

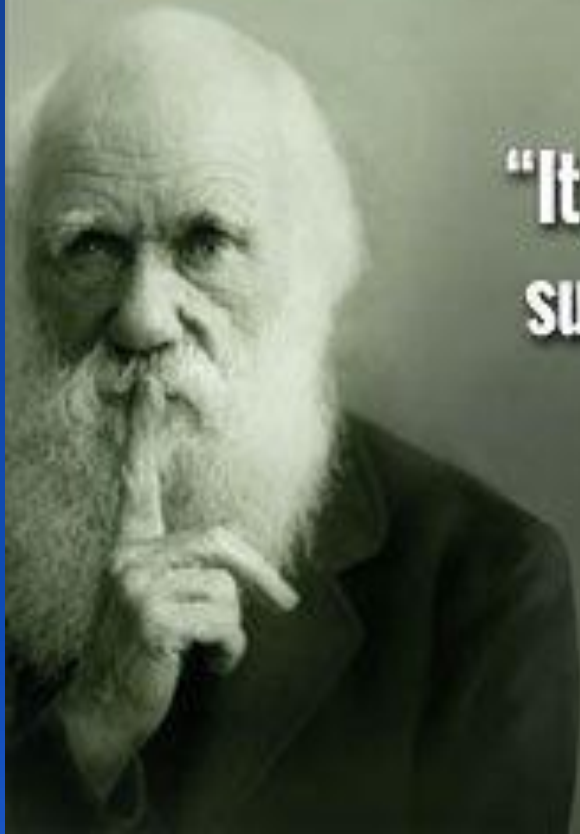
ΝΕΟΠΛΑΣΙΑ 2

Ζολώτα Βασιλική

*Καθηγήτρια Παθολογικής
Ανατομικής*

Κουμουνδούρου Δήμητρα

*Διευθύντρια Παθολογικής Ανατομίας
Επίκουρη καθηγήτρια 407/80
Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Πατρών*



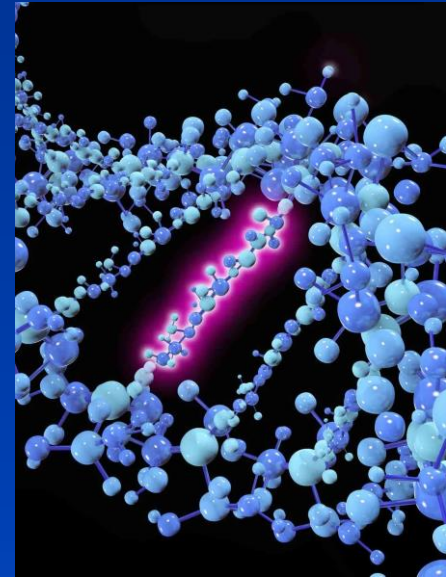
“It is not the strongest of the species that survive, nor the most intelligent, but the one most responsive to change”

- Charles Darwin

LeadershipQuote.org

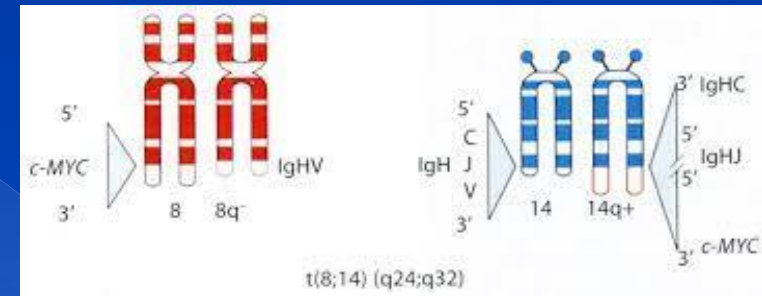
Γονιδιακές βλάβες στον καρκίνο

- Από ένα μοναδικό νουκλεοτίδιο μέχρι μακροσκοπικές μεταβολές στη δομή των χρωμοσωμάτων
- Επάγουσες μεταλλάξεις: μεταβάλλουν τη λειτουργία των καρκινικών γονιδίων (συμβάλλουν άμεσα στην ανάπτυξη και εξέλιξη των όγκων) επίκτητες ή κληρονομικές
- Μη επάγουσες μεταλλάξεις: επίκτητες που απλώς συνοδεύουν, συμβαίνουν τυχαία σε όλο το γονιδίωμα (συσχέτιση με αντίσταση σε φάρμακα)



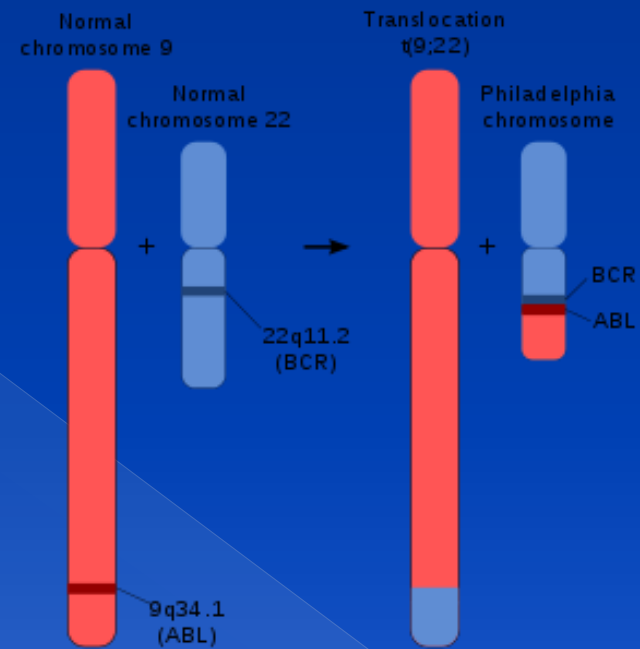
Γονιδιακές βλάβες στον καρκίνο

- Αναδιατάξεις (υπερέκφραση πρωτογονιδίων που αποσπάστηκαν από τους φυσιολογικούς ρυθμιστικούς μηχανισμούς και τοποθετήθηκαν στον έλεγχο ακατάλληλου υποκινητή ή ενισχυτή)
- Λέμφωμα Burkitt μετατόπιση *myc* 8/14 Το γονίδιο *myc* τοποθετείται δίπλα από το γονίδιο της βαριάς αλυσίδας των ανοσοσφαιρινών



Γονιδιακές βλάβες στον καρκίνο

- Αναδιατάξεις που έχουν ως αποτέλεσμα δημιουργία υβριδικών γονιδίων που κωδικοποιούν χημειοθεραπευτικές πρωτεΐνες: χρωμόσωμα Philadelphia ΧΜΛ: ισόρροπη μετατόπιση 22,9



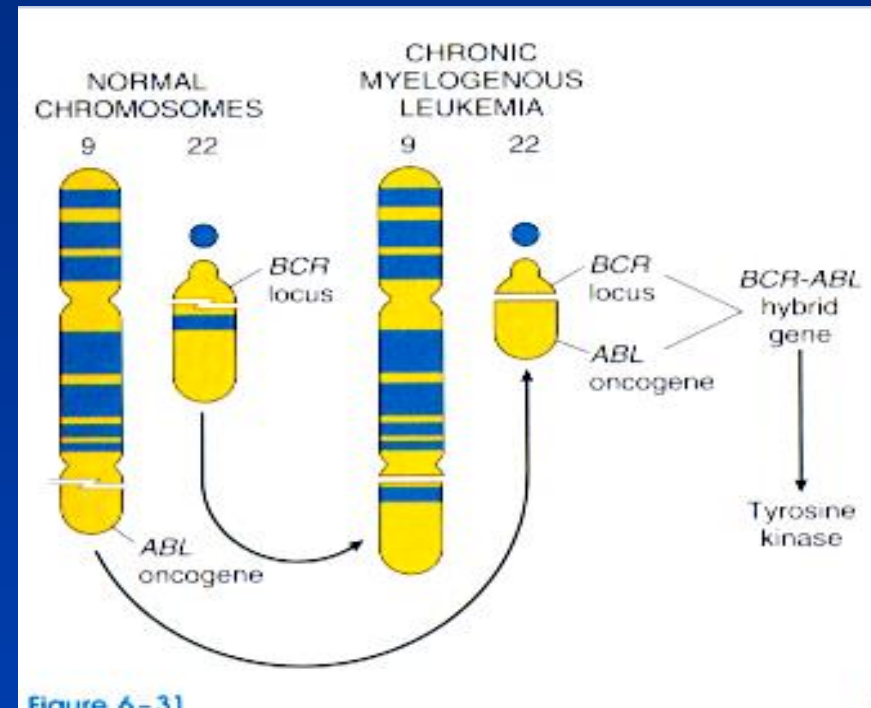
Περίπτωση ABL

Το **ABL** πρωτοογκονίδιο έχει δράση τυροσινικής κινάσης η οποία φυσιολογικά βρίσκεται σε καταστολή.

Στη ΧΜΛ αυτή η δραστηριότητα είναι απελευθερωμένη γιατί

το ABL είναι μετατοπισμένο (9;22), και συνδεδεμένο με το BCR (breakpoint cluster region).

Το σύμπλεγμα BCR-ABL έχει δραστηριότητα κινάσης και ενεργοποιεί τα μονοπάτια RAS-RAF

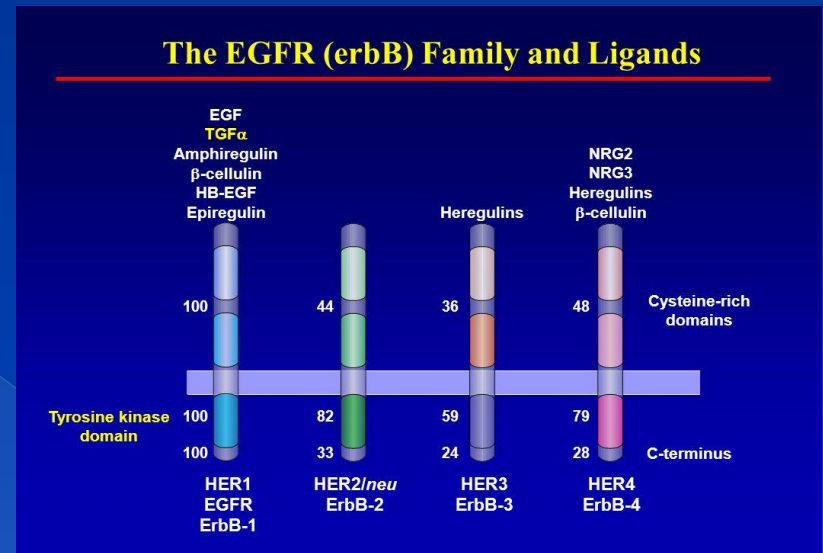


Γονιδιακές βλάβες στον καρκίνο

- Σημειακές μεταλλάξεις που μπορεί να ενεργοποιούν ή να αδρανοποιούν τα παραγόμενα πρωτεϊνικά προϊόντα (γονίδιο ras)
- Εξαλείψεις περιοχών χρωματωμάτων έχουν σαν αποτέλεσμα απώλεια συγκεκριμένων ογκοκατασταλτικών γονιδίων

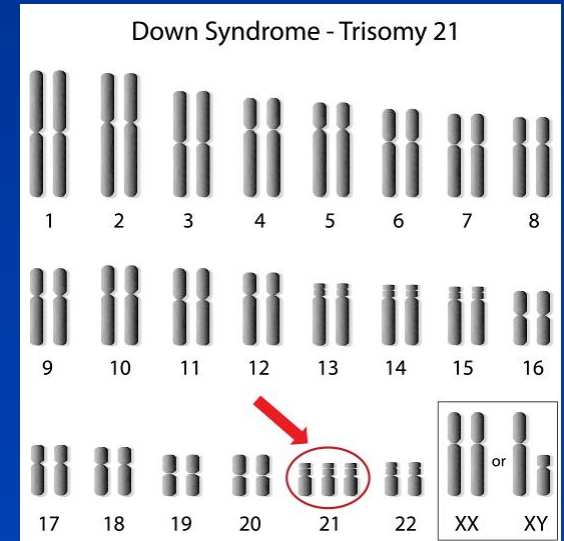
Γονιδιακές βλάβες στον καρκίνο

- Γονιδιακή επαύξηση και υπερέκφραση γονιδίων μετατροπή πρωτοογκογονιδίων σε ογκογονίδια (c-erbB-2)



Γονιδιακές βλάβες στον καρκίνο

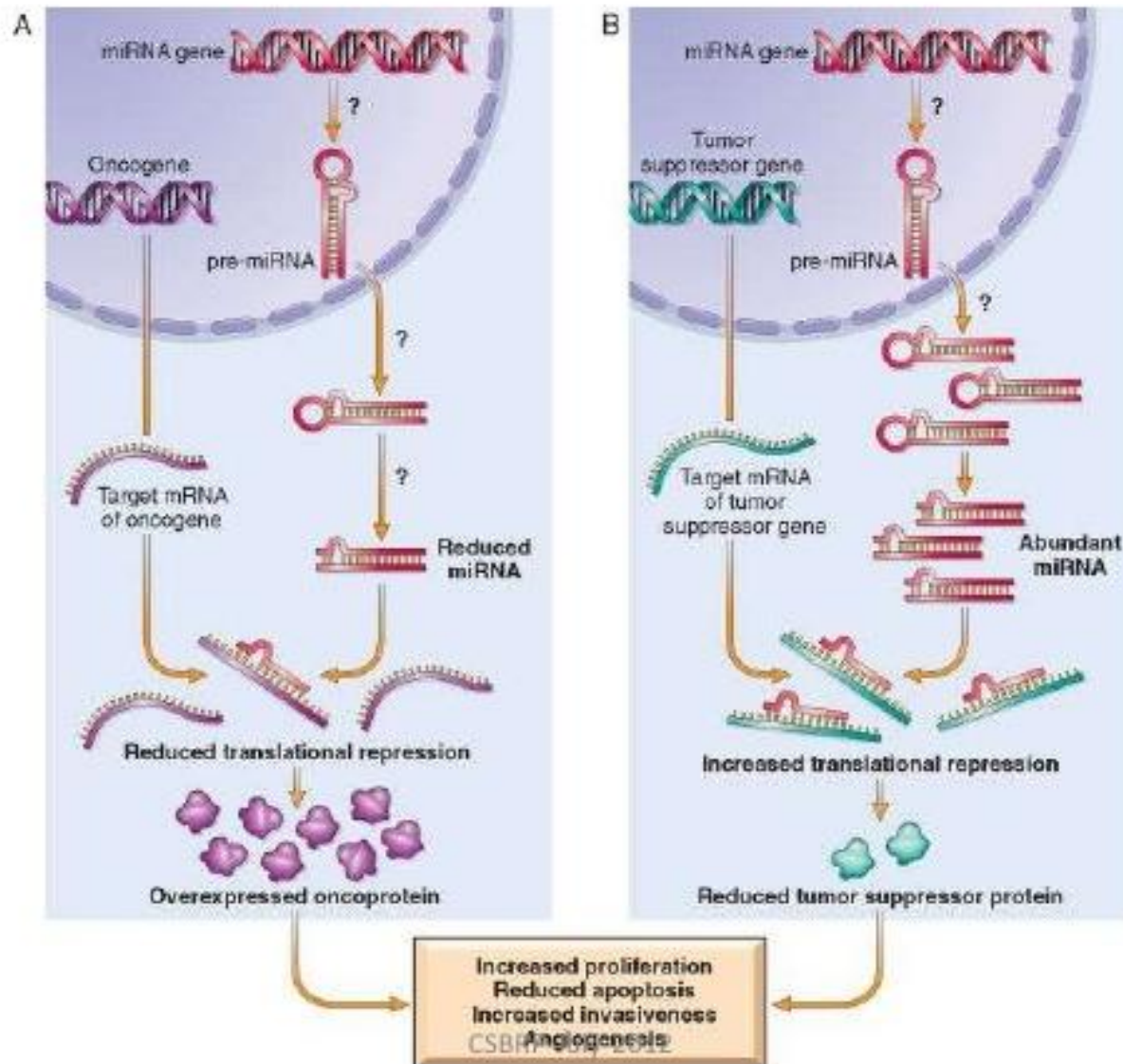
- Ανευπλοειδία
- Ορίζεται ο αριθμός των χρωμοσωμάτων που δεν είναι πολλαπλάσιο της απλοειδικής κατάστασης (του 23 για τον άνθρωπο)
- Συχνά είναι αποτέλεσμα σφαλμάτων στο σημείο ελέγχου κατά την φάση της μίτωσης
- Πειραματικά είναι δύσκολο να δειχθεί αν είναι αίτιο ή αποτέλεσμα της καρκινογένεσης.



ΜικροRNA (miRNA) και καρκινογένεση

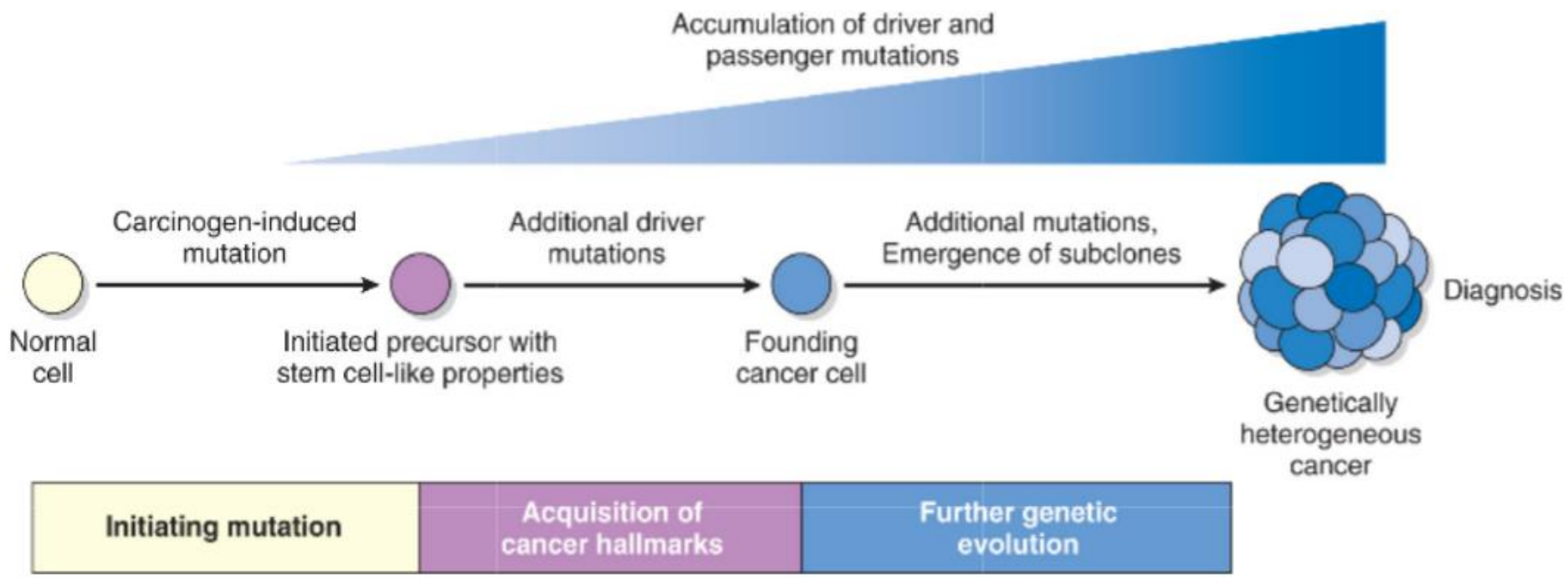
- ⦿ Τα μικροRNA αποτελούν μονής έλικας RNA μήκους ~22 νουκλεοτιδίων που δεν κωδικοποιούν πρωτεΐνες και δρουν ως αρνητικοί ρυθμιστές γονιδίων, αναστέλλοντας την γονιδιακή έκφραση μετα-μεταγραφικώς μέσω καταστολής της μετάφρασης ή μέσω διάσπασης του mRNA
- ⦿ Αυξανόμενες ενδείξεις ότι συμβάλλουν στην καρκινογένεση

Role of miRNAs in tumorigenesis



Επιγενετικές μεταβολές και καρκίνος

- Η επιγενετική είναι όρος που αναφέρεται σε αναστρέψιμες, κληρονομούμενες μεταβολές της γονιδιακής έκφρασης των καρκινικών κυττάρων που συμβαίνουν απουσία μεταλλάξεων,
- Μετα-μεταφραστικές τροποποιήσεις των ιστονών και της μεθυλίωσης του DNA οφειλόμενες σε υπομεθυλίωση και υπερμεθυλίωση του υποκινητή.
- Η σιγή των ογκοκατασταλτικών γονιδίων φαίνεται ότι οφείλεται σε αυτή την μεταβολή



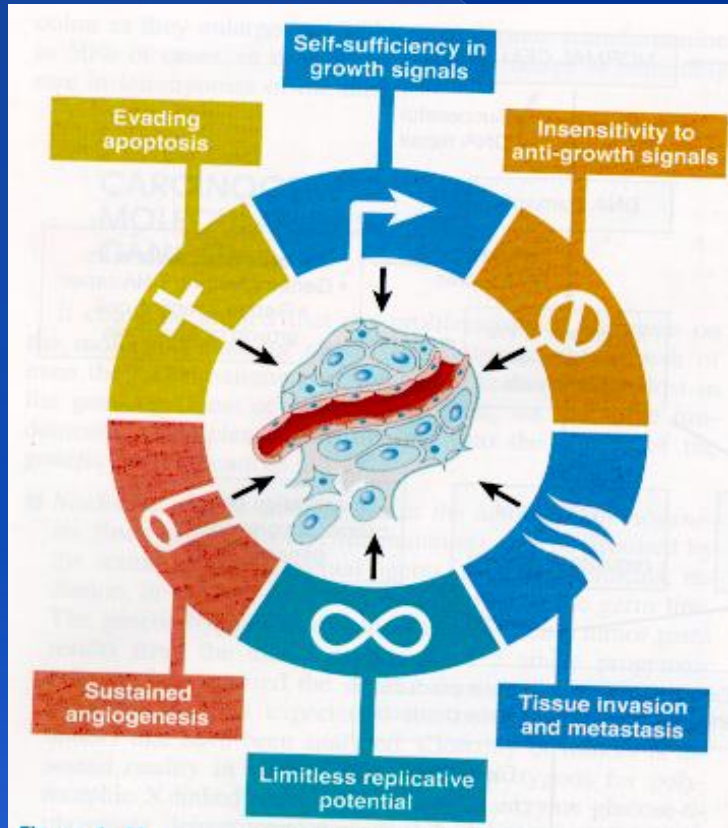
Καρκινογένεση

- ◎ **ΠΟΛΥΣΤΑΔΙΑΚΗ ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΑ - ΜΟΝΟΚΛΩΝΙΚΗ ΠΡΟΕΛΕΥΣΗ**
- ◎ Λόγω συνεχών μεταλλάξεων και φυσικής επιλογής γίνονται γονιδιακά ετερογενείς
- ◎ **ΕΞΕΛΙΞΗ ΟΓΚΟΥ**

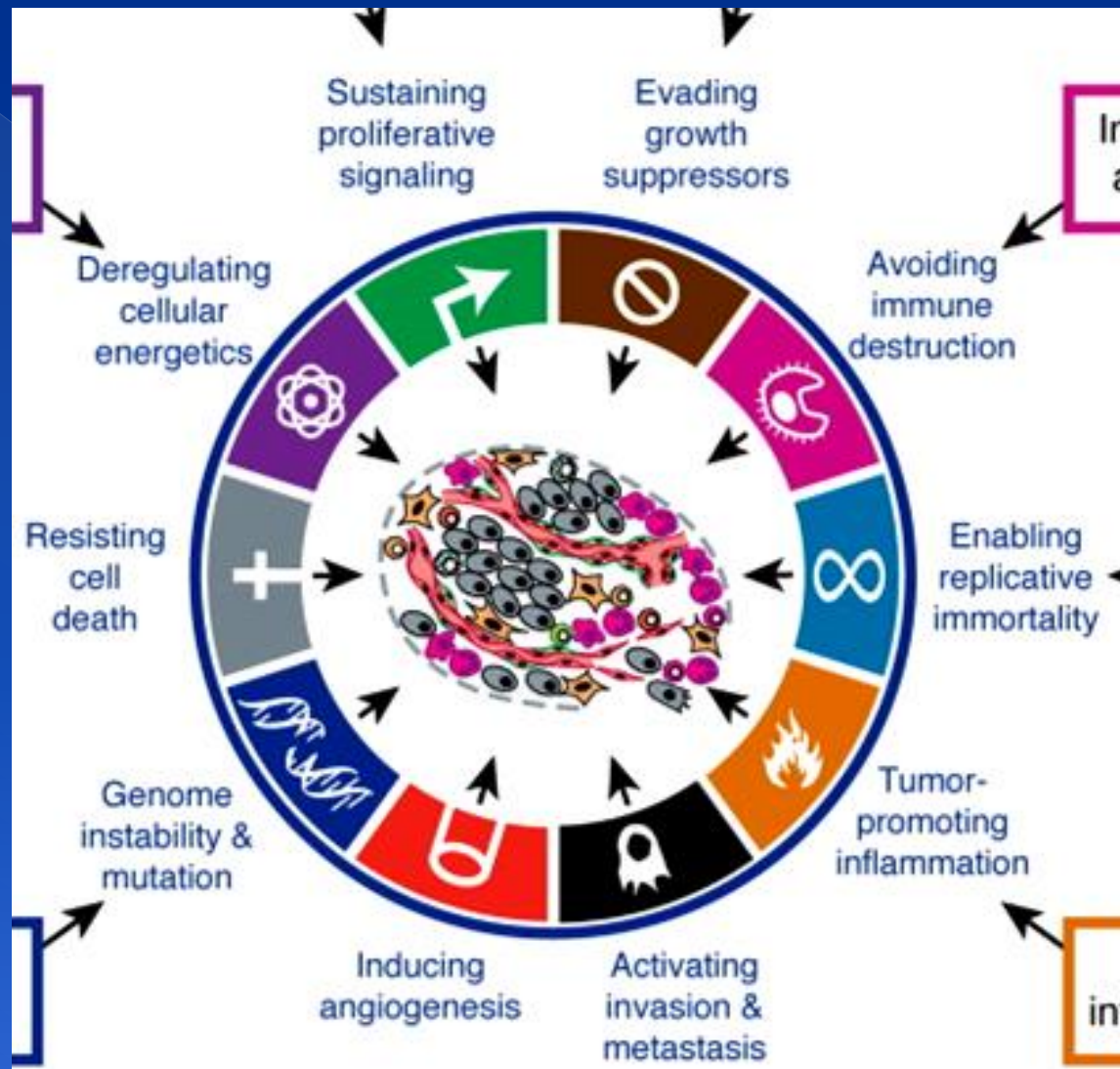
Μοριακή βάση καρκινογένεσης

- ◎ **ΜΗ ΘΑΝΑΤΗΦΟΡΑ ΓΕΝΕΤΙΚΗ ΒΛΑΒΗ**
- ◎ Πρωτοογκογονίδια
- ◎ Ογκοκατασταλτικά γονίδια
- ◎ Γονίδια ρυθμιστές απόπτωσης
- ◎ Γονίδια «επισκευαστές» γενετικών βλαβών

Χαρακτηριστικά γνωρίσματα του καρκίνου



- Αυτονομία σε μηνύματα ανάπτυξης
- Μη ανταπόκριση σε μηνύματα ανασταλτικά ανάπτυξης
- Τροποποίηση του κυτταρικού μεταβολισμού
- Αποφυγή απόπτωσης
- Ανεξάντλητο δυναμικό πολλαπλασιασμού
- Συντηρούμενη αγγειογένεση
- Ικανότητα διήθησης, μετάστασης
- Αποφυγή ανοσοεπιτήρησης

