

Клиничка онкологија

Малигни тумори

Уводно предавање. Малигни тумори.

- Основна начела онкологије
- Молекуларна биологија тумора
- Основи онкогенезе
- Биологија метастазирања тумора

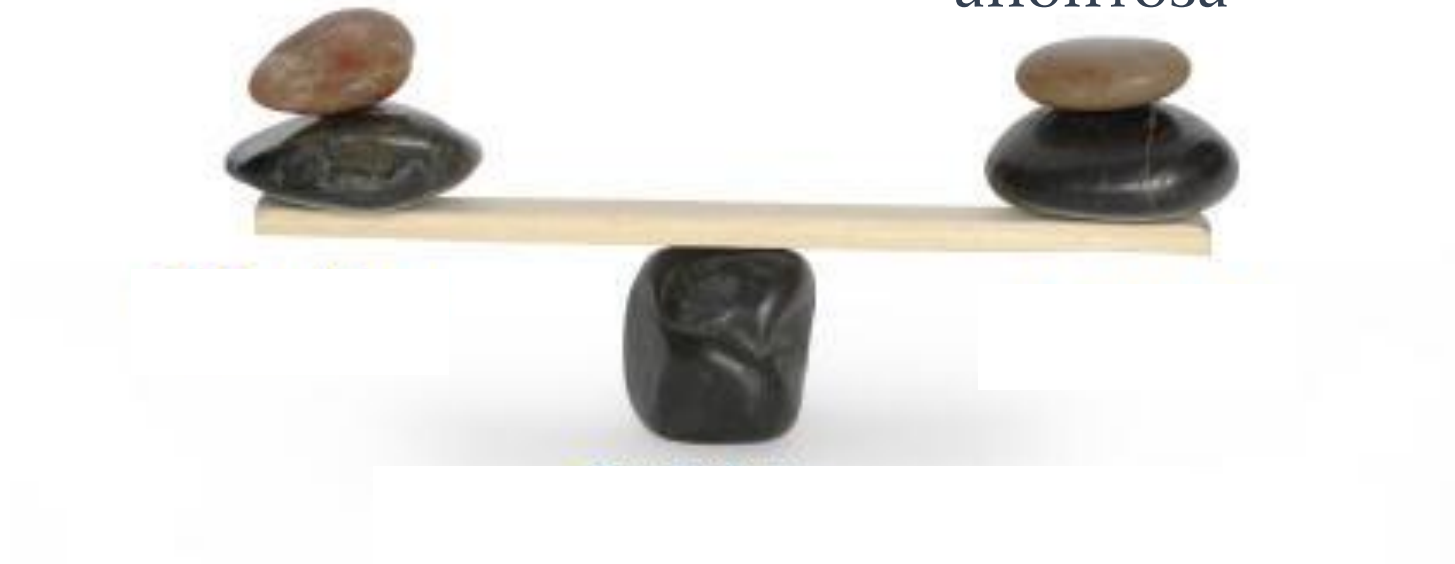
да се подсетимо...

10×10^9 ћелија/24h

раст и умирање

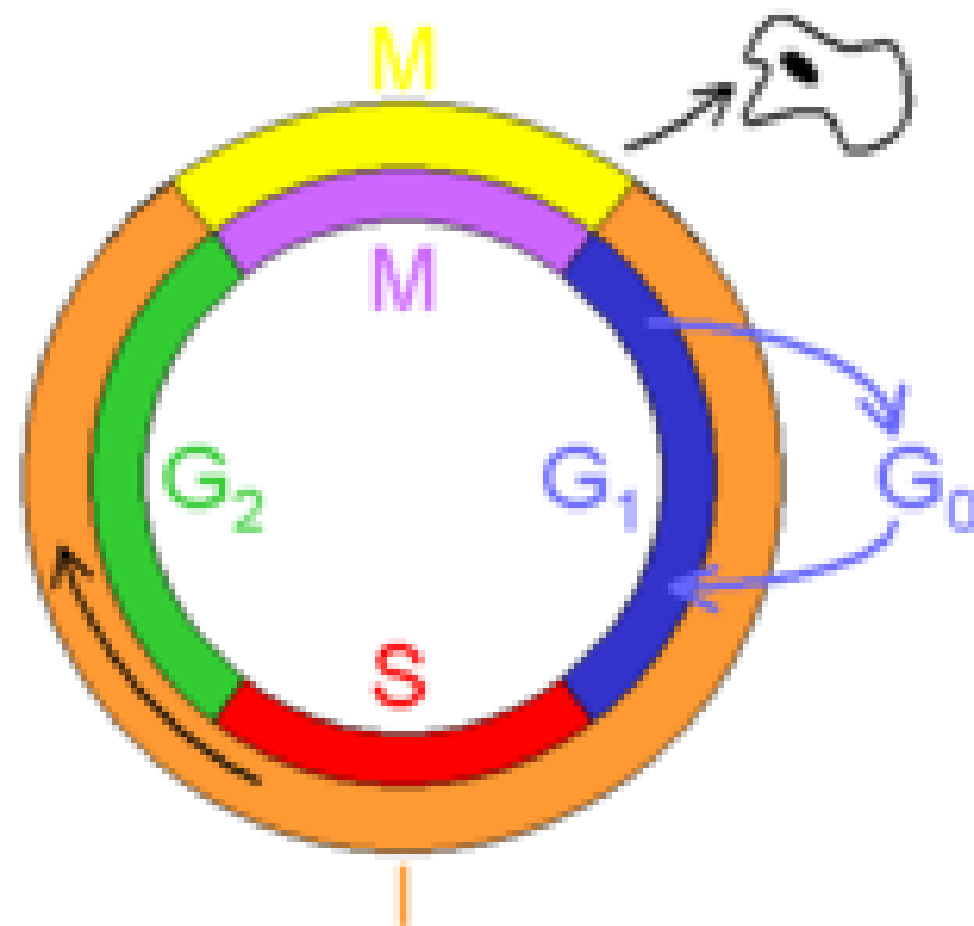
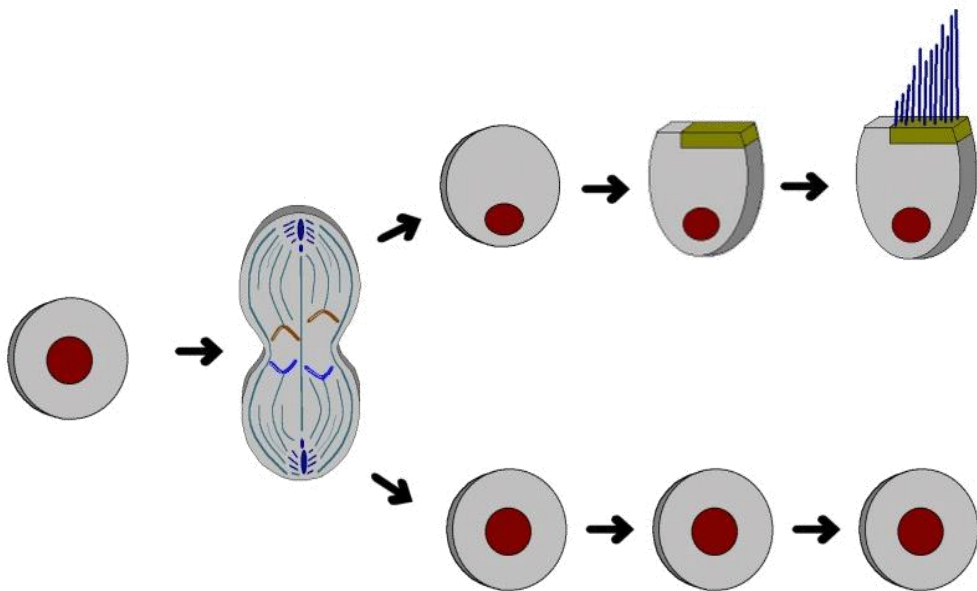
пролиферација

апоптоза



да се подсетимо...

