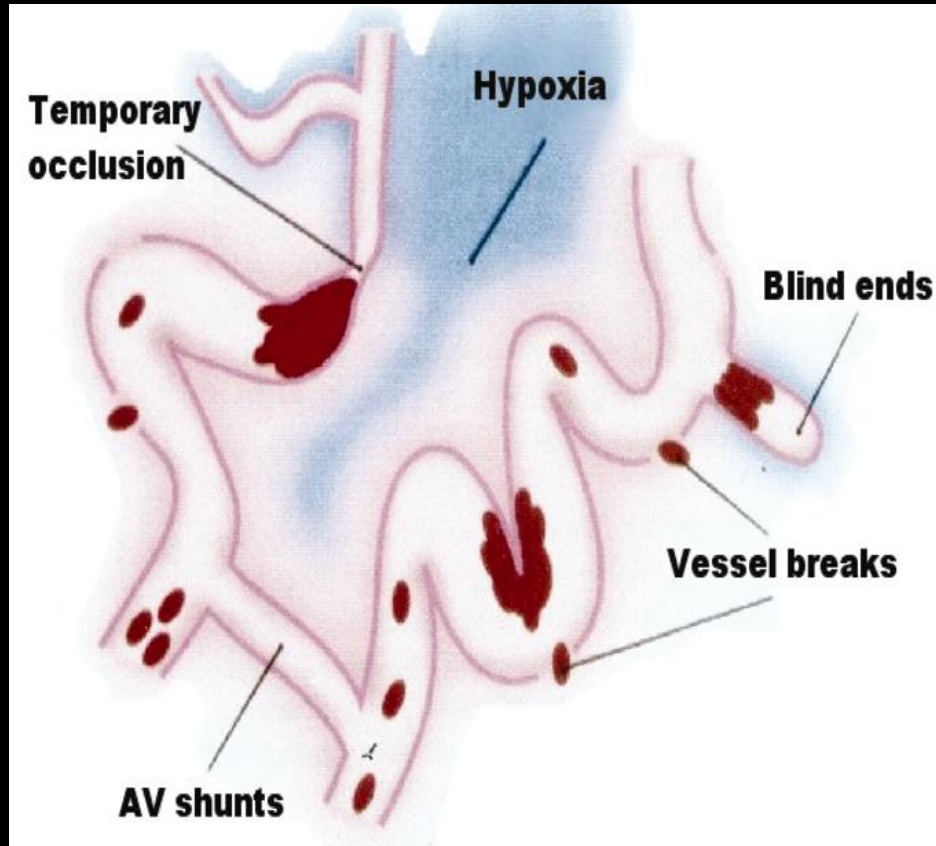
Prawidłowe unaczynienie



Unaczynienie w guzie



Naczynia w guzie nie mają typowej budowy



Brown and Giaccia. Cancer Res. 1998

Naczynia w guzie nie mają typowej budowy

- Nieprawidłowy kształt/ chaotyczna architektura
- Regiony o zwiększone hipoksji i niższym pH
- Duża przepuszczalność naczyń
- Zaburzony przepływ krwi
- Niedojrzałość morfologiczna
- Nieprawidłowa budowa: perycyty, komórki mięśniowe

