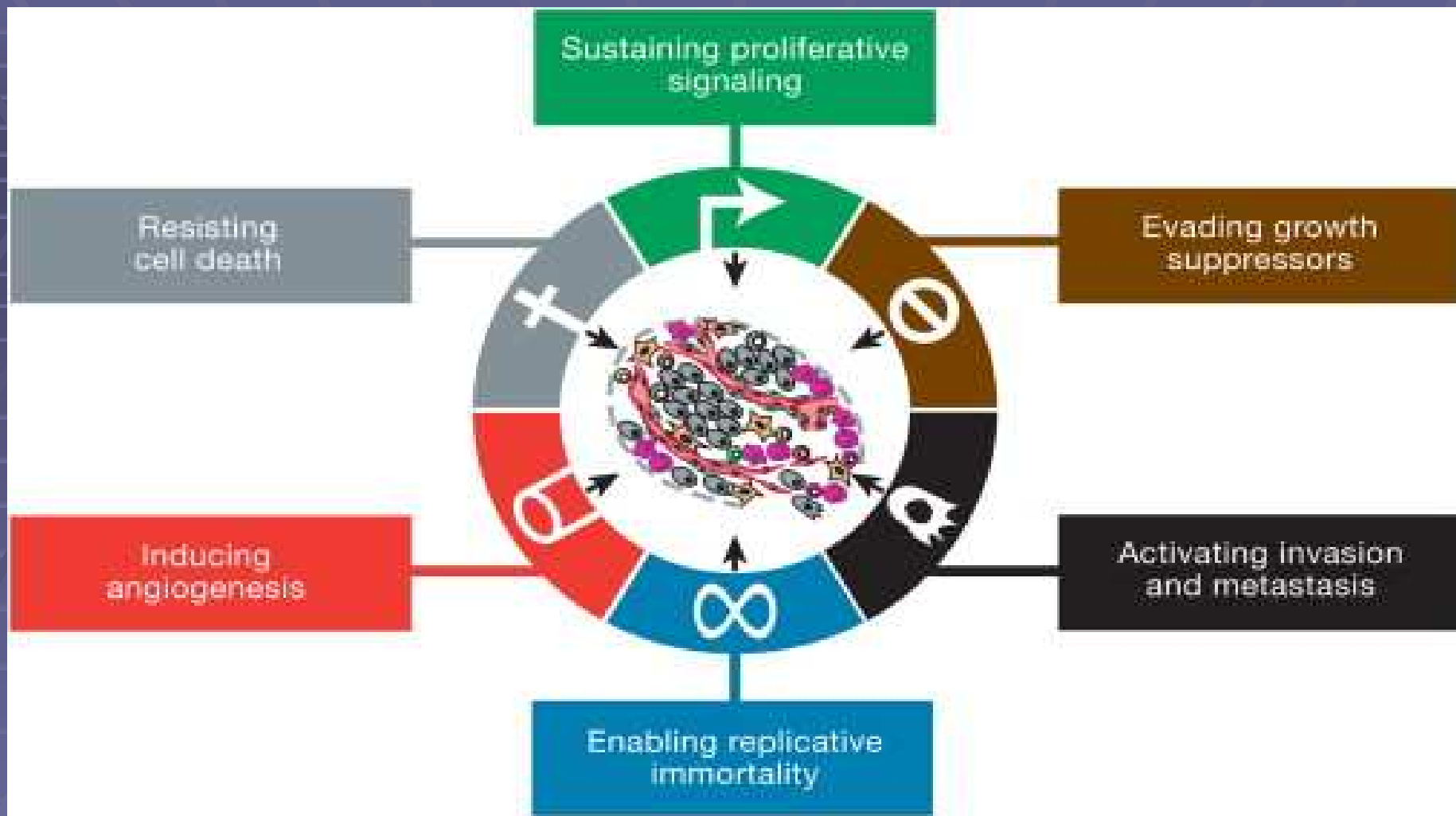


Általános daganattan II.
A daganatkeletkezés
molekuláris mechanizmusa

Tímár József

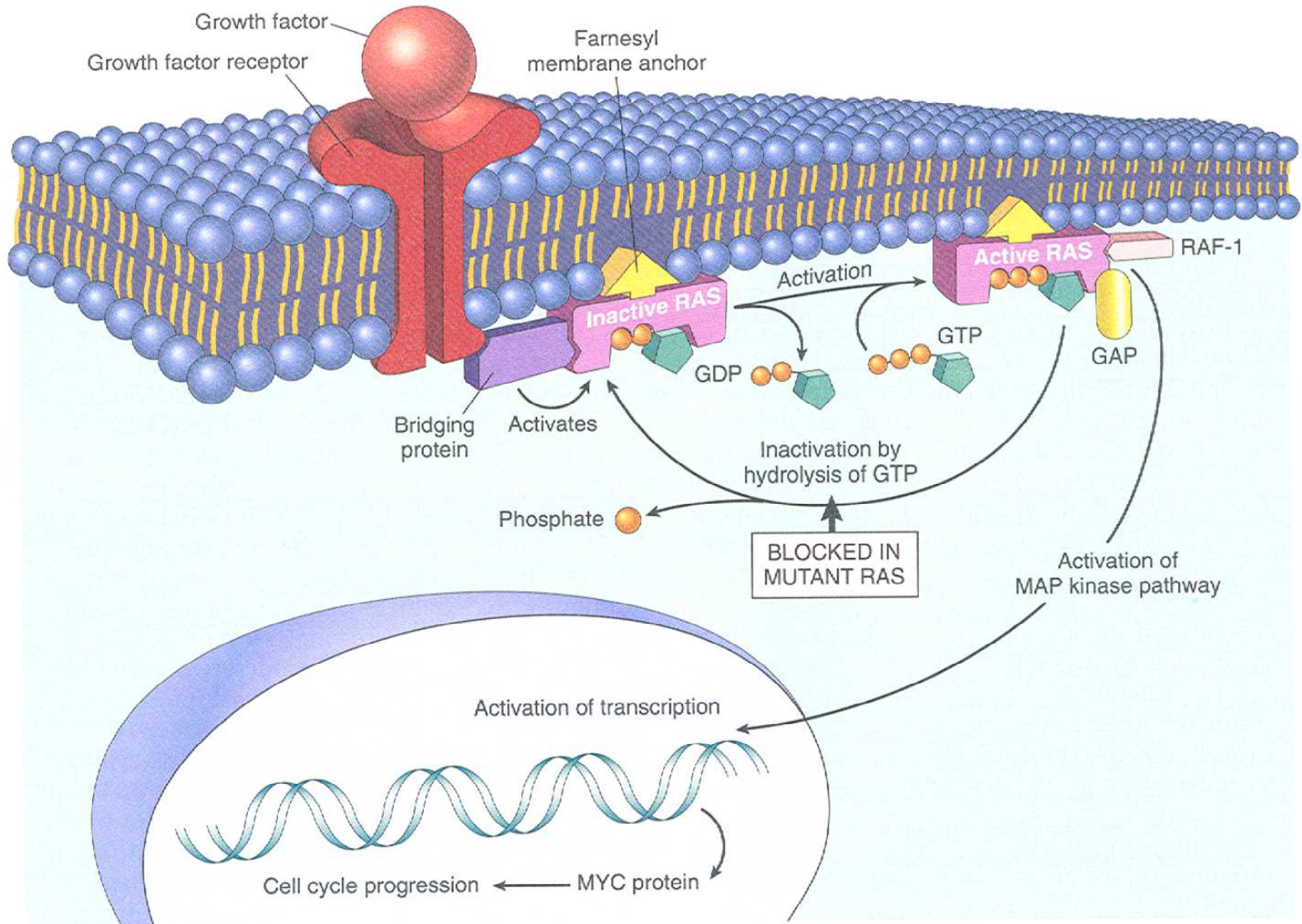