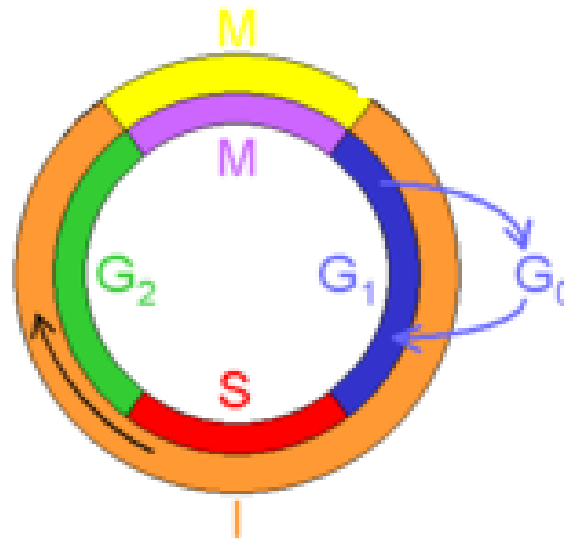
- 1951. Howard и Pelc:
- GAP1- G1
- *synthetic phase* - S
- GAP2 - G2
- *mitosis* - M



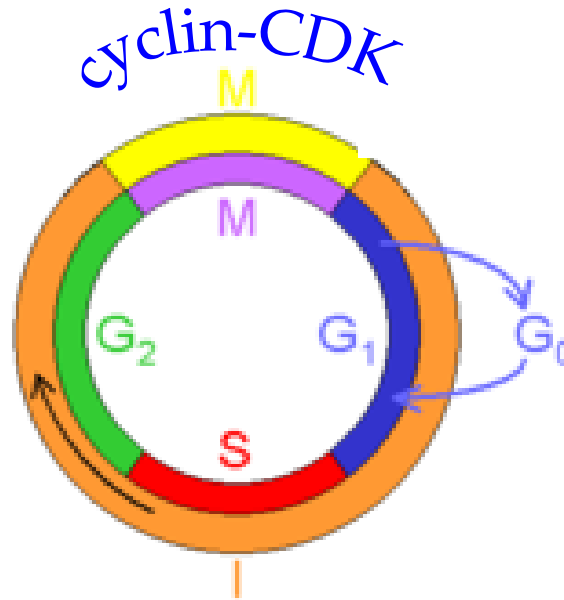
пролиферативна и мирујућа фракција ћелија

- Уласком у G1 фазу, ћелија се дели. Таква ћелија је у пролиферативној фази и део је пролиферативне фракције у ткиву. У просеку, око 20% ћелија у типичним карциномима је у пролиферативној фази у сваком тренутку. Нека нормална ткива, као што је костна срж и мукоза дигестивног тракта имају већу пролиферативну фракцију у односу на многе туморе, чак и на туморе истих ткива.
- Ћелија која уђе у пролонгирану G0 фазу је у мирујућој фази (непролиферативна фракција). Неке диферентоване ћелије, као што су неурони, стално су непролиферативне.