Wykład 2

Czynniki pro- i antyangiogenne

■ **Czynniki proangiogenne**

Czynniki wzrostowe, w tym

VEGF, bFGF

Interleukina 1 i 6

HIF1

Angiopoetyny

Metaloproteinazy

■ **Czynniki antyangiogenne**

Angiopoetyny

Interferon

Trombospondyna 1 i 2

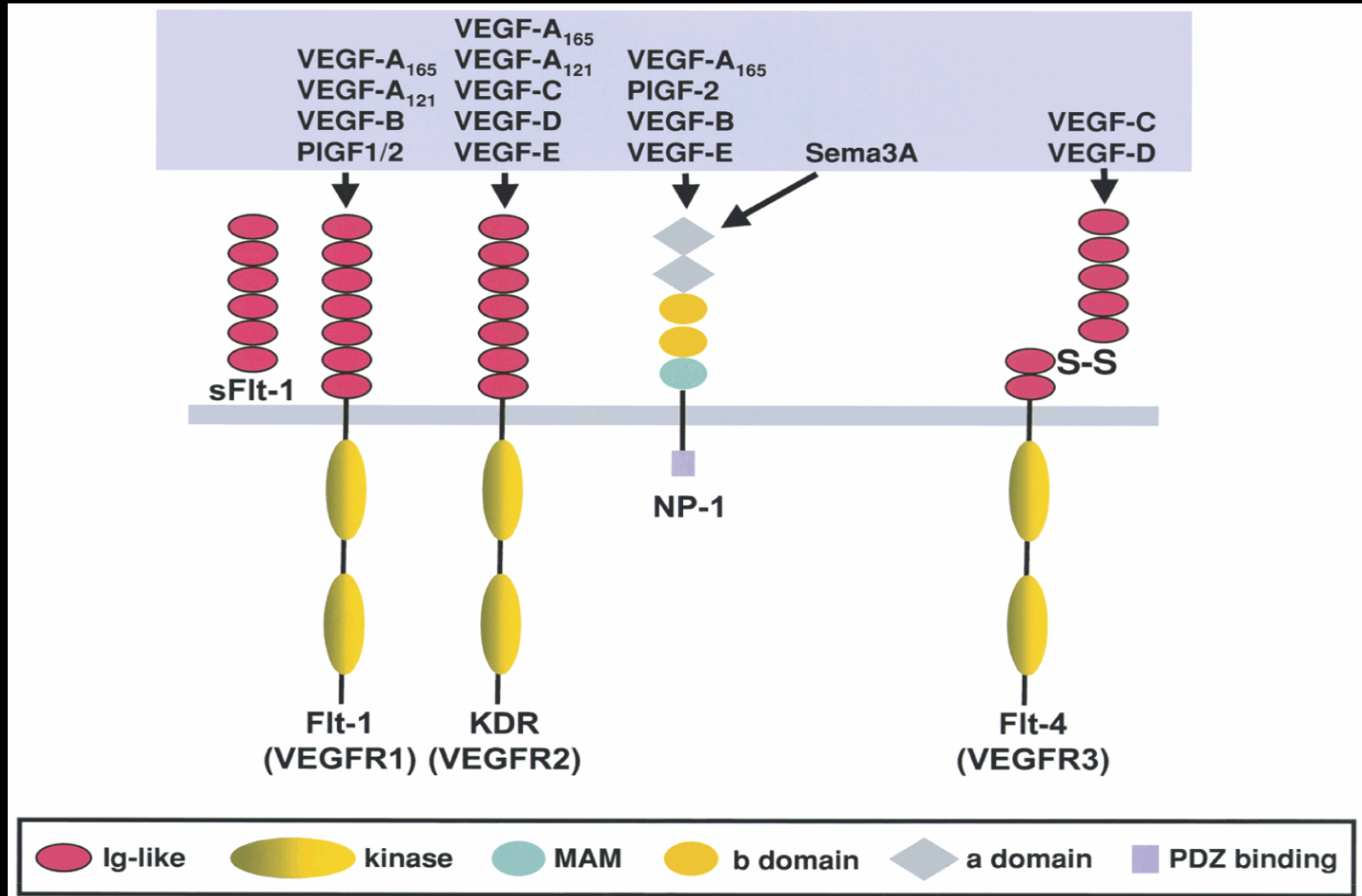
Interleukina 12

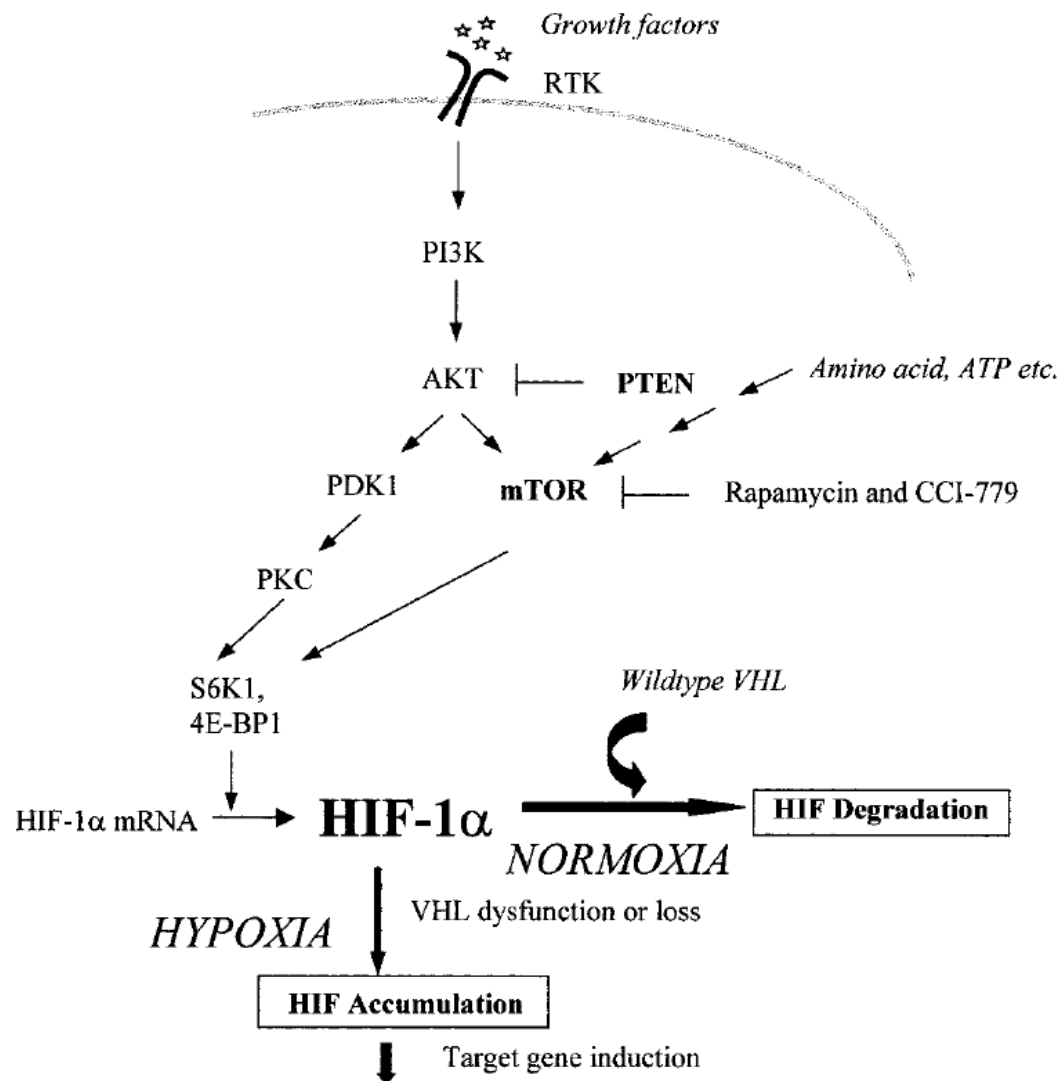
Angiostatyna

Endostatyna