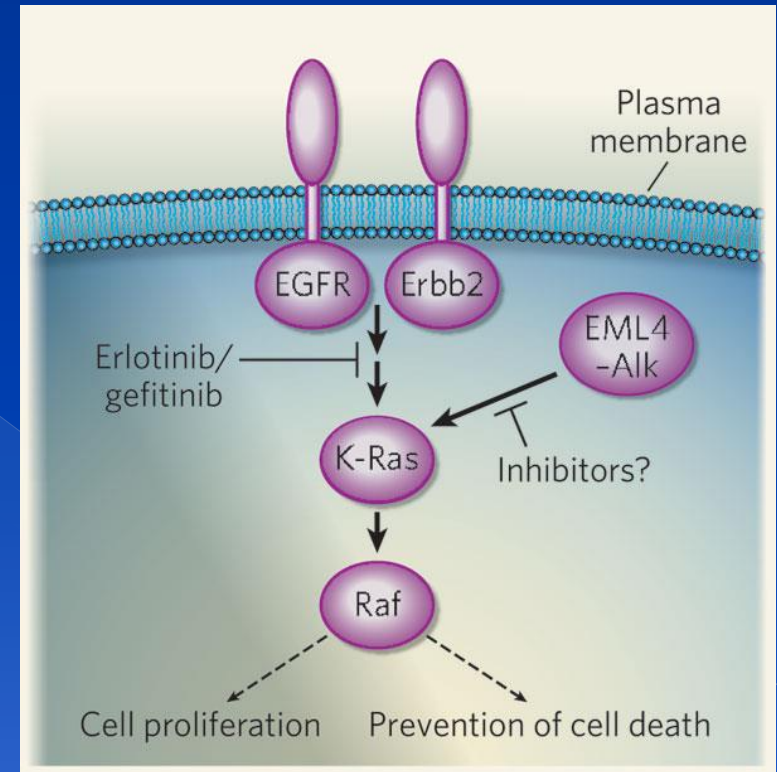


Χαρακτηριστικά γνωρίσματα του καρκίνου

- ⦿ Και δύο “αδειοδοτικά” χαρακτηριστικά
- ⦿ 1. αστάθεια του γονιδιώματος και
- ⦿ 2. η υποκινούσα τον όγκο φλεγμονή

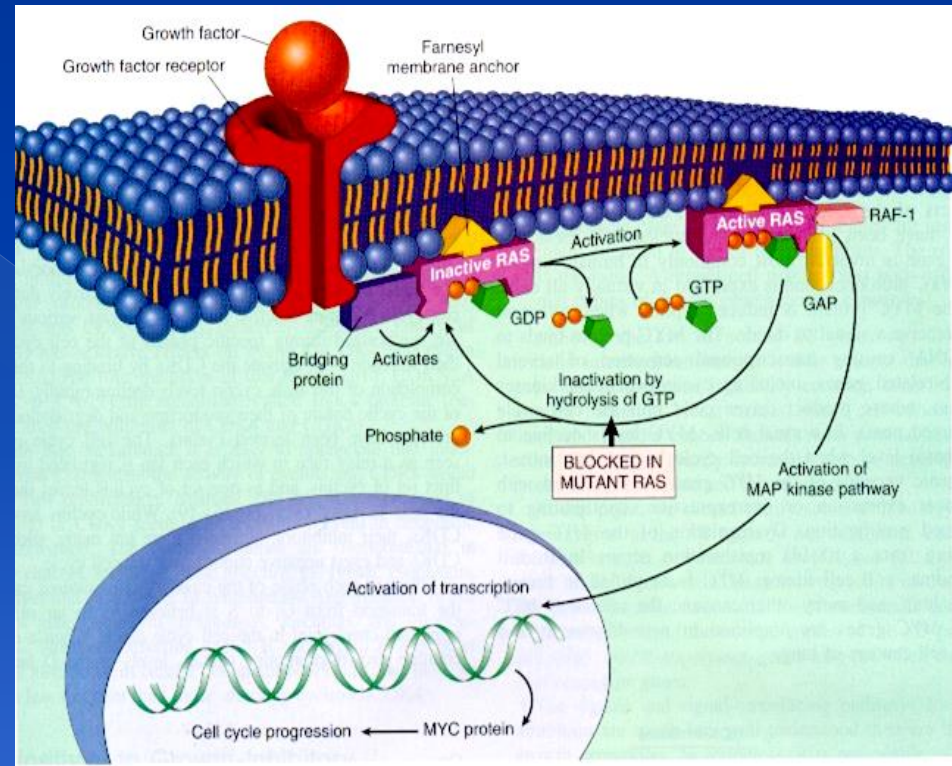
1. Αυτονομία ανάπτυξης

- Προέρχεται από μεταλλάξεις επανάκτησης γονιδιακής λειτουργίας μετατροπή πρωτο ογκογονιδίων σε ογκογονίδια: κωδικοποίηση ογκοπρωτεϊνών που υποκινούν την κυτταρική ανάπτυξη
- Αυξητικοί παράγοντες (Γλοιοβλάστωμα σύνθεση PDGF, Σαρκώματα σύνθεση EGF)
- Υποδοχείς αυξητικών παραγόντων (EGF/ERBB)
- Μόρια μεταγωγής σήματος (RAS πρωτεΐνη)



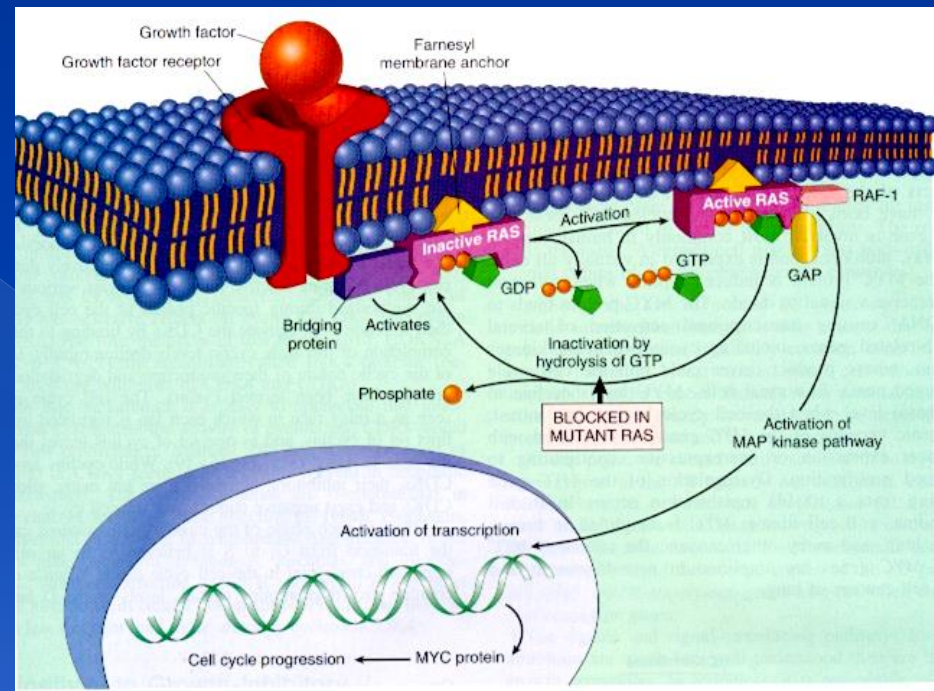
Αυτονομία ανάπτυξης

- **Ρύθμιση κυτταρικού πολλαπλασιασμού :**
- Σύνδεση αυξητικού παράγοντα και υποδοχέα στην κυτταρική μεμβράνη
- Ενεργοποίηση υποδοχέα
- Ενδοκυτταρια μετάδοση σήματος
- Επαγωγή και ενεργοποίηση ρυθμιστικών παραγόντων μεταγραφής του DNA
- Είσοδος στον κυτταρικό κύκλο προς διαίρεση.



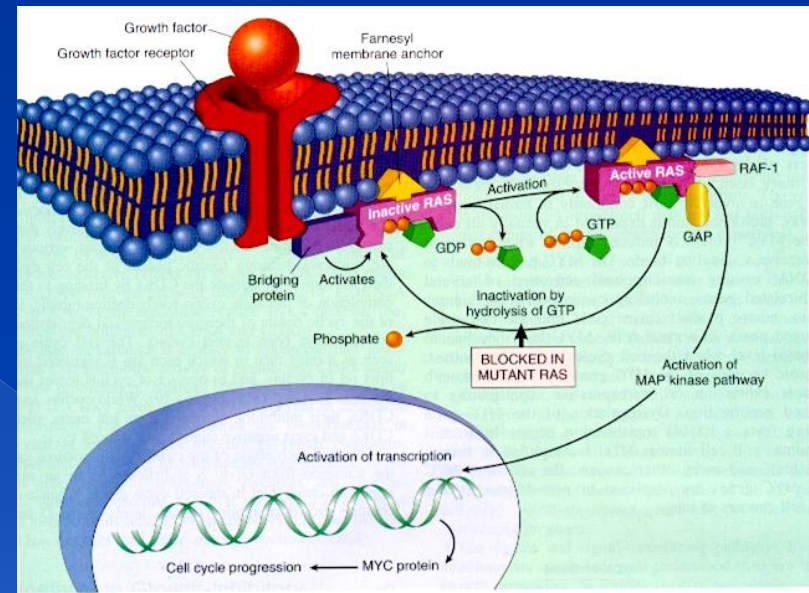
RAS πρωτεΐνη

- Το πιο συχνά μεταλλαγμένο ογκογονίδιο
- 30% των όγκων
- Μέλος οικογένειας G πρωτεϊνών
- Ενεργή με GTP
- Ανενεργή με GDP
- Ενδογενή δράση **GTPάσης** η οποία και ενισχύεται από τις **GAP** (GTPάση activating proteins)
- Ενεργοποίηση της οδού RAF/ERK/MAP κινασών
- BRAF μεταλλαγμένη σε 60 % των μελανωμάτων

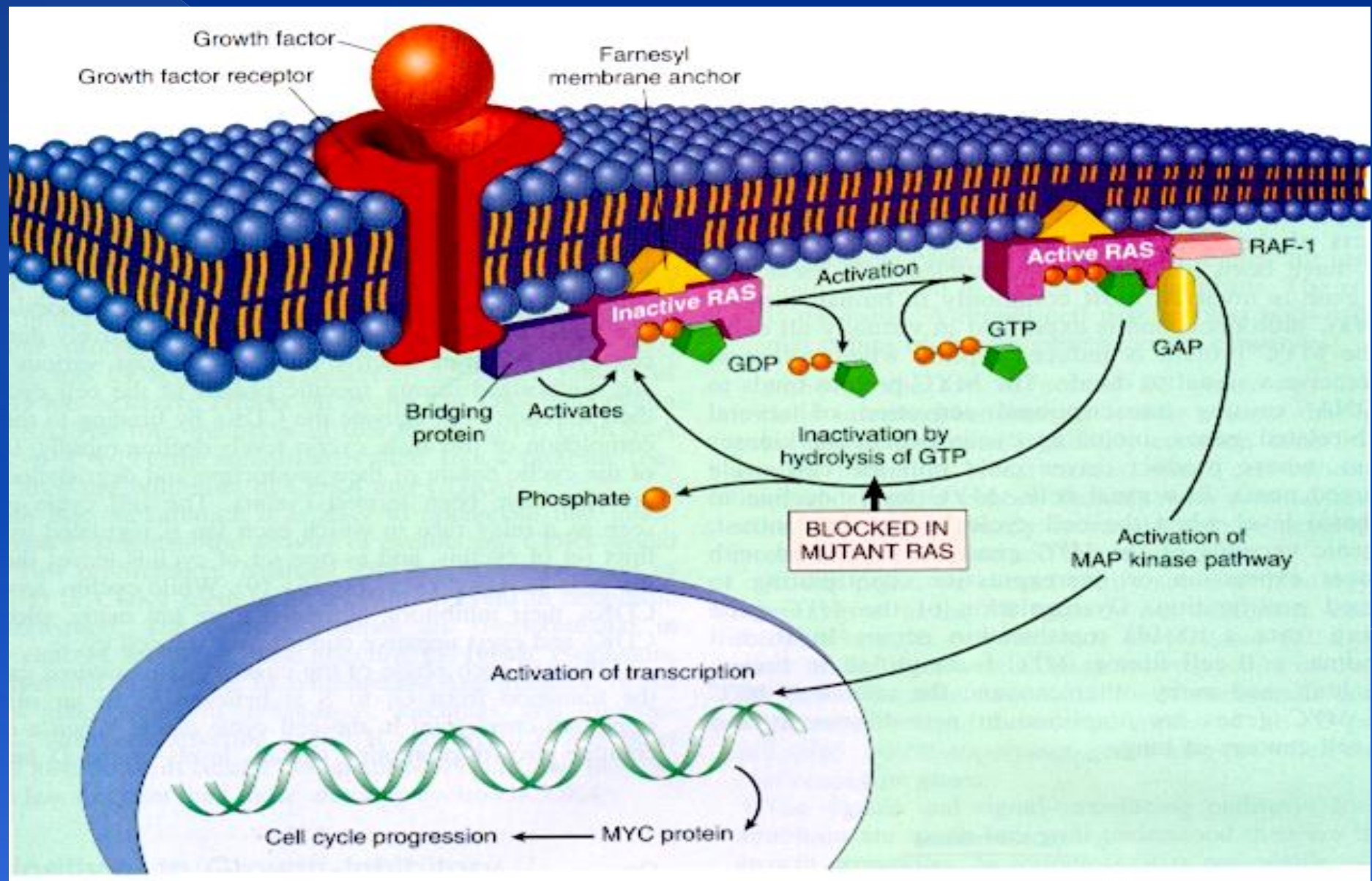


RAS πρωτεΐνη

- Ενεργοποίηση **RAS** από σημειακές μεταλλάξεις στην περιοχή δέσμησης ή υδρόλυσης της GTP
- Παγίδευση **RAS** στην ενεργοποιημένη μορφή
- Συνεχής κυτταρικός πολλαπλασιασμός
- Η μετάλλαξη απενεργοποίησης μιας GAP (NF-1) σχετίζεται με οικογενή νευροινωμάτωση



Παράδειγμα οικογένειας RAS

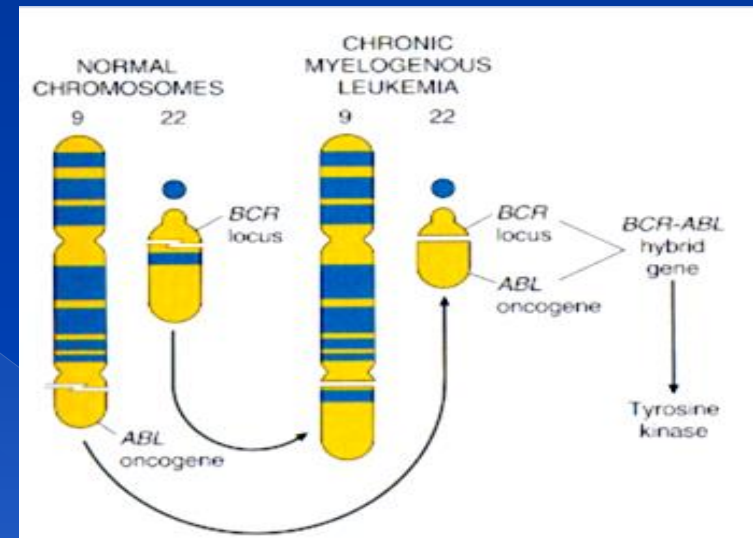


Αυτονομία στα μηνύματα ανάπτυξης. Πρωτεϊνικά προϊόντα ογκογονιδίων Περίπτωση ABL (ΧΜΛ, Ph)

Το **ABL πρωτοογκογονίδιο**
έχει δράση τυροσινικής κινάσης μη συνδεδεμένης
με υποδοχέα, μόριο μεταγωγής σήματος
(φυσιολογικά βρίσκεται
σε καταστολή, αρνητική ρύθμιση).

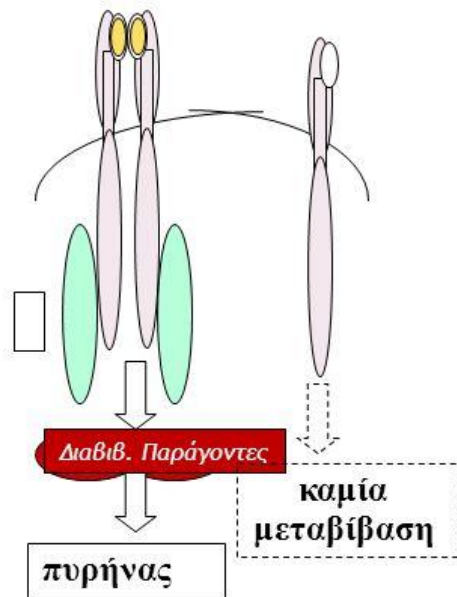
ΧΜΛ: Ph (9;22), ABL είναι μετατοπισμένο και
συνδεδεμένο με το BCR (breakpoint cluster
region-περιοχή σημείου θραύσης)

Το σύμπλεγμα υβριδική πρωτεΐνη **BCR-ABL έχει**
δραστηριότητα κινάσης και ενεργοποιεί τα
μονοπάτια RAS-RAF

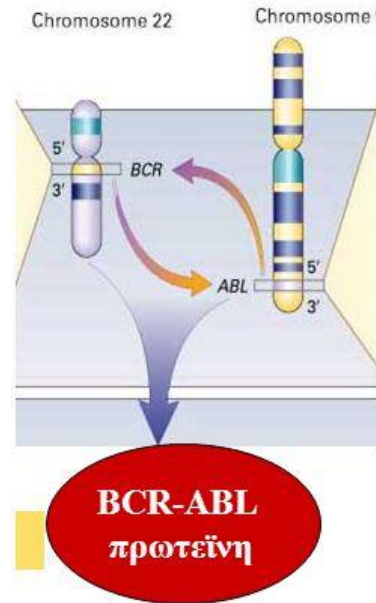


Bcr-abl γονίδιο -BCR-ABL πρωτεΐνη

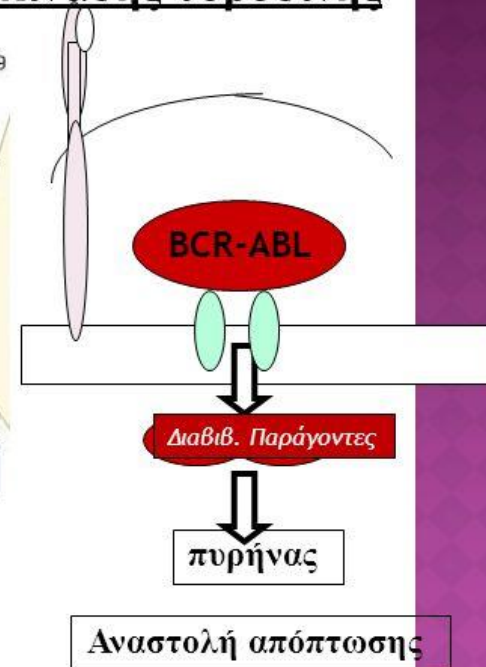
Φυσιολογική
ενεργότητα
κινάσης τυροσίνης



t 9;22

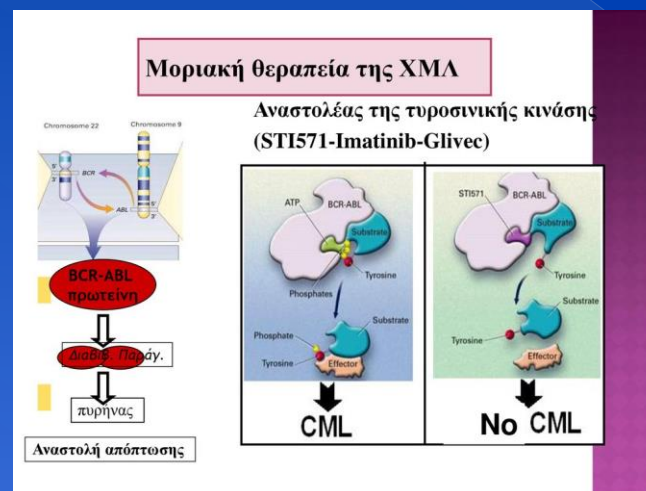


Αυξημένη και συνεχής
δραστηριότητα
κινάσης τυροσίνης



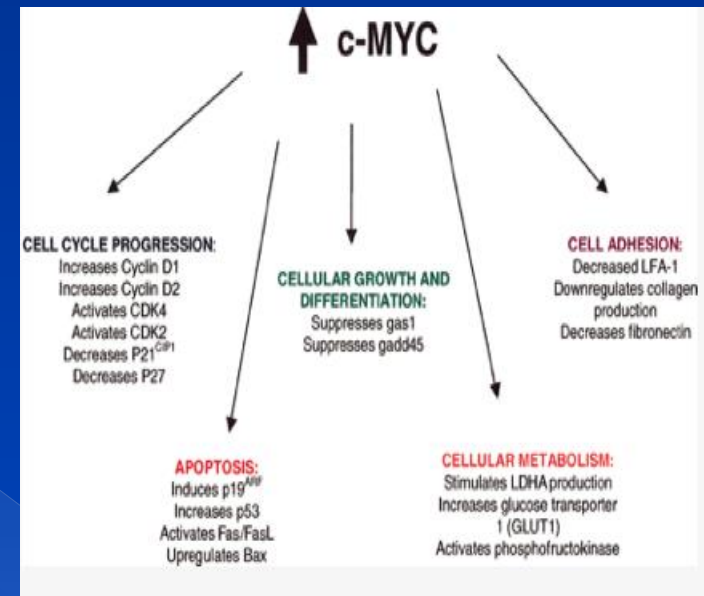
Πρωτεϊνικά προϊόντα ογκογονιδίων -γονίδιο ABL

- Ο ρόλος του BCR-ABL στην εξαλλαγή έχει επιβεβαιωθεί από την κλινική ανταπόκριση των ασθενών με χρόνια μυελογενή λευχαιμία στους αναστολείς της κινάσης BCR-ABL (Gleevec)



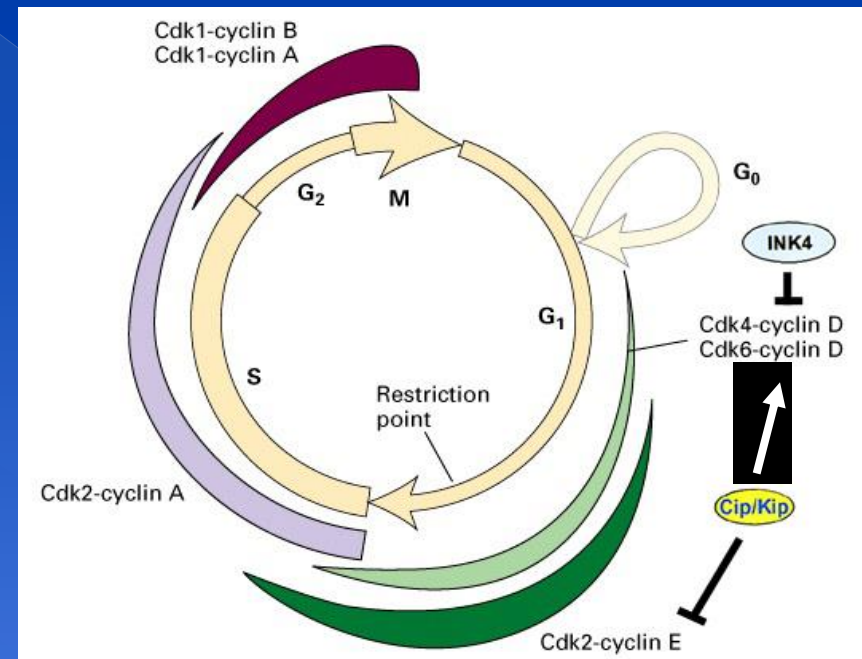
Πρωτεϊνικά προϊόντα ογκογονιδίων

- Πυρηνικοί μεταγραφικοί παράγοντες (myc, jun, fos).
- Τελική συνέπεια σηματοδότησης μέσω ογκοπρωτεϊνών είναι η απρόσφορη διέγερσή τους
- Το γονίδιο myc ενεργοποιεί (CDK) ή καταστέλλει (CDKI) ή την μεταγραφή άλλων γονιδίων (διττός ρόλος)
- Ενίσχυση γονιδίων που υποκινούν την αερόβια γλυκόλυση
- Αντιμετάθεση του myc 8/14 παρατηρείται στο λέμφωμα Burkitt



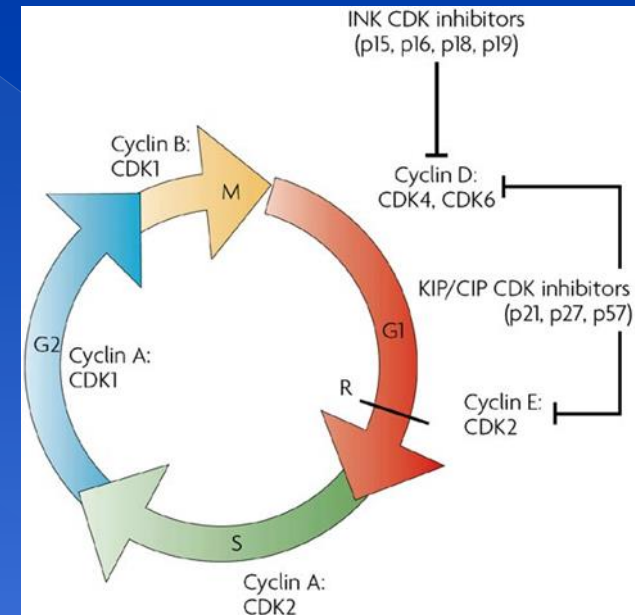
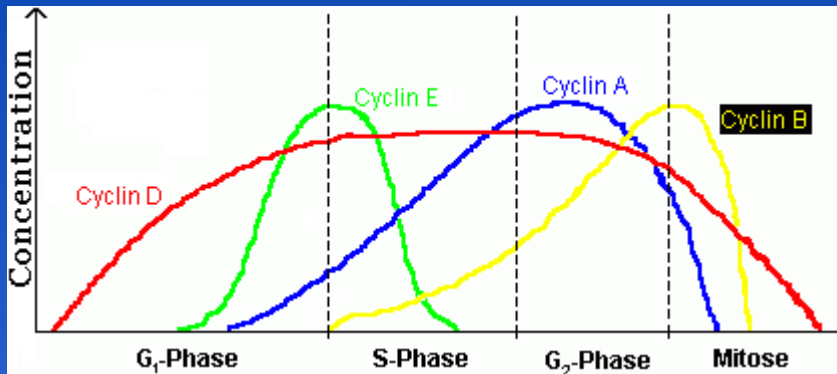
Κυτταρικός κύκλος

- Φάσεις:
- G1 προσυνοθητική
- S σύνθεση DNA
- G2 προμιτωτική
- M μιτωτική
- Αδρανή κύτταρα σε φάση G₀
- Πολλαπλά σημεία ελέγχου (G₀-G₁, G₁-S, G₂-M)