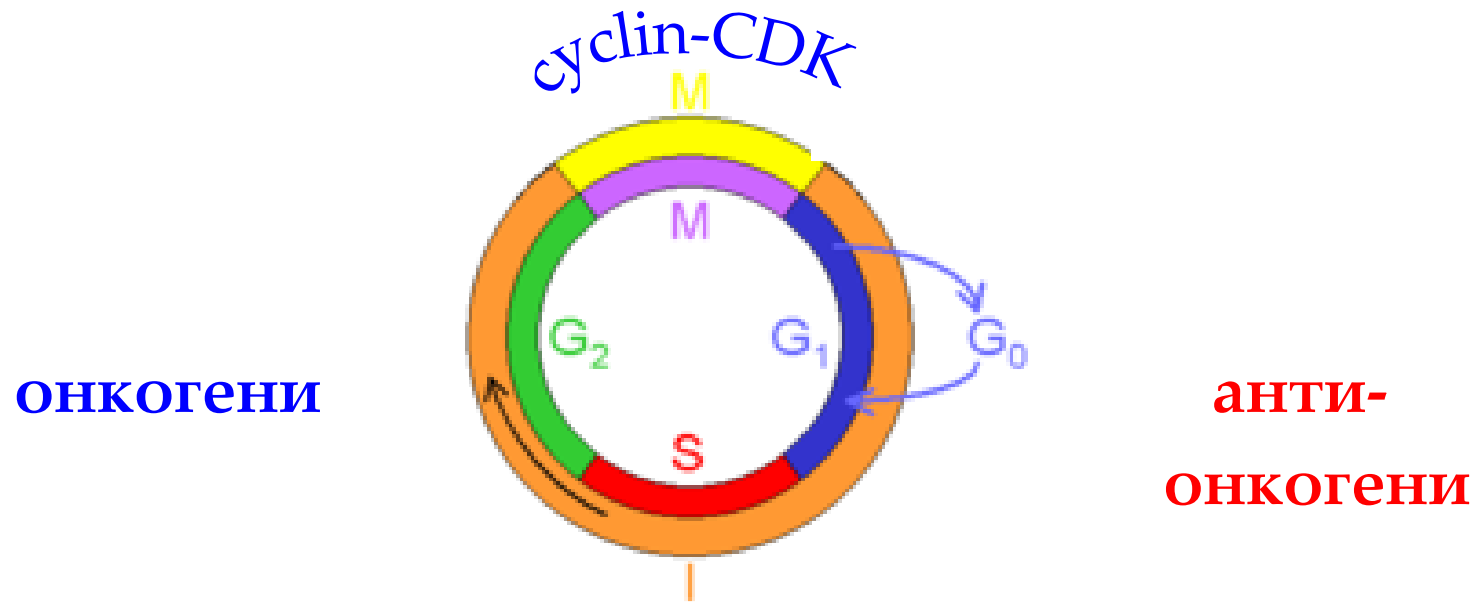
Ћелијски циклус



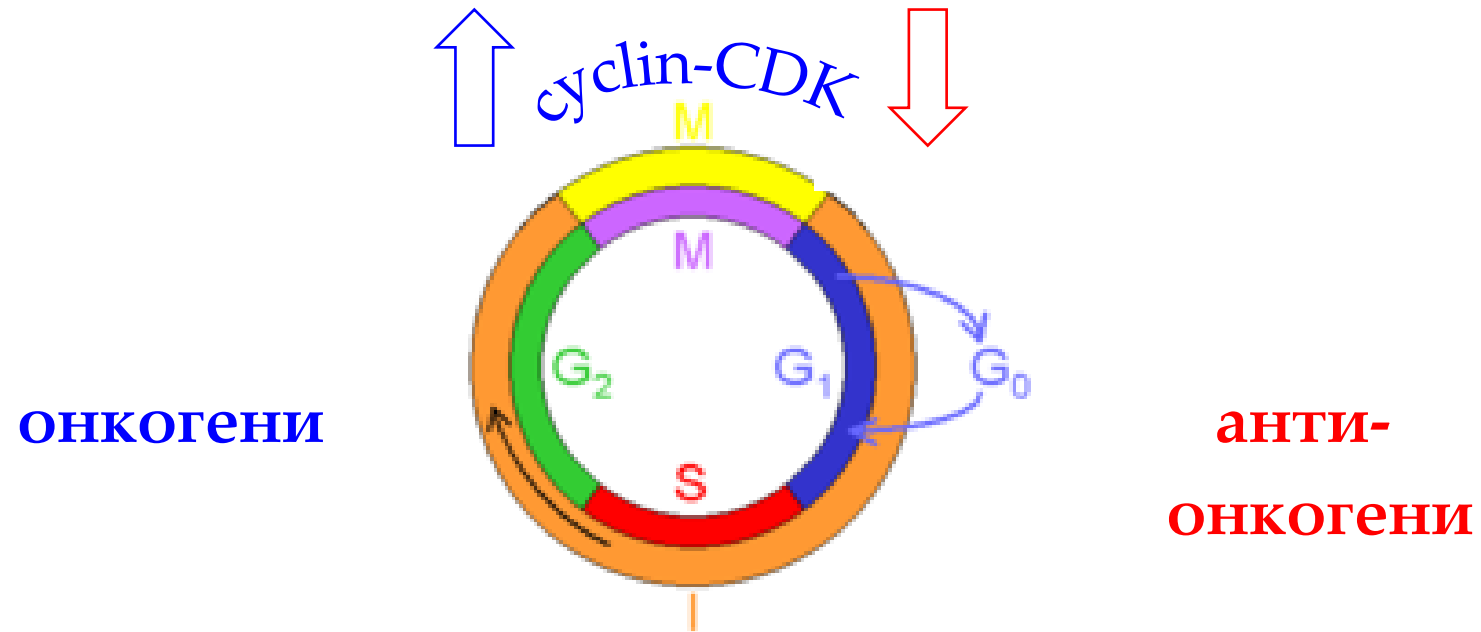
ћелијски циклус- регулација



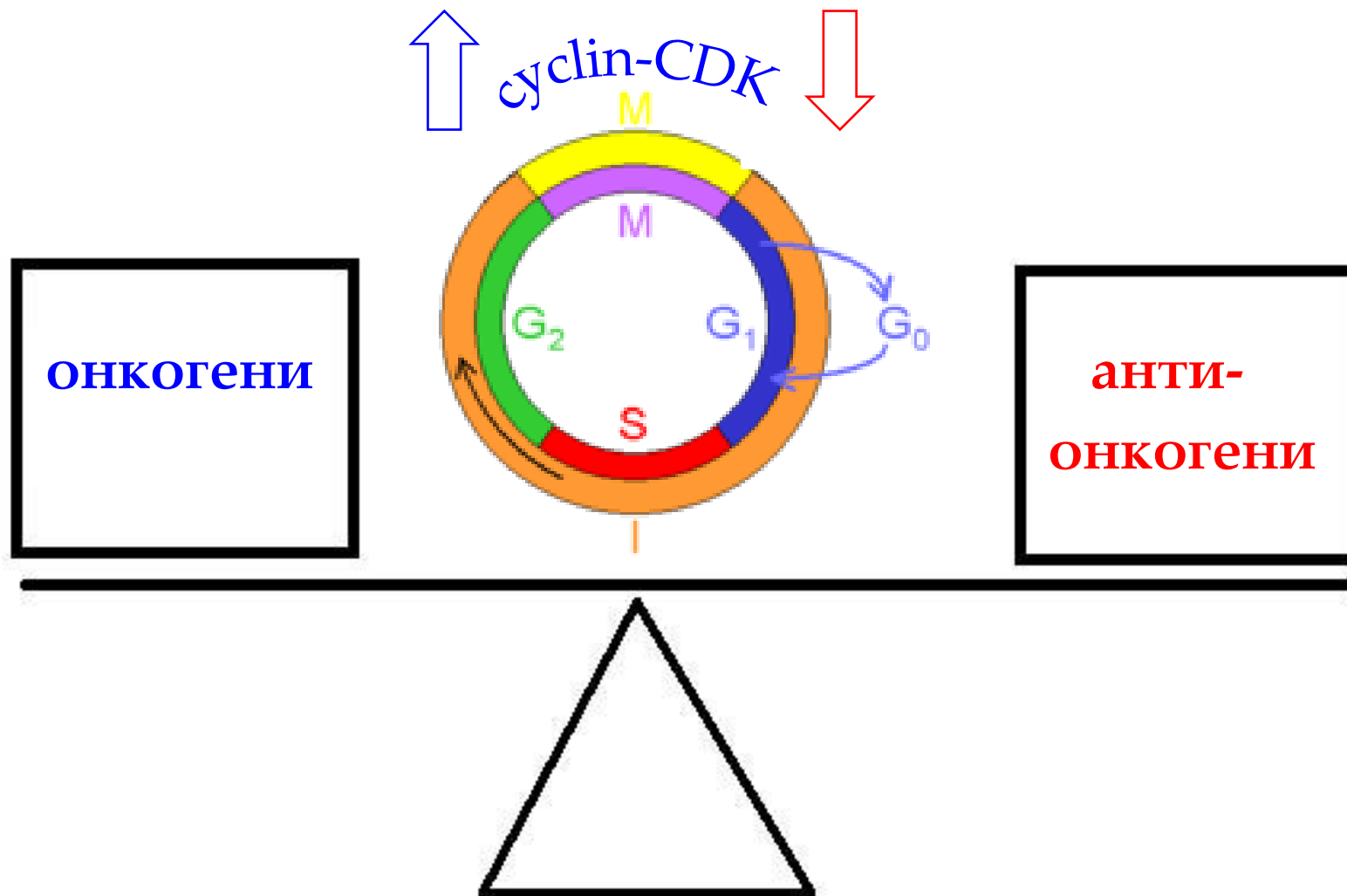
ћелијски циклус- регулација



ћелијски циклус- регулација



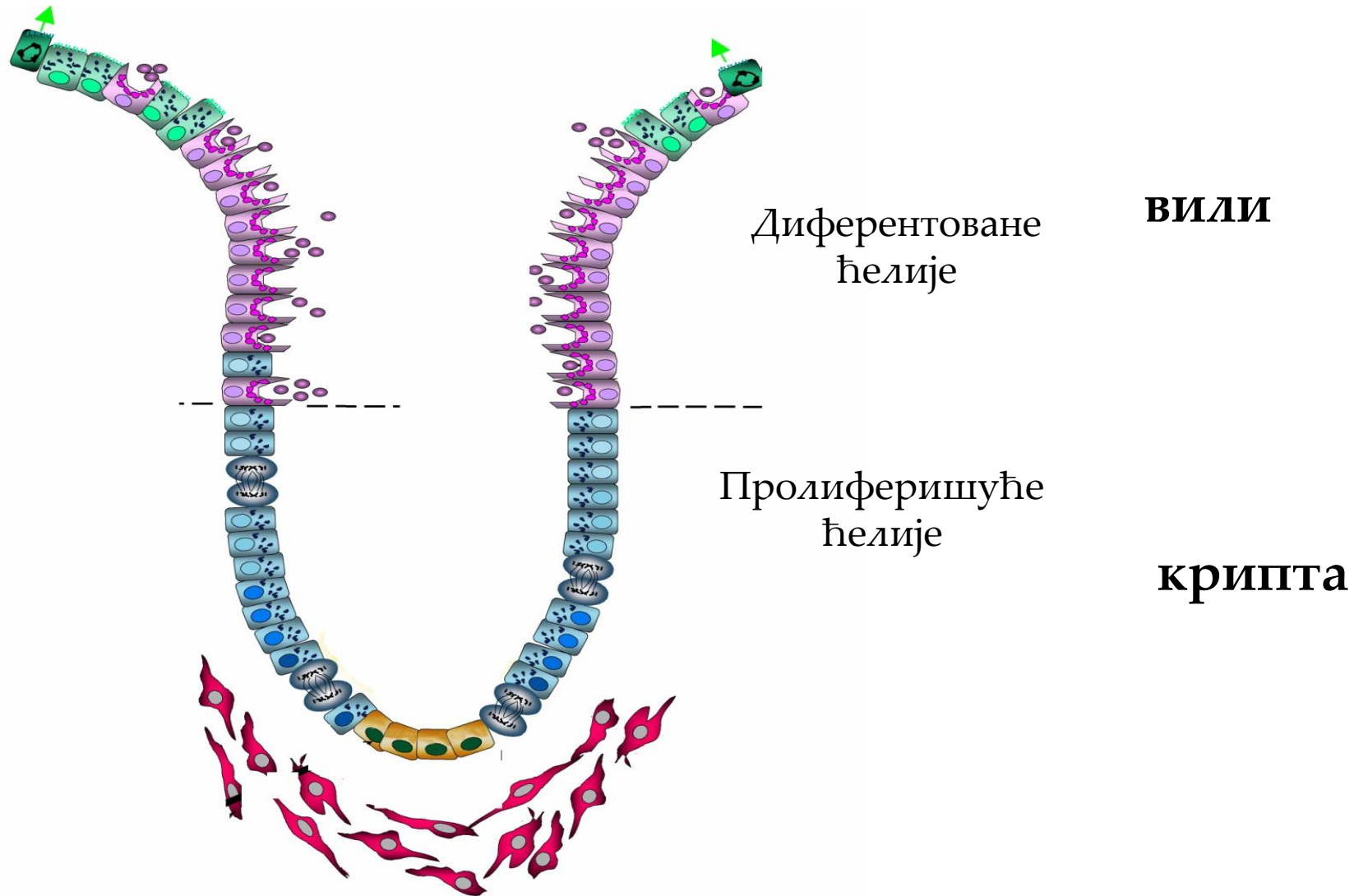
ћелијски циклус- регулација



механизми спречавања акумулирања генетских промена

- Ткива у људском организму су тако организована да **спречавају акумулацију ћелија са оштећеним генетским материјалом**:
 - ћелије које су у константном контакту са факторима спољашње средине (ћелије коже, ГИТ-а и бронхијалног епитела) имају краatak животног циклус са брзом елиминацијом диферентованих ћелија које су директно изложене потенцијално штетним ноксама.
 - у ткивима као што је колон, матичне ћелије су заштићене у криптама.

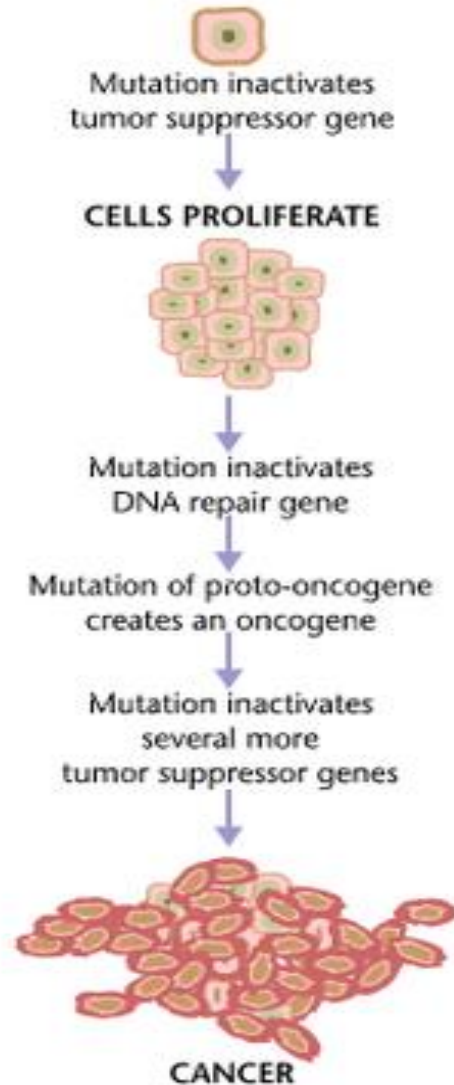
локализација матичних ћелија и ћелија у диференцијацији



механизми спречавања акумулирања генетских промена

- Ткива у људском организму су тако организована да **спречавају акумулацију ћелија са оштећеним генетским материјалом**:
 - ћелије које су у константном контакту са факторима спољашње средине (ћелије коже, ГИТ-а и бронхијалног епитела) имају краatak животног циклус са брзом елиминацијом диферентованих ћелија које су директно изложене потенцијално штетним ноксима.
 - у ткивима као што је колон, матичне ћелије су заштићене у криптама.
- Ипак, овај систем није савршен.
- И поред многобројних механизма заштите од оштећења генетског материјала, у ћелијама се дешавају генетске промене које избегну детекцију.
- Континуираност ћелијских циклуса и нереаговање на генетске промене омогућиће акумулацију оштећења DNA која могу да индукују онкогенезу.

