

BIOLOGIE GENERALĂ CURS

BIOLOGIA CANCERULUI

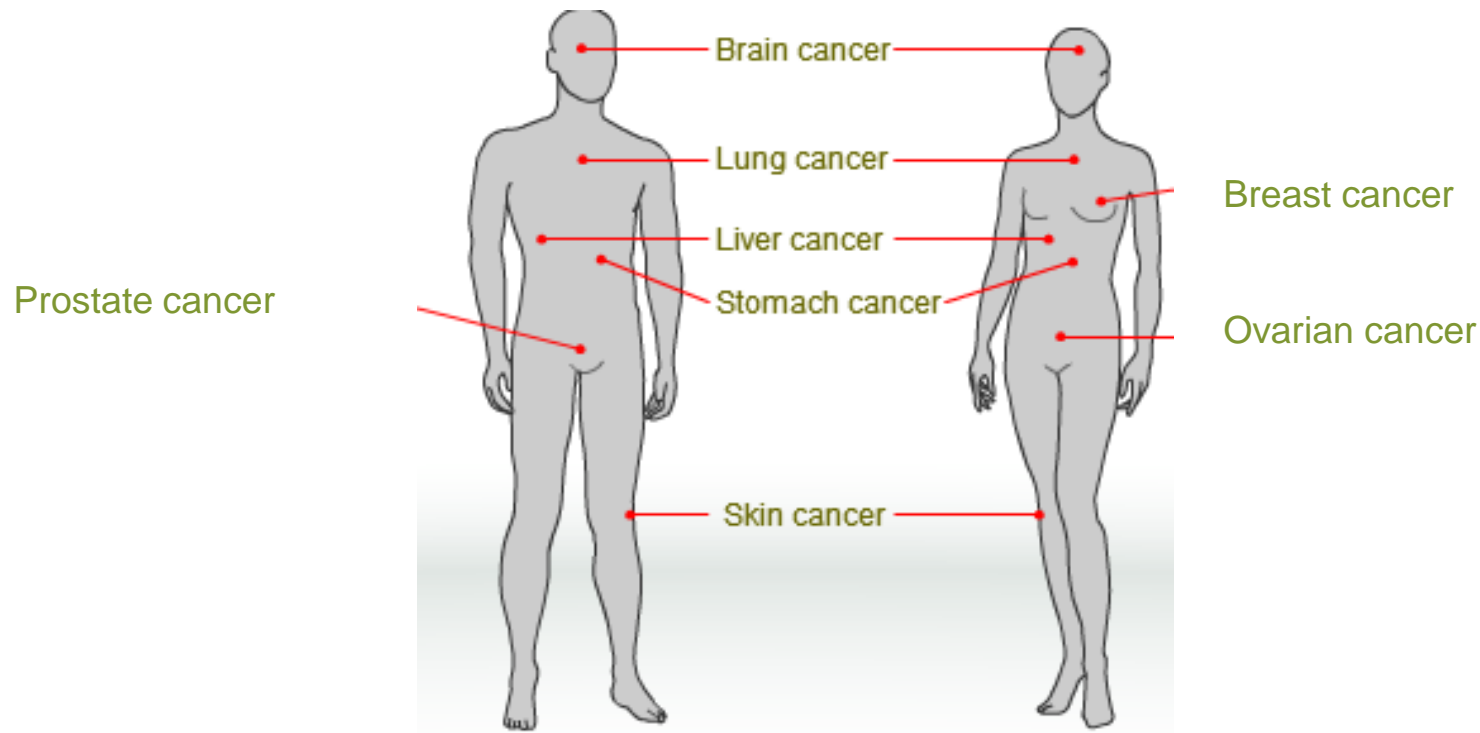
GENERALITĂȚI

neoplasm = gr. „neos” = nou și „plaseo”= *formațiune*



Cancerul (neoplasm malign) reprezintă o categorie de boli care afectează indivizi de toate categoriile de vârstă. Cauzele care duc la aceasta afecțiune sunt multiple și adeseori greu de identificat.

BIOLOGIA CANCERULUI -GENERALITATI



Cancerul poate afecta **orice tip de organ sau tesut** din organism. Desi exista un numar impresionant de forme de cancer (150-200), toate au la baza o **insusire comuna a celulelor canceroase**.

BIOLOGIA CANCERULUI -GENERALITATI

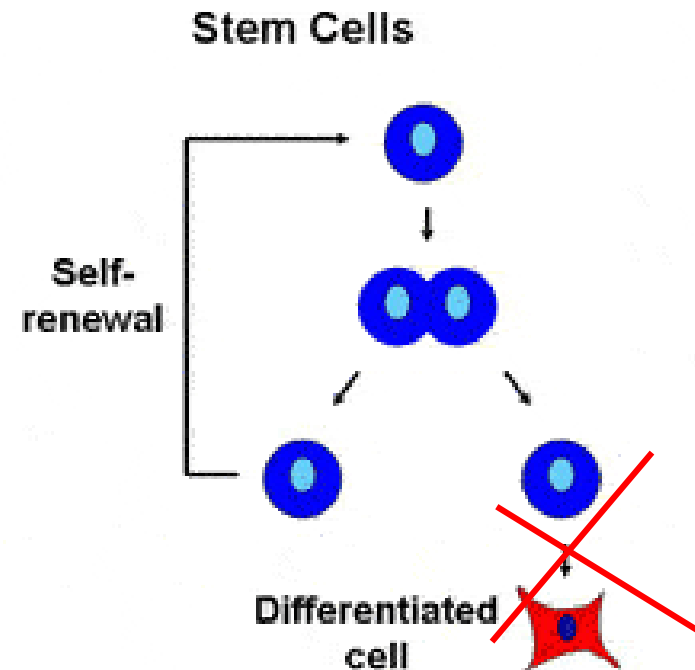
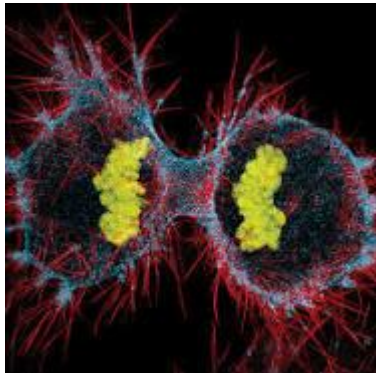
o insusire comuna a celulelor canceroase -
proliferare celulara, necontrolata, ireversibila,
in cea mai mare parte autonoma si care continua sa se dezvolte si dupa incetarea stimulului cauzal.



Celulele canceroase continua sa prolifereze fara sa se maturizeze functional iesind de sub controlul mecanismelor de reglare a functiilor celulare.

BIOLOGIA CANCERULUI -GENERALITATI

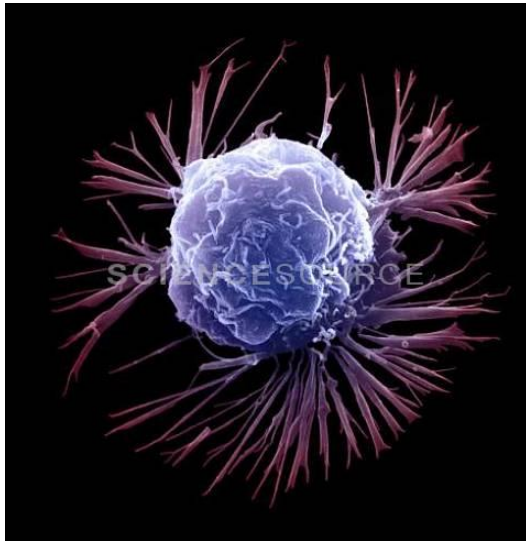
Celule continua sa se divida,
fara a se mai diferentia in
celule specializate, devin
imortale



Celulele HeLa, izolate in 1951 Henrietta Lacks

BIOLOGIA CANCERULUI -GENERALITATI

Celula canceroasa prezinta numeroase caracteristici ce o diferentiaza de celula normala. Acestea sunt rezultatul **acumularii modificarilor genetice** care afecteaza genele cu rol in controlul diferentierii, proliferarii si mortii celulare.



Au fost identificate:

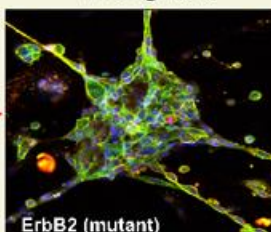
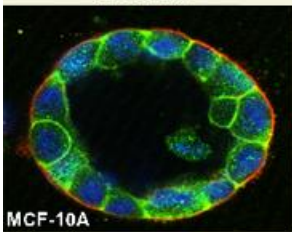
- anomalii morfologice
- anomalii de diferentiere
- anomalii de crestere si proliferare celulara
- anomalii genetice

3D In Vitro Breast Cancer Model:

Normal

Pre-cancer

Malignant



lobi glandulari dispusi radial in jurul areolei

TIPURI DE CANCERE

- ◉ **Carcinom:** provin din tesut epitelial, intalnit la nivelul diferitelor glande, san, piele, tractul uro-genital, digestiv, si respirator (89.3% din totalul de cancer)
- ◉ **Leucemice:** afectiuni ale maduvii osoase si care determina cresterea excesiva a productiei de leucocite (3.4% din totalul de cancer)
- ◉ **Limfom, Mielom:** afectiuni ale nodulilor limfatici si splinei (5.4% din totalul de cancer)
- ◉ **Sarcom:** tumori solide ale muschilor, oaselor si cartilajelor cu origini mezodermice (1.9% din totalul de cancer)