Αυτονομία στα μηνύματα ανάπτυξης

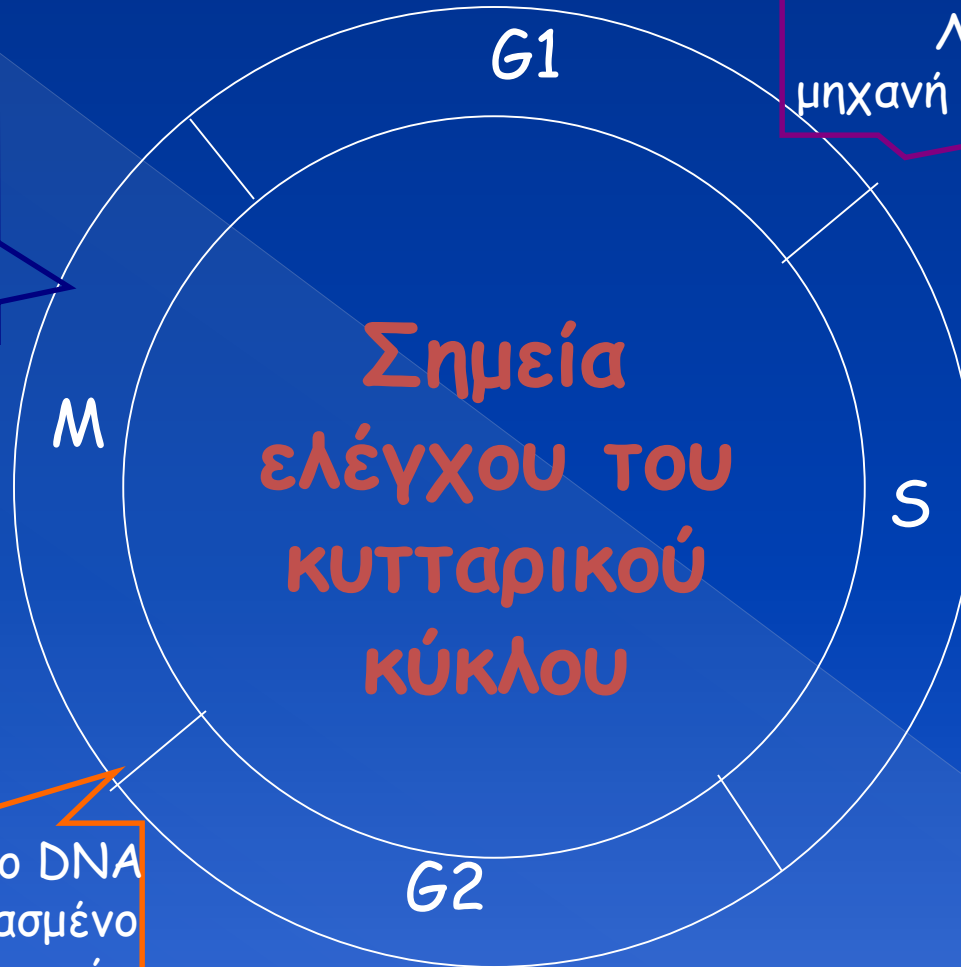
- Κύριοι ενορχηστρωτές της εξέλιξης του κυτταρικού κύκλου:
- Κυκλίνες και κυκλινοεξαρτώμενες κινάσες
- Τα σύμπλοκα cyclin-CDK ενεργοποιούνται σε διαφορετικές φάσεις του κυτταρικού κύκλου (κυκλική παραγωγή και αποδόμηση)



Το ευκαρυωτικό κύτταρο έχει 2 σημεία ελέγχου

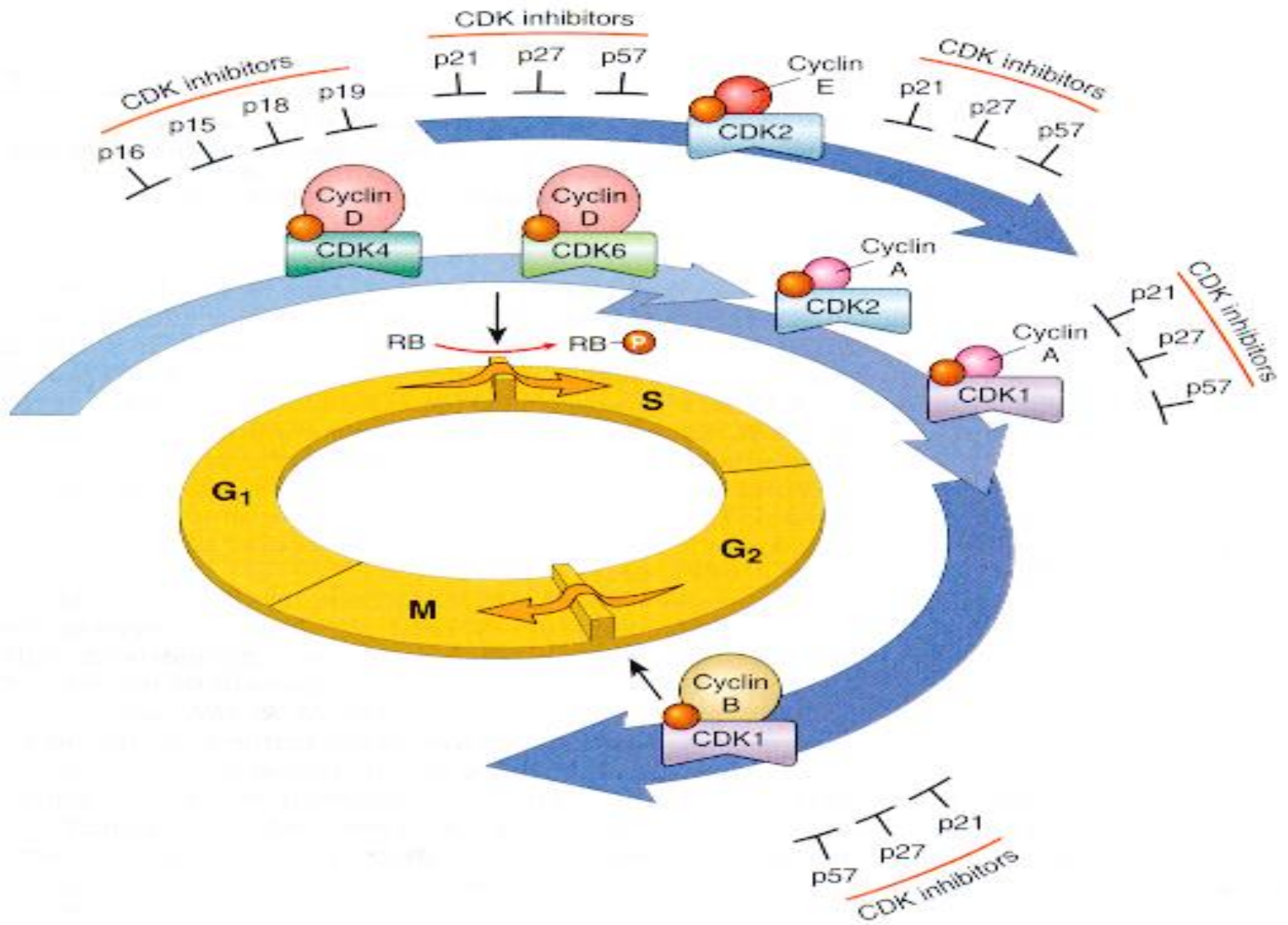
Είναι κατάλληλο το περιβάλλον?
Είναι ακέραιο το DNA?
Λειτουργεί η μηχανή αναδιπλασιασμού?

Τα χρωμοσώματα έχουν συνδεθεί στις ατράκτους?



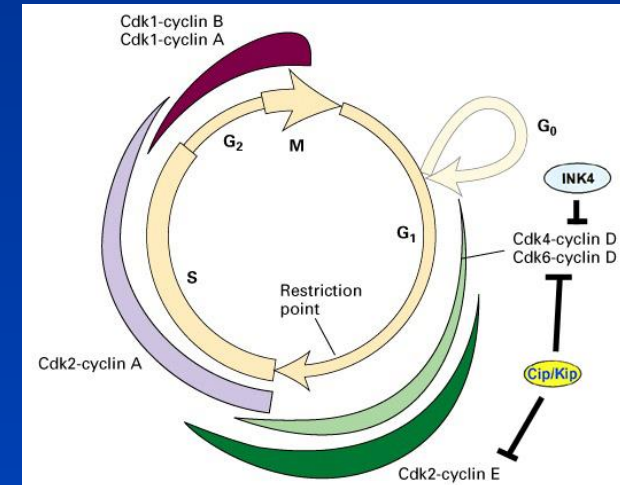
Το κύτταρο συνεχίζει τον έλεγχο του DNA για την παρουσία βλάβης

Είναι ακέραιο το DNA και αναδιπλασιασμένο σωστά? Η μιτωτική μηχανή λειτουργεί ?



Κυκλίνες και CDKs (cyclin-dependent kinases)

- Κυκλίνες D,E,A,B ενεργοποιούν CDK-μετάβαση G1-S
- Τα συμπλέγματα κυκλίνες-CDK φωσφορυλιώνουν πρωτεΐνες-στόχους
- Τα σύμπλοκα cyclin-CDK ενεργοποιούνται σε διαφορετικές φάσεις του κυτταρικού κύκλου.
- Οι CDK απενεργοποιούνται από CDKIs (Inhibitors) που ελέγχουν τον κυτταρικό κύκλο (p21,p27)



Κυκλίνες και CDKs (cyclin-dependent kinases)

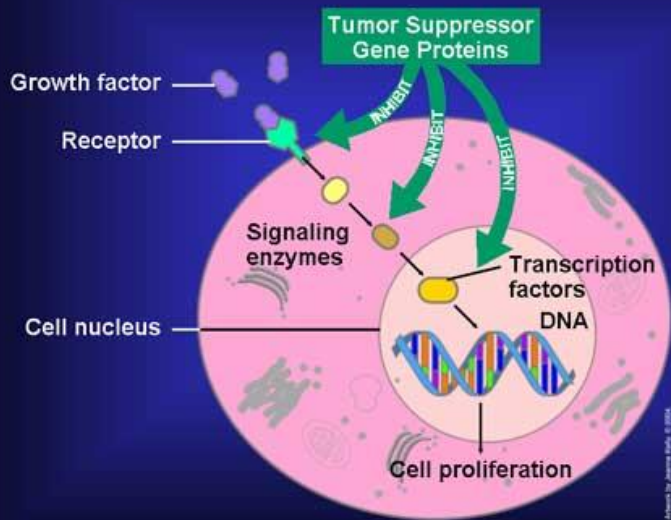
- Δυο μεγάλες κατηγορίες βλαβών στην καρκινογένεση
- Μεταλλάξεις επανάκτησης γονιδιακής λειτουργίας CDK4 ή cyclin D
- Μεταλλάξεις απώλειας γονιδιακής λειτουργίας CDKI

1 Αυτονομία στα μηνύματα ανάπτυξης

- Πρωτοογκογονίδια: φυσιολογικές κυτταρικές πρωτεΐνες που υποκινούν τον πολλαπλασιασμό των κυττάρων
- Ογκογονίδια: μεταλλαγμένα ή υπερεκφρασμένα πρωτοογκογονίδια που λειτουργούν αυτόνομα
- Επαγωγή πολλαπλασιασμού: έκφραση αυξητικών παραγόντων και υποδοχέων, μεταλλάξεις, επαυξήσεις, σύντηξη γονιδίων (BCR-ABL), μετατοπίσεις (myc)
- Πρωτεΐνη RAS
- Μεταλλάξεις σε κυκλίνες και CDKs

2 Απουσία απόκρισης σε ανασταλτικά της ανάπτυξης σήματα

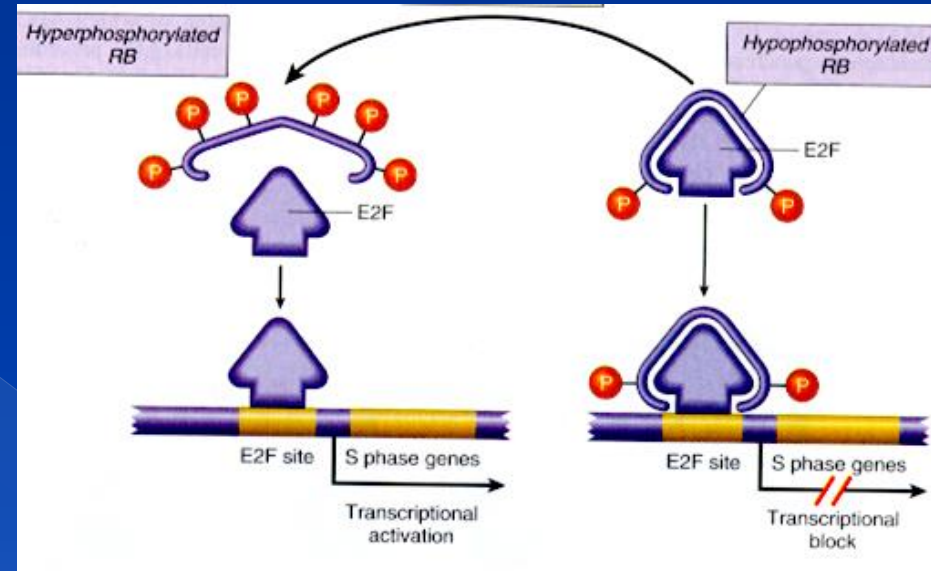
Tumor Suppressor Genes Act Like a Brake Pedal



- Ογκοκατασταλτικά γονίδια:
- Δράση -αντίδραση
- Πρωτεΐνες ογκοκατασταλτικών γονιδίων: **τροχοπέδη** του κυτταρικού πολλαπλασιασμού και η αποδιοργάνωσή τους καθιστά τα κύτταρα **μη ευαίσθητα** στα σήματα αναστολής της ανάπτυξης
- Οδηγούν τα κύτταρα στη G0 φάση, τη γήρανση ή την απόπτωση

2 Απουσία απόκρισης σε ανασταλτικά της ανάπτυξης σήματα

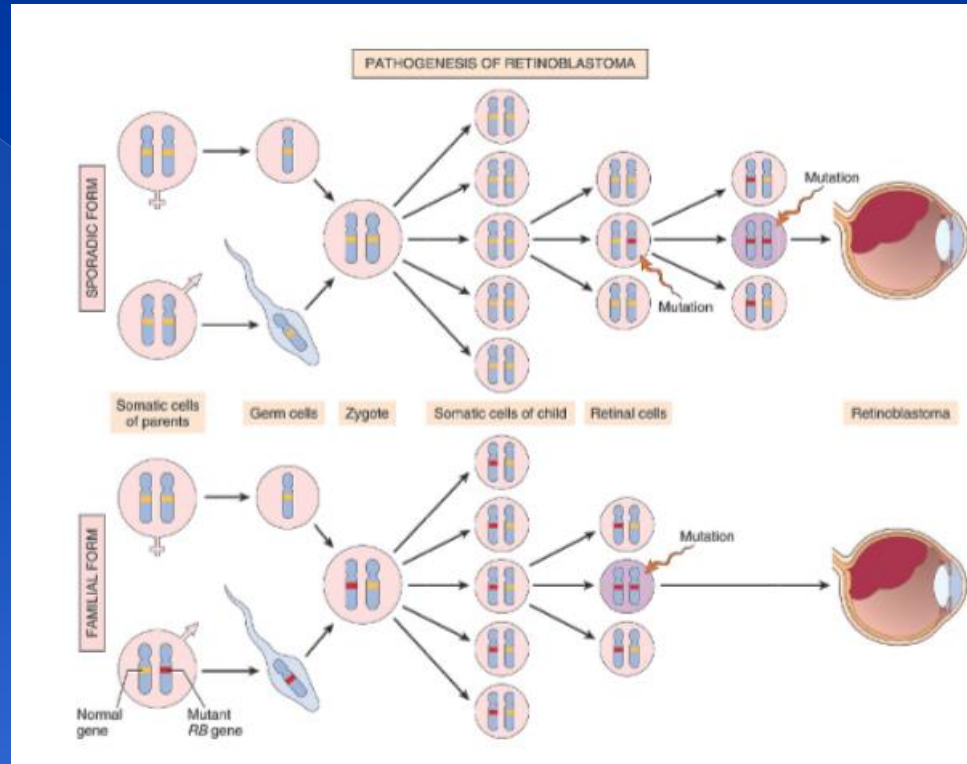
- **Ογκοκατασταλτικά γονίδια**
- Μόρια με πυρηνική εντόπιση Rb, p53
- RB: πρώτο ογκοκατασταλτικό γονίδιο που ανακαλύφθηκε και προκαλεί το νεόπλασμα **ρετινοβλάστωμα** (60% σποραδικό, 40% οικογενές)
- ενεργός, μη φωσφορυλιωμένη μορφή, εμπόδιο μετάβασης G1-S
- φωσφορυλιωμένη ανενεργή απελευθέρωση μεταγραφικών παραγόντων επαγωγή πολλαπλασιασμού
- (Σποραδικές –οικογενείς περιπτώσεις)
- Μόρια σύνδεσης πρωτεϊνών ιών



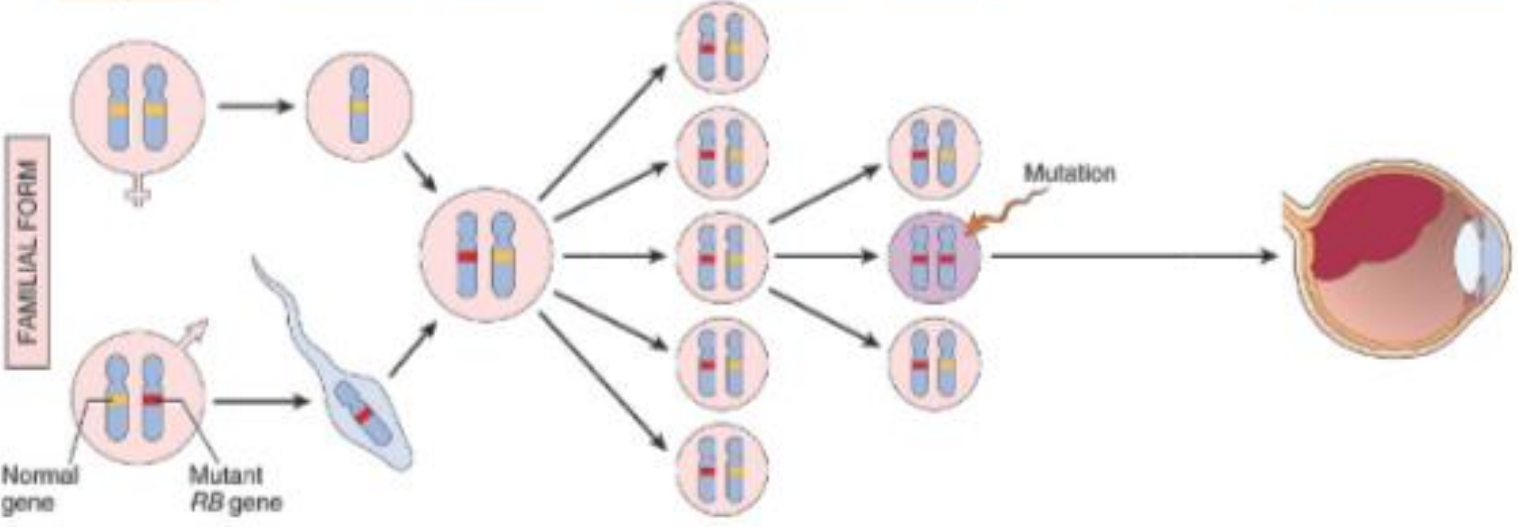
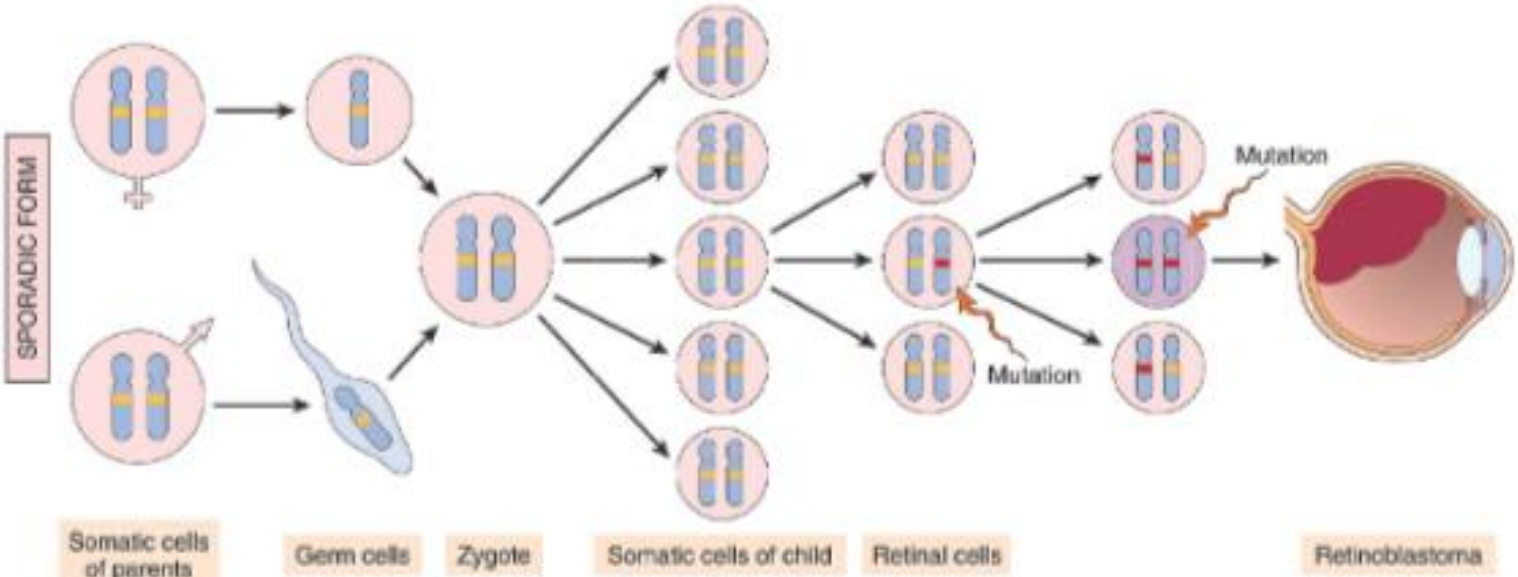
Ογκοκατασταλτικά γονίδια

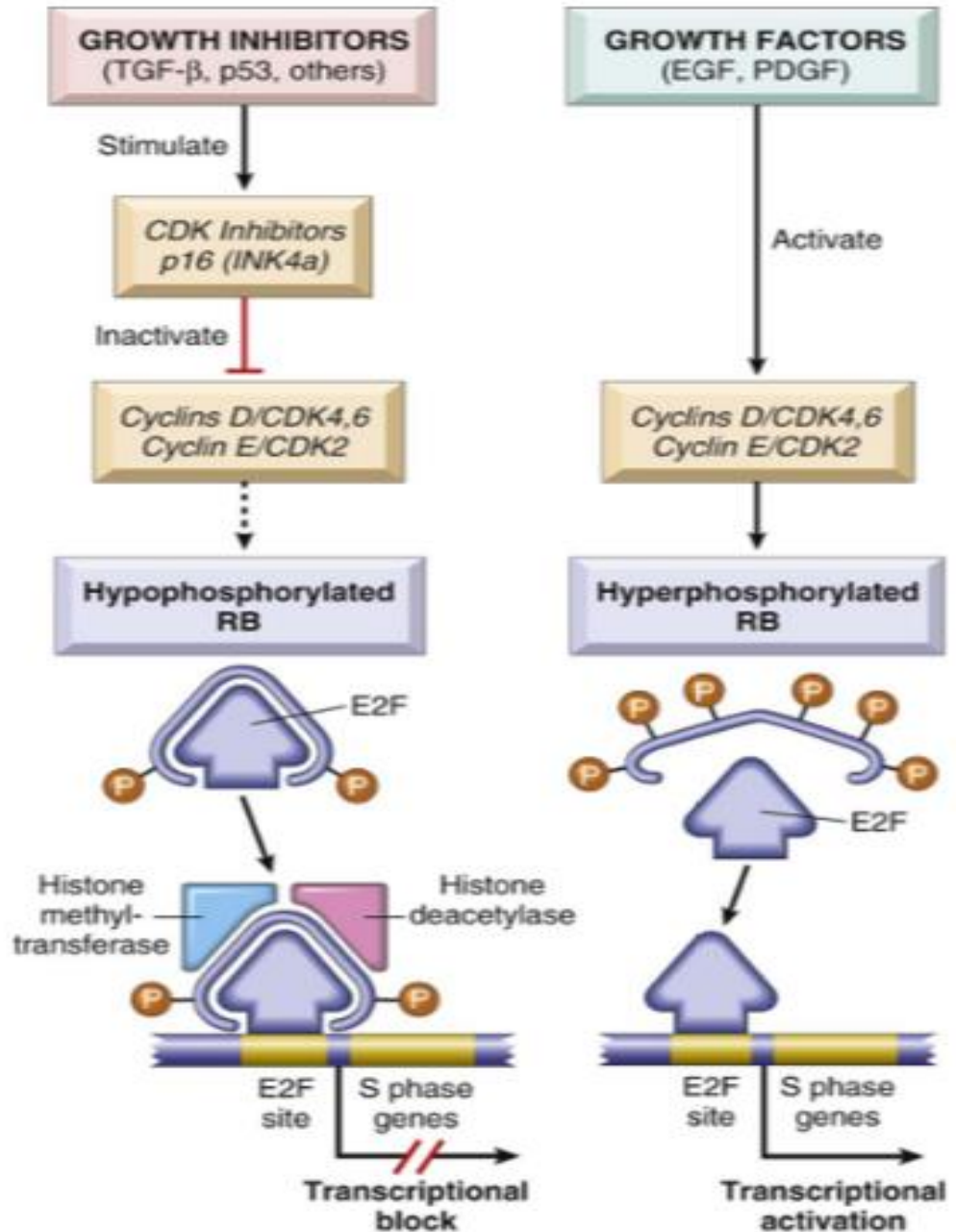
Γονίδιο RB: κυβερνήτης του κυτταρικού κύκλου

- Υπολειπόμενο «Double hit» Knudson
- Ασκεί τη δράση του στη μετάπτωση G1/S του κυτταρικού κύκλου
- Γλοιοβλάστωμα, μικροκυτταρικό Ca πνεύμονος, Ca μαστού, ουροδόχου κύστης



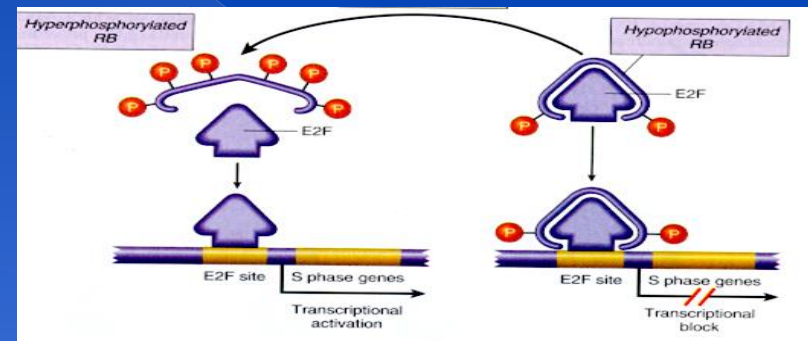
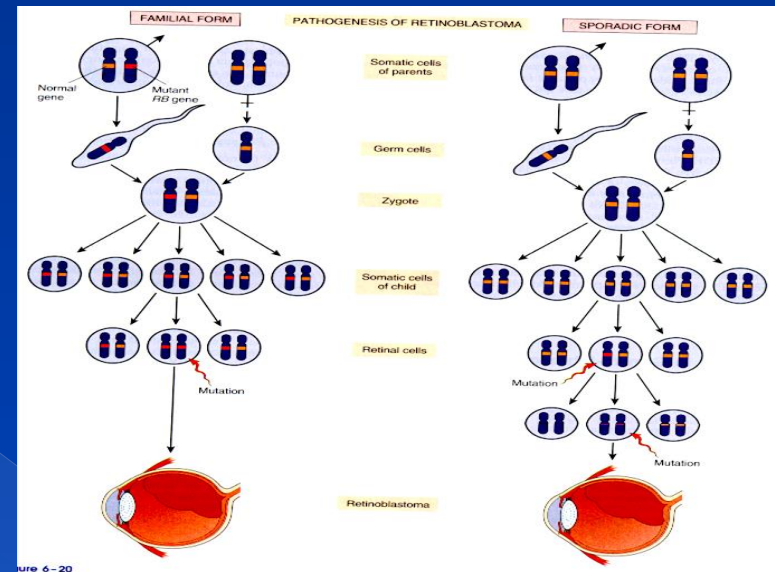
PATHOGENESIS OF RETINOBLASTOMA