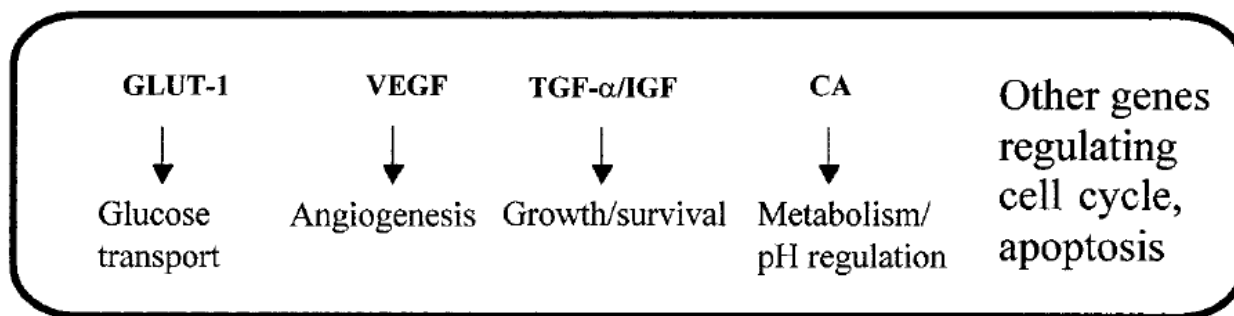
Czynnik płytkowy 4

Czynniki proangiogenne- VEGF





HIF 1α i VHL



Pantuck i wsp CCR 2003

Wykład 2

Wstęp do terapii antyangiogennej

Terapia antyangiogenna

LEKI

```
graph TD; A([LEKI]) --> B[Hamują powstawanie nowych naczyń]; A --> C[Niszczą uformowane już naczynia]; A --> D[Atakują komórki rakowe i hamują wzrost naczyń];
```