ANOMALII MORFOLOGICE

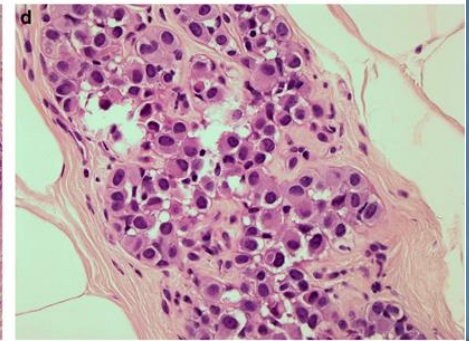
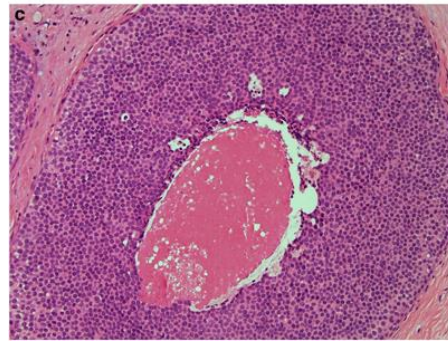
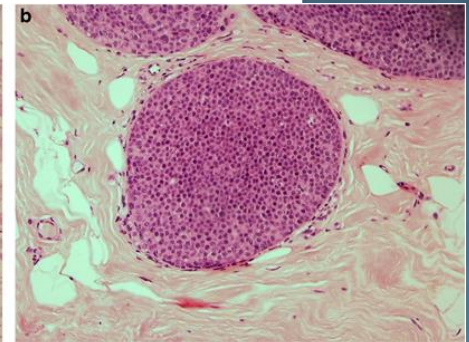
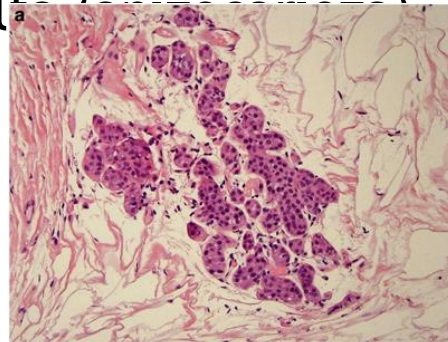
- Anomalii citoplasmatiche:

- bazofilie intensa: continut mare in acizi nucleici, proteine, activitate metabolica intensa
- citoplasma redusa

- Anomalii nucleare:

- nucleu mare
- nucleii inegali de la o celula la alta (anizoneuclie)
- nucleii hiperbazofili
- nucleoli multipli
- mitoze frecvente, atipice

- a. Hiperplazie lobulara atipica cu celule neoplazice,
b. carcinom lobular in situ,
c. carcinom lobular in situ cu necroza,
d. carcinom lobular in situ, tip polimorfic



ANOMALII ALE DIFERENTIERII

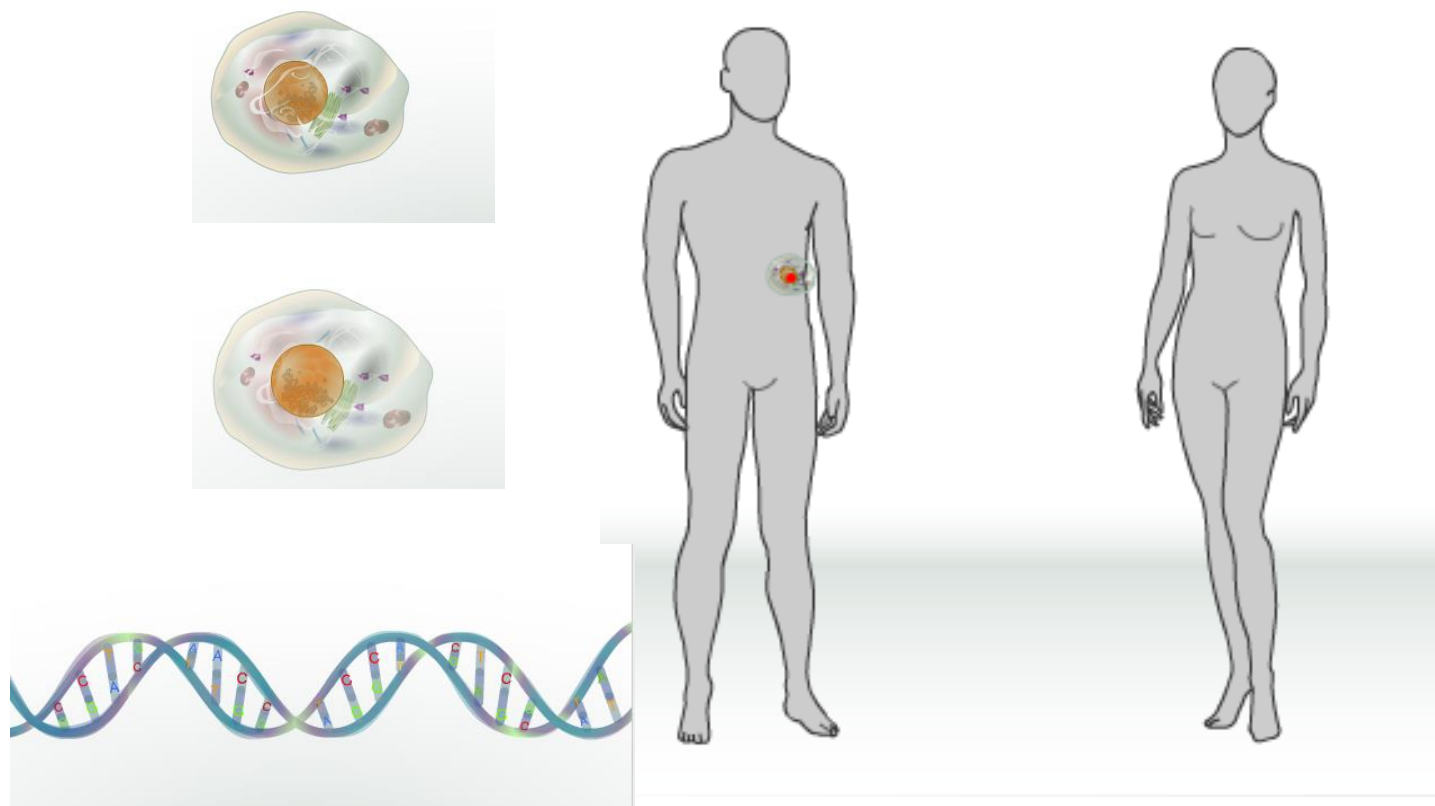
- Anomalii ale diferentierii: celulele canceroase pot sau nu sa prezinte caracterele fenotipice ale celulelor normale.
 - **tumori bine differentiate** - celule apropiate ca morfologie de cele normale ale tesutului de provenienta
 - **tumori slab differentiate** - exprima putine caractere fenotipice dar totusi se poate preciza originea lor
 - **tumori nedifferentiate** - celule total atipice pentru care nu se poate preciza originea.

Gradul de diferentiere al celulelor canceroase are o importanta prognostica deosebita.

ANOMALII ALE CRESTERII SI PROLIFERARII

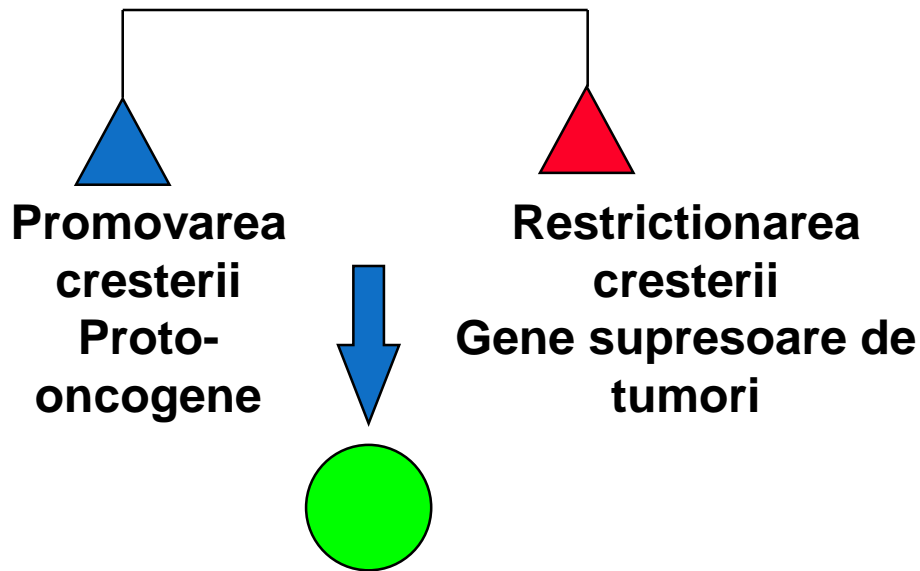
- Adezivitatea celulelor tumorale este diminuată - favorizează invazia tesuturilor invecinate si metastazarea la distanta.
- Inhibitia de contact (inhibitia proliferarii celulare dupa formarea unui monostrat) - nu exista.
- Imortalitatea - in culturi celulare se divid indefinit.
- Nu depind de mecanismele de reglare extracelulare.

ANOMALII GENETICE



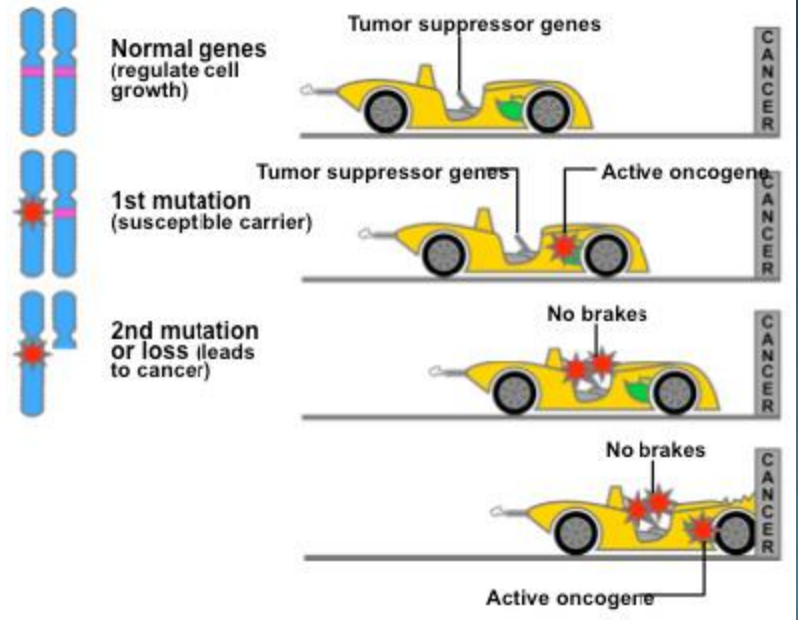
Cancerul apare ca urmare a unor **alterări genetice și epigenetice** la nivelul genelor **oncogene**, **genelor supresoare de tumori** și a altor gene care controlează **direct sau indirect proliferarea celulară**.