ОНКОГЕНЕЗА



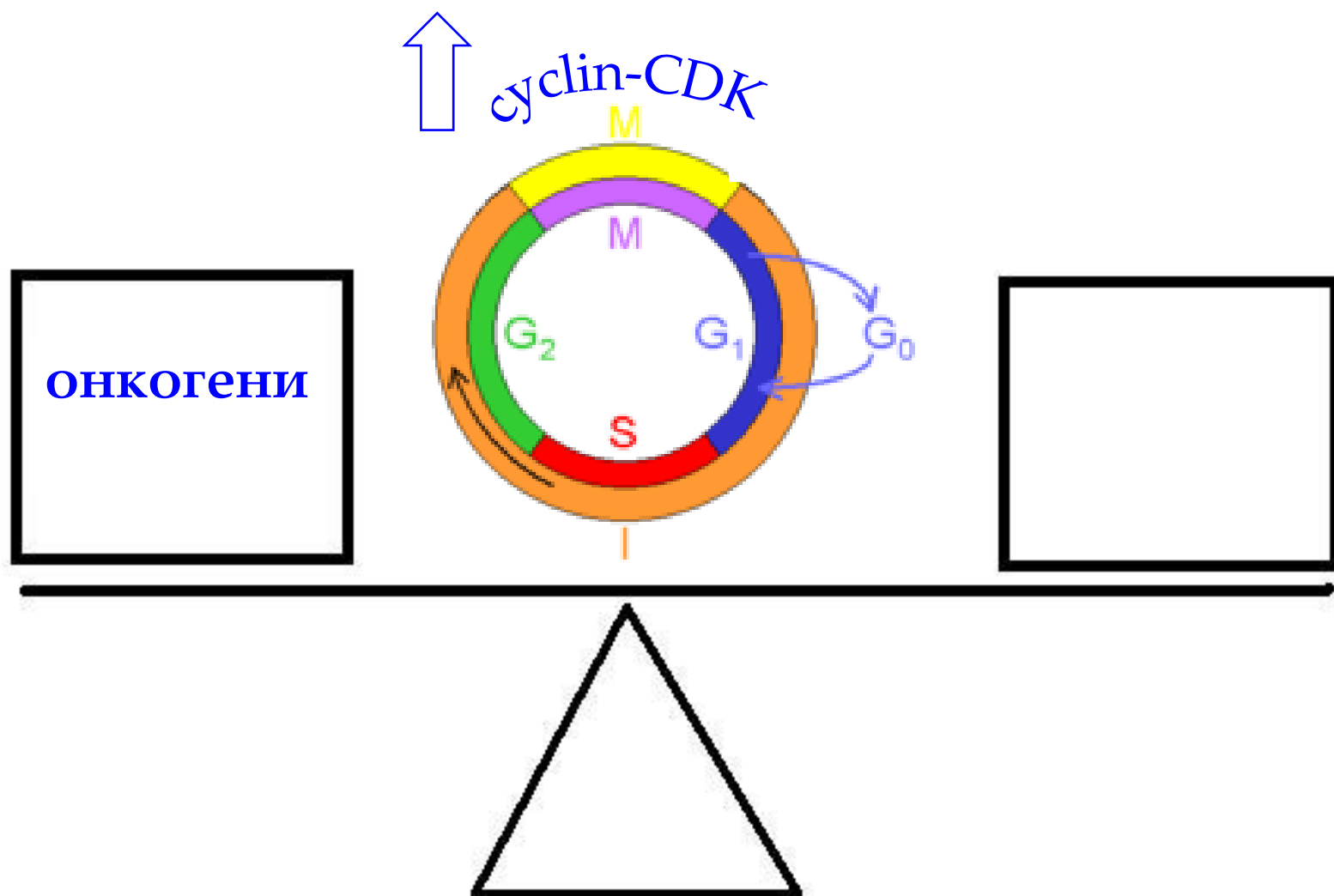
- Онкогенеза је сложен процес који, у суштини, подразумева неадекватну активацију онкогена и инактивацију (губитак функције) друге врсте гена односно тумор-супресорских гена.
- Настанак тумора је резултат акумулације генетских мутација које узрокују «неконтролисану» пролиферацију ћелије које постају имортализоване и следствено способне да инвадирају и метастазирају у друга ткива.

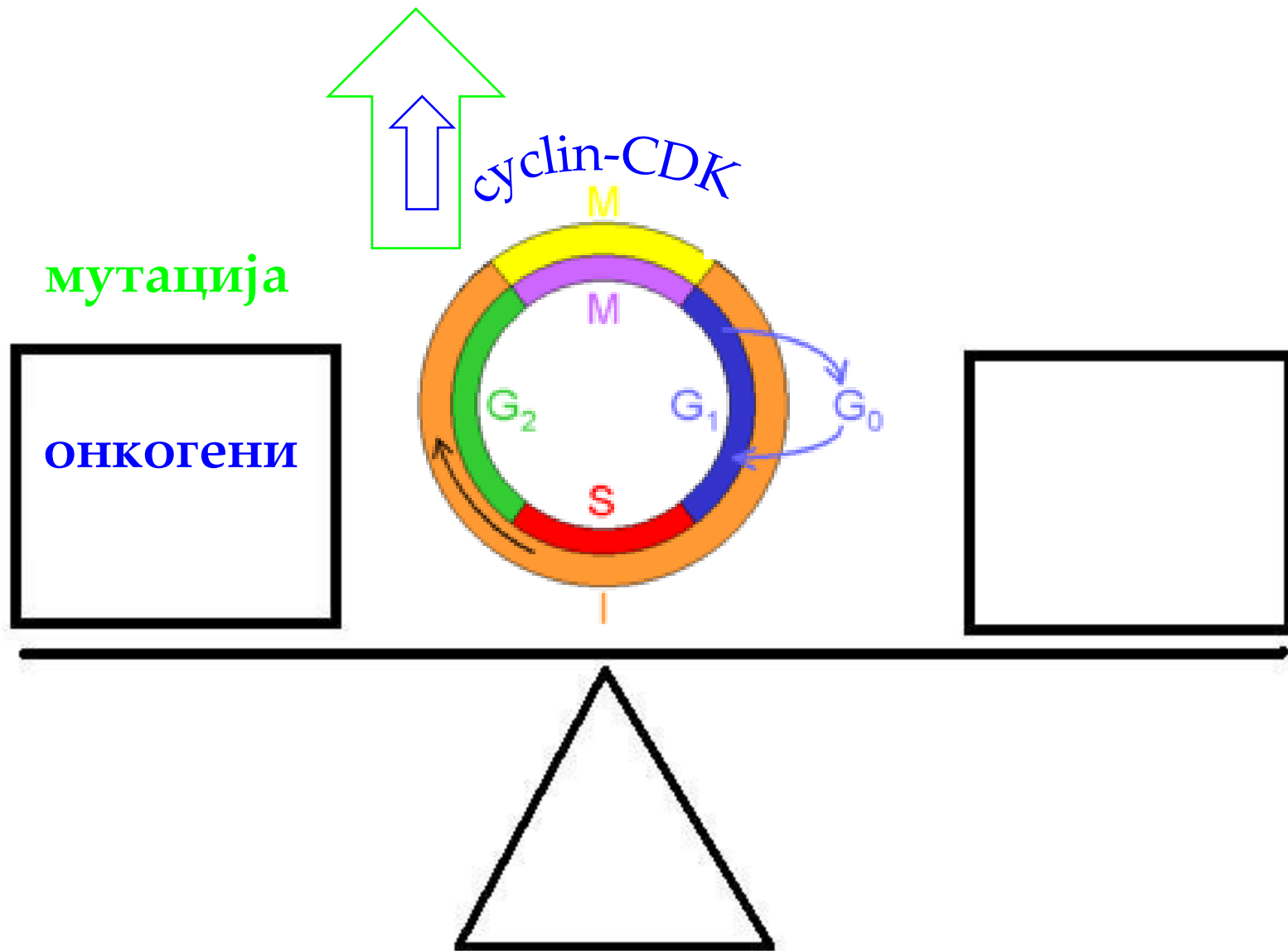
континуирана пролиферација- имортализација ћелије

- Неке генетске промене → престанак диференцијације → формирање недиферентованих ћелија са капацитетом **самообнављања**.
- Друге, пак, **блокирају апоптозу**, омогућавајући дужи век ћелије.
- Овакве генетске промене индукују:
 - трајну активацију сигналних путева за ћелијски раст (пролиферација)
 - супресију умирања ћелија (апоптоза)
 - промене у механизмима контроле оштећења DNA
- Наведени процеси за последицу имају „неконтролисан“ раст ћелија и продужен животни век ћелије → **имортализација**.