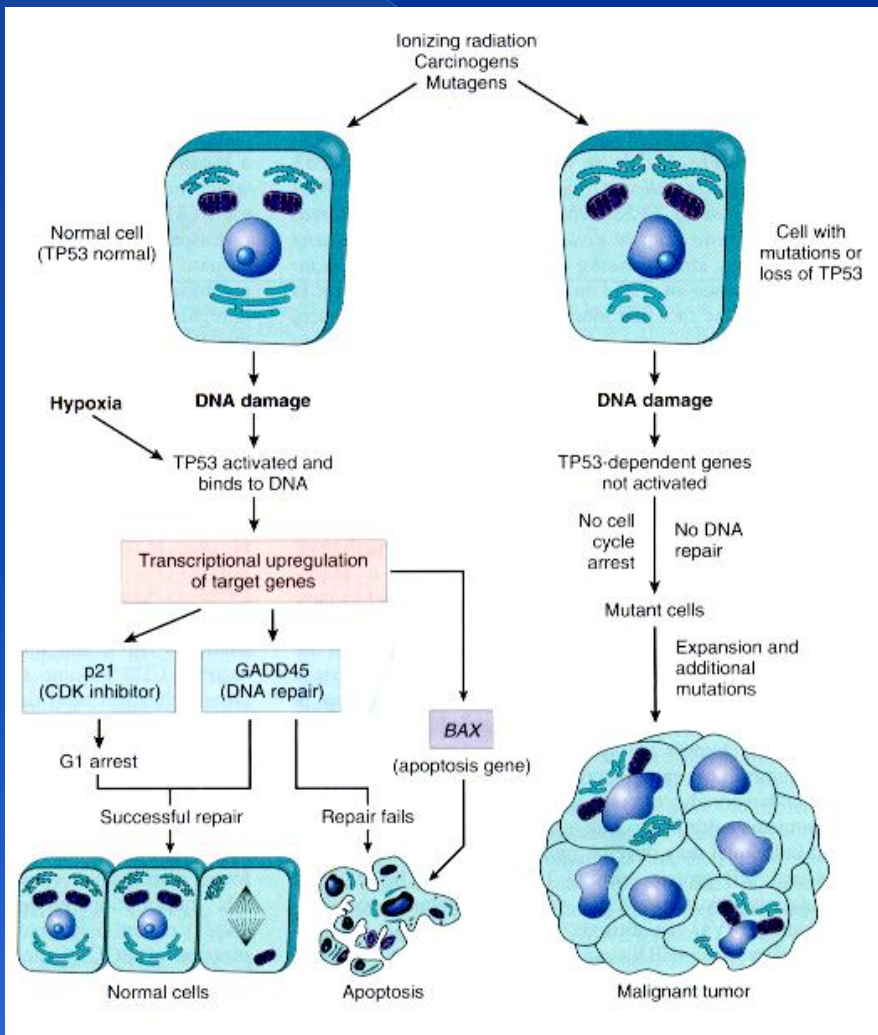


2 Απουσία απόκρισης σε ανασταλτικά της ανάπτυξης σήματα

- **Ογκοκατασταλτικά γονίδια**
Γονίδιο RB: κυβερνήτης του κυτταρικού κύκλου
- Δυσλειτουργία και των δύο αντιγράφων
- Φωσφορυλίωση από κυκλίνες D-CDK-4, D-CDK-6, E-CDK2
- Σύνδεση και με πρωτείνες ιών (E7 και γίνεται μη λειτουργική)



Ογκοκατασταλτικά γονίδια-p53

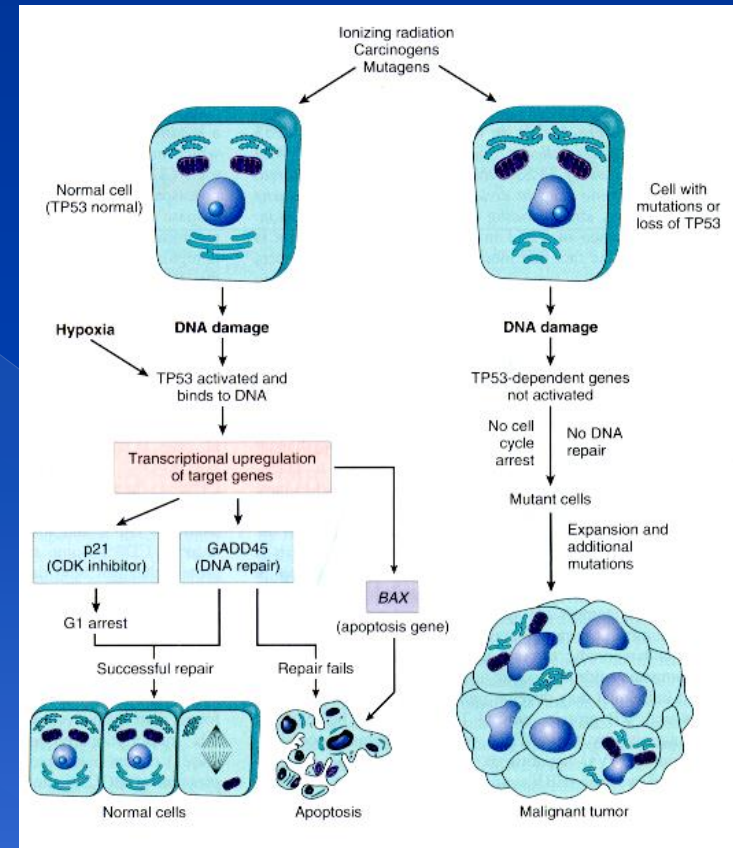


- Φύλακας γονιδιώματος:
- Καταγραφέας του stress (ανοξία, αισθητήρας της βλάβης του DNA)
- Βοηθά στην αποκατάσταση βλαβών του DNA
- Αναστέλλει τη φάση G1 και επάγει έκφραση γονιδίων επιδιόρθωσης

Ογκοκατασταλτικά γονίδια-p53

Σε βλάβη DNA ενεργοποίηση του p53 μέσω φωσφορύλιωσης

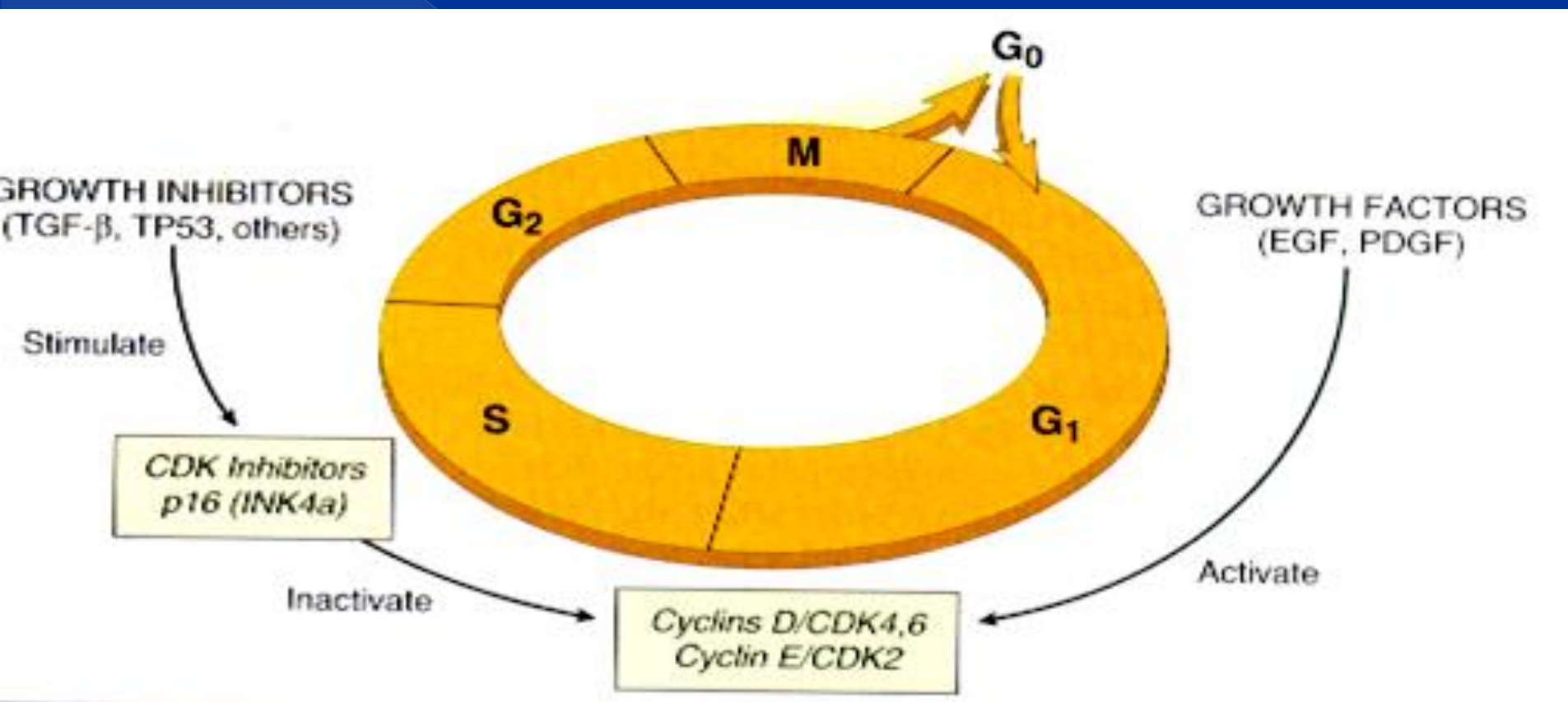
- Ενεργοποίηση γονιδίων που προκαλούν προσωρινή διακοπή του κυτταρικού κύκλου/μεταγραφή του CDKI CDKN1A9 p21) Ηρεμία
- Επάγει μόνιμη διακοπή του κύκλου: γήρανση του κυττάρου(αλλοιώσεις χρωματίνης?) μέσω ενεργοποίησης CDKI ή
- Πυροδοτεί προγραμματισμένο κυτταρικό θάνατο: απόπτωση (εσχατος προστατευτικός μηχανισμός)



Ογκοκατασταλτικά γονίδια-p53

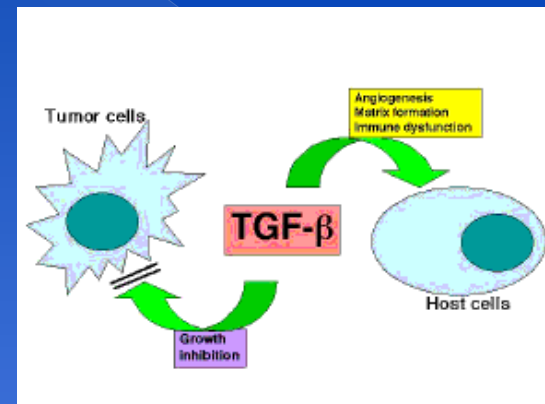
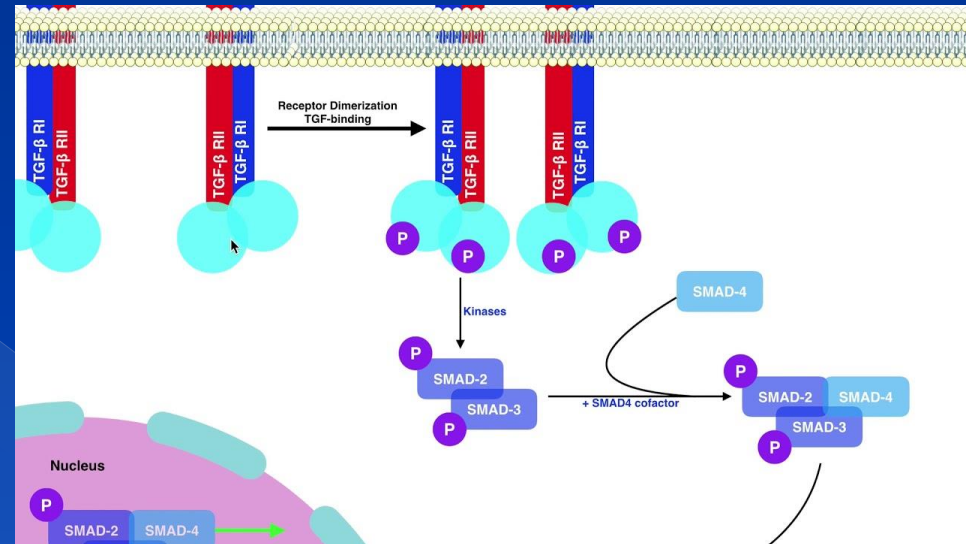
- 70% των όγκων ελαττωματικό
- Οι υπόλοιποι φέρουν ελαττωματικά γονίδια στην περιοχή πριν ή μετά το **p53**
- *Li-Fraumeni* σύνδρομο: 25-φορές μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου στα 50
- *MDM2* ενισχυμένο σε 33% σαρκωμάτων (αναστολέας της p53)
- Σύνδεση με πρωτεΐνες ογκογόνων ιών και απενεργοποίηση

Ογκοκατασταλτικά γονίδια



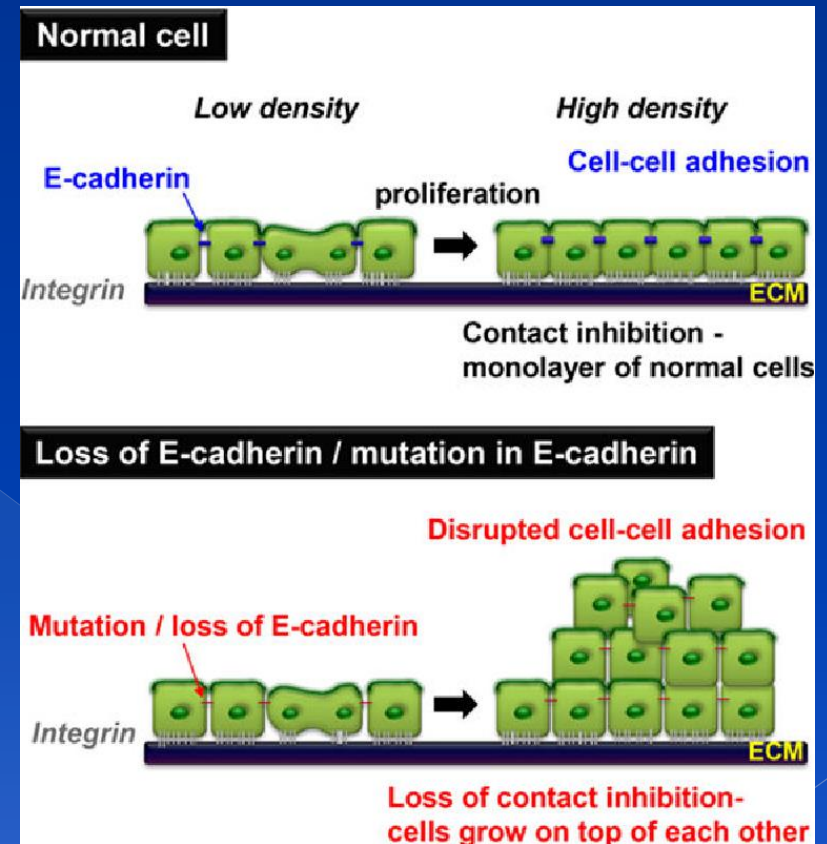
Οδός του μετατρεπτικού παράγοντα β (TGF-β)

- Αναστολέας πολλαπλασιασμού
- Δέσμευση με τους υποδοχείς του I και II προκαλεί διμερισμό και ενεργοποίηση μεταγραφής CDKI
- Μεταλλάξεις συμβαίνουν στον υποδοχέα II (καρκίνος παχέος εντέρου, στομάχου ενδομητρίου)



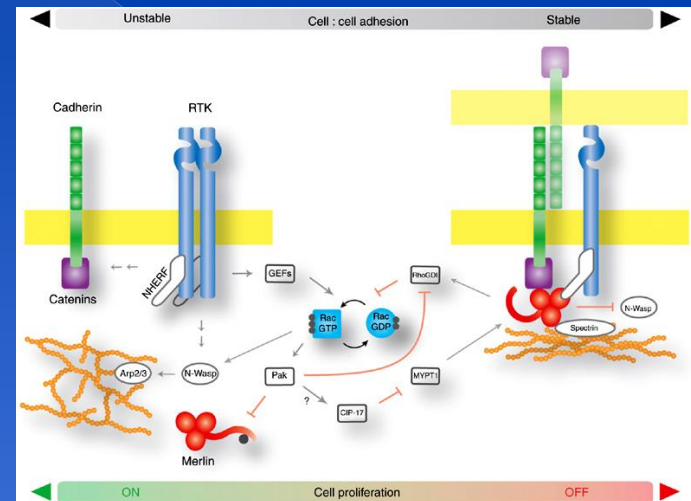
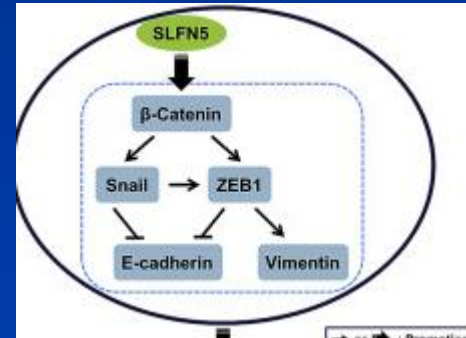
2 Αναστολή λόγω επαφής

- “Contact inhibition”
ογκοκατασταλτικά γονίδια
- E-Cadherin και merlin (NF2)
Τα φυσιολογικά κύτταρα όταν πολλαπλασιάζονται σε καλλιέργεια σχηματίζουν επίπεδη επιφάνεια. Όταν έρθουν σε επαφή σταματά ο πολλαπλασιασμός (E καντχερίνη).



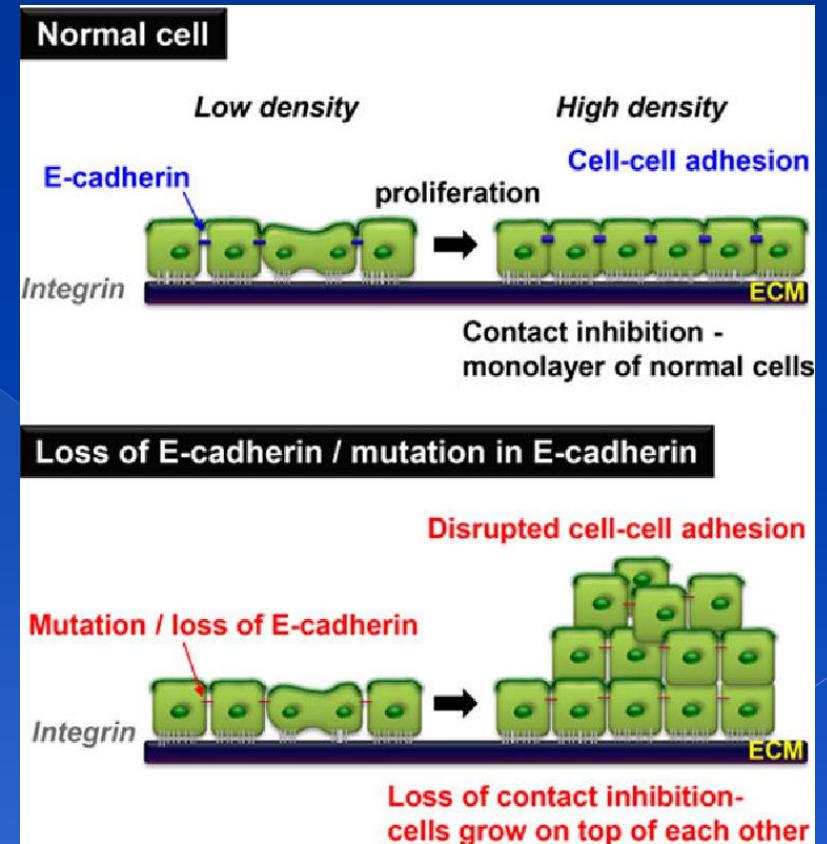
Αναστολή λόγω επαφής

- Ε-Cadherin ρύθμιση αναστολής μέσω επαφής με δύο τρόπους:
- Σύνδεση με την β catenin (WNT σηματοδότηση)
- Δράση μέσω της NF2
- Μειωμένη έκφραση της E-cadherin: καρκίνος οισοφάγου, παχέος εντέρου, μαστού, ωθήκης και προστάτη

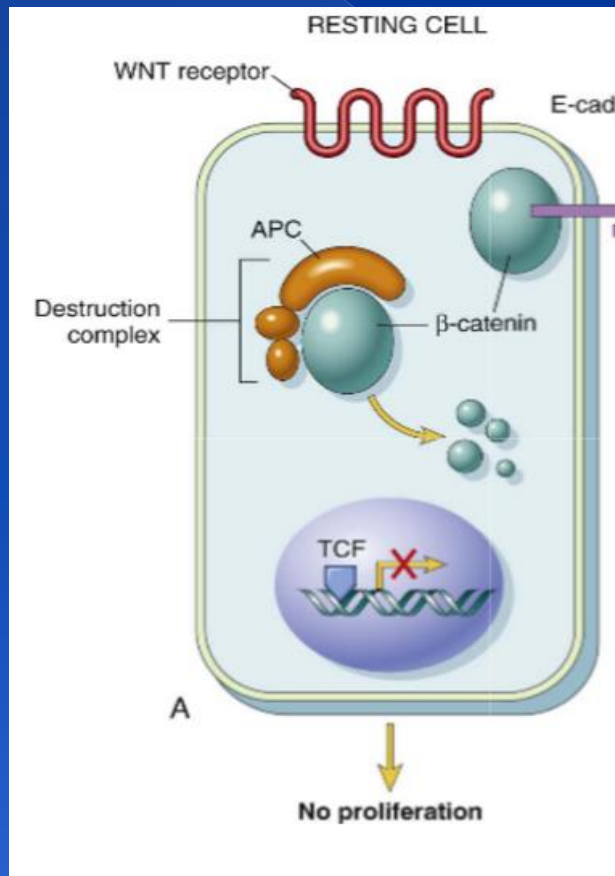


2 Αναστολή λόγω επαφής

- E-Cadherin δράση μέσω της NF2
- Το ογκοκατασταλτικό γονίδιο NF-2 μεσολαβεί στην διατήρηση της αναστολής λόγω επαφής
- Στα καρκινικά κύτταρα ο μηχανισμός δεν λειτουργεί λόγω απώλειας των γονιδίων



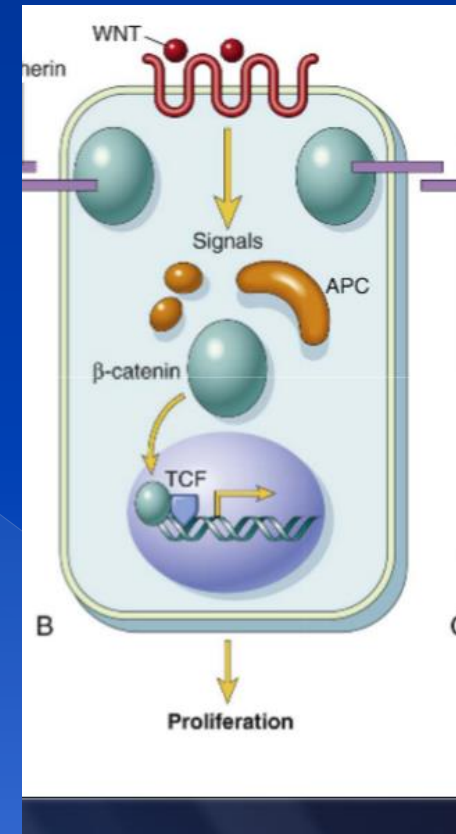
APC-Αδενωματώδης πολυποδίαση παχέος εντέρου-οδός β-κατενίνης



- Η APC είναι μια κυτταροπλασματική πρωτεΐνη η οποία ρυθμίζει τα ενδοκυττάρια επίπεδα της β-κατενίνης
- Η β-κατενίνη συνδέεται αφ' ενός με την E-καντχερίνη, αφ' ετέρου μετατοπίζεται στον πυρήνα και ενεργοποιεί τον πολ/μό.
- Στα αδρανή κύτταρα, που δεν εκτίθεται στον WNT, η κυτταροπλασματική β-κατενίνη αποδομείται από ένα σύμπλεγμα καταστροφής, του οποίου η APC είναι αναπόσπαστο κομμάτι.

APC-Αδενωματώδης πολυποδίαση παχέος εντέρου

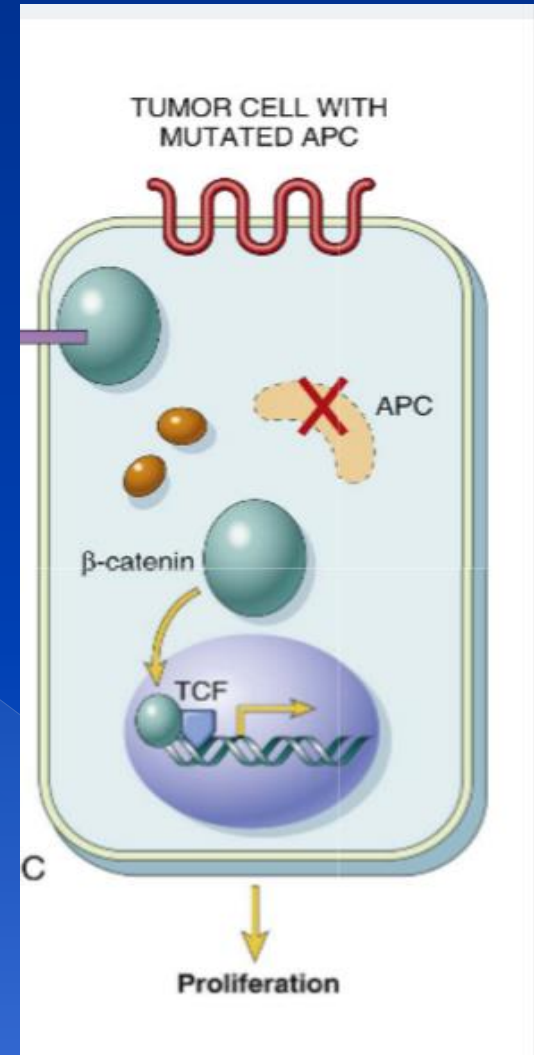
- Με διέγερση μέσω WNT, απενεργοποιείται το σύμπλεγμα καταστροφής αποτρέπεται η αποδόμηση της β catenin και τα επίπεδα της αυξάνονται
- Ακολούθως η β catenin μετατοπίζεται στο πυρήνα, και συνδέεται με τον TCF μεταγραφικό παράγοντα που ενεργοποιεί έκφραση γονιδίων κυτταρικού κύκλου



Ογκοκατασταλτικά γονίδια

APC

- Με απώλεια της APC (στα κακοήθη κύτταρα) η αποδόμηση της β-κατενίνης αναστέλλεται και η απάντηση στη WNT σηματοδότηση είναι συνεχώς ενεργής. Αυτό οδηγεί στην μεταγραφή γονιδίων που προάγουν την ανάπτυξη (όπως κυκλίνη D1 και MYC) και ρυθμιστών μεταγραφής (twist, slug) που καταστέλλουν την έκφραση της E-Cadherin
- Ασθενείς με έλλειψη APC εμφανίζουν πολλαπλούς πολύποδες στο παχύ έντερο. Σε απώλεια της ετεροζυγωτίας του APC ένας από τους πολύποδες γίνεται κακοήθης