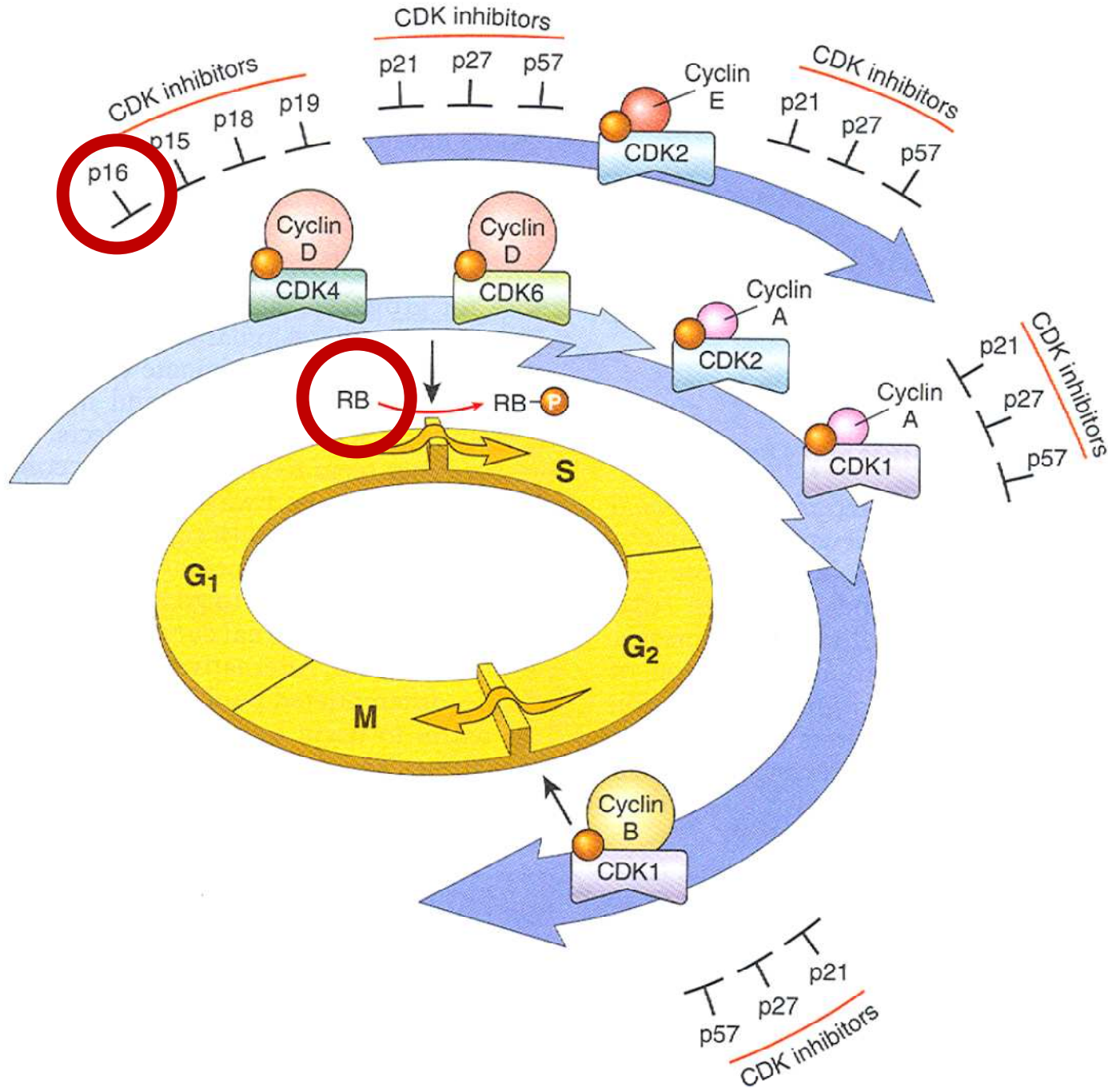
Douglas Hanahan , Robert A. Weinberg

Figure 1 The Hallmarks of Cancer This illustration encompasses the six hallmark capabilities originally proposed in our 2000 perspective. The past decade has witnessed remarkable progress toward understanding the mechanistic underpinnings of eac...