континуирана пролиферација- имортализација ћелије

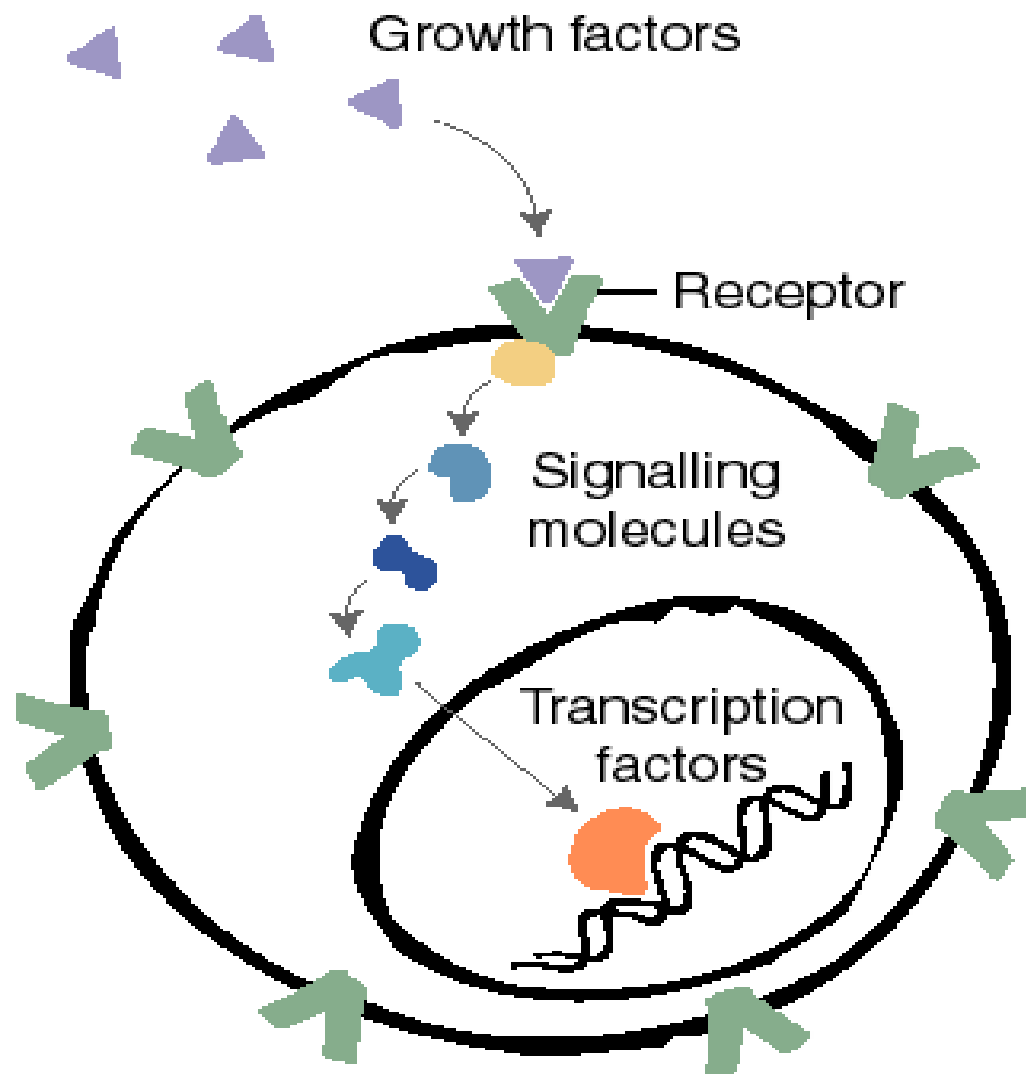
- Тумор је делом болест „неконтролисане пролиферације“.
- Ћелијска пролиферација је строго регулисан процес
- Туморгенезу карактеришу мутације и промене у регулацији активности гена за:
 - контролу оштећења ДНК
 - регулацију ћелијског циклуса
- Гени који након мутације показују појачану функцију која убрзава раст ћелије и малигну трансформацију називају се **онкогени** (прото- онкогени). Неадекватна експресија ових гена може покренути настанак тумора.





- Гени који након мутације показују појачану функцију која убрзава раст ћелије и малигну трансформацију називају се **ОНКОГЕНИ** (прото- онкогени).
- Неадекватна експресија ових гена може покренути настанак тумора.

ОНКОГЕНИ



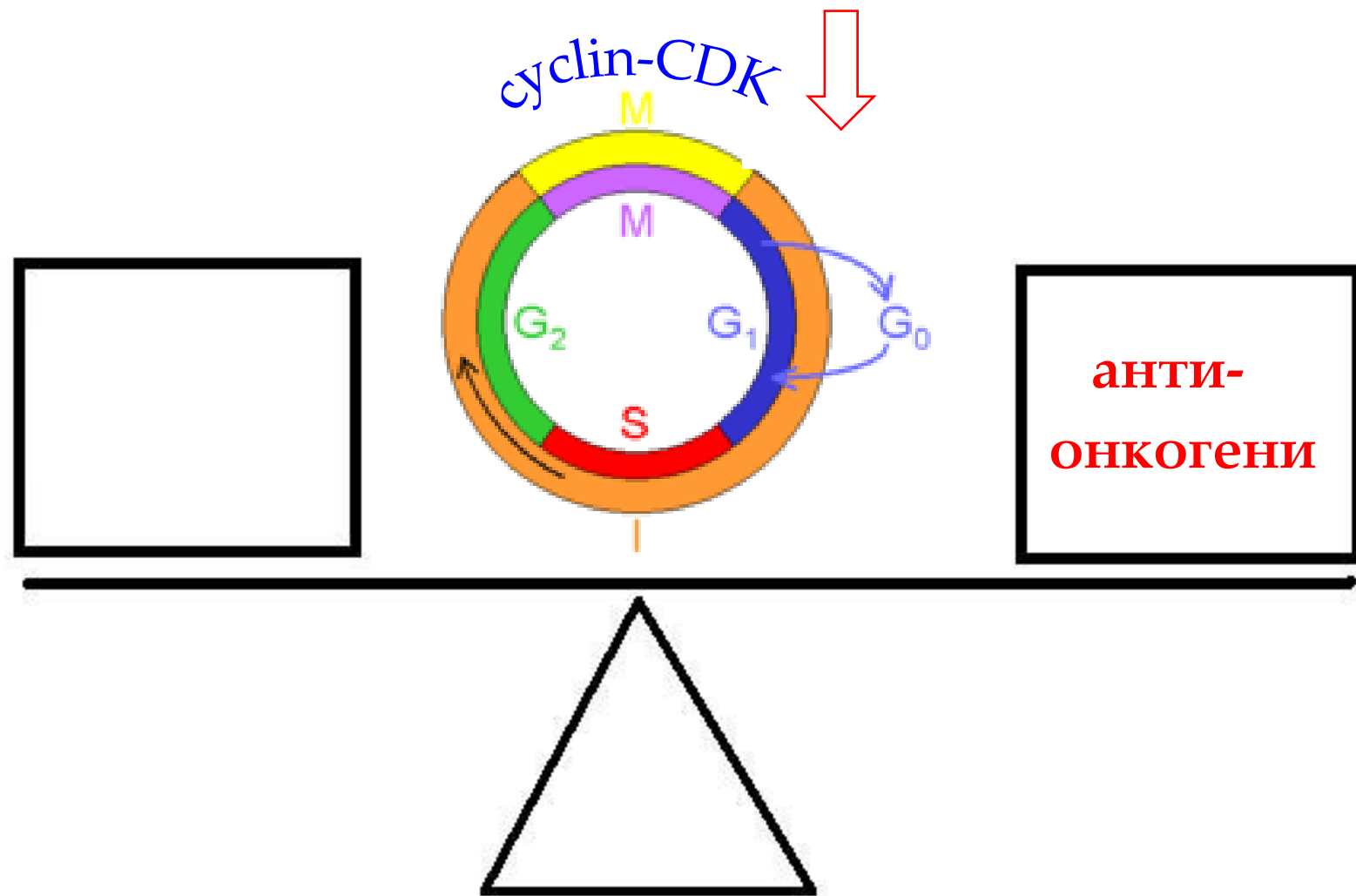
неопходни су за многе нормалне биолошке процесе у ћелији:

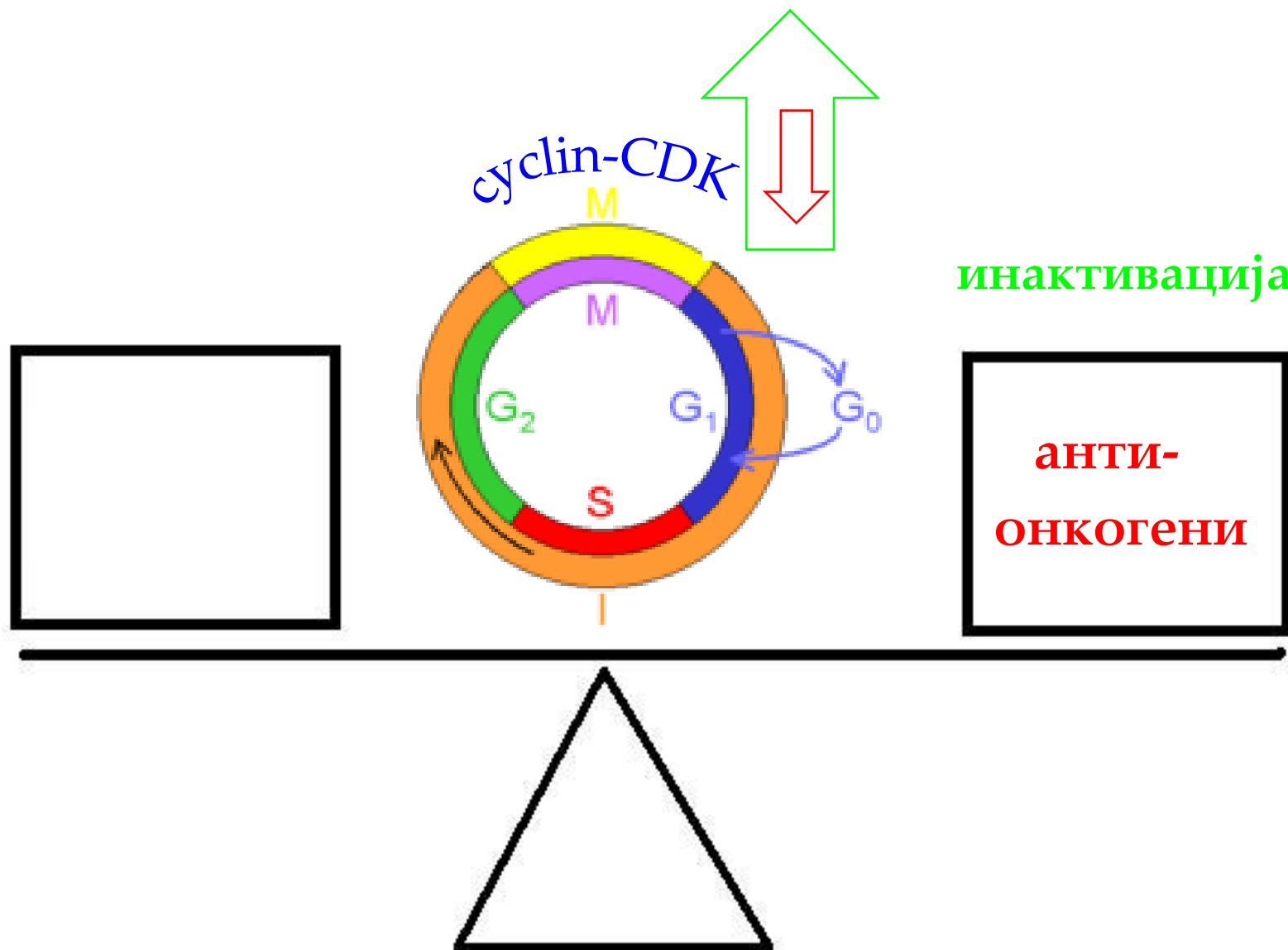
пролиферација
апоптоза
диференцијација

Један од узрока поремећаја у регулацији ћелијске пролиферације је хиперактивност протоонкогена

Тумор-супресор гени- антионкогени

- врло су осетљиви на критична оштећења DNA.
- представљају значајну физиолошку баријеру за клонску експанзију или генетске мутације.
- Способни су да спрече раст и метастазирање ћелија које су покренуте неконтролисаном пролиферацијом посредованом онкогенима.
- Доприносе онкогенези губитком своје функције.
- Ови гени, у које спадају и ретинобластом ген (Rb-1) и p53, заустављају ћелијску пролиферацију.





p53- чувар генома

- осетљив на оштећење DNA
- привремено заустављање ћелијске деобе омогућавајући ензимима система за поправку DNA да исправе грешку
- У случају великог оштећења индукује:
 - апоптозу или
 - иреверзибилно заустављање ћелијске деобе тзв. "репликативна старост" (енгл. *senescence*).
- или елиминише или онемогућава даљу деобу генетски измењених ћелија
- UV зрачење и прекид дволанчане DNA индукују експресију p53