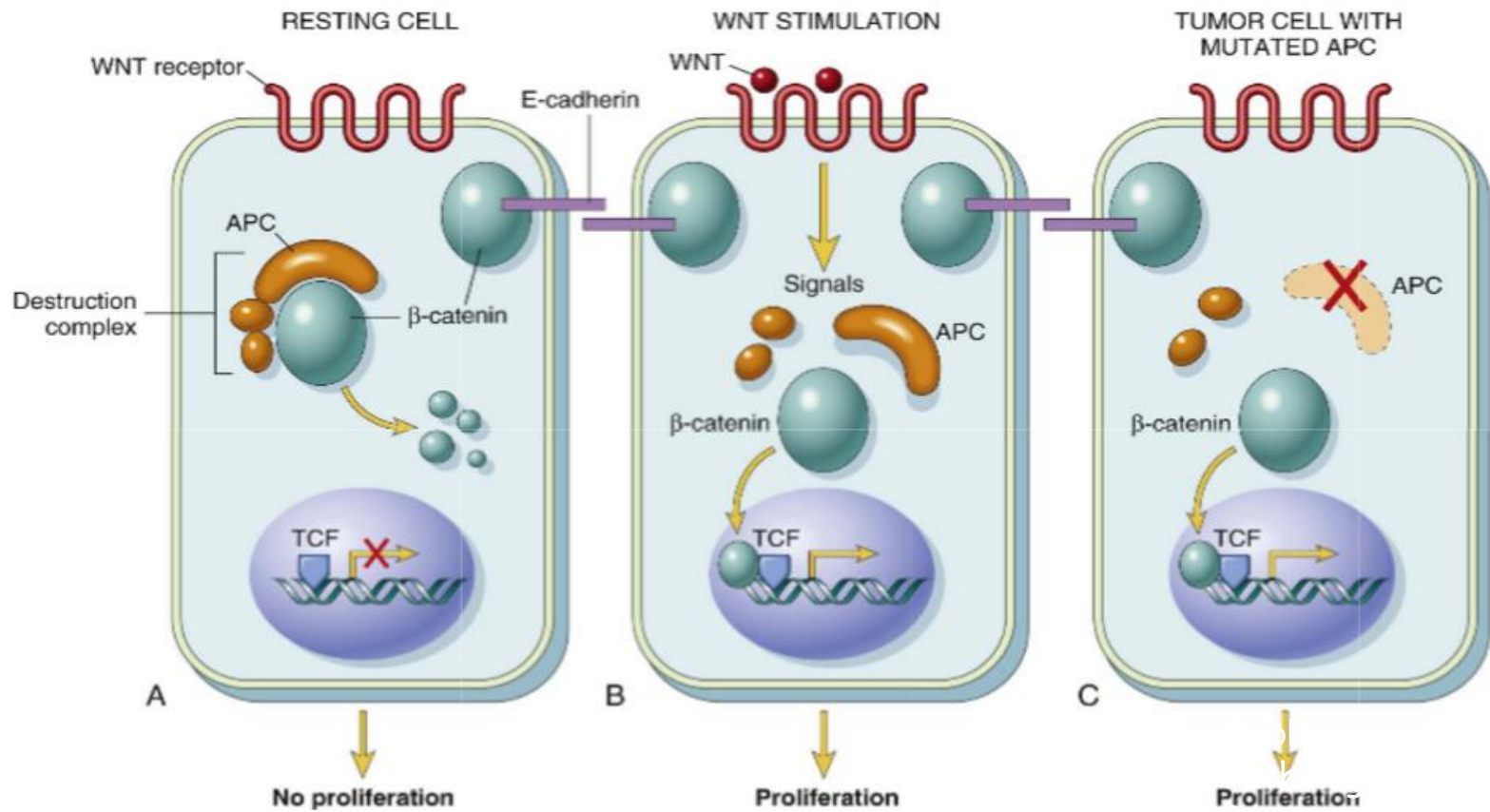


Οικογενής πολυποδίαση παχέος εντέρου

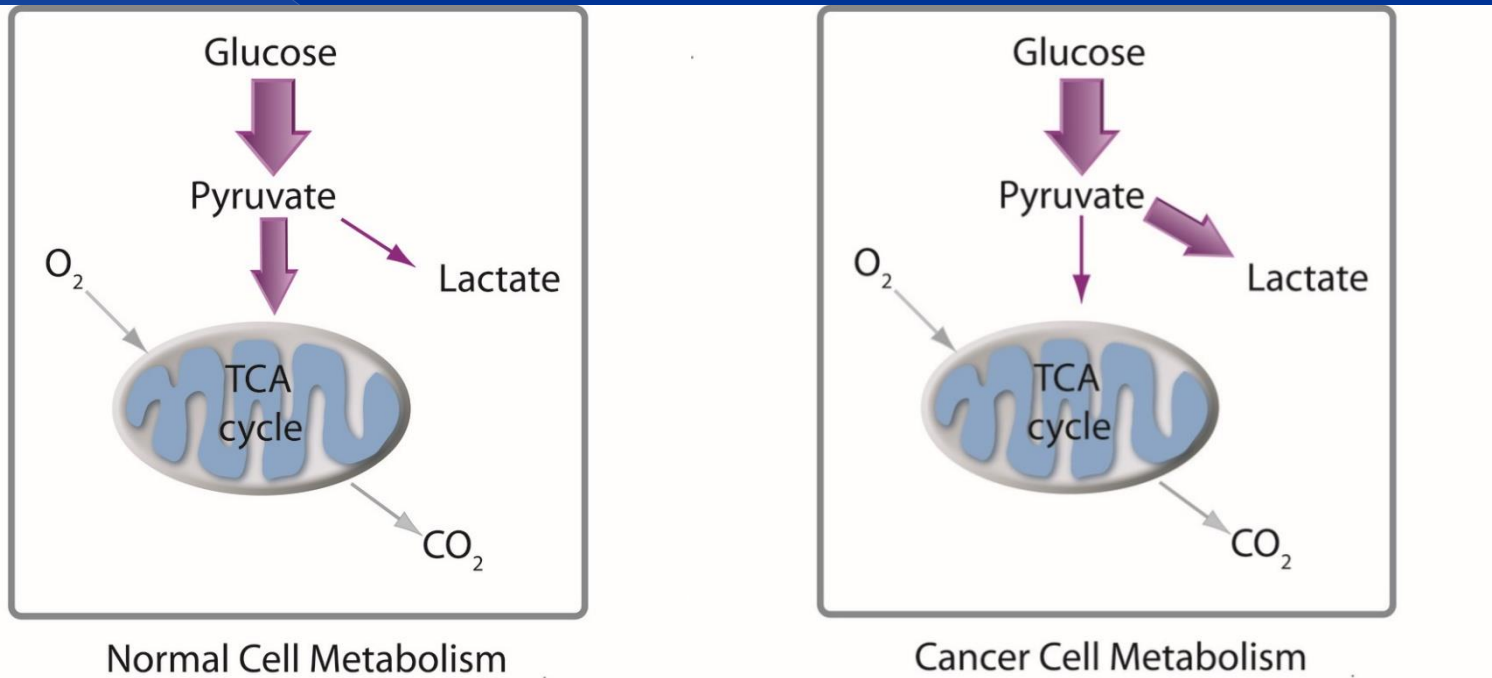
ΕΠΙΧΕΙΡΗΣΙΑΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ

Ογκοκατασταλτικά γονίδια

APC



Απορρύθμιση του κυτταρικού μεταβολισμού: Το φαινόμενο Warburg



Robbins,
Pathologic
Basis of
Disease,
9th edition

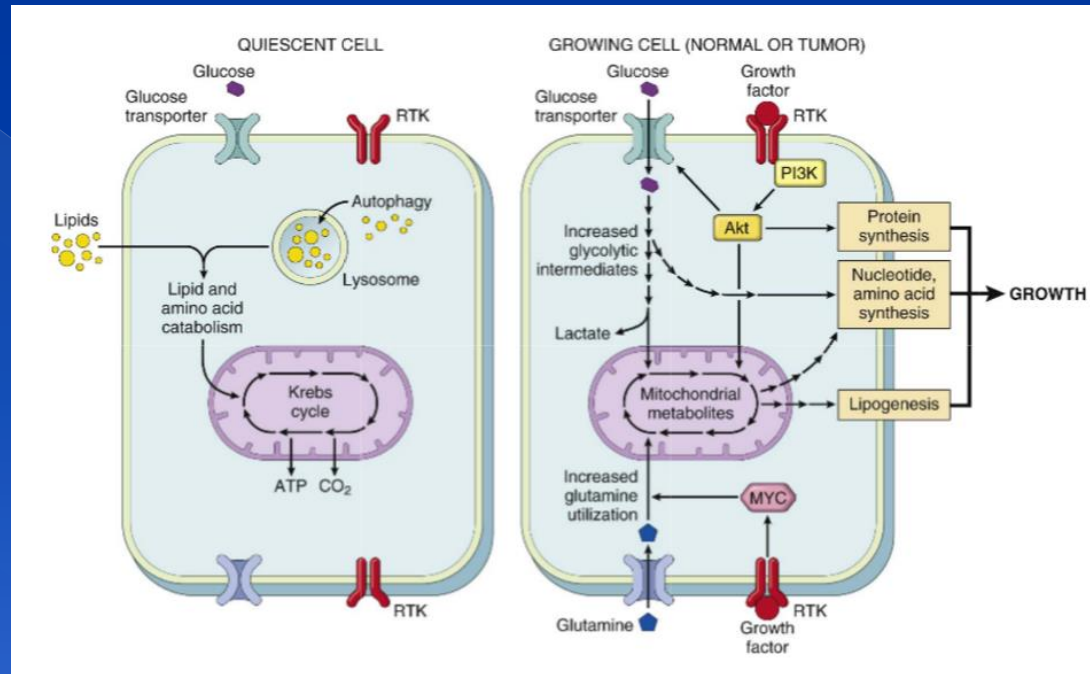
Ακόμη και αν υπάρχει άφθονο οξυγόνο, τα καρκινικά κύτταρα εμφανίζουν μια ιδιαίτερη έκφραση κυτταρικού μεταβολισμού η οποία συνίσταται σε υψηλά επίπεδα απορρόφησης γλυκόζης και αυξημένη μετατροπή σε λακτόζη (ζύμωση) μέσω της γλυκολυτικής οδού.
Αερόβια γλυκόλυση

Απορρύθμιση του κυτταρικού μεταβολισμού: Το φαινόμενο Warburg

- Η αερόβια γλυκόλυση παρέχει στα ταχέως διαιρούμενα κύτταρα διάμεσα προϊόντα του μεταβολισμού απαραίτητα για τη σύνθεση των συστατικών των κυττάρων κάτι που δε γίνεται κατά την οξειδωτική φωσφορυλίωση (δεν παράγει μονάδες C για πρωτεΐνες, λιπίδια, νουκλεϊκά οξέα)

Απορρύθμιση του κυτταρικού μεταβολισμού: Το φαινόμενο Warburg

- Ο επαναπρογραμματισμός του μεταβολισμού γίνεται μέσω σηματοδότησης από αυξητικούς παράγοντες και επιμένει λόγω δράσης ογκογονιδίων και απώλειας ογκοκατασταλτικών γονιδίων



Φαινόμενο Warburg

Winner of the

1931 Nobel Prize in Physiology

Discovered the Cause of
Cancer

Cancer grows in

Oxygen Deprived

Acidic tissue

DISEASE can not live in an **ALKALINE**
body

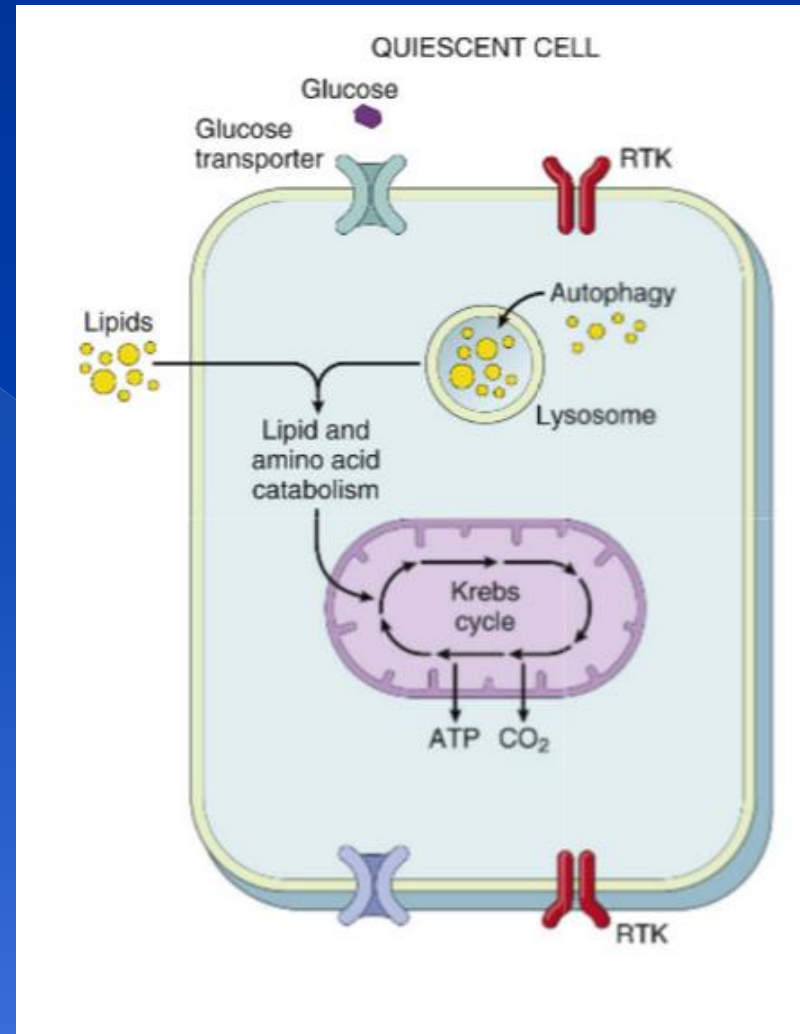


Dr. Otto Warburg

- ◉ Ορατοί οι όγκοι σε PET scan κατά το οποίο χορηγείται ένα μη μεταβολιζόμενο παράγωγο της γλυκόζης
- ◉ Και στα εμβρυϊκά ταχέως διαιρούμενα και αναπτυσσόμενα κύτταρα
- ◉ Τα ογκογονίδια διεγείρουν την πρόσληψη γλυκόζης επιδρώντας σε πρωτεΐνες μεταφοράς γλυκόζης

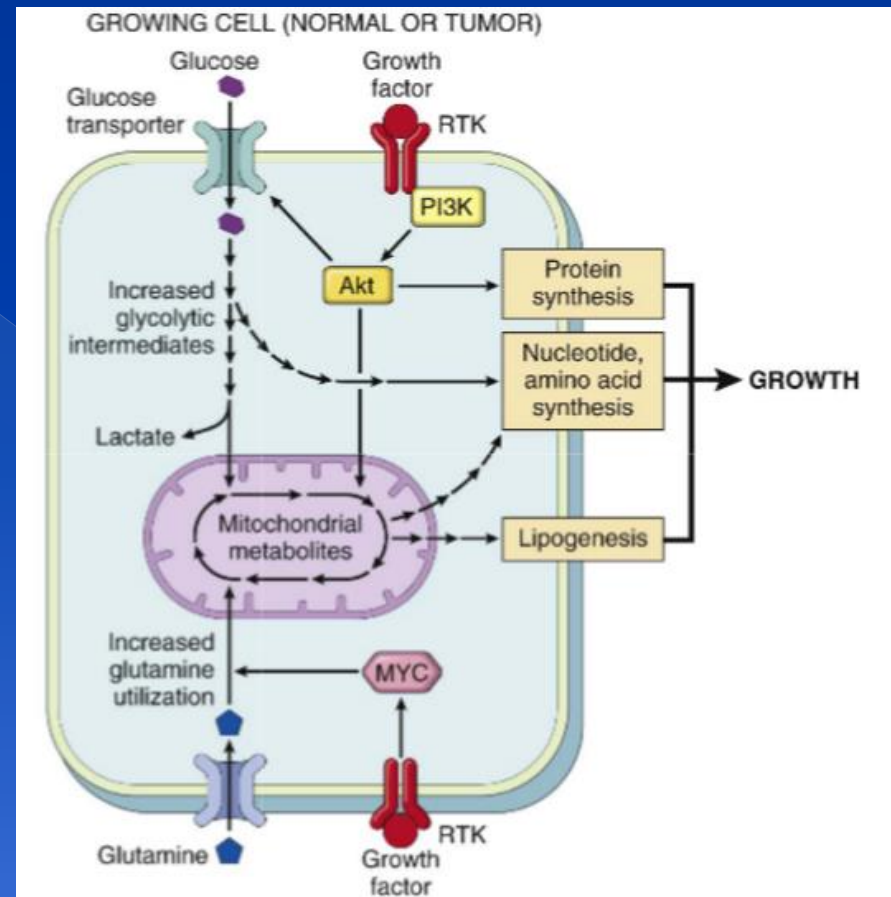
Φαινόμενο Warburg

- Φυσιολογικά κύτταρα: παραγωγή ATP από κύκλο krebs. Σε πείνα προκαλείται αυτοφαγία



Φαινόμενο Warburg

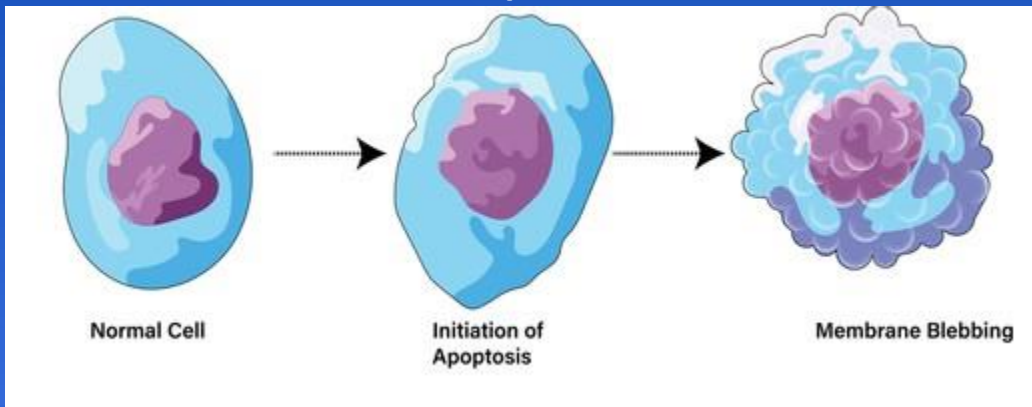
- Διέγερση από GFs: αύξηση πρόσληψης γλυκόζης και γλουταμίνης (πηγές C)
- Σε καρκινικά κύτταρα: απορρύθμιση μεταβολικών οδών από ογκογονίδια



4 Αποφυγή απόπτωσης

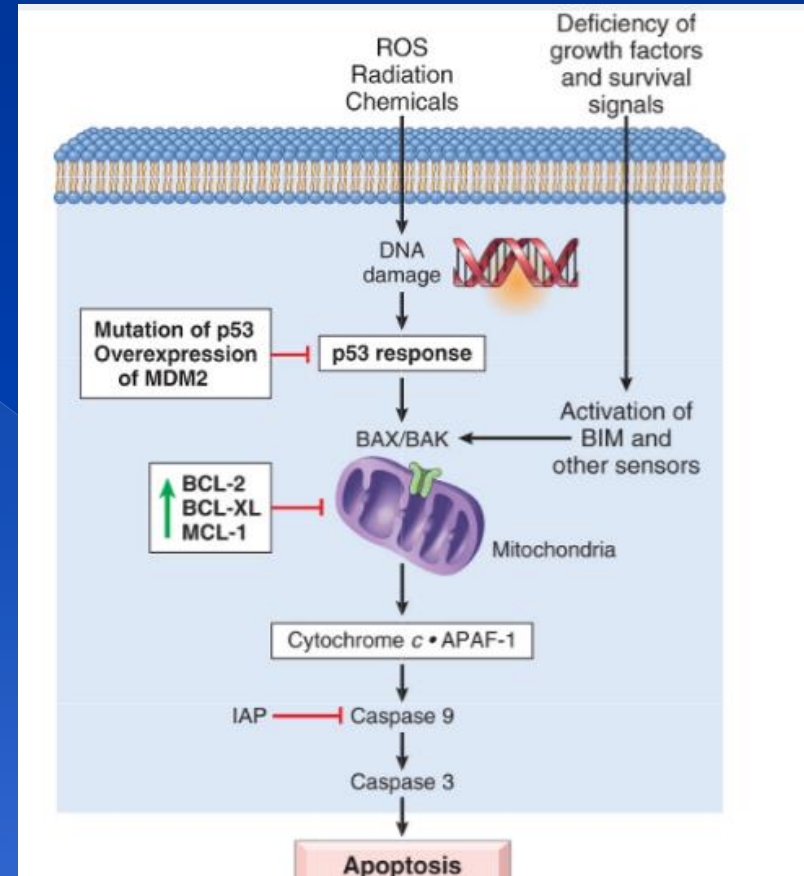
- Απόπτωση ή κυτταρικός θάνατος, ονομάζεται η μεθοδική διάλυση των κυττάρων σε επιμέρους συστατικά, τα οποία στην συνέχεια προσλαμβάνονται και καταστρέφονται από γειτονικά κύτταρα.

Τα κύτταρα του όγκου περιέχουν μεταλλάξεις στα γονίδια που ρυθμίζουν την απόπτωση, καθιστώντας τα κύτταρα ανθεκτικά στον κυτταρικό θάνατο



4 Αποφυγή απόπτωσης

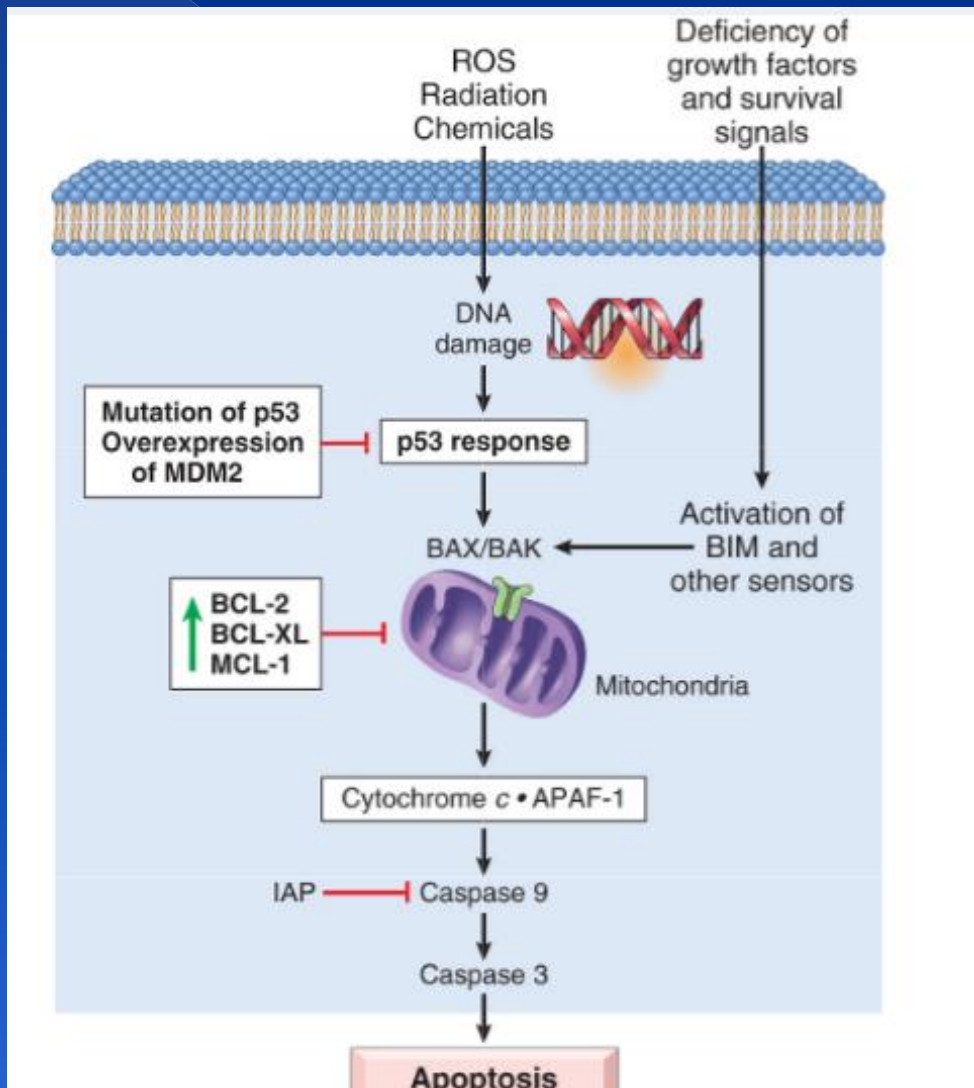
- Φυσιολογικά δύο είναι οι κύριες οδοί απόπτωσης:
- Η εξωγενής που πυροδοτείται από τους υποδοχείς θανάτου FAS, FASL
- Ενδογενής (μιτοχονδριακή) που ξεκινά λόγω διάφορων διαταραχών όπως απώλεια GF και βλάβης του DNA



Γονίδια ρυθμιστικά απόπτωσης

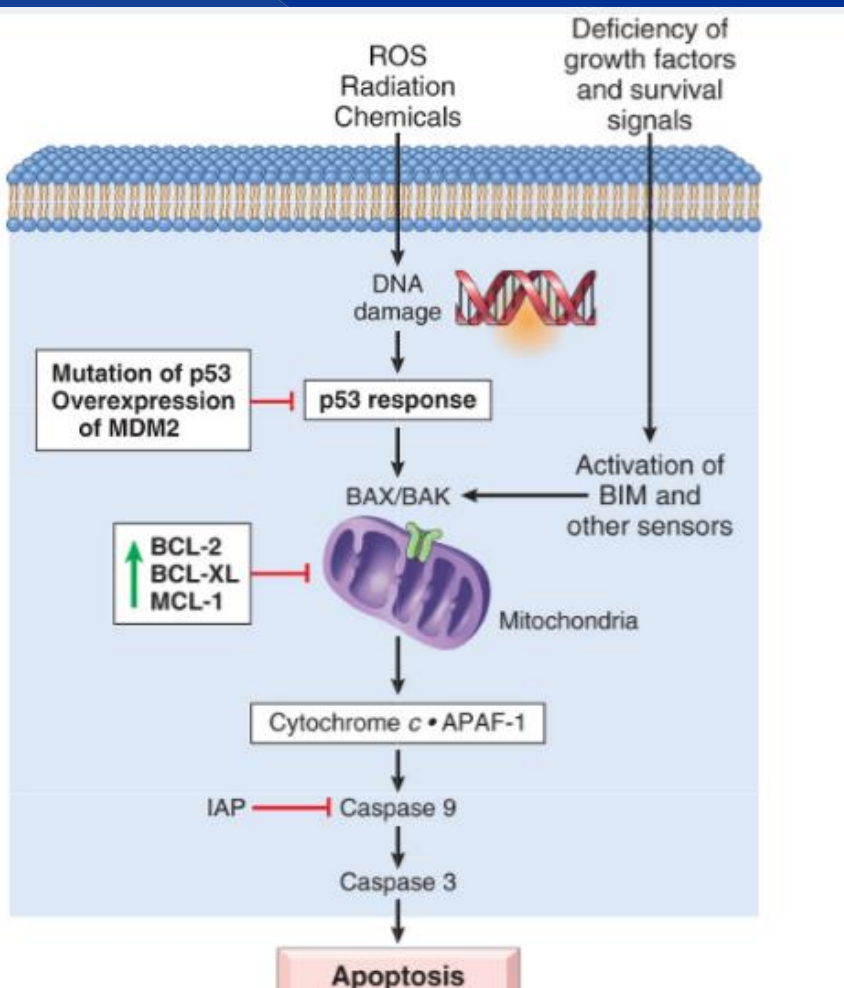
- Ευοδωτικές της απόπτωσης πρωτεΐνες :BAX, BAK
- Αντιαποπτωτικές: Bcl-2, BCL-X
- BH-3 mono πρωτεΐνες (BUD, PUMA) ρυθμίζουν την ισορροπία ευοδωτικών/αντιαποπτωτικών πρωτεϊνών. Προάγουν την απόπτωση εξουδετερώνοντας την δράση των αντιαποπτωτικών πρωτεϊνών
- Λόγω της ευοδωτικής αποπτωτικής δράσης της BH-3 mono καταβάλλονται προσπάθειες ανάπτυξης αντινεοπλασματικών φαρμάκων που δρούν όπως οι BH-3mono

Αποφυγή απόπτωσης



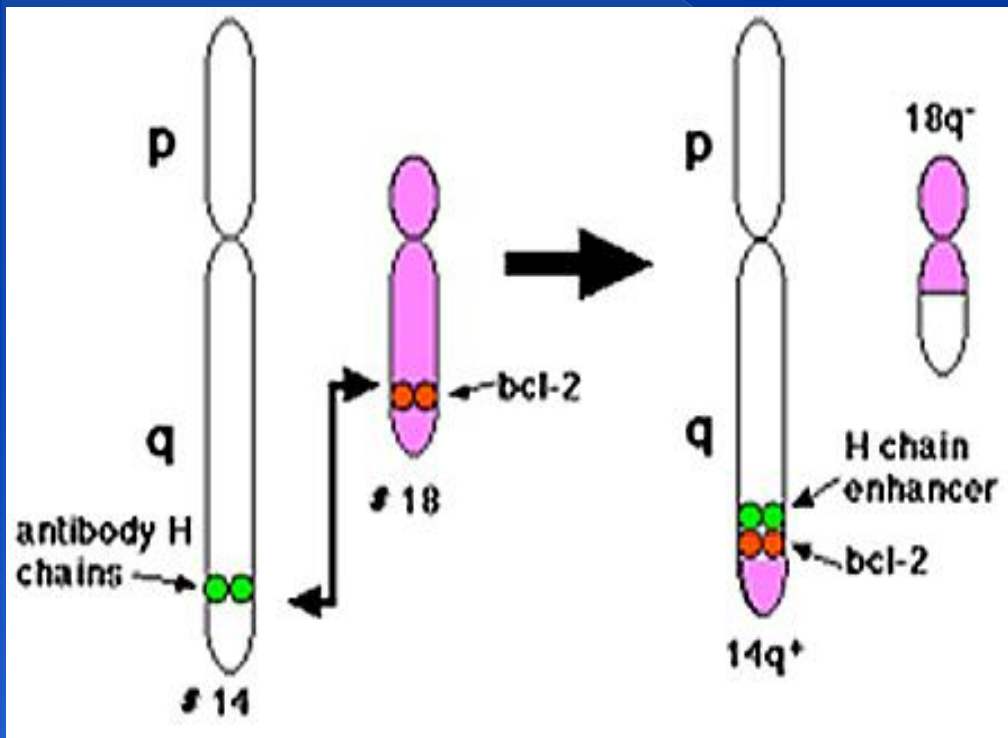
- Οι κύριοι μηχανισμοί που χρησιμοποιούνται από τα καρκινικά κύτταρα για την αποφυγή του κυτταρικού θανάτου:
- (1) Απώλεια p53, είτε μέσω μετάλλαξης είτε μέσω ανταγωνισμού από το MDM2.