Hamują
powstawanie
nowych naczyń

Niszczą
uformowane już
naczynia

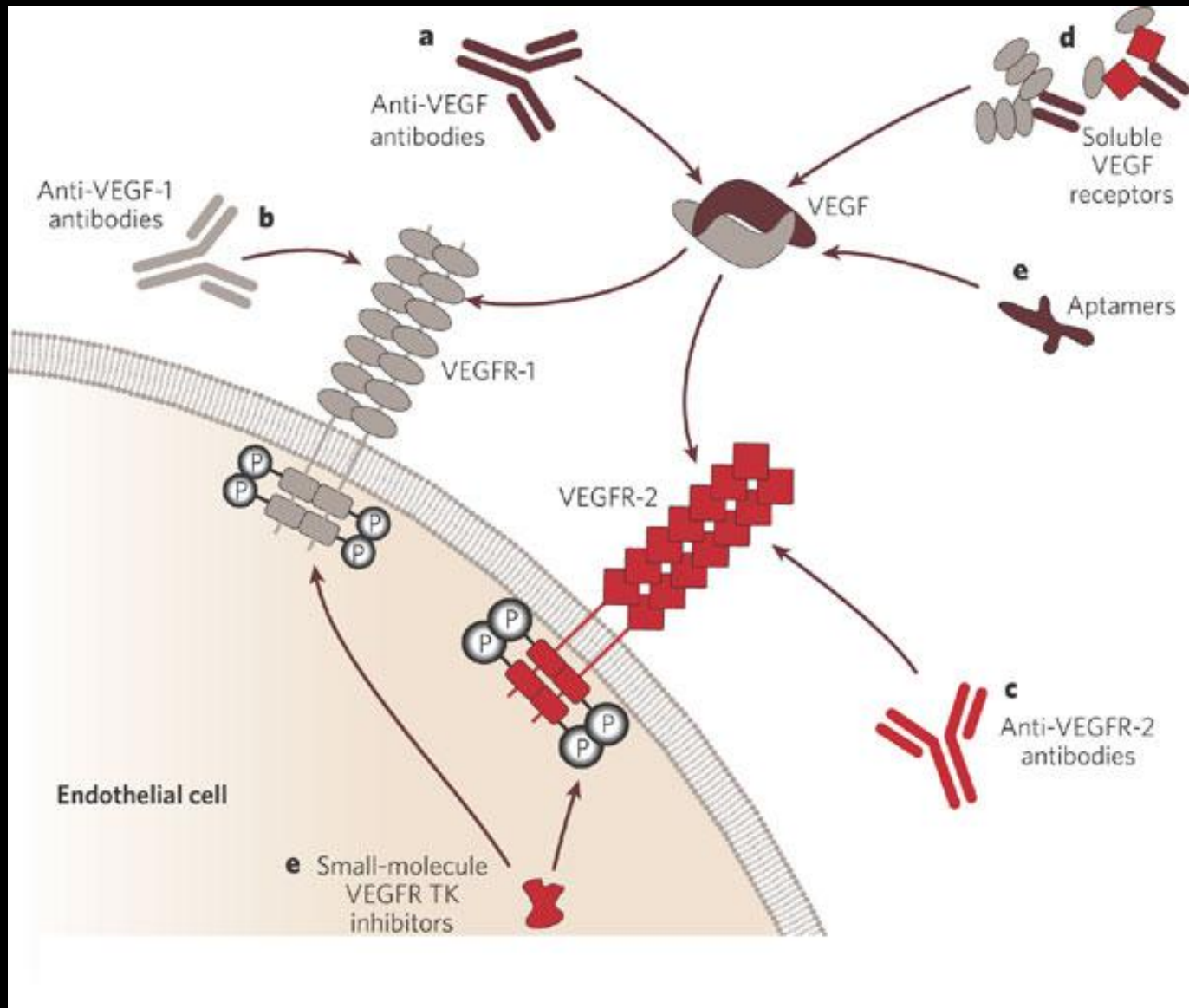
Atakują
komórki rakowe
i hamują wzrost
naczyni