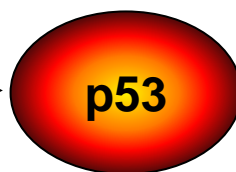
Оштећење DNA



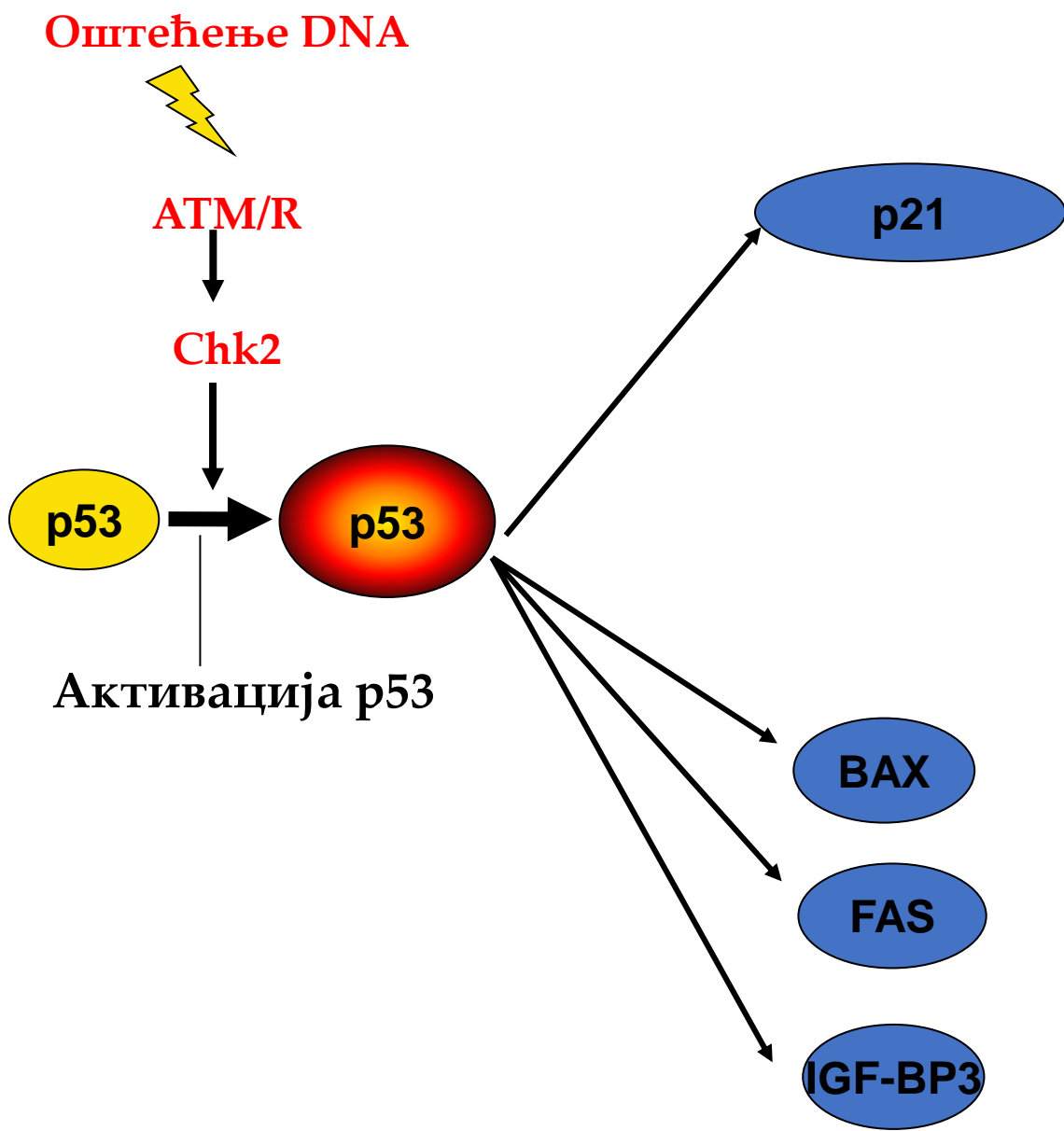
АТМ/Р

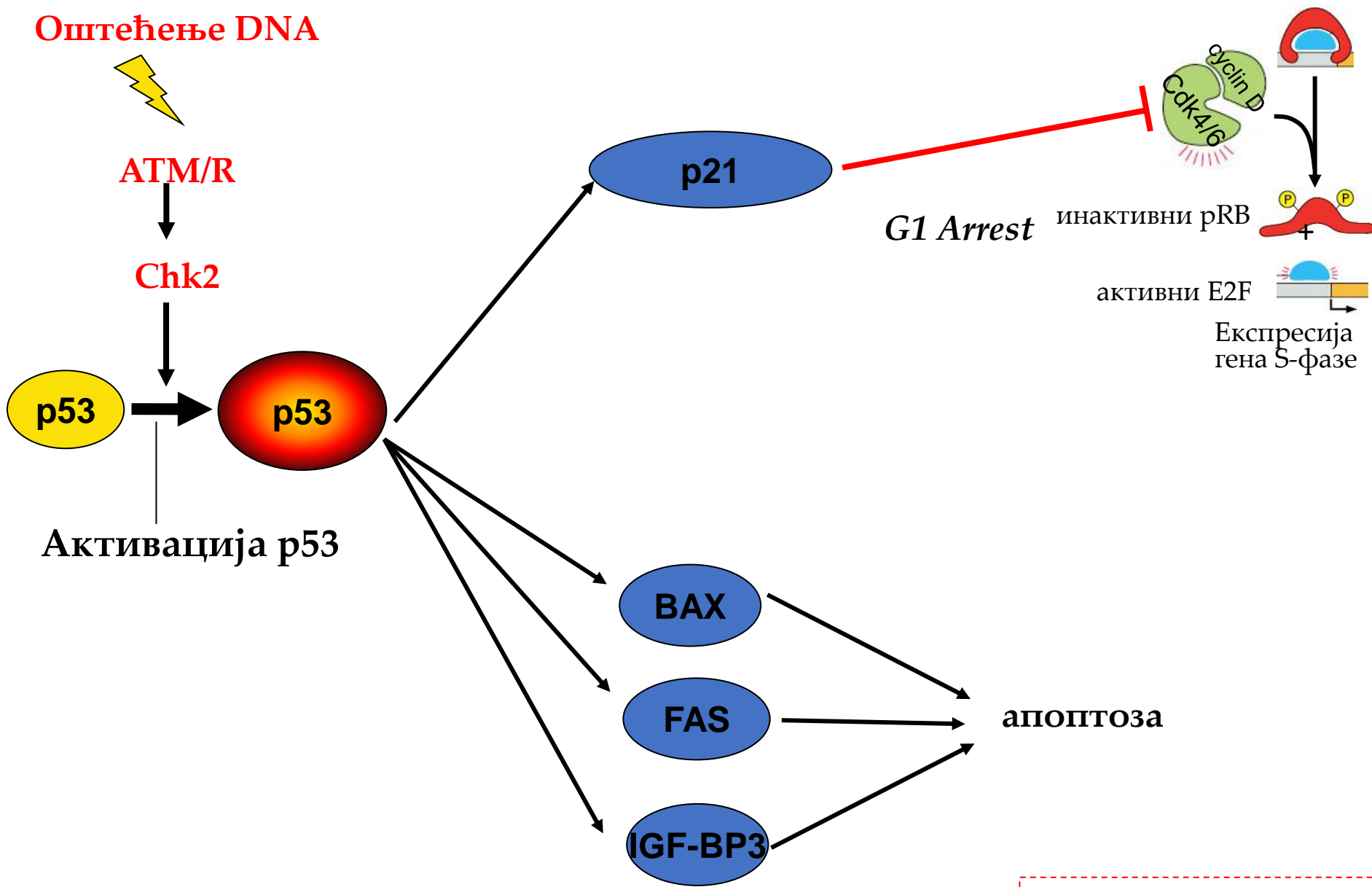


Chk2



Активација p53





КЛИНИЧКЕ ИМПЛИКАЦИЈЕ

клиничке импликације

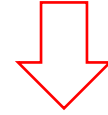
конвенционална терапија тумора



оштећење DNA



p53, *senescence*, апоптоза



ткива са високом пролиферативном фракцијом

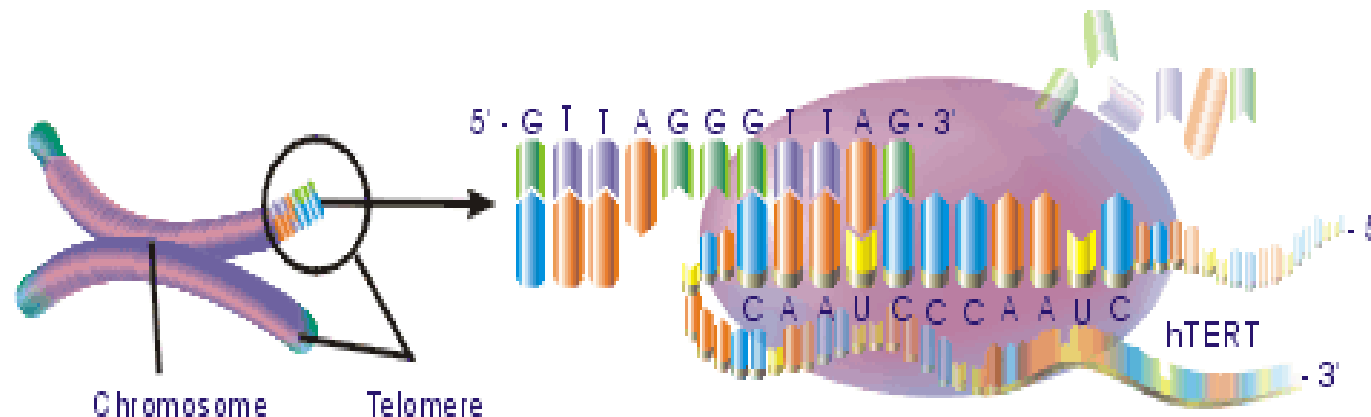
Имортализација и онкогенеза

„Смрт наступа зато што исцрпљено ткиво не може бескрајно да се обнавља и зато што је број ћелијских деоба појединачне ћелије коначан.“

August Weissmann, биолог 1881.

репликативна старост

- 1960. Leonard Hayflick- лимитиран репликативни потенцијал (50- 100 деоба)
- репликативна старост- механизам заштите од малигнитета- **скраћење теломера**
- специјализовани нуклеопротеински комплекси- RNA прајмер за почетак репликације (25-200bp)
- 1932 Hermann Myollar, nobel prize winner "Telomere"



репликативна старост

- акумулирање инхибитора cdk
- заустављање ћелијског циклуса
- митотски сат (број деоба и животни век ћелије)
- појачана активност теломераза у већини примарних тумора
- потенцијалне мете у анти- туморској терапији

аутофагија

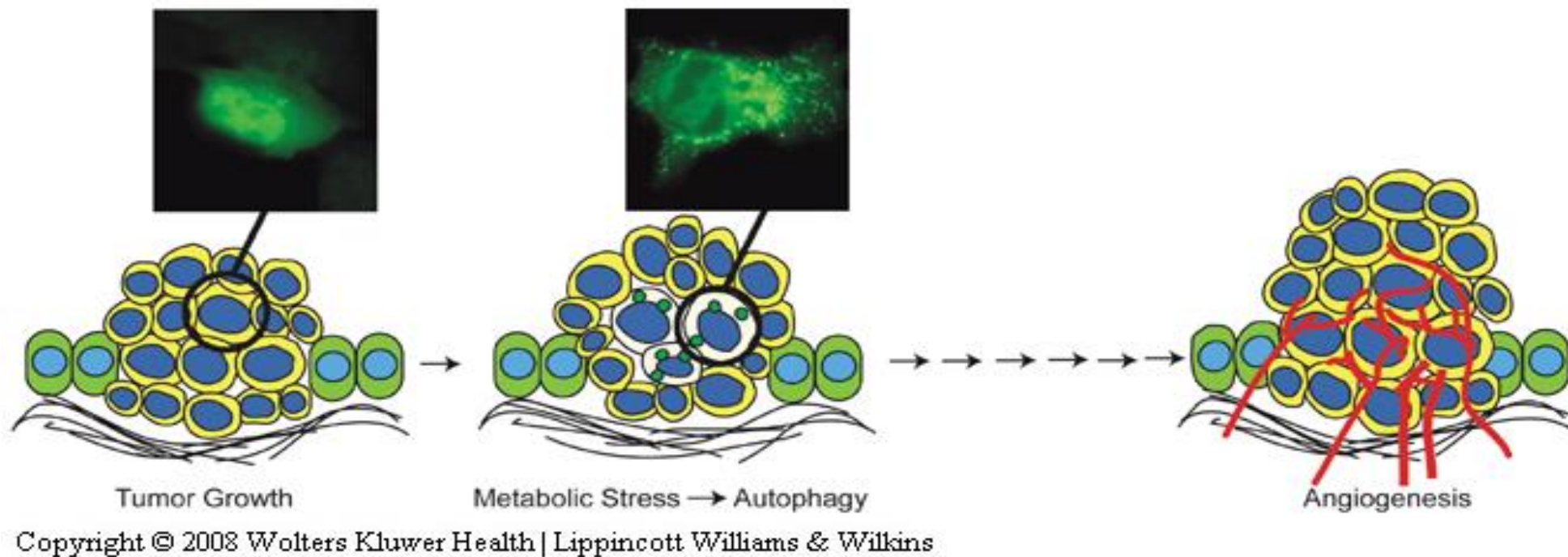
Рани стадијуми онкогенезе, аутофагија \implies тумор супресор

Виши ниво синтезе протеина за раст тумора

Инхибиција аутофагије \implies континуирани раст тумора

Аутофагија смањује стопу мутација и потискује онкогенезу елиминисањем оштећених органела које производе генотоксичне факторе као што су слободни радикали