Αποφυγή απόπτωσης μηχανισμοί



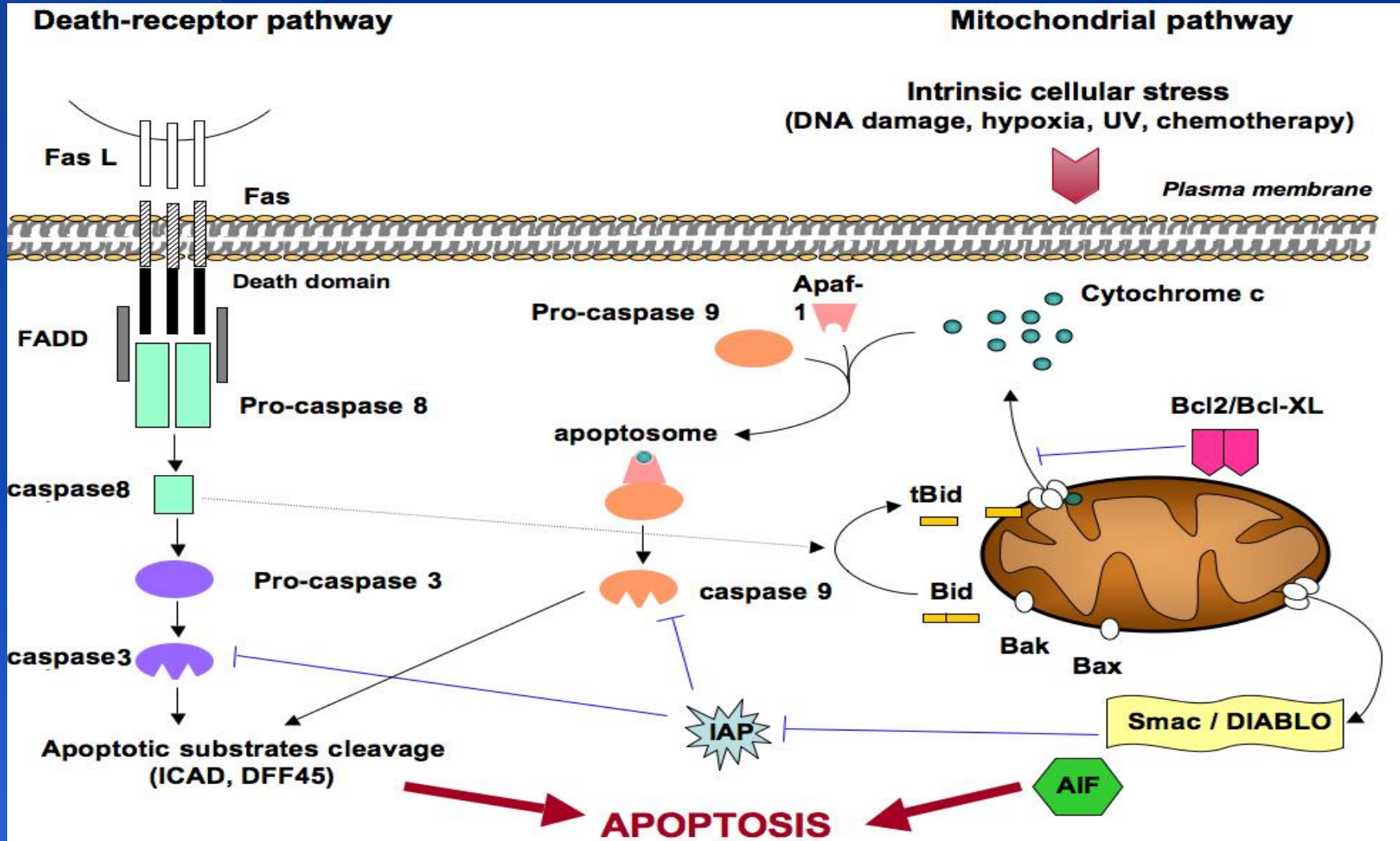
- 2) Μειωμένη έξοδος του κυτοχρώματος c από τη μεμβράνη των μιτοχονδρίων ως αποτέλεσμα της υπερέκφρασης αντι-αποπτωτικών παραγόντων της οικογένειας BCL2 όπως τα BCL2, BCL-XL και MCL-1. IAP,
- Προστασία από την απόπτωση

Αποφυγή απόπτωσης



- Υπερέκφραση του αναστολέα της απόπτωσης Bcl-2 συμβαίνει στα Β-λεμφοζιδιακά λεμφώματα (85%) λόγω μιας χαρακτηριστικής μετατόπισης του γονιδίου BCL2 από το 18q21 στο 14q32 όπου βρίσκονται και τα γονίδια της βαριάς αλυσίδας της Ig ανοσοσφαιρίνης.
- Η υπερέκφραση του Bcl-2 προστατεύει τα λεμφοκύτταρα από την απόπτωση και τους επιτρέπει να επιβιώνουν για μεγάλες περιόδους

Γονίδια ρυθμιστικά απόπτωσης



5 Ανεξάντλητο δυναμικό πολλαπλασιασμού

Όλοι οι καρκίνοι περιέχουν ποσοστό αθάνατων κυττάρων με ανεξάντλητο δυναμικό πολ/μού

(1) Διαφυγή της κυτταρικής γήρανσης:

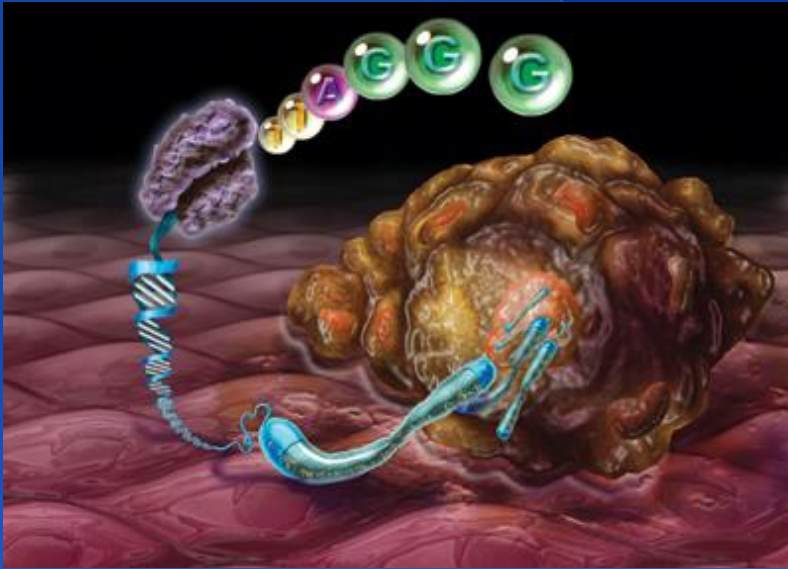
P16 και P53 μέσω υποφωσφορυλίωσης του RB

(2) Διαφυγή από τη μιτωτική καταστροφή

Σμίκρυνση του μήκους του τελομεριδίου

(3) Ικανότητα αυτοανανέωσης.

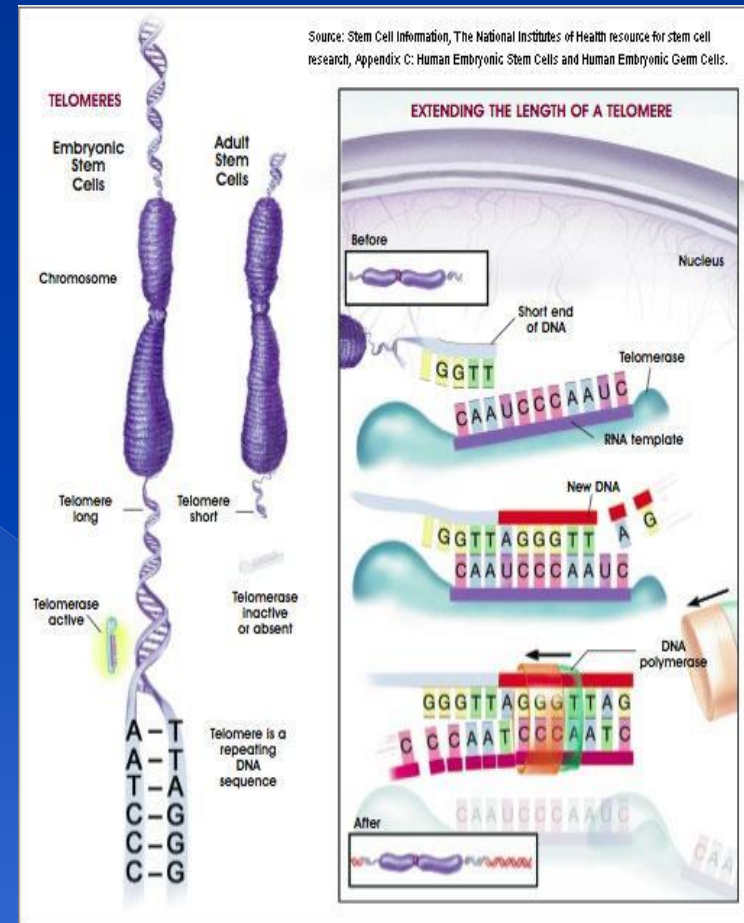
Ανεξάντλητο δυναμικό πολλαπλασιασμού



- Η διατήρηση του μήκους του τελομεριδίου γίνεται από το ένζυμο τελομεράση
- Η τελομεράση παρούσα στα αρχέγονα κύτταρα
- Απουσιάζει ή βρίσκεται σε ελάχιστα ποσά στα σωματικά κύτταρα

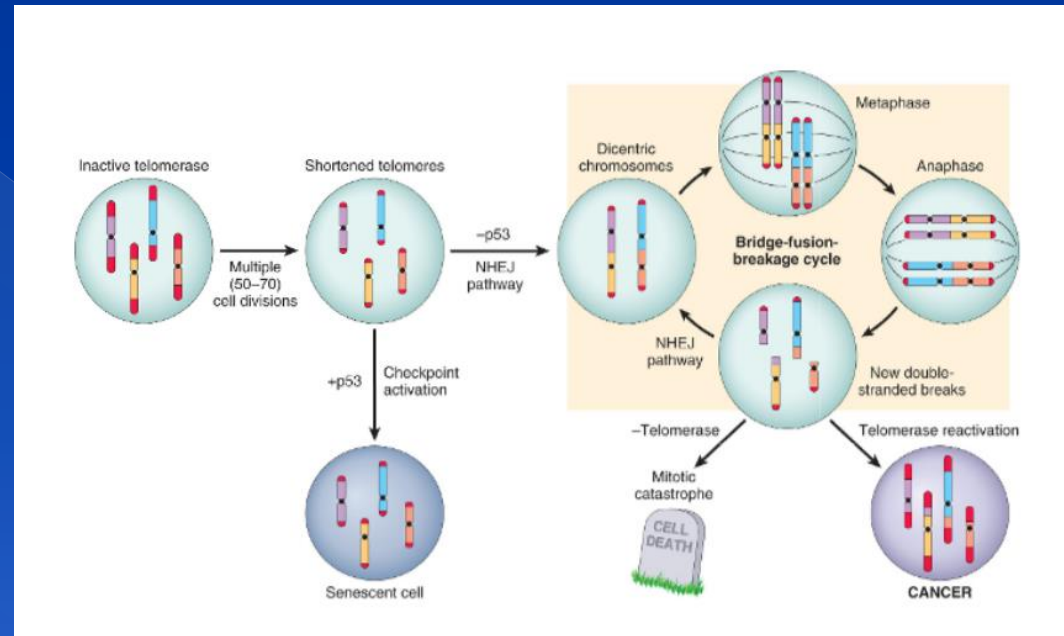
Ανεξάντλητο δυναμικό πολ/μού

- Φυσιολογικά 60-70 αναδιπλασιασμοί σε κάθε κύτταρο
- Γήρανση λόγω βράχυνσης των τελομεριδίων
- Σε καρκινικά κύτταρα: ενεργοποίηση του ενζύμου τελομεράση το οποίο διατηρεί φυσιολογικό το μήκος του τελομεριδίου προσθέτοντας αλληλουχίες DNA (TTAGGG) οδηγώντας τα στην αθανασία



Ανεξάντλητο δυναμικό πολ/μού

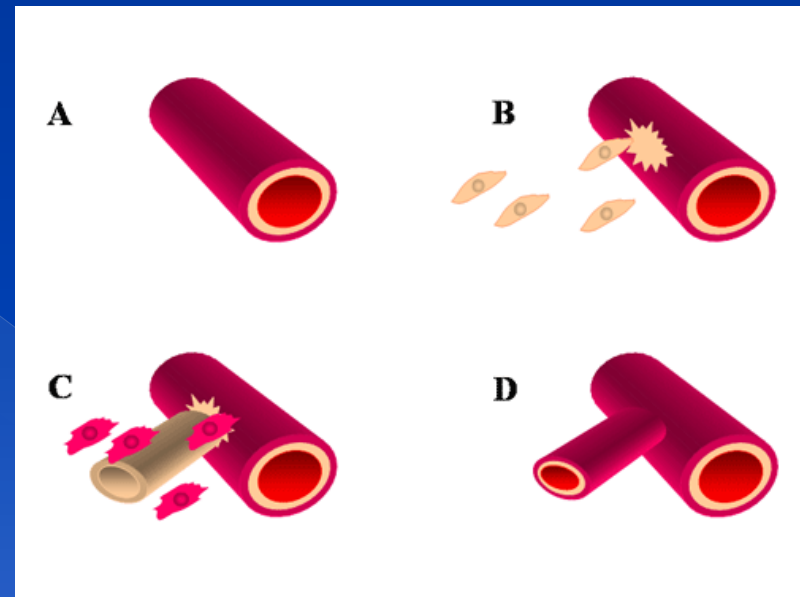
- ▣ Η διατήρηση του τελομεριδίου παρατηρείται σε όλους τους τύπους των καρκίνων (σε 85-95% αυτό συμβαίνει λόγω έκφρασης του ενζύμου τελομεράση)
- ▣ Αποτροπή μιτωτικής καταστροφής- αθανασία



Escape of cells from replicative senescence and mitotic catastrophe caused by telomere shortening.

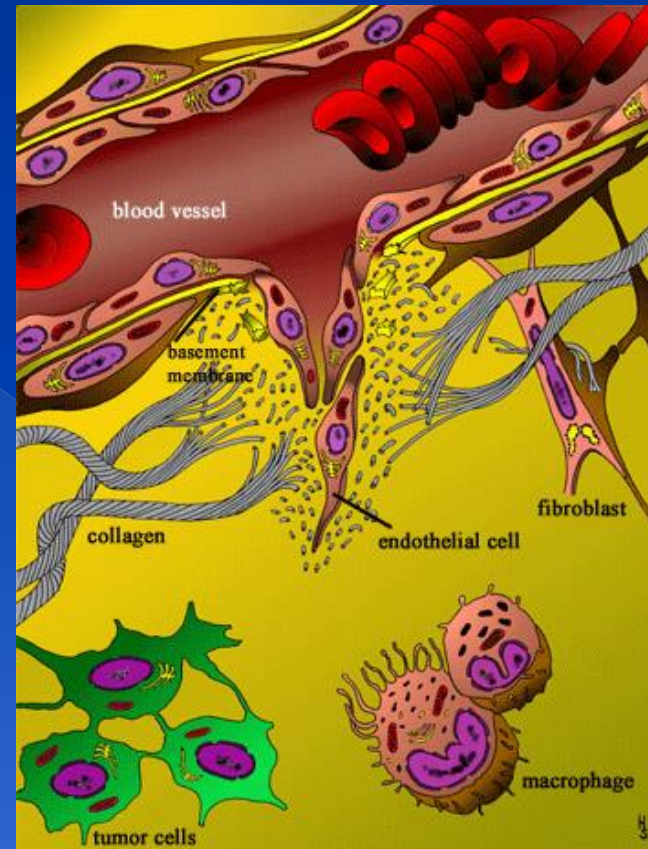
Συντηρούμενη Αγγειογένεση του όγκου

- Απαραίτητη σε όγκους > 1mm για την εξασφάλιση θρεπτικών συστατικών και οξυγόνου
- Ανάπτυξη κατά μήκος υπαρχόντων αγγείων
- Η διαδικασία ρυθμίζεται από αγγειο- και αντι-αγγειογενετικούς παράγοντες
- Το αγγειογενετικό έναυσμα (αγγειογενετικός διακόπτης), αποτελεί η κατάσταση υποξίας του όγκου η οποία ενεργοποιεί τον παράγοντα HIF- α (Hypoxia induced factor) που
 - α) επάγει την έκφραση των αγγειογενετικών παραγόντων (VEGF)
 - β) προκαλεί ελάττωση αναστολέων αγγειογένεσης (θρομβοσπονδίνη, αγγειοστατίνη)



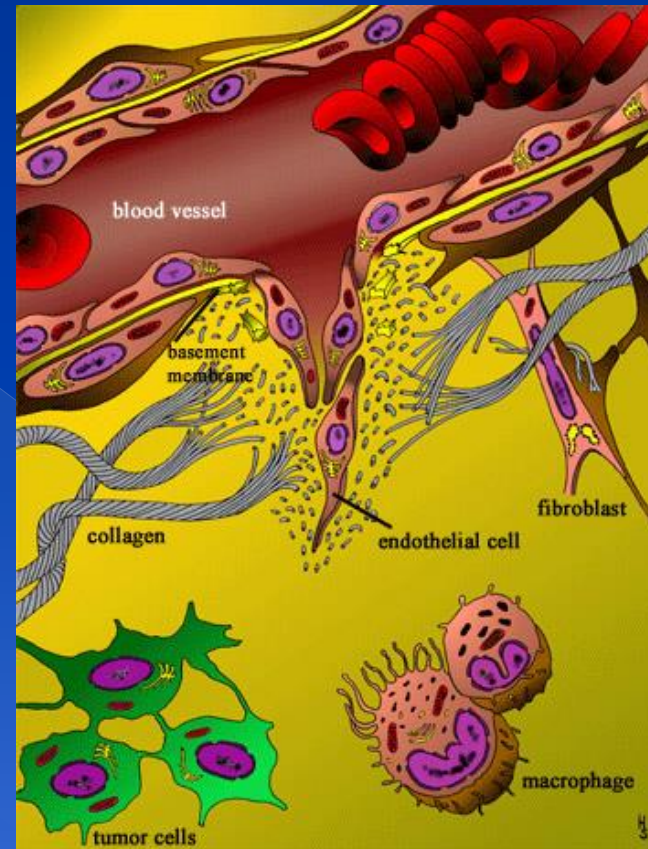
Αγγειογένεση του όγκου

- Έκκριση αγγειογενετικών παραγόντων (VEGF) από κύτταρα όγκου (ενδογενείς), φλεγμονώδη κύτταρα στρώματος και στοιχείων διάσπασης ECM (πρωτεάσες) καθώς και από ενδοθηλιακά κύτταρα (IGF, PDGF, GM-CSF)
- Συμβολή αιμοποιητικών κυττάρων μυελού οστών (VEGF, bFGF)



Αγγειογένεση του όγκου

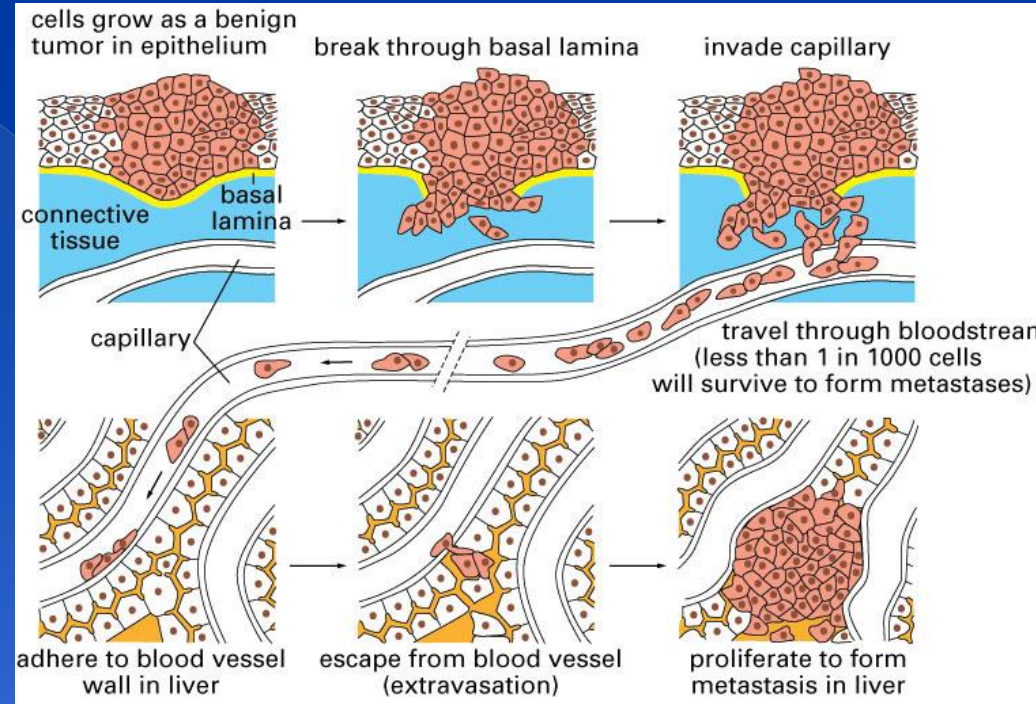
- Διπλό όφελος: αιμάτωση και έκκριση από ενδοθηλιακά κύτταρα (IGF, PDGF, GM-CSF) GFs επαγωγή μετάστασης
- P53 αναστέλλει την αγγειογένεση
- RAS, MYC, MAPK αυξάνουν την έκφραση του VEGF
- Αναστολείς VEGF επικουρική θεραπεία

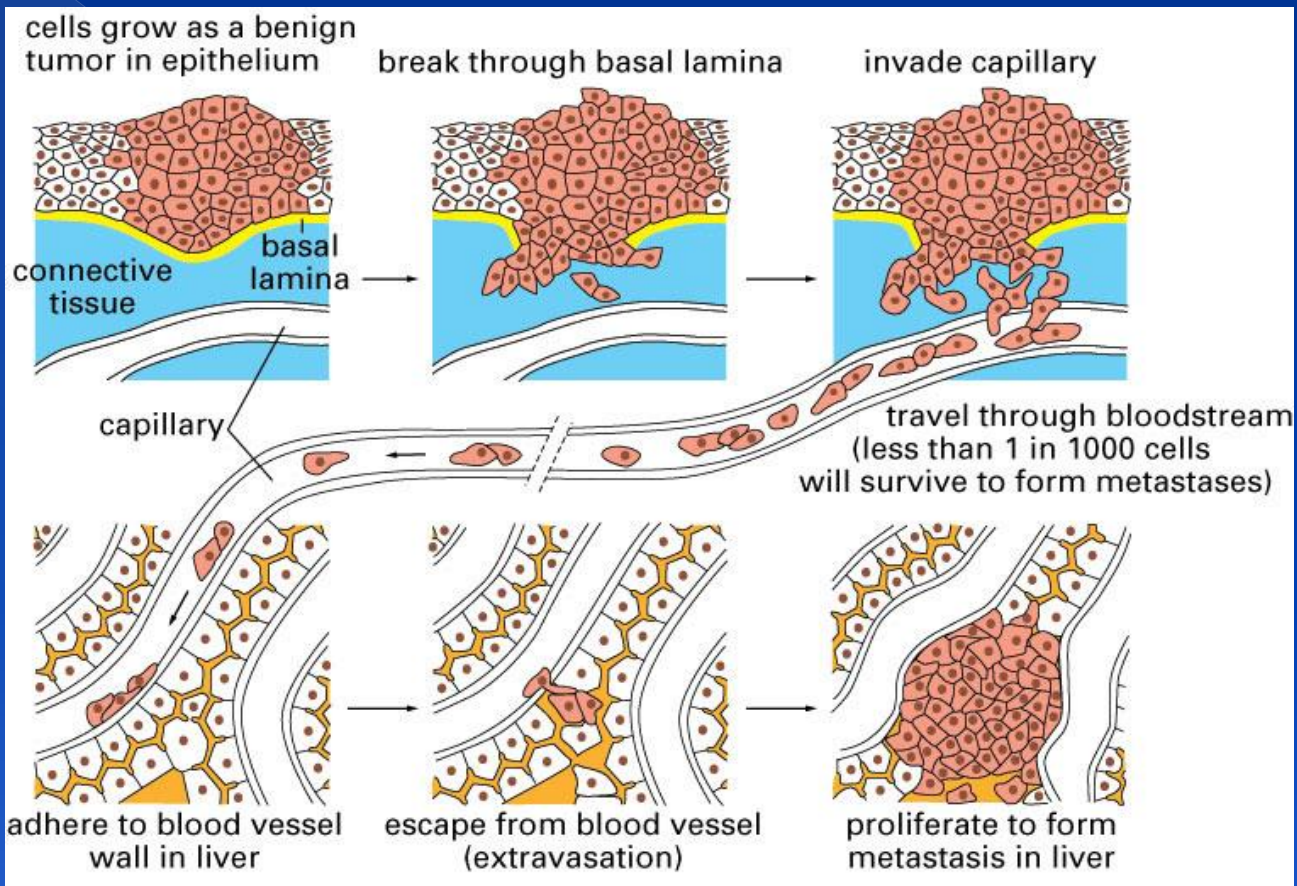


Μετάσταση (1)

- Κύρια αίτια νοσηρότητας και θνητότητας
- Πολύπλοκες αλληλεπιδράσεις- Πολυσταδιακή διαδικασία
- Πρώτο στάδιο: διήθηση εξωκυττάριας ουσίας
- Δεύτερο στάδιο: αγγειακή διασπορά και εγκατάσταση των κυττάρων του όγκου