Antyangiogenne molekuly w badaniach klinicznych

A6
Alpha5Beta1 Integrin Antibody
ABT-510
Actimid
Angiocol
Angiostatin
Angiozyme
Aplidine
Aptosyn
ATN-161
Avastin (bevacizumab)
AVE8062A
Benefin
BMS275291
Carboxymidotriazole
CC4047
CC7085
CDC801
Celebrex (Celecoxib)
CEP-7055
CGP-41251/PKC412
Cilengitide
Combretastatin A4P
CP-547, 632
CP-564, 959
Dexrazoxane
Didemnin B
DMXAA
EMD 121974
Endostatin
Flavopiridol
GBC-100
Genistein Concentrated Polysaccharide

Green Tea Extract
Interleukin-12
INGN 201
Interferon alfa
Iressa
LY317615
Mab huJ591-DOTA-90 Yttrium (90Y)
Medi-522
Metaret (suramin)
Metastat (Col-3)
Neovastat
NM-3
NPe6
Octreotide
Oltipraz
Paclitaxel
Panzem (2ME2)
Penicillamine
PI-88
PSK
PTK787/ZK222584
Revimid
Ro317453
Squalamine
SU11248
SU6668
Temptostatin
Tetrathiomol
Thalidomide
UCN-01
VEGF Trap
ZD6126
ZD647

I wiele innych

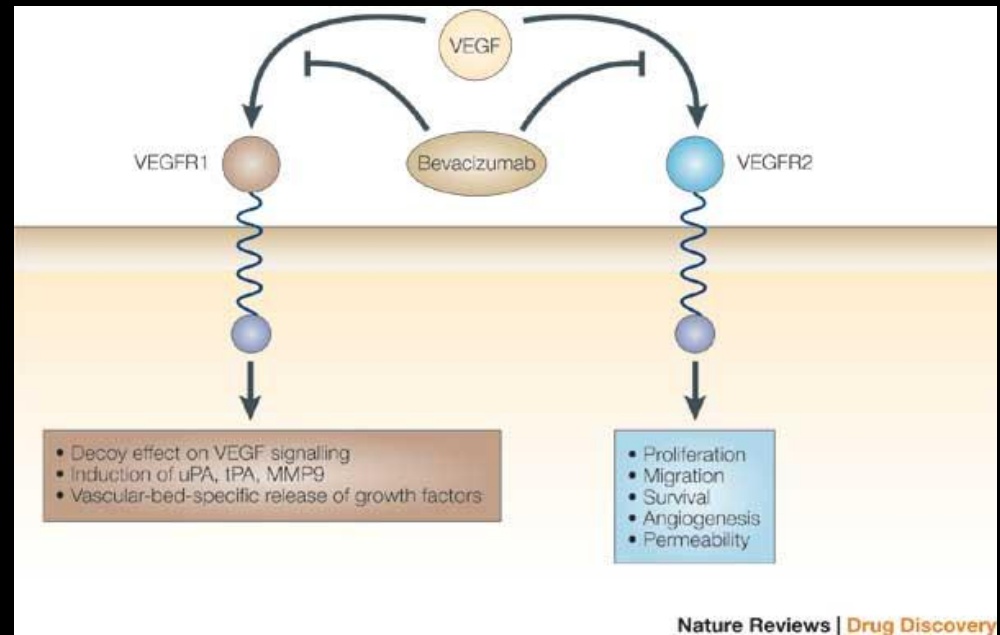


Terapia antyangiogenna

Bevacizumab

- Humanizowane przeciwciało monoklonalne przeciw VEGF
- Produkowany z komórek jajnika chomika chińskiego
- Wiąże się z VEGF
- Hamuje wiązanie VEGF z receptorami: VEGFR-1 i 2 na powierzchni komórek śródbłónka

Patrz: wykład 4



Dziękuję