CRESTEREA CELULARA



Controleaza cresterea celulara

Proto-oncogene mutatii Oncogene



ANOMALII GENETICE

Mutații



Mutația poate fi reprezentată de:

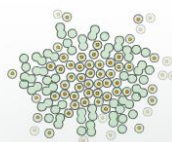
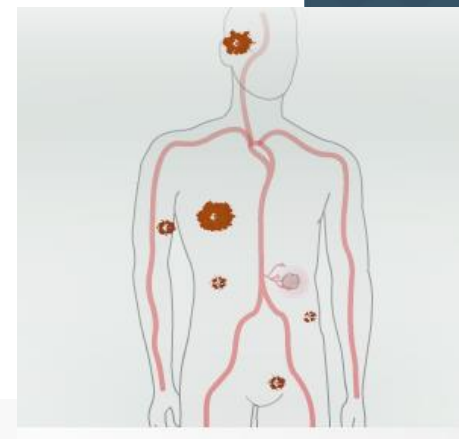
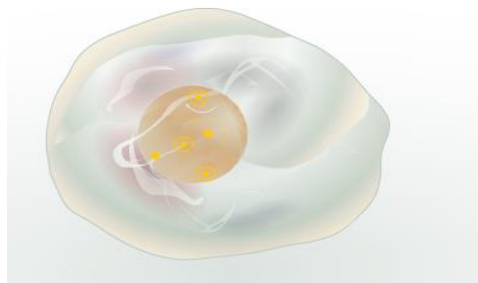
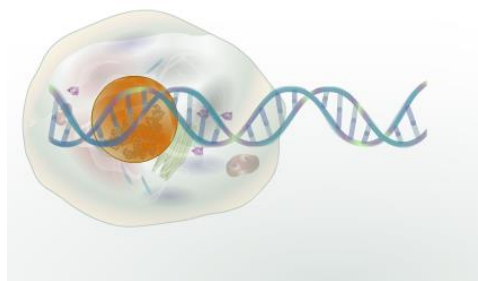
- **substituirea,**
- **deletia**
- **insertia** unei singure nucleotide in molecula de ADN.

O schimbare în secvența genetică poate conduce apoi la producerea unei proteine mutant.

Cancerul nu apar ca urmare a unui singur astfel de eveniment, izolat, ci necesita o evolutie, in timp de la evenimentul initial si pana la dezvoltarea acestora.

ANOMALII GENETICE

Aceste mutații pot perturba ciclul de viață al celulelor, afectând creșterea, proliferarea, și moarte acestora.



Treptat conduc la acumularea/proliferarea haotică a celulele "problematică" și dezvoltarea unei mase tumorale.

MUTATII PUNCTIFORME - SUBSTITUIRE

DNA: TAC GCA TGG AAT

mRNA: AUG CGU ACC UUA

Amino
acids:

Met—Arg—Thr—Leu

↓ **Substituție**

DNA: TAC GTA TGG AAT

mRNA: AUG CAU ACC UUA

Amino
acids:

Met—His—Thr—Leu

Substituie –mutație
GGTCTCCTCAC**T**CCA

↓

CCAGAAGAGUG**A**GG

U

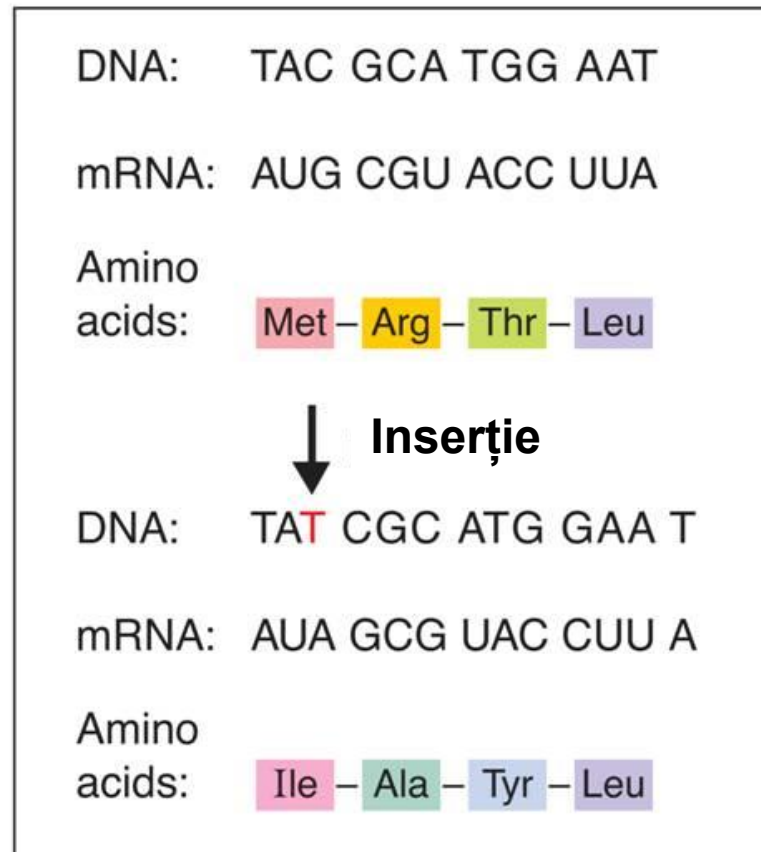
↓

Pro-Glu-Glu-**STOP**

MUTATII PUNCTIFORME - INSERARE

Efectele **inserării** sau **deletiei** unei nucleotide sunt mai dramatice.

Prin **inserție** este introdusă o nouă bază.



MUTATII PUNCTIFORME -DELEȚIE

Constă în deleția unei nucleotide cu urmări grave asupra sintezei proteinei a cărei structură o codifică.

Gena normală

GGTCTCCTCACGCCA



CCAGAGGAGUGCGGU

Codon



Pro-Glu-Glu-Cys-Gly

Amino acid

Deleție mutatie

GGTC/CCTCACGCCA



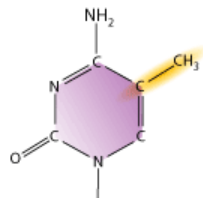
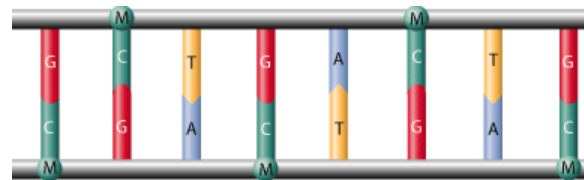
CCAGGGAGUGCGGU



Pro-Gly-Ser-Ala-Val

MODIFICARI EPIGENETICE

Hipermetilarea sau hipometilarea prin aditia sau deletia gruparilor metil la nivelul **citozinelor** in zona **insulelor CpG**, ducand la **inactivarea sau activarea unor gene** cu rol in patologia celulei canceroase.