Hallmarks of Cancer: The Next Generation

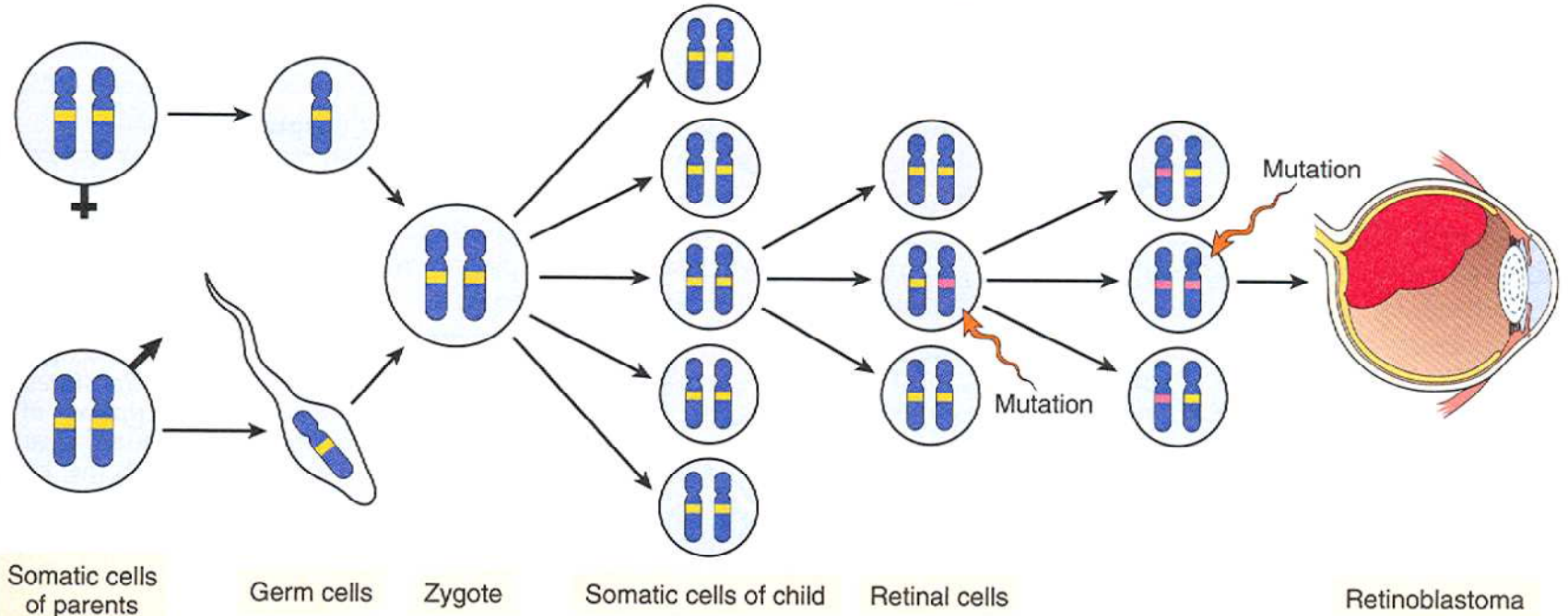
Cell Volume 144, Issue 5 2011 646 - 674



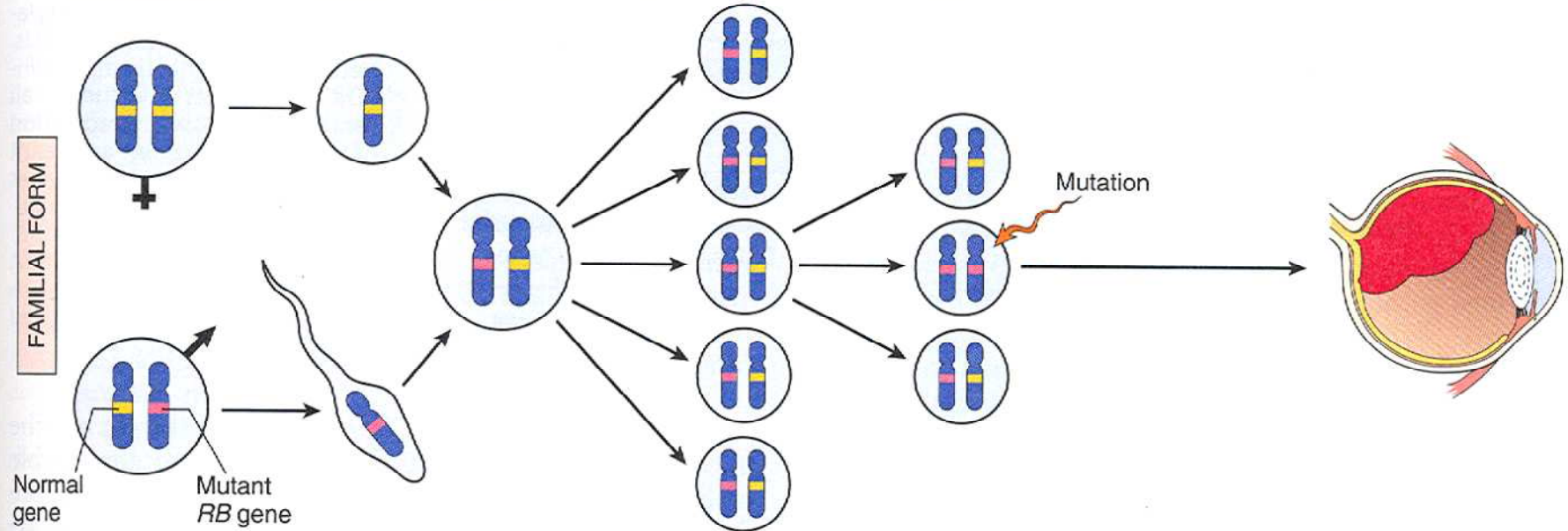


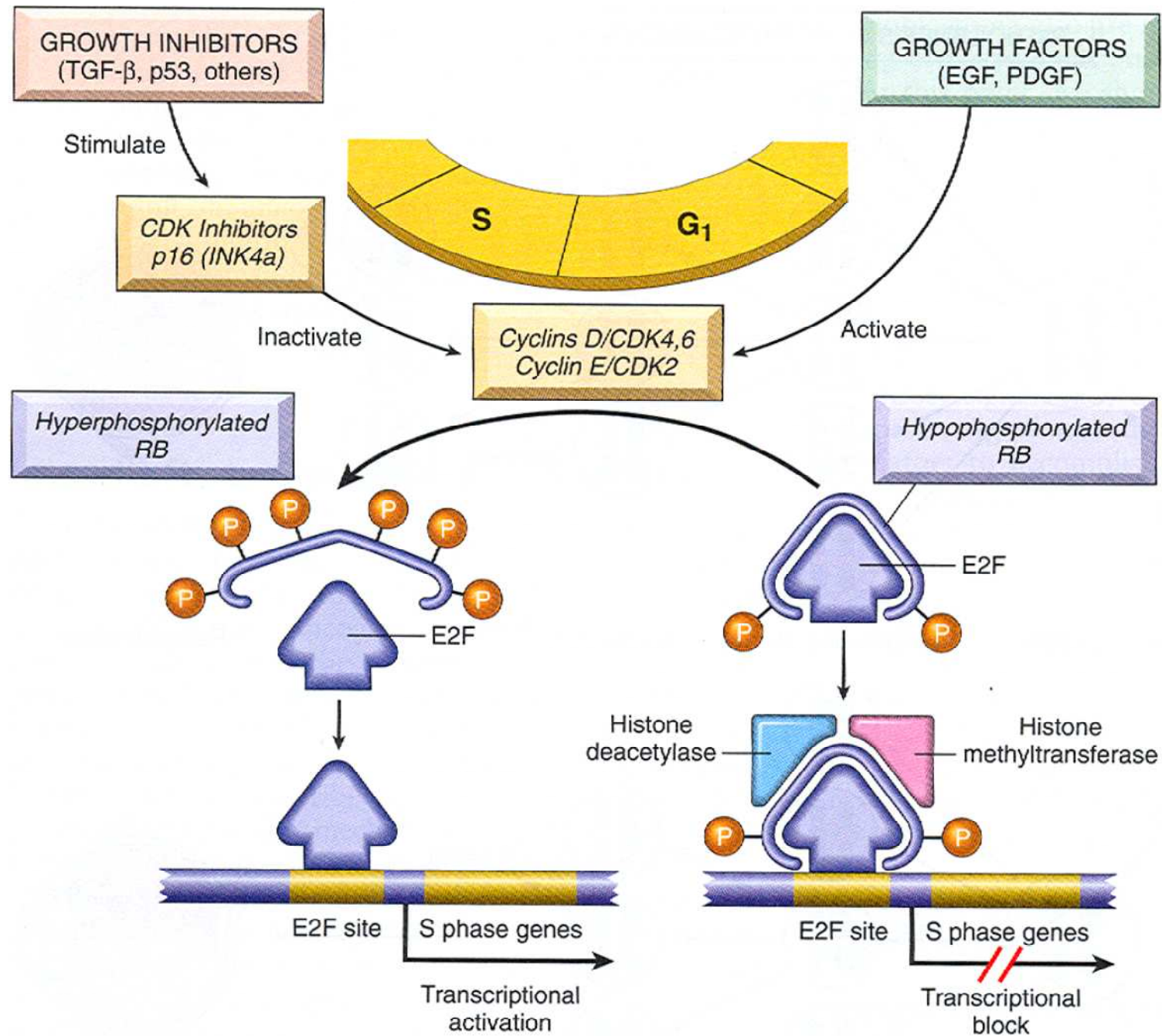
PATHOGENESIS OF RETINOBLASTOMA

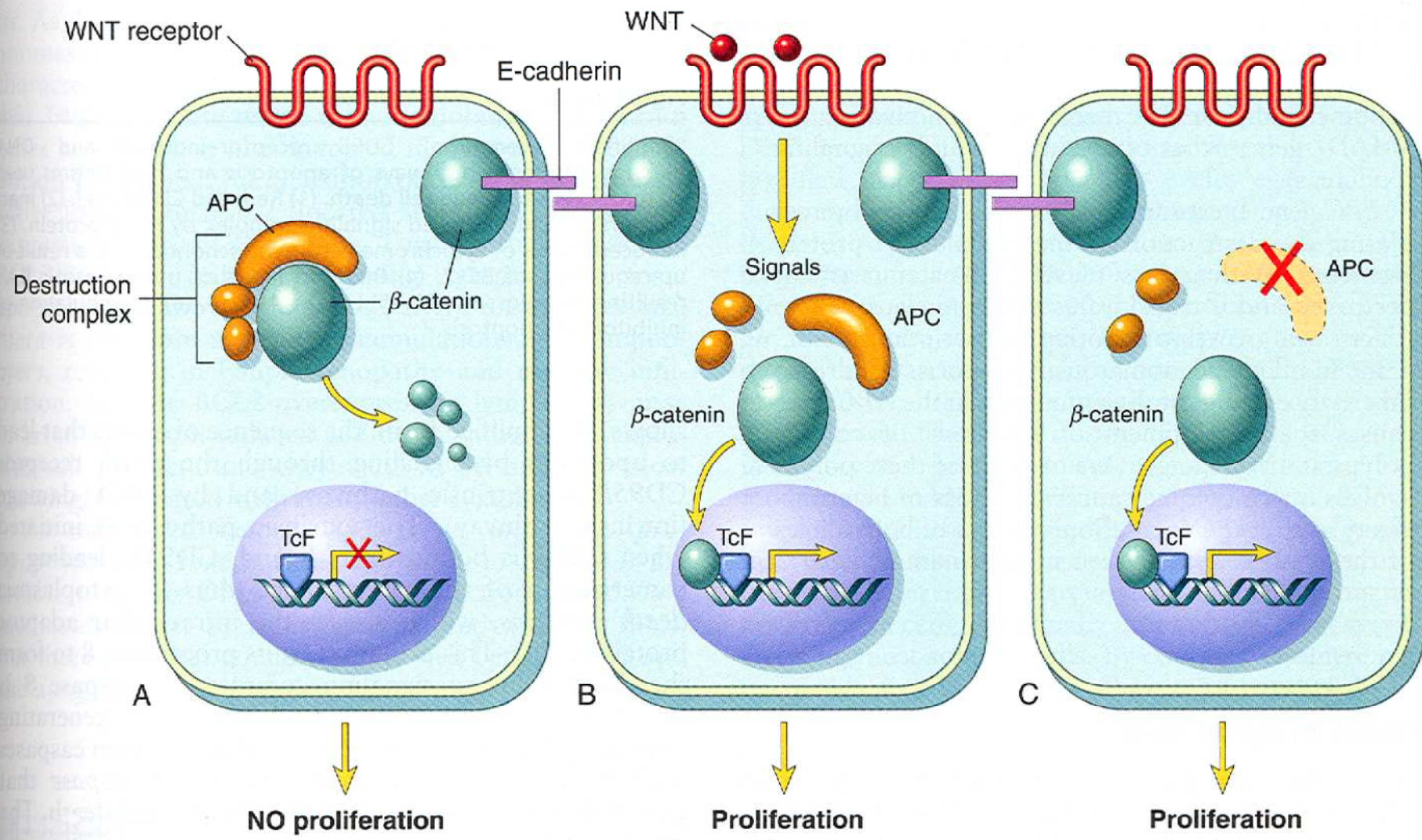
SPORADIC FORM