○ <http://www.drionelahubbard.com/circulating-tumor-cells.html>



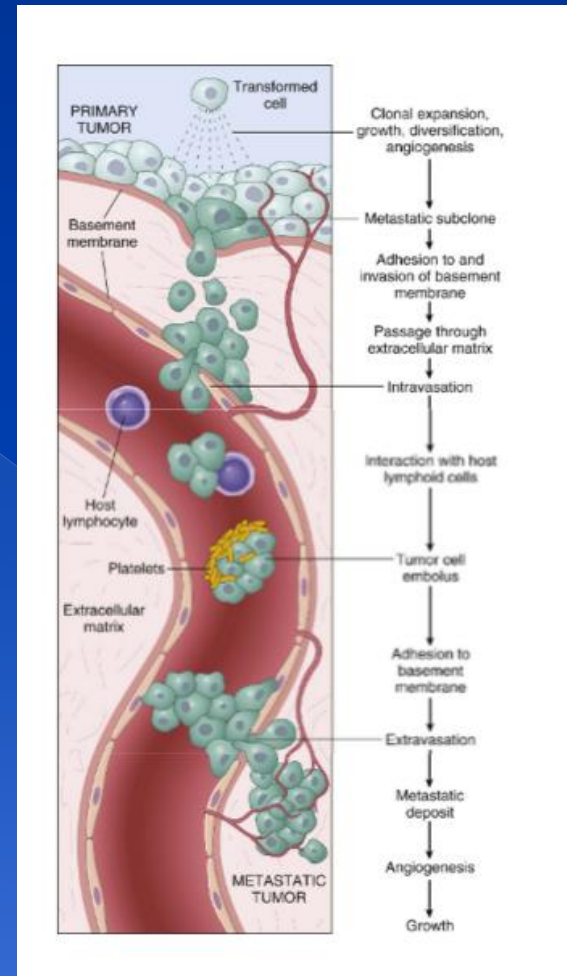


<http://www.drionelahubbard.com/circulating-tumor-cells.html>

Διήθηση και μετάσταση

A) Στάδια διήθησης της εξωκυττάριας ουσίας

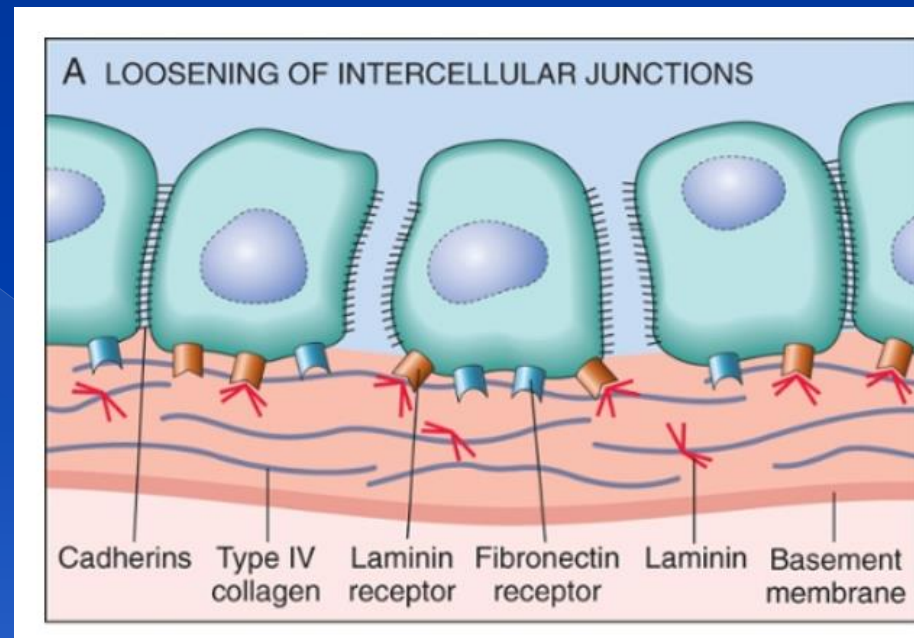
- Δύο τύποι ECM: Βασικές μεμβράνες και διάμεσος συνδετικός ιστός
- 1 Απώλεια της συνοχής (χαλάρωση των μεσοκυττάρων ενώσεων) των νεοπλασματικών κυττάρων
- 2. Διάσπαση της ΒΜ και ECM
- 3. Προσκόλληση των νεοπλασματικών κυττάρων σε στοιχεία της ECM
- 4. Μετανάστευση των καρκινικών κυττάρων



Διήθηση και μετάσταση

1 Απώλεια της συνοχής των νεοπλασματικών κυττάρων

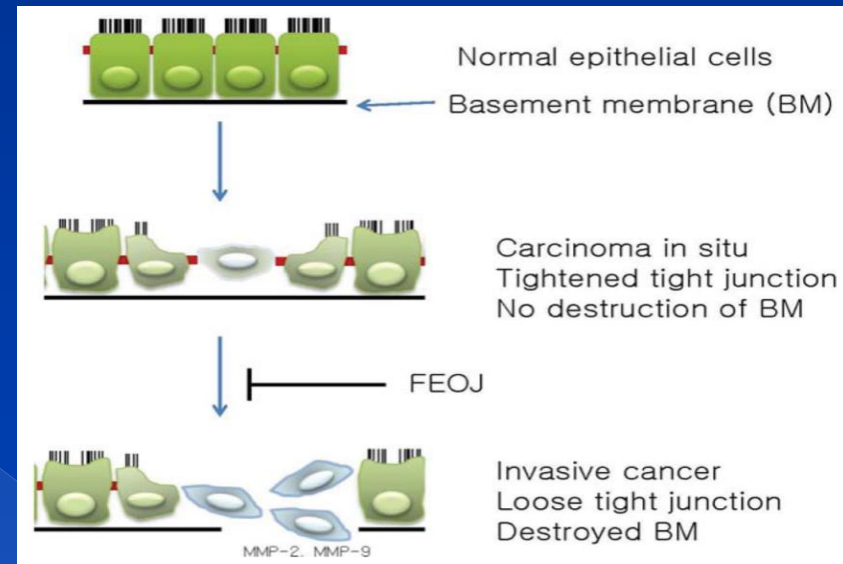
- Ε-καντχερίνες: δρουν ως διακυτταρικές κόλλες, συνδέονται με τη β-κατενίνη
- Τα γειτονικά μόρια Ε-καντερίνης διατηρούν τα κύτταρα μαζί
- Η Ε-καντχερίνη μπορεί να μεταδώσει σήματα κατά της ανάπτυξης με δέσμευση β-κατενίνης.
- Απώλεια λειτουργίας Ε-καντερίνης : με μεταλλακτική αδρανοποίηση των γονιδίων Ε-καντερίνης, ενεργοποίηση γονιδίων β-κατενίνης ή ακατάλληλη έκφραση των παραγόντων μεταγραφής SNAIL και TWIST (καταστέλλουν την έκφραση της Ε-καντερίνης)



Διήθηση και μετάσταση

2 Διάσπαση της ΒΜ και ECM

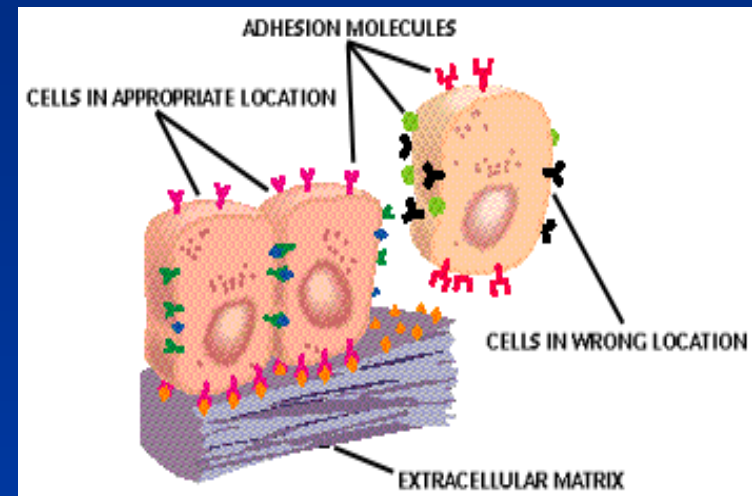
- Έκκριση πρωτεολυτικών ένζυμων (πρωτεάσες) (καρκινικά αλλά και στρωματικά κύτταρα)
- Τύποι πρωτεασών: μεταλλοπρωτεϊνάσες (MMPs), καθεψίνη D (αποδομεί ινονεκτίνη, λαμινίνη και πρωτεογλυκάνες) και ενεργοποιητής πλασμινογόνου ουροκινάσης
- MMPs: ρυθμίζουν τη διήθηση του όγκου (τόσο με την αναδιαμόρφωση αδιάλυτων συστατικών τους αλλά και με απελευθέρωση αυξητικών παραγόντων)



Int. J. Mol. Sci. 2013, 14(9), 18407-18420

Διήθηση και μετάσταση

3 Αλλαγές στην Προσκόλληση των νεοπλασματικών κυττάρων σε στοιχεία της ECM



- Αλλαγές στη σύνδεση των καρκινικών κυττάρων με τις πρωτεΐνες της ECM.
- φυσιολογικά επιθηλιακά κύτταρα : ιντεγκρίνες, σύνδεση με λαμινίνη και κολλαγόνο, πολωμένα.
- Η απώλεια προσκόλλησης οδηγεί σε απόπτωση, ανοίκis -όχι στα καρκινικά
- Επιπλέον, η ECM τροποποιείται με τρόπους που προάγουν τη διήθηση και τη μετάσταση. Για παράδειγμα, η διάσπαση των πρωτεϊνών βασικής μεμβράνης, του κολλαγόνου IV και της λαμινίνης από MMP-2 ή MMP-9 δημιουργεί νέες θέσεις που συνδέονται με υποδοχείς σε κύτταρα όγκου και διεγείρουν τη μετανάστευση.
- Τα προϊόντα διάσπασης του κολλαγόνου και των πρωτεογλυκανών έχουν χημειοτακτικές, αγγειογόνες και υπερπλαστικές ιδιότητες

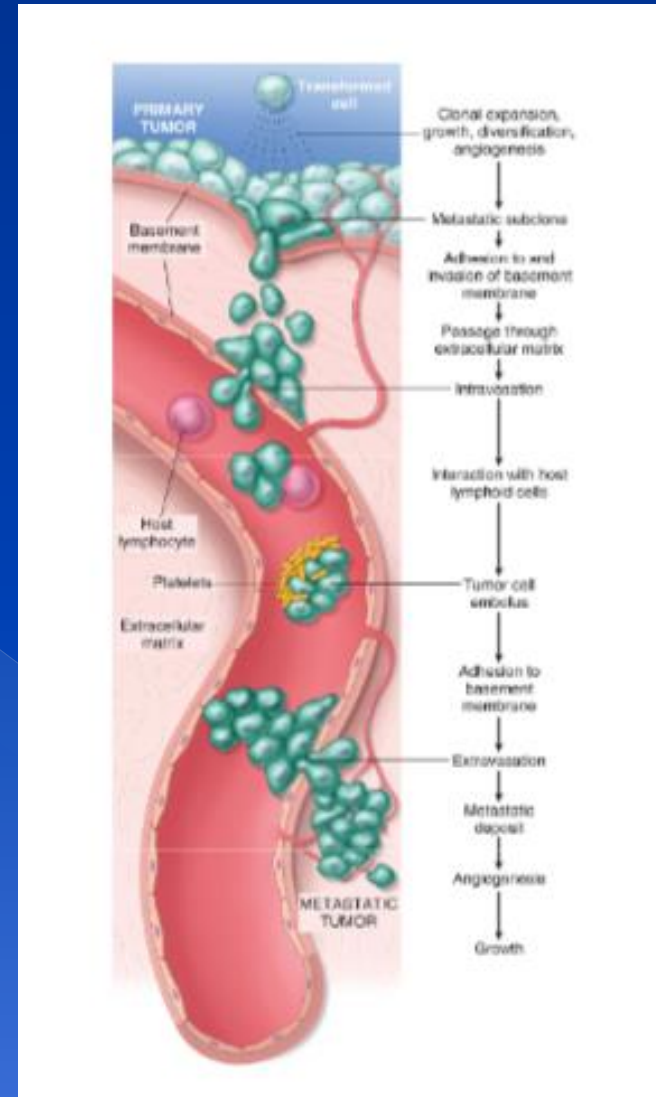
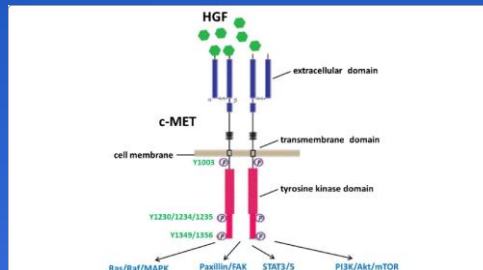
Ρόλος MMPs παραδείγματα

- Η MMP-9 είναι μια ζελατινάση που διασπά το κολλαγόνο τύπου IV της βασικής μεμβράνης και διεγείρει την απελευθέρωση του VEGF.
- Οι καλοήθεις όγκοι του μαστού, του παχέος εντέρου και του στομάχου παρουσιάζουν μικρή δραστηριότητα κολλαγενάσης τύπου IV, ενώ οι κακοήθεις αντίστοιχοι όγκοι υπερεκφράζουν αυτό το ένζυμο..

Διήθηση και μετάσταση

Μετανάστευση των νεοπλασματικών κυττάρων

- Η μετανάστευση διαμεσολαβείται από κυτταροκίνες που προέρχονται από τα καρκινικά κύτταρα, από προϊόντα αποδόμησης της ECM (κολλαγόνο, λαμινίνη) και από αυξητικούς παράγοντες (οι οποίοι δρουν στην ακτίνη του κυτταροσκελετού)
- Αυτοκρινείς και παρακρινείς παράγοντες κινητικότητας:
- hepatocyte growth factor/scatter factor (HGF/SCF) - ενώνεται με τον υποδοχέα MET πάνω στα καρκινικά κύτταρα



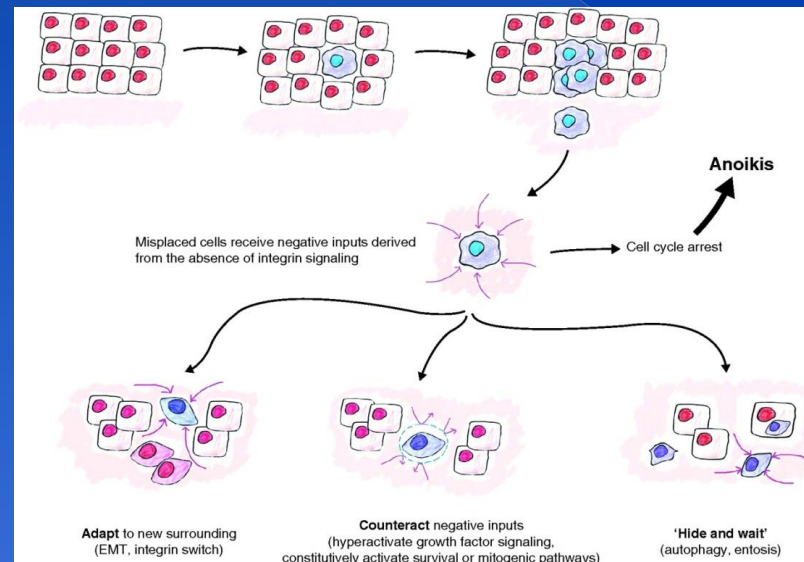
Μετάσταση (2)

- ⦿ Θέμα πιθανοτήτων ή σύμφυτες διαφορές στο μεταστατικό δυναμικό κάθε όγκου?
- ⦿ Δεύτερο στάδιο: είσοδος σε λεμφικό ή αγγειακό δίκτυο

Διήθηση και μετάσταση

β Αγγειακή διασπορά και εγκατάσταση των καρκινικών κυττάρων

- Όταν αποκολληθούν πεθαίνουν λόγω ανοικίας και ανοσίας
- Παρουσία μεμονωμένων καρκινικών κυττάρων στην κυκλοφορία
- Σχηματισμός καρκινικών εμβόλων στην κυκλοφορία (καρκινικά κύτταρα, λευκοκύτταρα, αιμοπετάλια και παράγοντες πήξης)
- Προσκόλληση στο ενδοθήλιο μέσω υποδοχέων (ιντεγκρίνες, υποδοχείς λαμινίνης, CD44-συμπαγείς όγκοι)



Διήθηση και μετάσταση

Αγγειακή διασπορά και εγκατάσταση των καρκινικών κυττάρων

- ⊙ Περιορισμός μεταστατικού δυναμικού από:
- ⊙ Σύστημα ανοσίας
- ⊙ Δυσκολίες προσκόλλησης σε αγγεία και διήθηση φυσιολογικών ιστών
- ⊙ Μη ευδοκίμηση (απουσία υποστρώματος, ανοσία)
- ⊙ Ηρεμία του όγκου
 - ⊙ (μελάνωμα, μαστός, προστάτης)

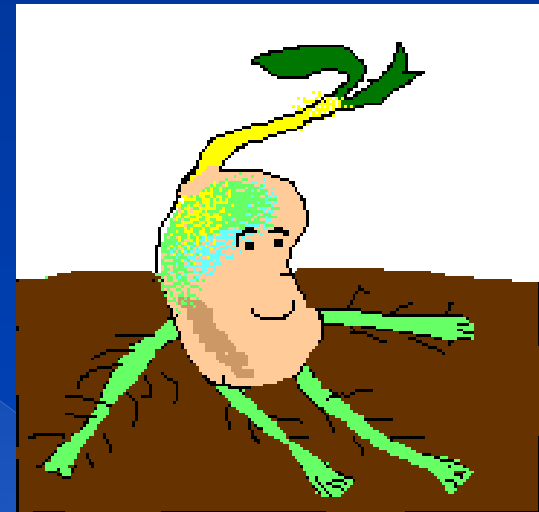
Μετάσταση (3): Εγκατάσταση δευτερογενούς εστίας

- Η ανατομική περιοχή που θα εγκατασταθούν τα έμβολα των νεοπλασματικών κυττάρων εξαρτάται από:
- Την αγγειακή και λεμφαγγειακή παροχέτευση της πρωτοπαθούς εστίας
- Το είδος των προσκολλητικών μορίων που διαθέτουν τα καρκινικά κύτταρα για τα ενδοθηλιακά κύτταρα του οργάνου στόχου
- Την έκλυση χημειοτακτικών μορίων από τα όργανα στόχους και την παρουσία εξειδικευμένων αντίστοιχων υποδοχέων χημοκινών στα καρκινικά κύτταρα



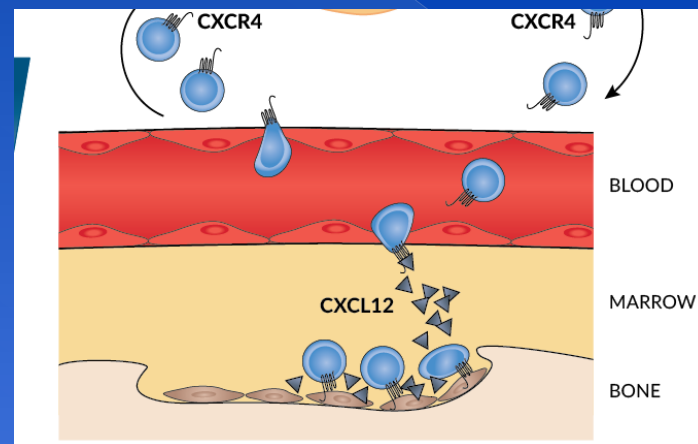
Μετάσταση (3): Εγκατάσταση δευτερογενούς εστίας

- Η εγκατάσταση των κυτταρων εξαρτάται και απο το μικροπεριβάλλον του οργάνου.
- Η επιβίωση και ο πολλαπλασιασμός των καρκινικών κυττάρων στη θέση μετάστασης εξαρτάται από την συμβατότητα-εναρμόνιση των καρκινικών κυττάρων και την ανεκτικότητα του οργάνου **ΣΤΟΧΟΥ**. Seed and soil hypothesis (Paget 1889)



Seed and soil

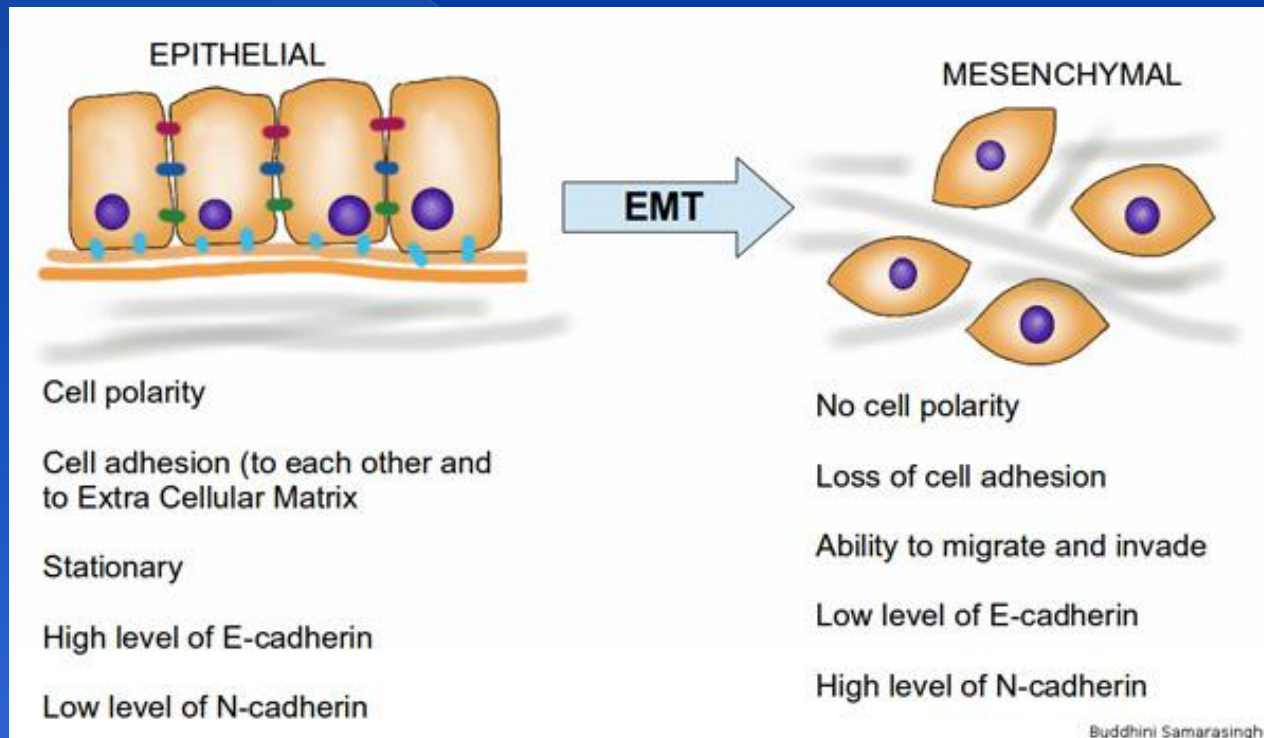
- Παράδειγμα: τα καρκινικά κύτταρα του μαστού εκφράζουν υψηλά επίπεδα γονιδίων *CXCR4* και *CCR7* που κωδικοποιούν υποδοχείς για τις χημειοκίνες 21 και 12, οι οποίες εκφράζονται σε υψηλά επίπεδα μόνο στα όργανα στα οποία ο καρκίνος μαστού δίνει μετάσταση



6 Διήθηση και μετάσταση

Υπάρχουν σαφή «μεταστατικά ογκογονίδια» ή «κατασταλτικά της μετάστασης» γονίδια?

- Σπάνια
- Γονίδια επιθηλιο-μεσεγχυματικής μετατροπής (SNAIL και TWIST)
- Απώλεια της E-cadherin (EMT καρκίνος μαστού)



Αστάθεια του γονιδιώματος (Καταλύτης της κακοήθειας)

- Πως προκύπτουν οι μεταλλάξεις (στις προαναφερόμενες ομάδες γονιδίων?)
- Είμαστε όλοι εκτεθειμένοι σε περιβάλλον πλούσιο σε καρκινογόνα

Η προδιάθεση για ν' αναπτυχθεί μια μετάλλαξη είναι αποτέλεσμα μικρών είτε πιο σοβαρών διαταραχών στην επιδιόρθωση του DNA (mismatch repair, NER, recombination repair)

Αστάθεια του γονιδιώματος

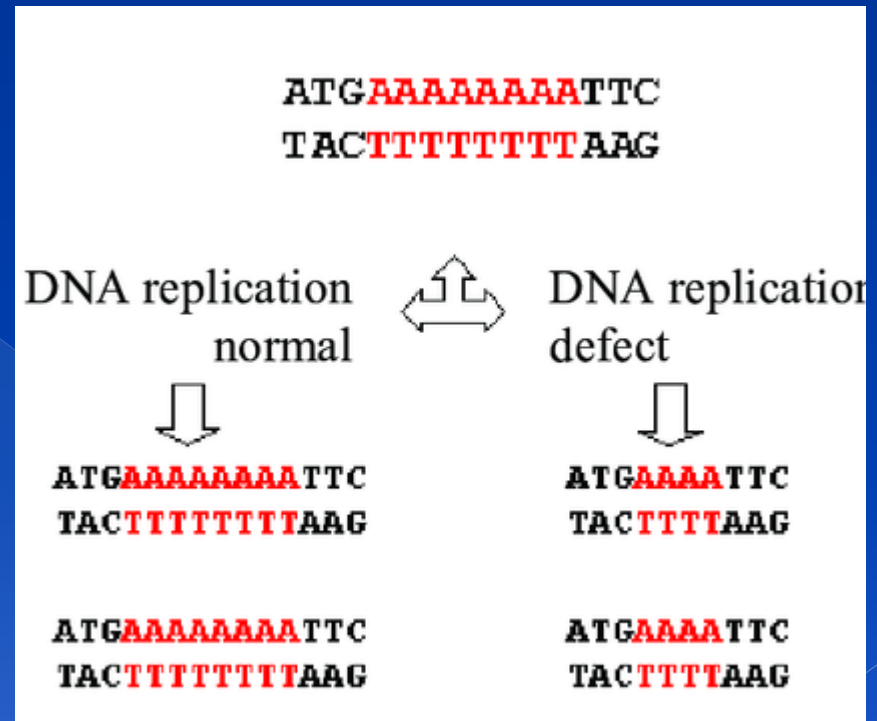
Κληρονομούμενες μεταλλάξεις στα γονίδια επιδιόρθωσης του DNA (επιδιορθωτές κειμένων)

- Σύνδρομο κληρονομούμενου μη πολυποδιασικού καρκινώματος παχέος εντέρου: 2-4%, σύνδρομο HNPCC-DNA mismatch repair genes-MSH2, MLH1, MSH6, και PMS2 (MSI 15%)
- Μελαγχρωματικό ξηρόδερμα (αυξημένη ευαισθησία για ανάπτυξη καρκίνου του δέρματος μετά από έκθεση σε UV - μεταλλάξεις στα γονίδια NER)
- Αυτοσωματικές υπολειπόμενες νόσοι (σύνδρομο Bloom, αταξία-τηλαγγειεκτασία, αναιμία Fanconi): υπερευαισθησία στην ιονίζουσα ακτινοβολία και τα νιτρώδη - μετάλλαξη στα γονίδια του ομόλογου ανασυνδυασμού
- Κληρονομικός καρκίνος του μαστού (Γονίδια BRCA1 και BRCA2)

Αστάθεια του γονιδιώματος- Γονίδια «επισκευής» DNA

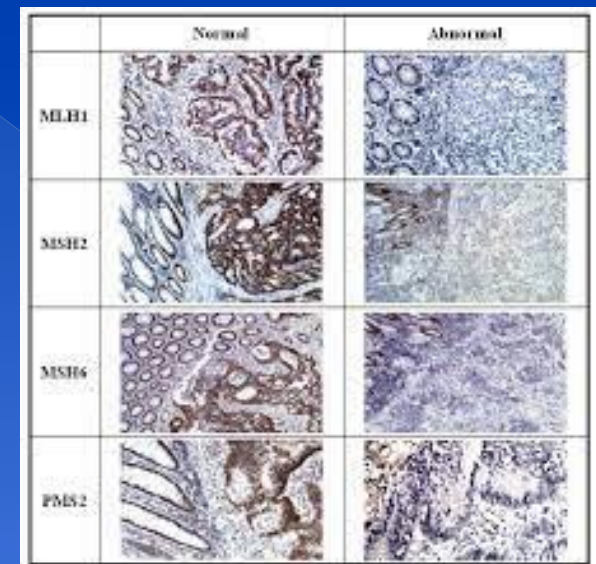
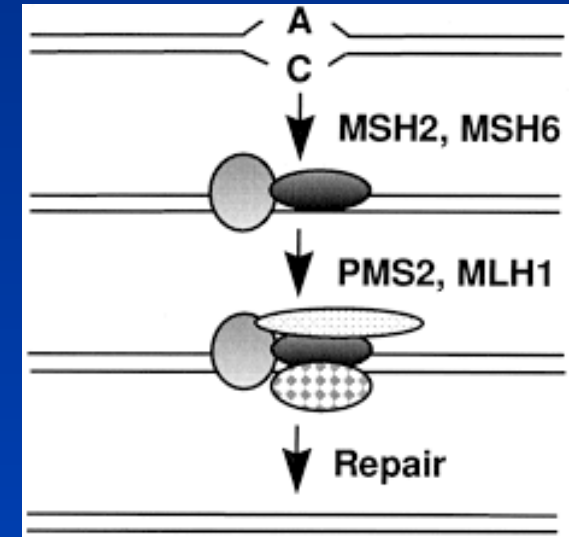
Γονίδια για την αποφυγή
λανθασμένου
ταιριάσματος βάσεων
Σύνδρομο κληρονομικού
καρκίνου παχέος εντέρου
που δεν σχετίζεται με
πολυποδίαση
(μεταλλάξεις στα γονίδια)