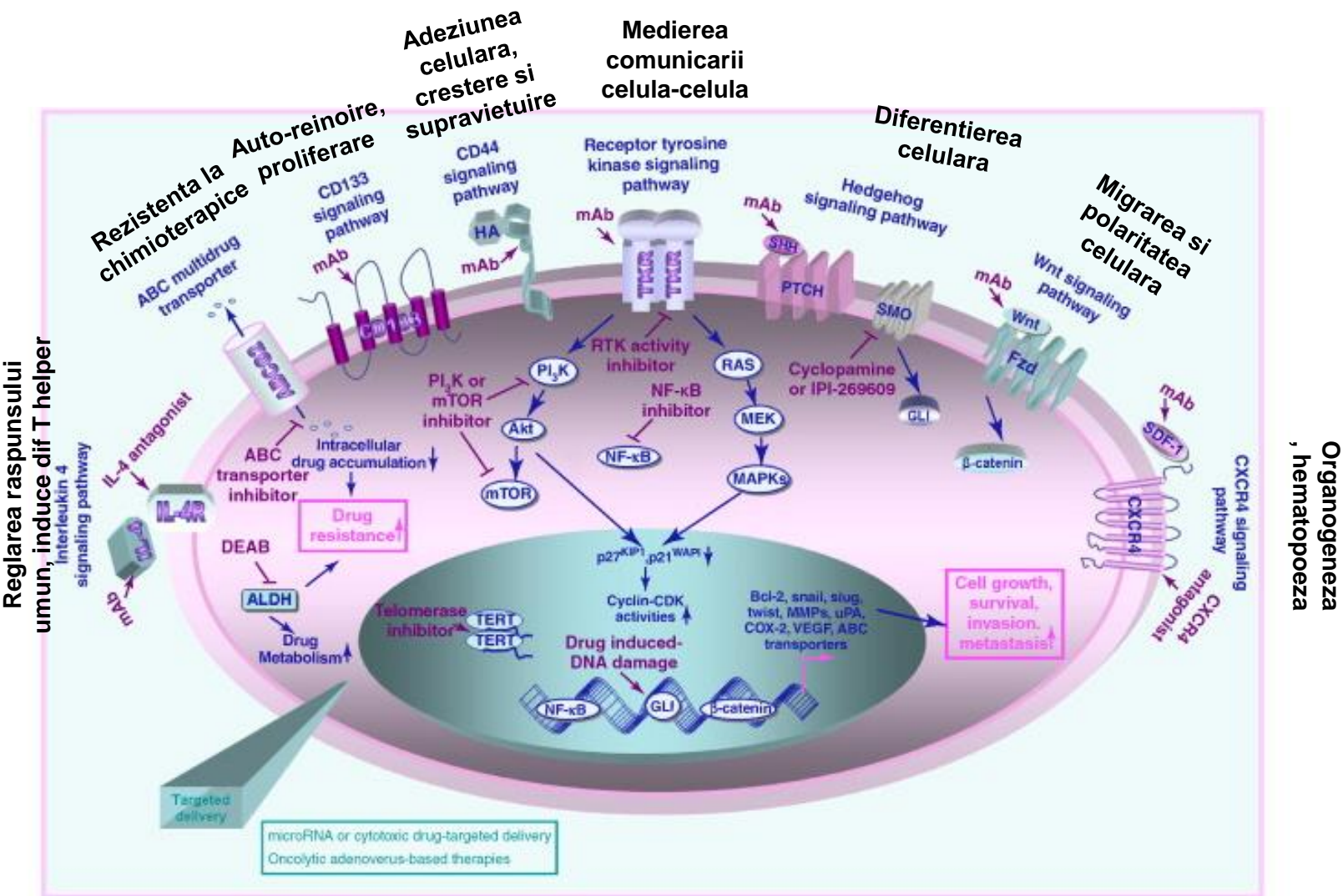


DNA methylation is the addition of a methyl group (M) to the DNA base cytosine (C).

MECANISME MOLECULAIRE IMPLICATE ÎN CANCER



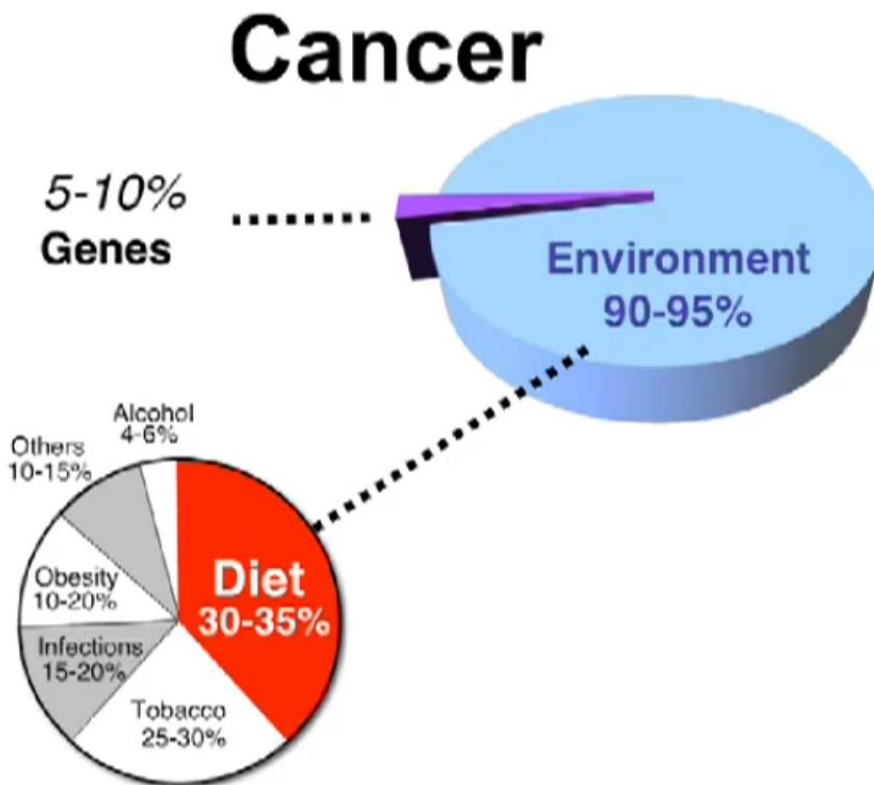
CAI DE SEMNALIZARE IMPLICATE ÎN CANCER



CAUZE CARE DUC LA APARITIA SI DEZVOLTAREA CANCERULUI

Transformarea unei celule normale in una canceroasa se produce sub **influenta mutagena a unor agenti din mediul ambiant**: agenti chimici, agenti fizici, virusuri oncogene.

La acestia se adauga **varsta pacientului, dieta, starea hormonală, factorii genetici**.

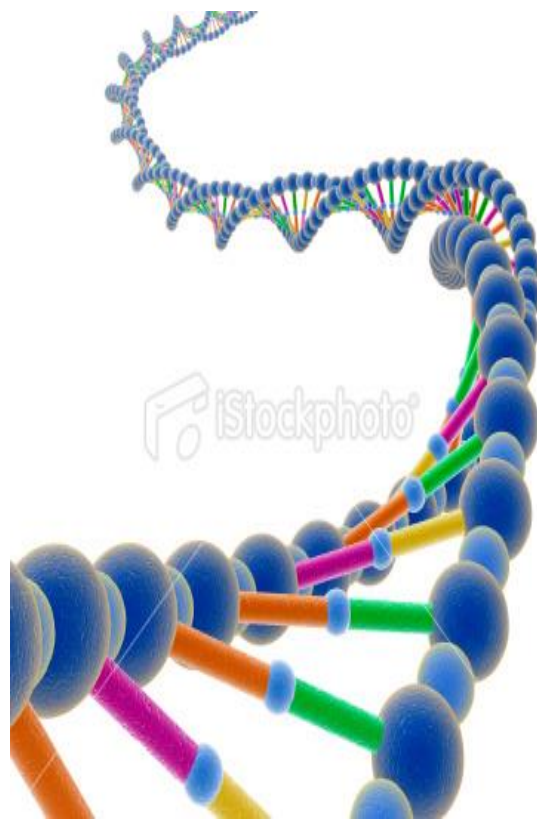


Boala canceroasa este plurifactoriala.

CAUZELE APARIȚIEI CANCERULUI

- Este cunoscut faptul că anumiți factori joacă un rol important în apariția și dezvoltarea cancerului. Aceștia pot fi încadrați în 4 categorii:

1. Ereditari



CAUZELE APARIȚIEI CANCERULUI

- Este cunoscut faptul că anumiți factori joacă un rol important în apariția și dezvoltarea cancerului. Aceștia pot fi încadrați în 4 categorii:

1. Ereditari

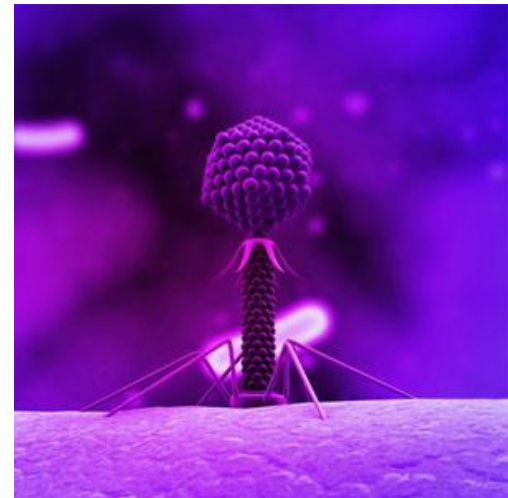
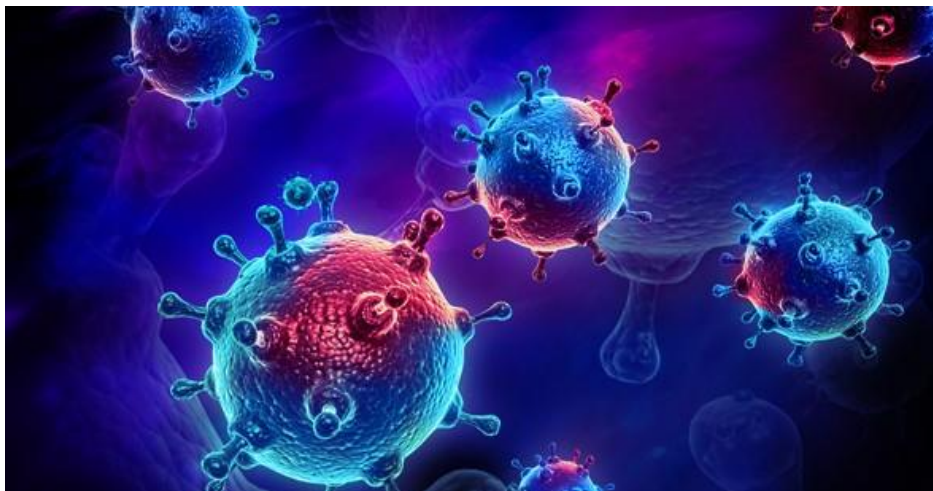
2. Factori de mediu



CAUZELE APARIȚIEI CANCERULUI

● Este cunoscut faptul că anumiți factori joacă un rol important în apariția și dezvoltarea cancerului. Aceștia pot fi încadrați în 4 categorii:

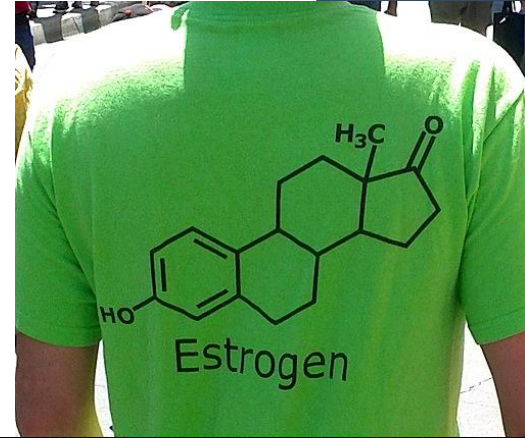
1. Ereditari
2. Factori de mediu
3. Virusuri