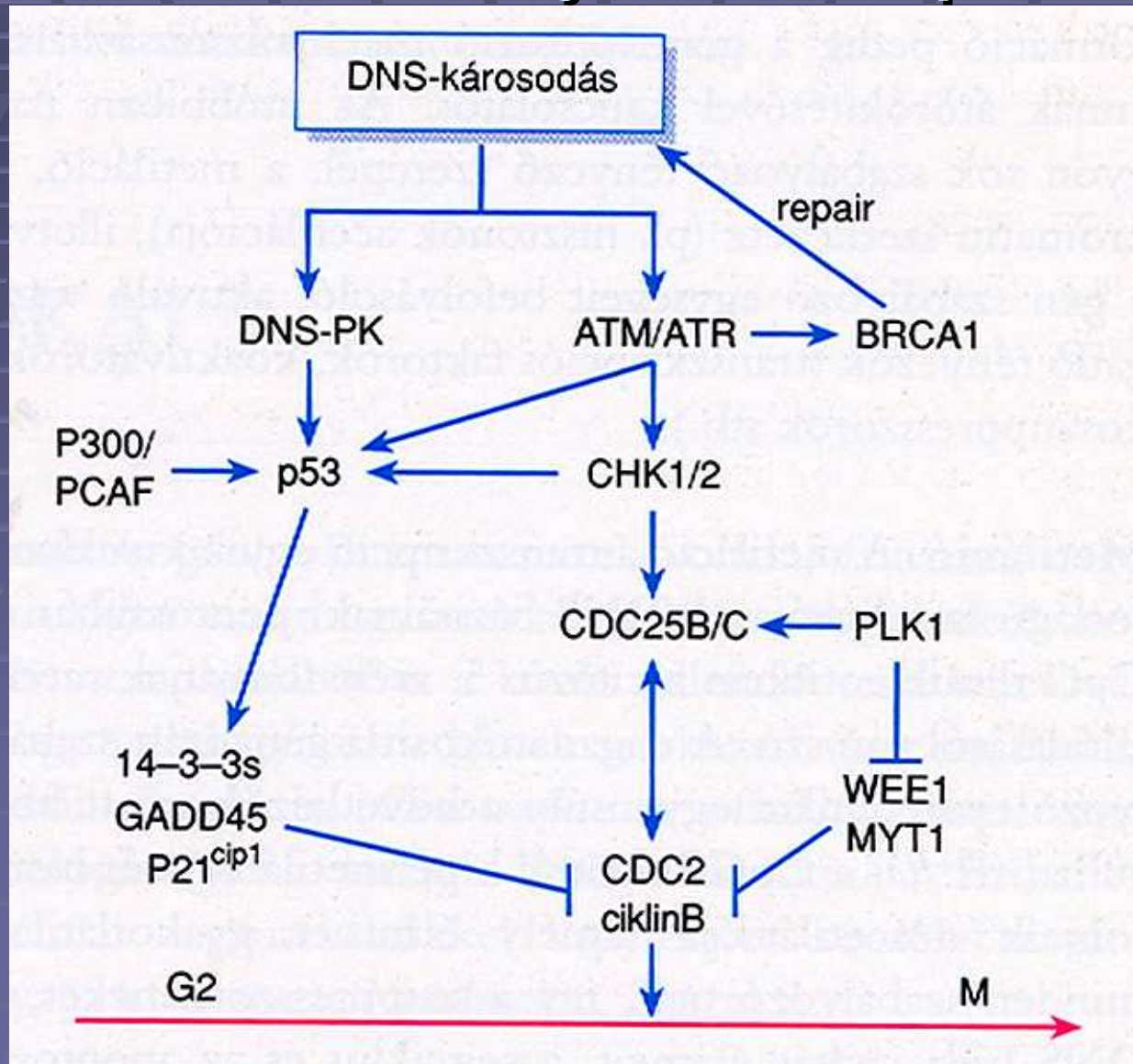
FAMILIAL FORM

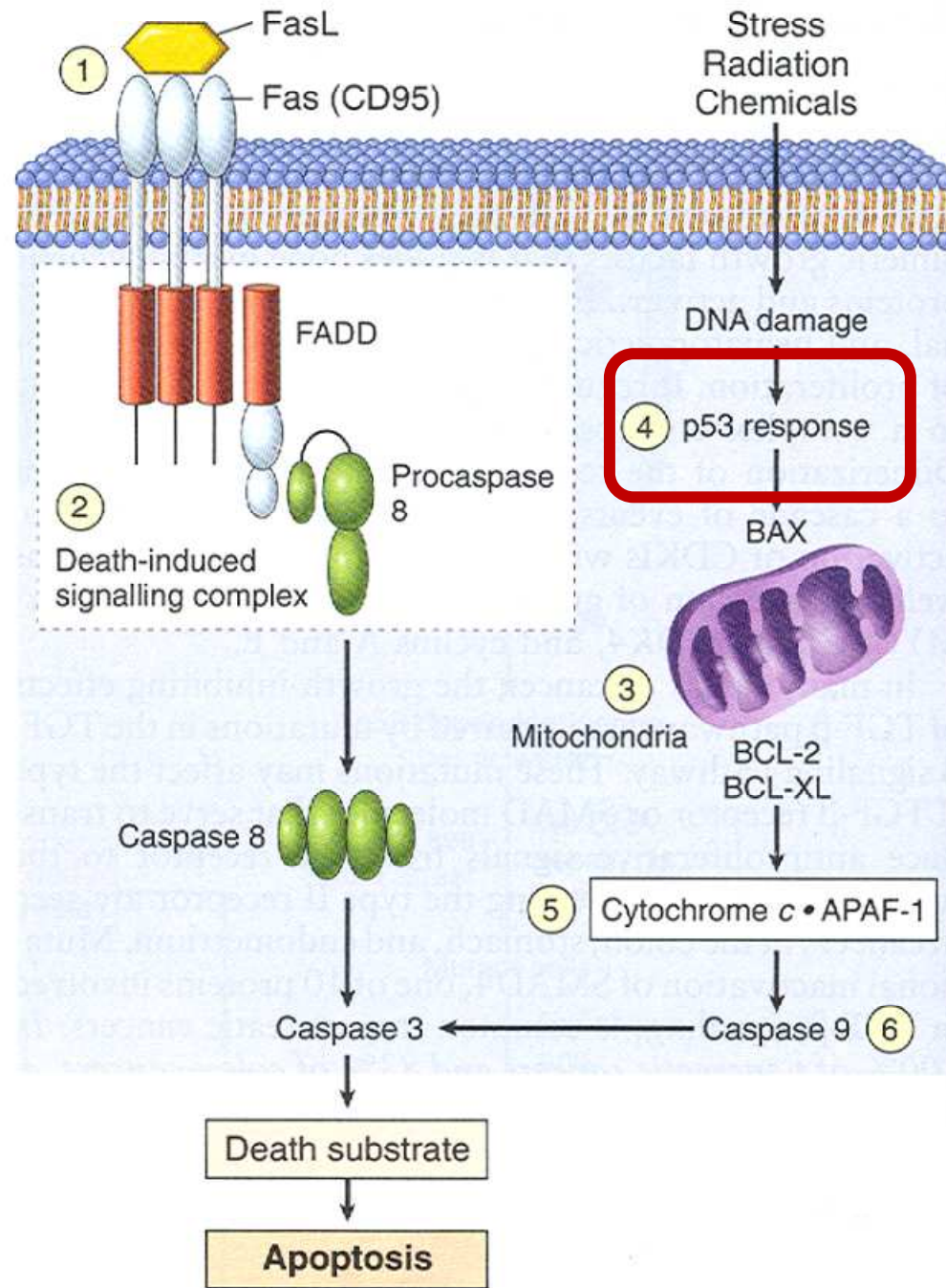






DNS hibajavítás, p53



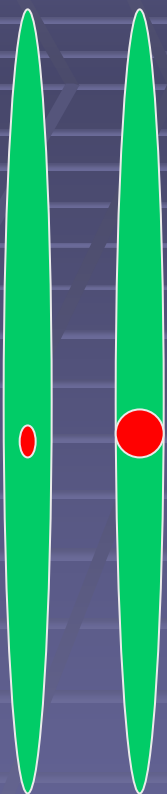


Onkogének változásai malignus daganatokban

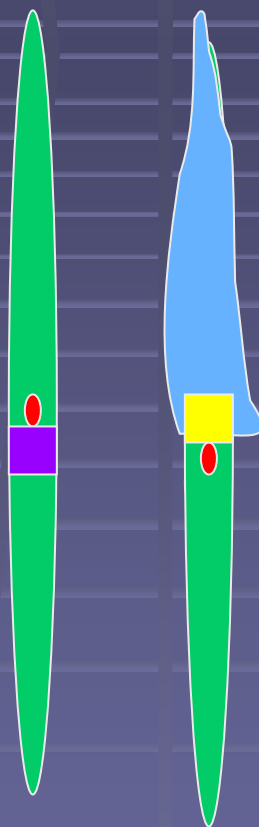
- 1./ amplifikáció (génkópia-szám sokszorozódás >2)