Μικροδορυφορική αστάθεια
(οι μικροδορυφόροι είναι διαδοχικές
επαναλήψεις 1-6 νουκλεοτιδίων που
επαναλαμβάνονται σταθερά σε όλο
το γονιδίωμα)



Σύνδρομο κληρονομικού καρκίνου παχέος εντέρου που δεν σχετίζεται με πολυποδίαση (μεταλλάξεις στα γονίδια επιδιόρθωσης)

- Αυτοσωματικό υπολειπόμενο , ένα ελαττωματικό αντίγραφο και *second hit*
- Διορθωτές της ορθογραφίας
- Μεταλλάξεις σε τουλάχιστον 4 γονίδια διορθωτές
- (mismatch repair genes- MSH2, MLH1, MSH6, και PMS2 (Έμμεση επίδραση στην κυτταρική ανάπτυξη: επιτρέπουν μεταλλάξεις άλλων γονιδίων
- Χαρακτηριστικό εύρημα στο γονιδίωμα τους είναι η μικροδορυφορική αστάθεια MSI 15%)



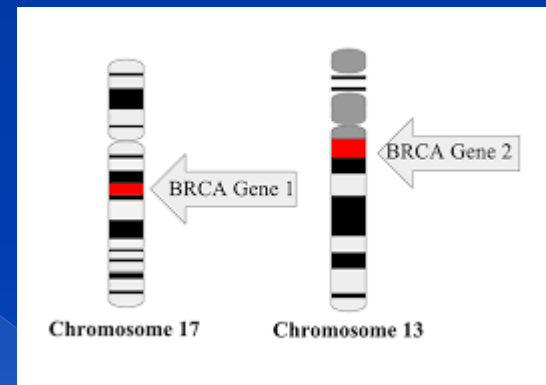
Αστάθεια του γονιδιώματος- Γονίδια «επισκευής» DNA

- ◎ Γονίδια BRCA 1, BRCA2
- ◎ Δρουν εν μέρει στην επιδιόρθωση του DNA
- ◎ Είναι μεταλλαγμένα σε οικογενείς καρκίνους του μαστού

Αστάθεια του γονιδιώματος

BRCA1 και BRCA2: γονίδια επιδιόρθωσης λανθασμένου ταιριάσματος βάσεων

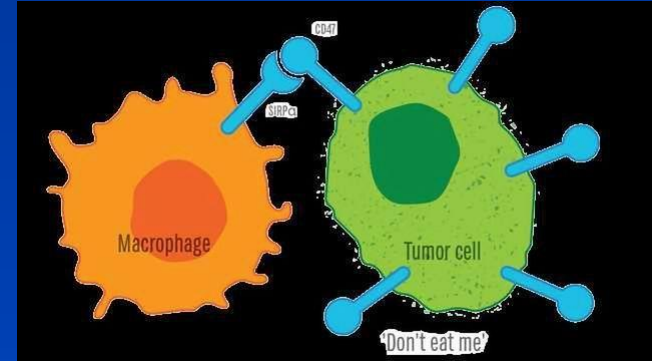
- Μεταλλάξεις στα δυο γονίδια ευθύνονται για 80% των περιπτώσεων οικογενούς καρκινώματος μαστού
- BRCA1: Ca ωθήκης και προστάτου
- BRCA2: Ca ωθηκών, προστάτου, παγκρέατος, χολαγγείων, στομάχου και μελανώματα
- Απενεργοποίηση και των δυο αντιγράφων BRCA 1 ή BRCA 2 για ν' αναπτυχθεί ο καρκίνος
- Ρήξεις στα χρωμοσώματα και σοβαρού βαθμού ανευπλοειδία



Σπανίως είναι απενεργοποιημένα σε σποραδικές περιπτώσεις καρκίνου του μαστού

Η φλεγμονή καταλύτης της κακοήθειας

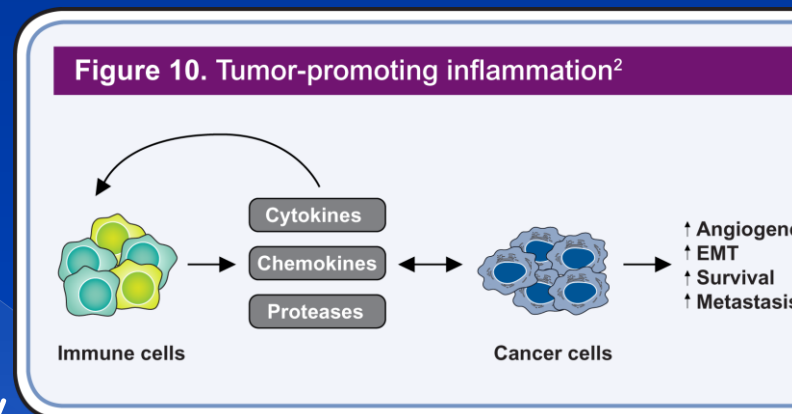
- Συνοδός φλεγμονή, μπορεί εκτεταμένη με συστηματικά σημεία και συμπτώματα: αναιμία χρόνιας νόσου, κακουχία, καχεξία
- Επίδραση των κυττάρων της φλεγμονής στην ενεργοποίηση του καρκίνου και των κυττάρων του στρώματος: φλεγμονή υποκινούσα τον όγκο
- Τα φλεγμονώδη κύτταρα τροποποιούν το μικροπεριβάλλον του όγκου



Φλεγμονή που ευνοεί τον όγκο

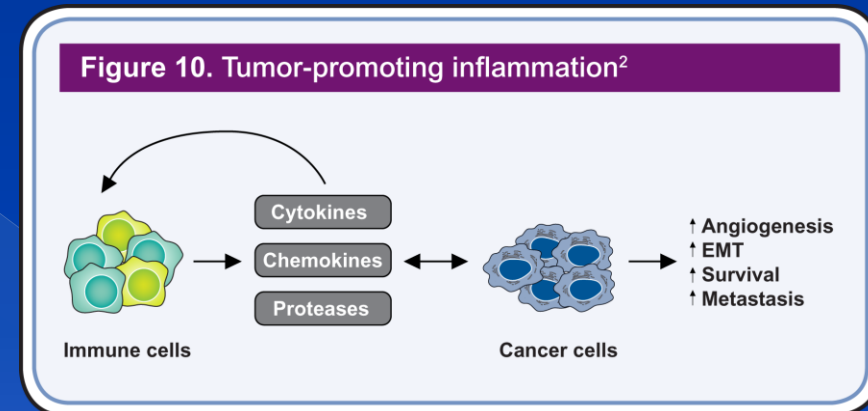
Μηχανισμοί:

- Απελευθέρωση παραγόντων που προάγουν τον πολλαπλασιασμό (λευκοκύτταρα και στρωματικά κύτταρα εκκρίνουν EGF και πρωτεάσες)
- Απομάκρυνση ογκοκατασταλτικών πρωτεϊνών, αποδόμηση μορίων προσκόλλησης από πρωτεάσες
- Αντίσταση στον κυτταρικό θάνατο (κατά την αποκόλληση από ΒΜ φυσιολογικά ανέστιος θάνατος, μακροφάγα αποτρέπουν την ανοίκισ εκφράζοντας ιντεγκρίνες που προάγουν άμεσες φυσικές αλληλεπιδράσεις με καρκινικά κύτταρα).



Φλεγμονή που ευνοεί τον όγκο

- Αγγειογένεση (έκκριση VEGF από φλεγμονώδη)
- Διήθηση και μετάσταση: μέσω πρωτεασών (αναδιαμόρφωση ECM) μέσω TNF και EGF (διεγείρουν άμεσα την κινητικότητα των καρκινικών κυττάρων) και TGFβ (επάγει την EMT)
- Αποφυγή της καταστροφής από το ανοσοποιητικό (TGFβ, Tregs, M2) (επιστράτευση ανοσοκαταστιλτών, καταστολή κυτταροτοξικών λεμφοκυττάρων)



Φλεγμονή που ευνοεί τον όγκο

- Τα μακροφάγα M2 (ενεργοποίηση μέσω εναλλακτικής οδού) παράγουν κυτοκίνες που προάγουν την αγγειογένεση, τον πολλαπλασιασμό των **ινοβλαστών** και την εναπόθεση **κολλαγόνου**, τα οποία παρατηρούνται συνήθως σε διηθητικούς καρκίνους και σε επούλωση πληγών, δημιουργώντας την ιδέα ότι οι καρκίνοι είναι σαν «**πληγές που δεν επουλώνονται**».

Διαφυγή από την ανοσολογική επιτήρηση

- ◎ Το ισχυρότερο επιχείρημα υπέρ της ύπαρξης ανοσοεπιτήρησης είναι η αυξημένη συχνότητα του καρκίνου σε ξενιστές που βρίσκονται σε κατάσταση ανοσοκαταστολής
- ◎ Εν τούτοις οι περισσότεροι καρκίνοι εμφανίζονται σε άτομα που δεν υποφέρουν από καμιά εμφανή ανοσοανεπάρκεια.

Διαφυγή από την ανοσολογική επιτήρηση

- Επιλεκτική επικράτηση κλώνων που δεν φέρουν αντιγόνα.
- Απώλεια/μειωμένη έκφραση μορίων ιστοσυμβατότητας
- Ανοσοκαταστολή του ξενιστή (π.χ. ακτινοβολία)
- Απόκρυψη αντιγόνων
- Μείωση συνδιεγερτικών μορίων

Διαφυγή από την ανοσολογική επιτήρηση

- ⦿ Κατανόηση μηχανισμών μέσω των οποίων τα καρκινικά κύτταρα αποφεύγουν την απόκριση του ξενιστή δίνει γένεση σε
- ⦿ Θεραπείες μέσω αναγνώρισης και καταστροφής του καρκινικού κυττάρου

Ανοσοεπιτήρηση

CANCER IMMUNOSURVEILLANCE



PROPOSED BY
P. ERHLICH
M. BURNET
L. THOMAS

1909-1970

ENDORSED BY
THE GROWING
FIELD OF
TUMOR
IMMUNOLOGY

1958-1974

ABANDONED BY
THE CANCER
ESTABLISHMENT
O. STUTMAN

1970-1990's

ESTABLISHED
IN MURINE
IMMUNO-
DEFICIENCY
MODELS
R. SCHREIBER
M. SMYTH

1998-

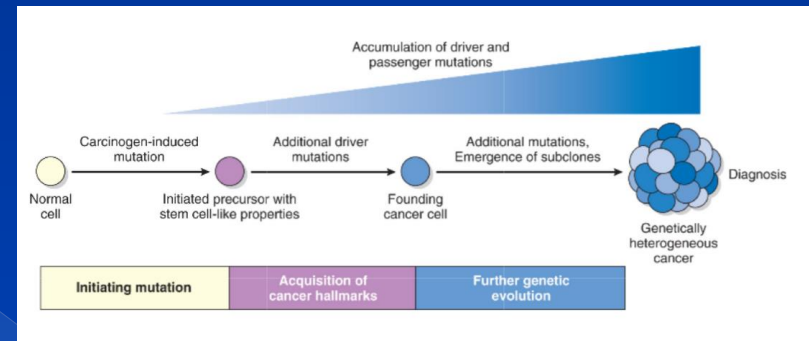


Διαφυγή από την ανοσολογική επιτήρηση

- Έκφραση αντιγόνων από τα καρκινικά κύτταρα που διεγείρουν το σύστημα ανοσίας?
- Μη αποτελεσματική ανοσοαπόκριση
- Ανοσοθεραπεία: επανενεργοποίηση λανθάνουσας ανοσοαπόκρισης του ξενιστή

Αντιγόνα του όγκου:

- Συσσώρευση μη επαγουσών μεταλλάξεων στα καρκινικά κύτταρα, δημιουργία νεοαντιγόνων, αντίδραση από το σύστημα ανοσίας



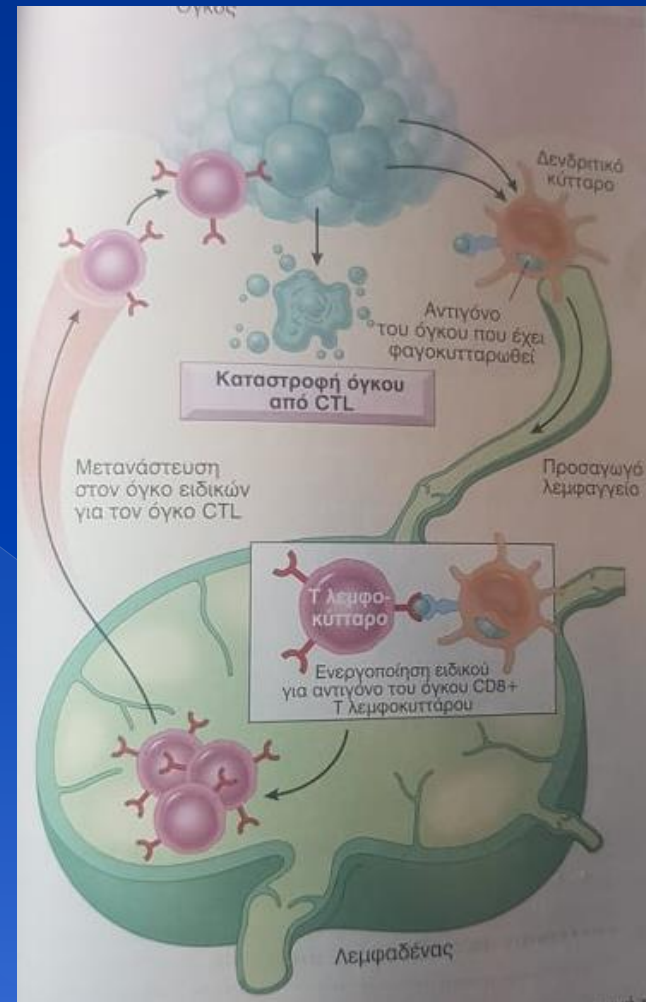
Αντιγόνα του όγκου:

- ⦿ Ανοσοαπόκριση ξενιστή και έναντι μη μεταλλαγμένων πρωτεϊνών
- ⦿ Τυροσινάση (ένζυμο βιοσύνθεσης μελανίνης) ίσως φυσιολογικά σε μικρά ποσά, χωρίς ανοχή
- ⦿ Αντιγόνα καρκίνου όρχεως (μόνο στα γεννητικά κύτταρα του όρχεως και είναι αδρανή στους υπόλοιπους ιστούς) δεν εκφράζονται στην επιφάνεια αφού το σπέρμα δε διαθέτει MHC1 (ειδικά του όγκου αντιγόνα, επαγωγή ανοσοαπόκρισης)
- ⦿ Ιογενείς πρωτεΐνες



Αποτελεσματική ανοσοαπόκριση σε αντιγόνα του όγκου

- Νεκρωμένα κύτταρα όγκου φαγοκυτταρώνονται από δενδριτικά,
- τα οποία μεταναστεύουν στους λεμφαδένες και ενεργοποιούν κυτταροτοξικά ειδικά για τα αντιγόνα του όγκου
- Αυτά ενεργοποιούνται και μεταναστεύουν στην περιοχή του όγκου όπου φονεύουν τα νεοπλασματικά

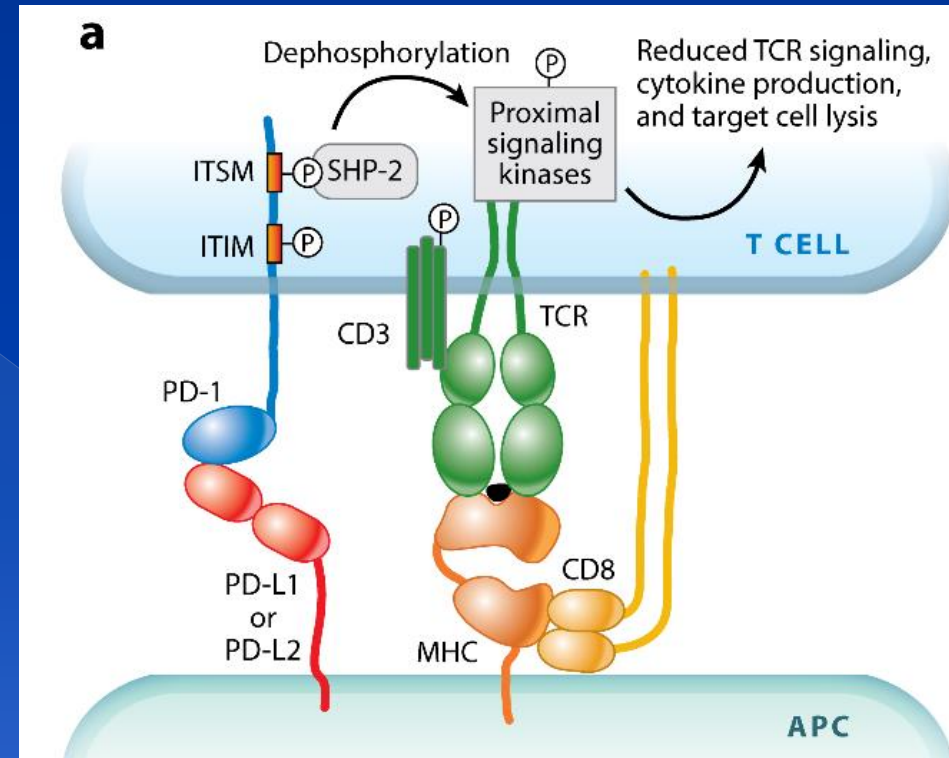


Ανοσοδιαφυγή: Μηχανισμοί

- Απώλεια αντιγόνων του όγκου
- Απώλεια μορίων (MHC) class I
- Αδυναμία επεξεργασίας των αντιγόνων από το MHC
- Επαγωγή αντι-αποπτωτικών οδών
- ↑ Έκφραση συν-ανασταλτικών (coinhibitory) μορίων όπως CTLA-4, PD-1, και PD-L1
- ↑ VEGF, ↑ TGF-β, ↑ IDO
- ↑ MDSCs και ↑ Tregs

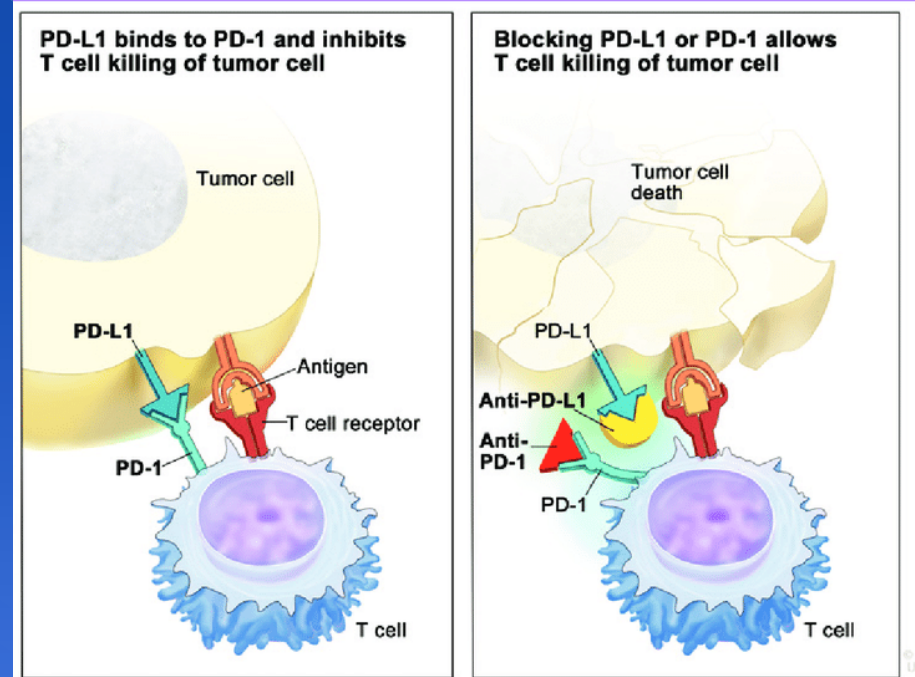
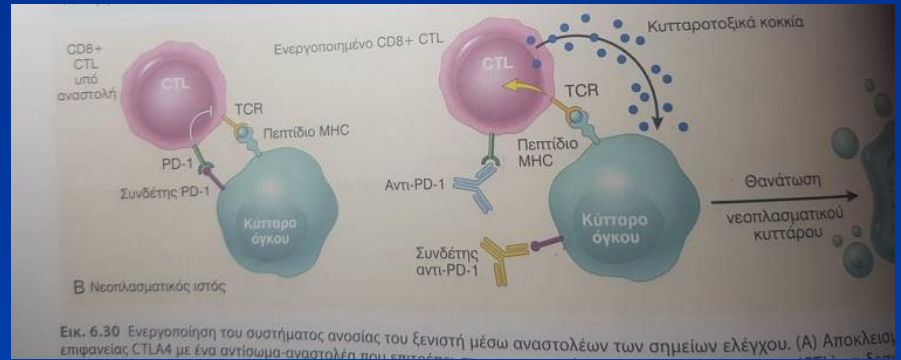
Σημεία ελέγχου ανοσίας: PD-1 υποδοχέας

- PD-L1 : programmed cell death ligand I, εκφράζεται στην επιφάνεια των νεοπλασματικών κυττάρων
 - > Επάγεται από προ-φλεγμονώδεις κυτταροκίνες: ιντερφερόνες (I, II), TNF- α , VEGF



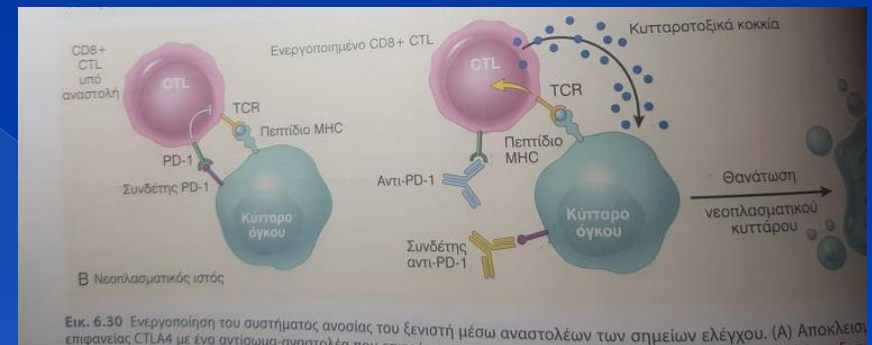
Σημεία ελέγχου ανοσίας: PD-1 υποδοχέας

- Όταν η PD-L1 δεσμεύει τον υποδοχέα της PD-1 στα κυτταροτοξικά T, αυτά πλέον δεν αποκρίνονται και χάνουν την ικανότητα να φονεύουν κύτταρα του όγκου



Σημεία ελέγχου ανοσίας: PD-1 υποδοχέας

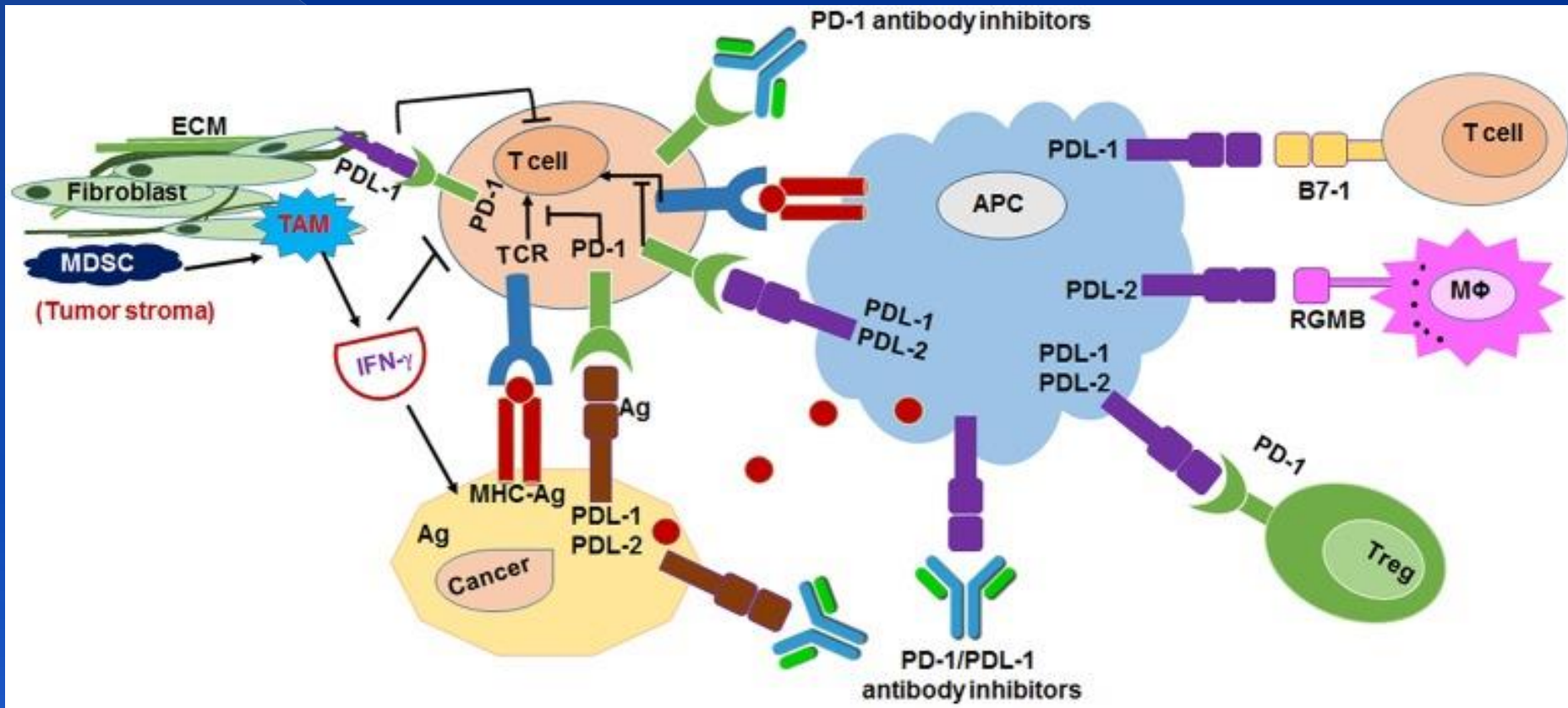
- Τρέχουσες Θεραπείες αποκλεισμού των σημείων ελέγχου: Ανάπτυξη αντισωμάτων που παρεμποδίζουν αυτό τον έλεγχο και αφήνουν ελεύθερα τα φρένα της ανοσοαπόκρισης
- Απόκριση 10-30%
- Αλλά και συμπτώματα αυτοανοσίας: κολίτιδα, φλεγμονές



Αποφυγή ανοσοεπιτήρησης

- ⦿ Το ανοσοποιητικό μπορεί να αναγνωρίζει τα κύτταρα του όγκου ως ξένα και να τα καταστρέφει
- ⦿ Κυρίως μηχανισμοί μέσω κυττάρων
- ⦿ Παρουσίαση αντιγόνων από μόρια MHC και αναγνώριση από κυτταροτοξικά T
- ⦿ Ενεργοποίηση από τα καρκινικά κύτταρα των σημείων ελέγχου της ανοσίας (που φυσιολογικά διατηρούν την αυτοανοχή και περιορίζουν την ιστική βλάβη)
- ⦿ Περιορισμός σημείων ελέγχου και απελευθέρωση των φρένων της ανοσοαπόκρισης

Μηχανισμός PD-1 και PD-L1/L2



Updated hallmarks of cancer