CAUZELE APARIȚIEI CANCERULUI

● Este cunoscut faptul că anumiți factori joacă un rol important în apariția și dezvoltarea cancerului. Aceștia pot fi încadrați în 4 categorii:

1. Ereditari
2. Factori de mediu
3. Virusuri
4. Factori endogeni



Growth of breast cancer

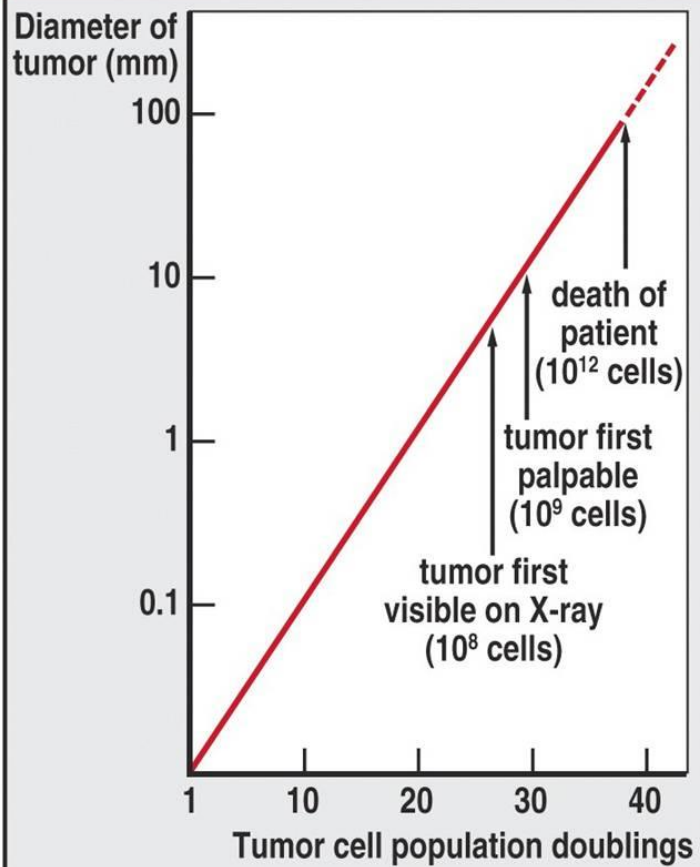
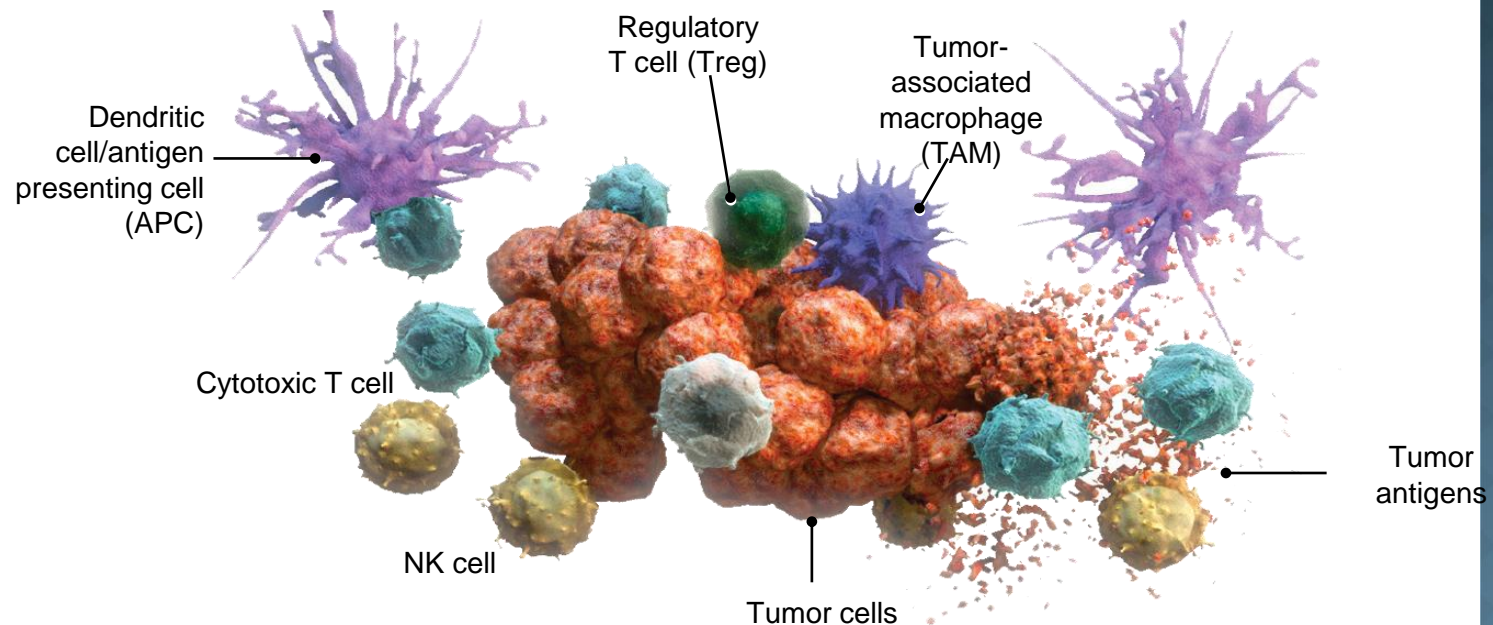
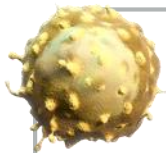


Figure 12-39 The Immune System, 2/e (© Garland Science 2005)

Micromediu tumoral



Sistemul imun este capabil sa recunoasca si sa **elimine celulele canceroase**. Celulele canceroase dezvolta si adapteaza diferite mecanisme prin care **evite sistemele de detectie** ale sistemului imun.



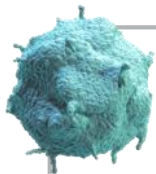
Raspunsul sistemului imun innascut

Prima linie de aparare, identifica
celule tumorale, fara specificitate
antigenica. Celulele **Natural killer
(NK) cells** sunt principalul efector.

Activitatea antitumorală
este mediata printr-o serie
de semnale.

+ ACTIVARE

Stimularea sistemului imun



Raspunsul sistemului imun adaptativ

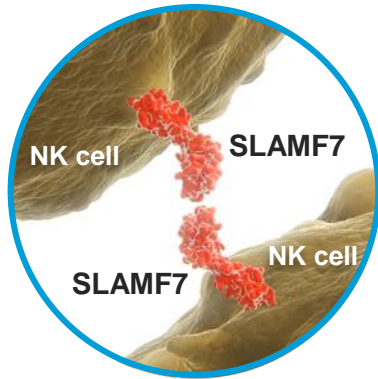
O data activat poate sustine un
raspuns de durata, antigen specific
si cu capacitate de memorie.
Celulele **T citotoxice** sunt
principalul efector.

- INHIBIARE

Potential de inhibare a
sistemului imun prin
diferite puncte de control



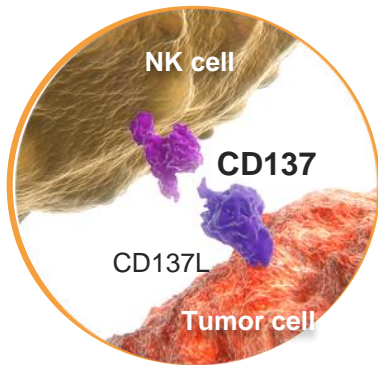
Modularea functiei immune in cancer



+ activare

SLAMF7 receptor de activare al celulelor **NK**.

Activarea continua a celulelor NK pe calea SLAMF7 poate initia un raspuns de durata.

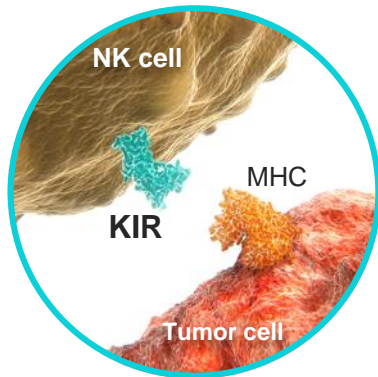


+ activare

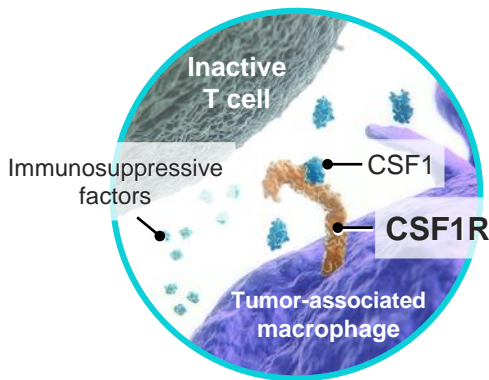
CD137 receptor de activare al celulelor **NK** si **T** care poate stimula activitatea antitumorală.

Aparent CD137 joaca rol esential in dezvoltarea functiei de memorie a celulelor imune.

Modularea functiei imune in cancer



— inhibitor



— inhibitor

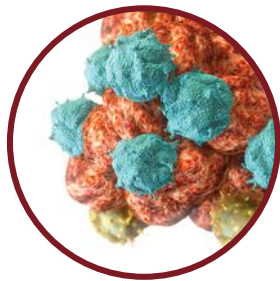
KIR receptor de pe **NK (checkpoint receptor)** care **blocheaza distrugerea celulelor normale**. Celulele tumorale pot folosi KIR pentru a se ascunde de sistemul de detectie al celulelor tumorale.

CSF1R receptor de pe **macrofage**. In micromediul tumoral unele macrofage pot evolua din anti-tumorale in pro-tumorale. Macrofagele **protumorale**, sau **macrofage asociate tumorilor (tumor-associated macrophages (TAMs))** pot conduce la imuno-supresie si sa sustina cresterea tumorii. Studiile au aratat ca celulele tumorale elibereaza **CFS1** ca sa tinteasca **CSF1R** de pe macrofage si sa stimuleze astfel dezvoltarea si supravietirea TAM.