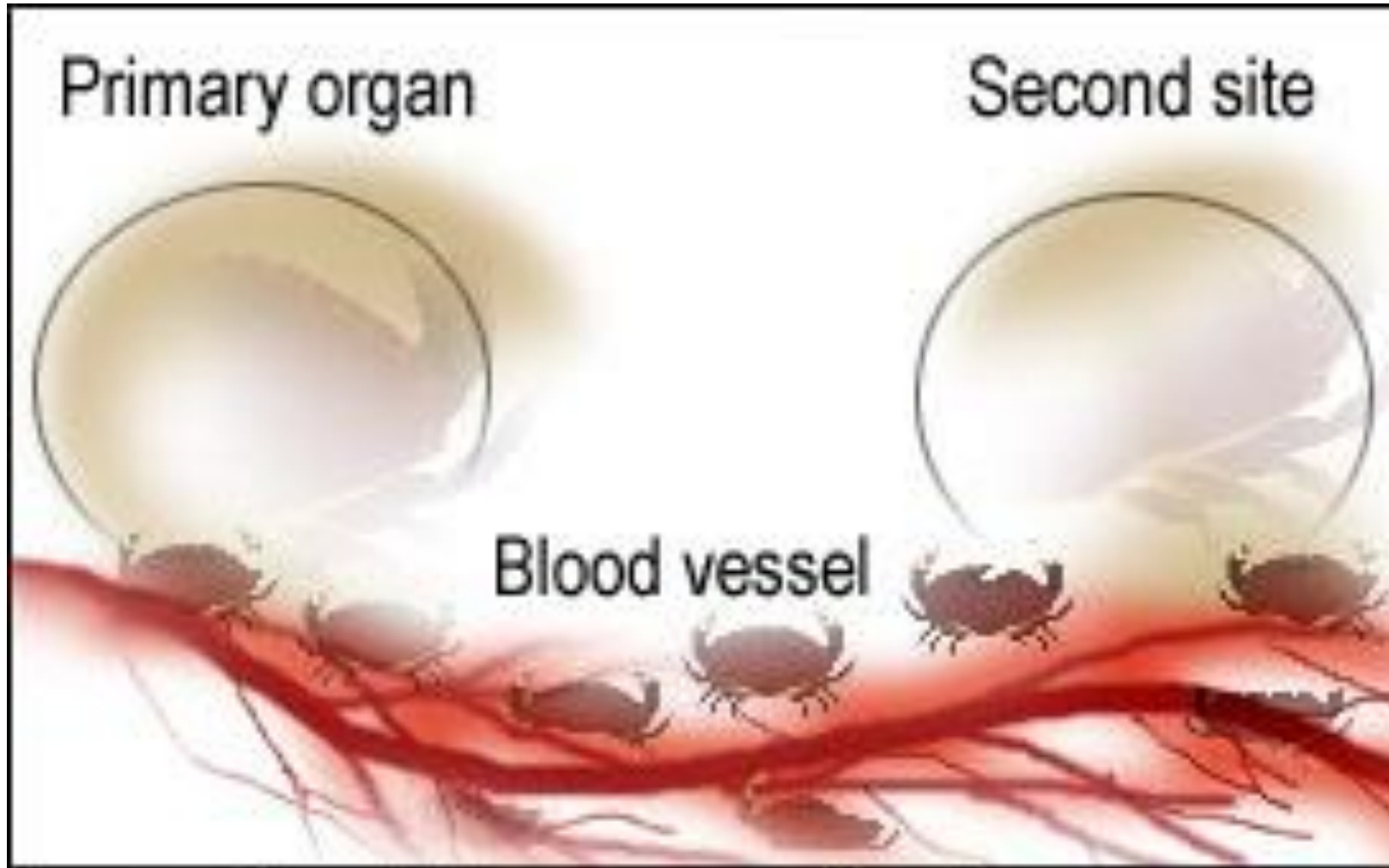
аутофагија туморских ћелија



Ћелије епителних тумора брзо пролиферишу вишеслојно. Недовољна снабдевеност крвљу индукује метаболички стрес у деловима тумора најудаљенијим од хранљивих састојака и кисеоника, у унутрашњости тумора. Туморске ћелије, у регионима метаболичког стреса, могу да преживе **аутофагијом**.

Такође, аутофагија индукује **локалну неоангиогенезу**, кроз интензивирање пролиферације и миграције ендотелних ћелија, што олакшава раст и развој тумора.

метастазирање



Blood-borne metastases

финални корак у развоју (прогресији) тумора

метастазирање

- Метастазирање представља последњи корак у прогресији тумора. Као и код туморгенезе, туморске ћелије са метастатским капацитетом настају процесом аналогним Дарвиновој природној селекцији, коју омогућавају генетске промене. Доминанан клон туморских ћелија у примарном тумору кроз серију генетских промена стиче „еволутивну предност” тј. способност метастазирања.
- Друга теорија сматра да метастазе настају од малобројних „метастатских форми” у примарним туморима. По овој теорији немају све ћелије примарног тумора исти метастатски капацитет. Способност метастазирања не даје овим ћелијама предност у расту те оне чине малу популацију унутар примарног тумора.

метастатска каскада

- Процес формирања метастазе, данас се уобичајено зове метастатска каскада. Ову каскаду сачињава серија међусобно зависних догађаја:
 - 1) Инвазија и покретљивост.
 - 2) Интравазација и преживљавање у циркулацији
 - 3) Екстравазација малигних ћелија у паренхиматозне органе
 - 4) Раст метастатских колонија у удаљеним органима, осетљивост на паракрине факторе раста, пролиферација и ангиогенеза

место метастазирања

- 1) 1889. Stephen Paget (seed and soil):
 - неки тумори дају метастазе у специфичним органима
 - место метастазирања није случајност
 - микросредина циљног органа
- 2) James Ewing (ткивни тропизам):
 - механички фактори и циркулација
 - CRC » портни систем » метастазе у јетри

Ове две теорије не искључују једна другу у потпуности и новија истраживања подупиру обе теорије. Наиме, дренирање портне циркулације кроз јетру чини овај орган примарним местом метастазирања узнатредовалих колоректалних карцинома. Али, такође је потврђено да микросредина јетре утиче на раст метастатских туморских ћелија преко још увек неистражених механизма.

место метастазирања

- Кости су један од најчешћих места метастазирања многих типова малигнома, као што су карцином плућа, бубрега и дојке.
- Плућа су једно од предилекционих места метастазирања малигног меланома, карцинома дојке, дебелог црева, мокраћне бешике.
- Код колоректалног карцинома карактеристично је успостављање метастаза у јетри при чему малигне ћелије портном циркулацијом доспевају на ово место. С друге стране, туморске ћелије меланома, карцинома плућа и дојке помоћу системске циркулације доспевају у јетру. Микросредина јетре је нарочито повољна за успостављање метастаза код карцинома гастроинтестиналног система. Поред локалне микросредине јетре, у процесу метастазирања су укључени и сигнални молекули исказани на самим метастатским ћелијама.
- Мозак је место метастазирања карцинома плућа, дојке, бубрега, колоректалног карцинома, меланома.
- Метастазирање тумора у регионалне лимфне чворове су један од раних знакова метастатског потенцијала и/или ширења у удаљене органе.

развој метастаза

- Експериментално је показано да само 0,01% метастатских туморских ћелија формира метастатске колоније.
- Број циркулишућих туморских ћелија корелира са величином примарног тумора, из већег тумора одваја се више туморских ћелија. Међутим, број циркулишућих туморских ћелија не корелира са клиничким исходом метастаза.
- Немогућност туморских ћелија да комплетирају метастатску каскаду делом је због чињенице да само оне туморске ћелије које стекну потребне генетске промене могу успешно да формирају метастатска жаришта.
- Други разлог немогућности туморских ћелија да комплетирају метастатску каскаду јесте да већина туморских ћелија које доспеју у циркулацију јесу у процесу умирања. Туморске ћелије у циркулацији карактерише двоструко већа спонтана апоптоза у одноду на исте у примарном тумору. Нису све циркулишуће туморске ћелије метастатски компетентне, способне да колонизују удаљене органе.

развој метастаза

- потребан је велики број генетских промена да би ћелија развила метастатски потенцијал
 - генетске промене ће се интензивније акумулирати у већој популацији ћелија
 - већи тумори- већа вероватноћа постојања метастатски компетентних ћелија
 - метастатски ризик: ВС 2cm, сарком 5cm
-
- транскриптом ћелија примарног тумора
 - неметастатски vs. метастатски
 - 70 гена
 - серија генетских промена

преживљавање у циркулацији

- миши модел 0,01%
- хумани карцином оваријума, перитонеални венски шантови, милиони малигних ћелија из перитонеума у венску циркулацију, годинама без метастаза
- Аноикис (апоптоза): 72h
- Када се малигне ћелије одвоје од примарног тумора и уђу у циркулацију постају мета механичких утицаја у малим крвним судовима. У присуству механички задржаних метастатских ћелија, хепатички синусоиди се активирају и почињу да секретују азот моноксид. Азот моноксид може да изазове апоптозу туморских ћелија заробљених на овом месту.
- Ћелије имунског система такође могу да активно нападају циркулишуће малигне ћелије.