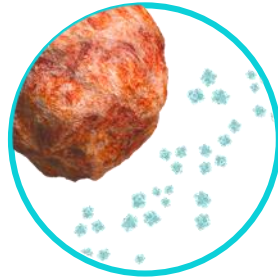
Date preclinice sugereaza ca blocarea **CSF1R** poate rezulta in deplitia TAM si imbunatatirea raspunsului imun.

Indicatori ai activitatii imune anti-tumorale

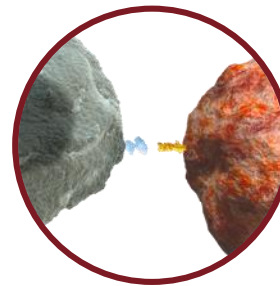
- ◉ Biomarkeri ai activitatii immune anti-tumorale sunt:



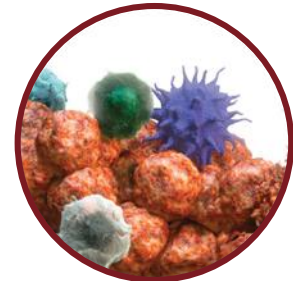
Infiltrarea
celulelor cu
celule imune



Eliberarea
de
molecule
specifice



Prezenta unor
proteine de
suprafata

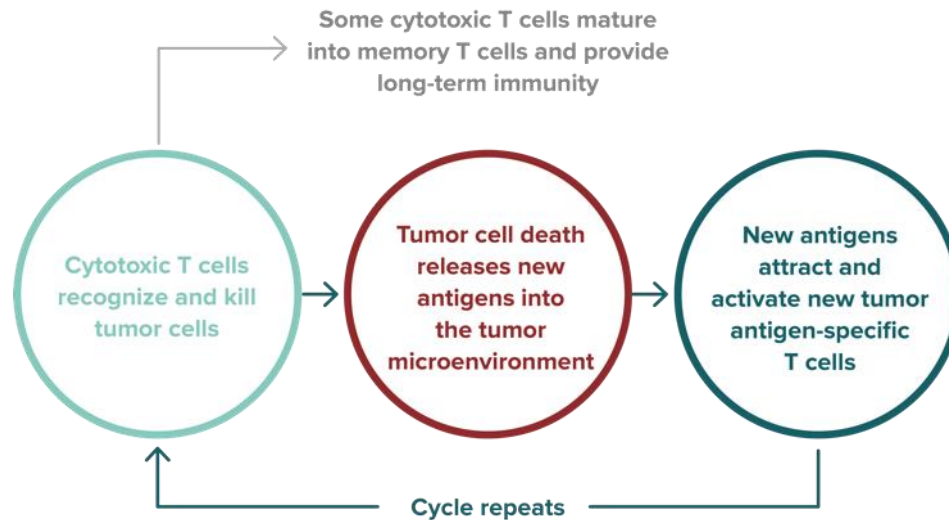


Celule imuno-
supresoare

Evaluarea acestor indicatori pot da informatii privind micromediul tumoral si
au relevanta clinica.

Raspunsul imun se poate amplifica in timp

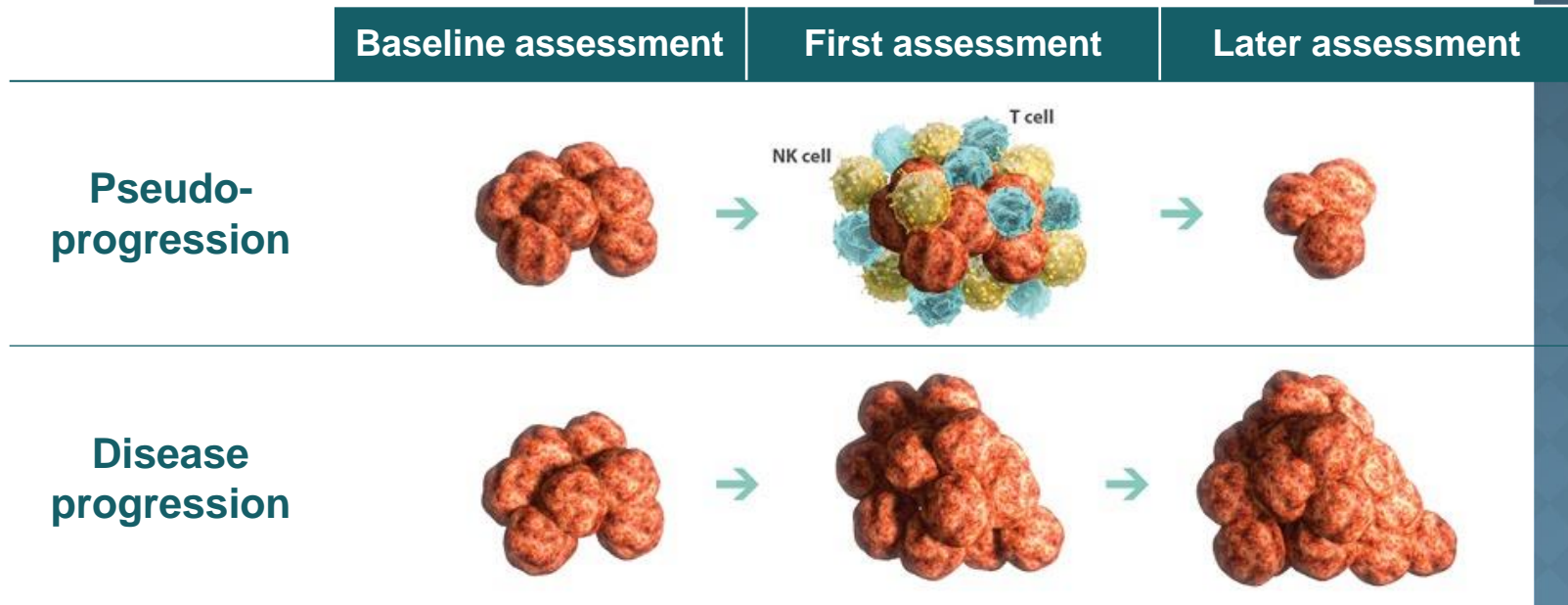
Raspunsul imun evolueaza in timp avand capacitatea de a recunoaste antigene tumorale specifice.



Anumite limfocite T mature se pot transforma in celule de memorie si pot asigura imunitate pe termen lung chiar daca stimulul initial nu mai este prezent.

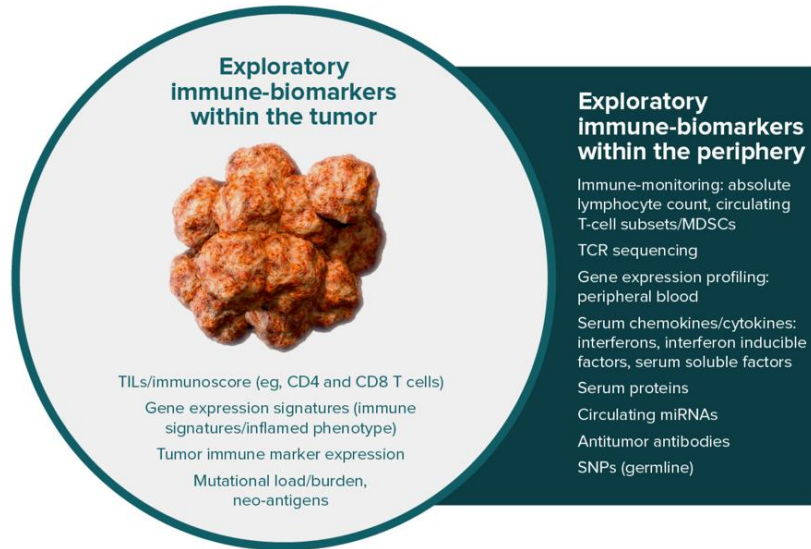
Pseudo-progresia tumorilor

- Tumorile pot sa creasca sau noi leziuni se pot forma chiar si cand zona este infiltrata cu celule immune.
- Datorita timpului necesar pentru activarea sistemului imun pseudo-progresia poate sa reflecte progresia tumorala pana la momentul in care sistemul imun dezvoltă un raspuns.



Explorarea de noi bio-markeri

- Noi bio-markeri sunt investigati pentru a identifica noi cai de semnalizare si stopare a evolutiei tumorale.



Se urmareste identificarea si caracterizarea interactiunilor dintre celulele sistemului imun si celulele canceroase.

IMUNOTERAPIA IN CANCER

- 1) Transplant medular
- 2) Immunoterapie activa: vaccinare anticancer
- 3) Immunoterapie pasiva: anticorpi monoclonali

TRANSPLANTUL DE CELULE STEM HEMATOPOIETICE

- 1) **Transplant alogen:** potrivire HLA (HLA-A, B,C, DR)- risc de respingere
- 2) **Transplant autolog:** risc de recadere

TRANSPLANTUL DE CELULE STEM HEMATOPOIETICE

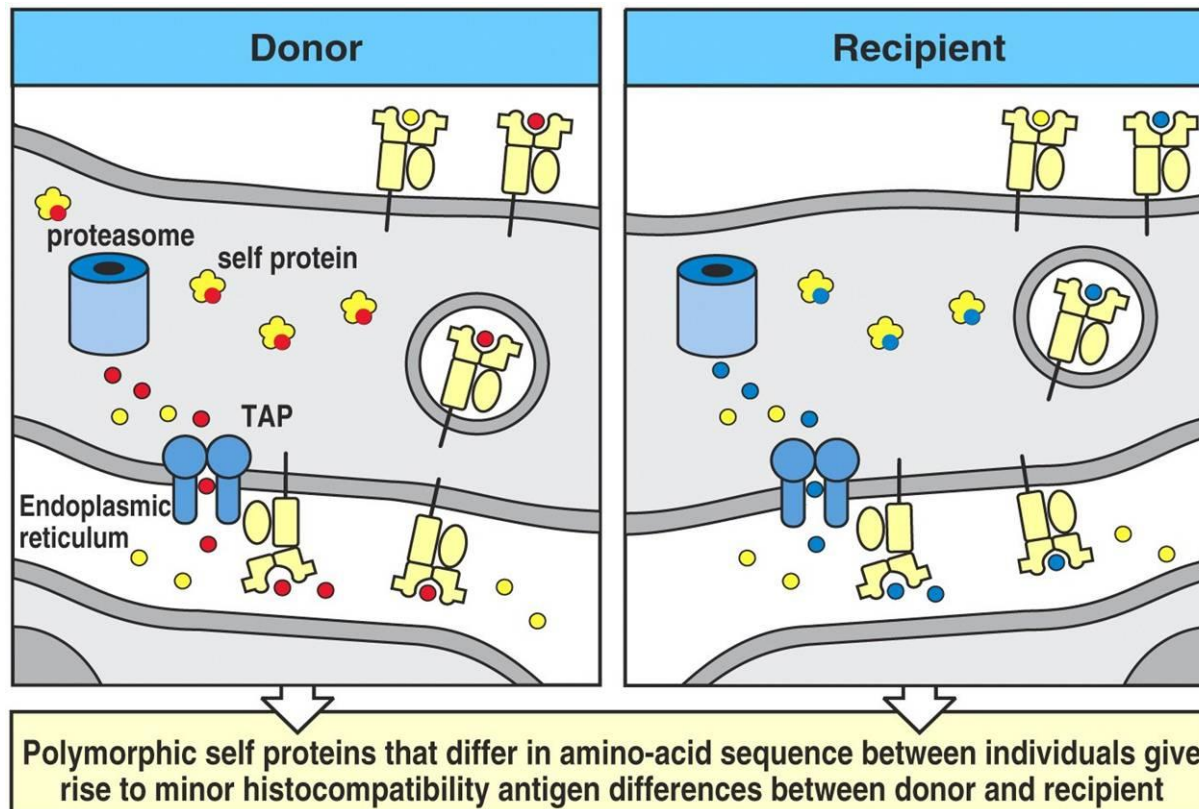


Figure 12-43 The Immune System, 2/e (© Garland Science 2005)

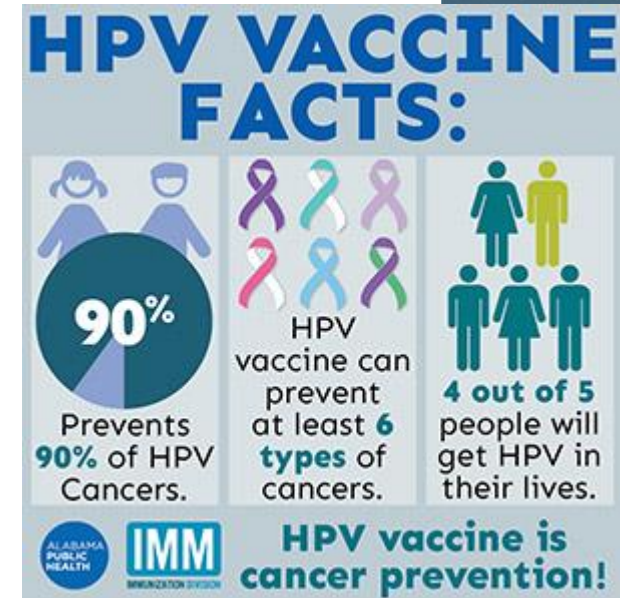
TRANSPLANTUL DE CELULE STEM HEMATOPOIETICE

Malignant diseases treatable by bone marrow transplantation	
Allogeneic transplant	Autologous transplant
Aplastic anemia Leukemia AML ALL CML Myelodysplasia Multiple myeloma Non-Hodgkin's lymphoma Hodgkin's disease	Leukemia AML ALL Multiple myeloma Non-Hodgkin's lymphoma Hodgkin's disease Solid tumors Ovarian Testicular Neuroblastoma

Figure 12-41 The Immune System, 2/e (© Garland Science 2005)

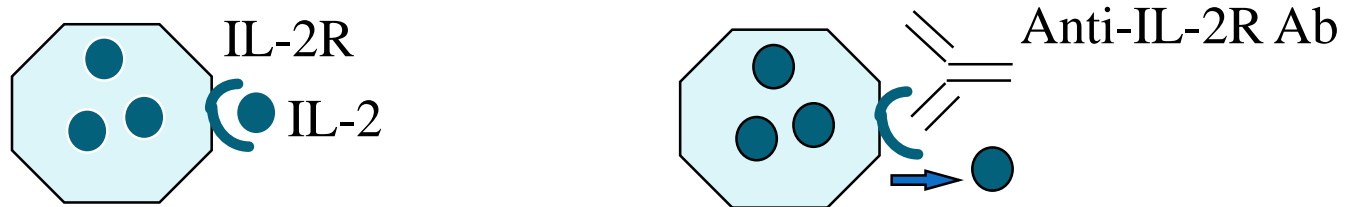
VACCINAREA HPV SI HBV(HEPATITA B)

- ◉ **Vaccinarea HPV**-protejeaza impotriva de cancerului cervical
 - ◉ Gardasil: HPV6, 11, 16, 18
 - ◉ Cervarix: HPV16, 18
-
- ◉ **Vaccinarea HBV**-protejeaza impotriva cancerului de ficat

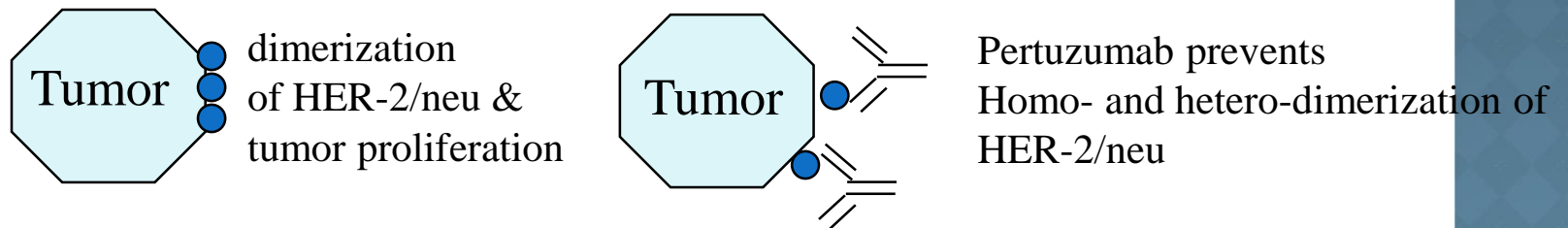


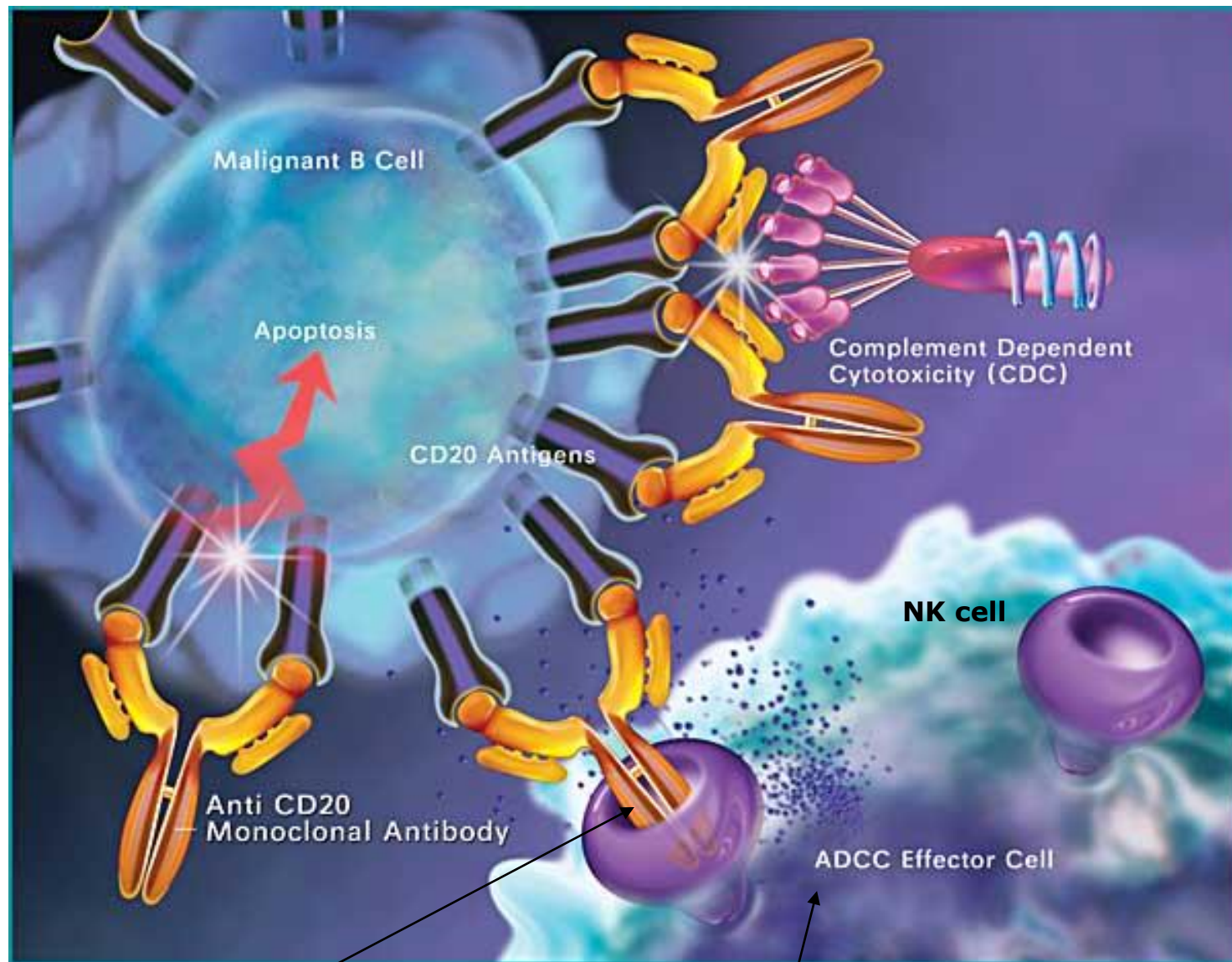
IMUNOTERAPIA PASIVA

- Abs impotriva receptorilor pentru factori de crestere e.g. IL-2R in HTLV-1 induce Adult T cell leukemia



- Abs specific pentru gene oncogene e.g. Abs impotriva HER2/*neu* (Trastuzumab & Pertuzumab)



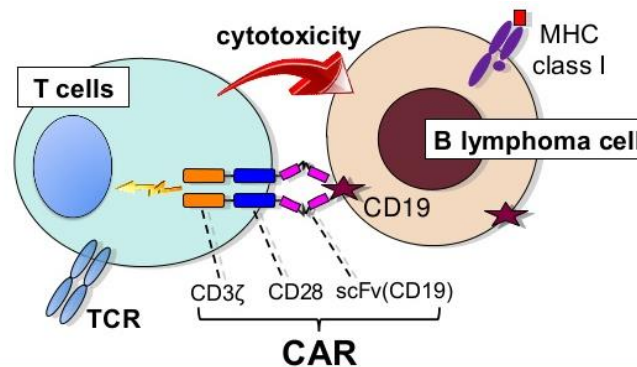
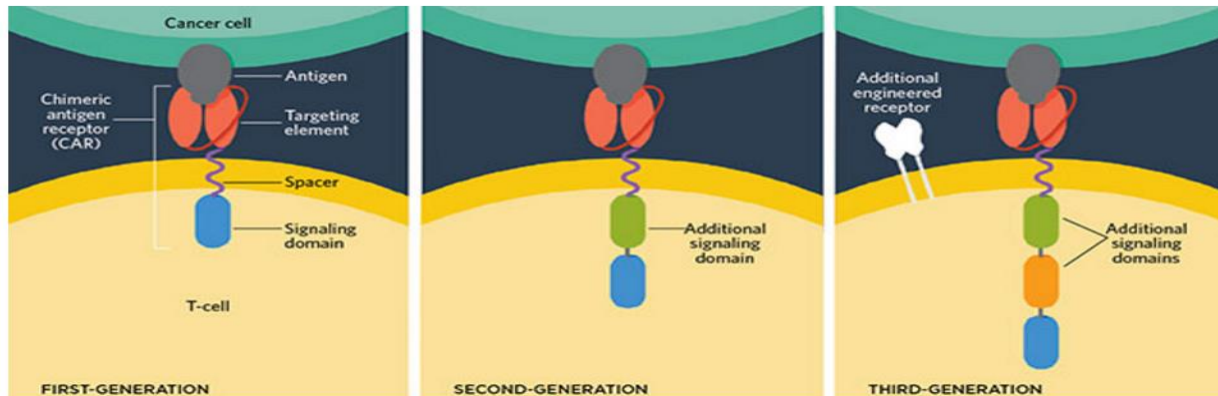


Genentech

ADCC = antibody-dependent cell-mediated cytotoxic

INGINERIE GENETICA

CAR (chimeric antigen receptor) - T cell



CD19-CAR T cells, which are engineered to express extracellular single-chain immunoglobulin variable fragments to CD19, linked to cytoplasmic T cell activation domains including CD3- ζ , showed remarkable therapeutic benefits toward CD19⁺ B cell malignancies.

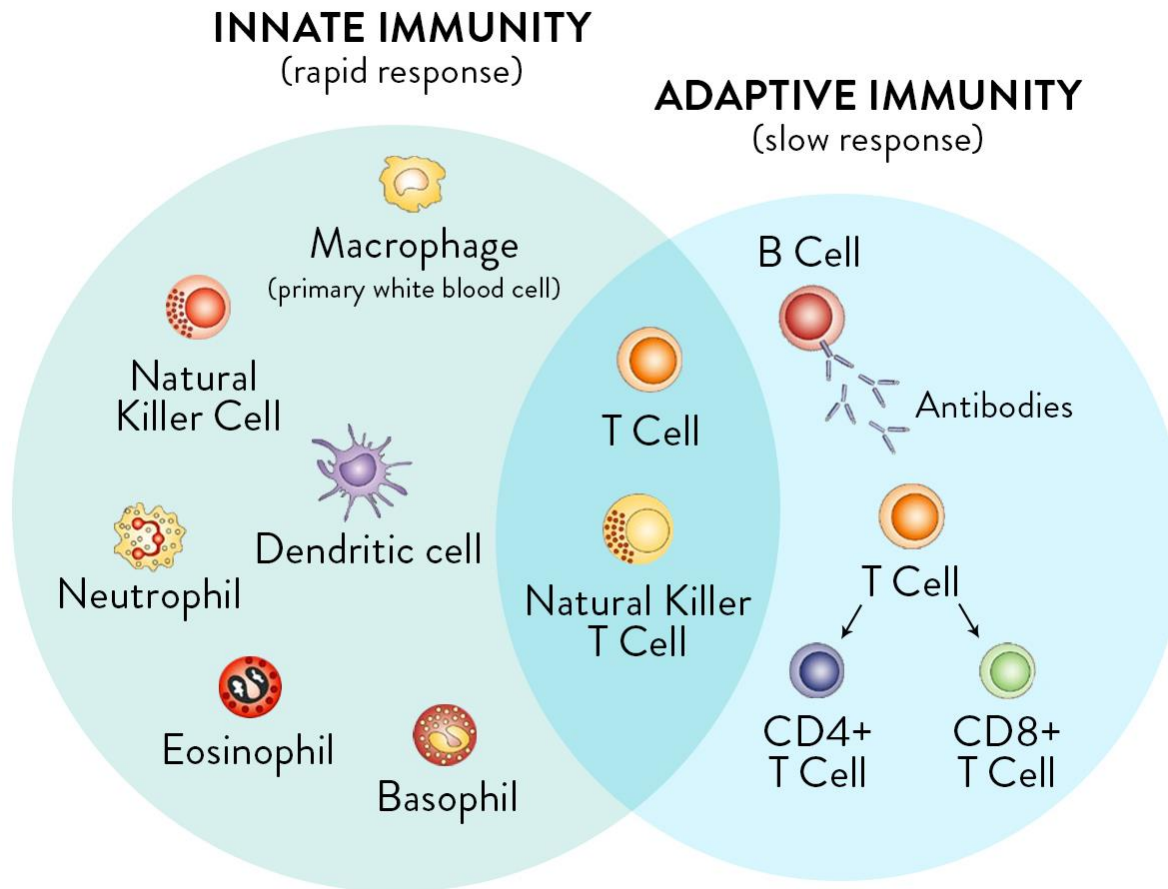
Science

Breakthrough of the Year
Cancer Immunotherapy
T cells on the attack



AAAS

CELULE ALE SISTEMULUI IMUN



INGINERIE GENETICA

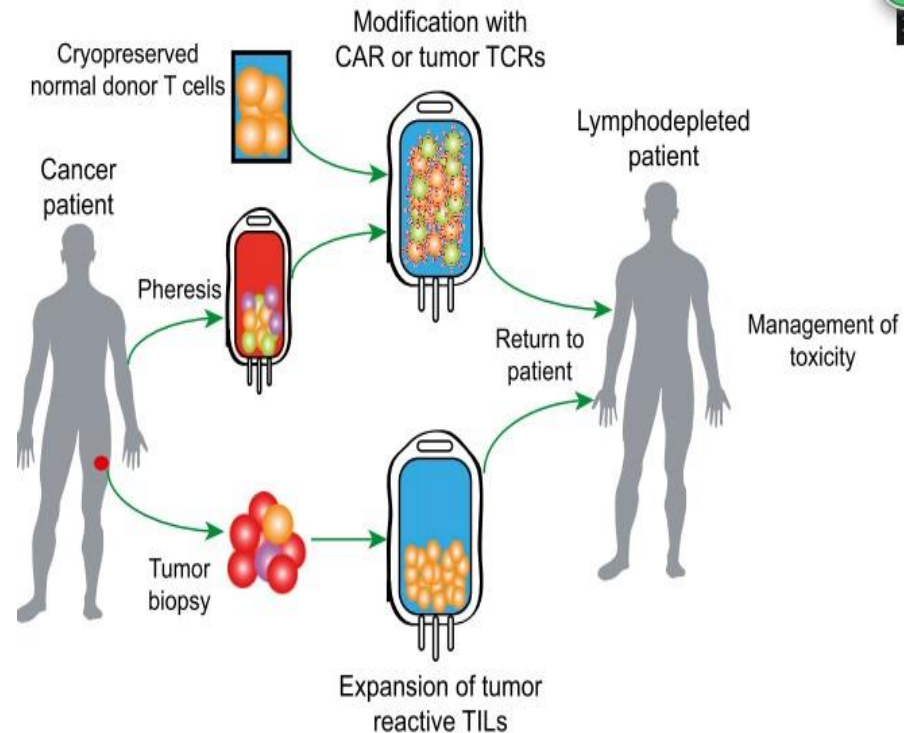
CARL JUNE PHILADELPHIA, 2012
CAR -T CELL

An Immune System Trained to Kill Cancer



CLOSE-UP Dr. Carl June examined re-engineered T-cells last week in his Philadelphia lab.

Jessica Kourkounis for The New York Times.



Imunoterapia cu celule CAR - T