- 2./ transzlokáció (kromoszóma-törés, szabályozási zavar)
- 3./ pontmutáció (működési zavar)

Eredmény: **FOKOZOTT MŰKÖDÉS**

Mutacio



transloc



LOH



onkogén	homológ	tumor	Károsodás típusa
sis	PDGF	Astrocytoma	
	Növekedési faktor	Emlőrák	?
		Megak.leukémia	
hst	NF	gyomorrák	génátrendeződés
Int-2	FGF	Nyelőcső cc	amplifikáció
		glioblastoma	
ErbB2	EGFR2	emlőrák	
	Növekedési faktor receptor	Ovariális cc	amplifikáció
		Tüdőrák stb	
abl	Abl / tirozinkináz	CML	transzlokáció
src	src	Colon cc	?
		Laphám cc	
Ki-ras	Ki-ras (GTP/GDP)	Colon cc	Pontmutáció
N-ras	N-ras	AL, melanoma	pontmutáció
Ha-ras	Ha-ras	hugyhólyagrák	pontmutáció
Bcl-2	Bcl-2 (mitochond)	NHL	transzlokáció
c-myc	c-myc (magi TF)	NHL, carcinómák	transzlokáció
N-myc	N-myc	neuroblastoma	amplifikáció
L-myc	L-myc	Kissejtes tüdő cc	amplifikáció

Növekedési faktor

Növekedési faktor-receptor

**GTP/GDP
jelátvivő**

Tirozin-kináz

**Foszforilációs
aktiválás**

Transzkripció faktorok

Mitochondriális apoptosis

ONKOGENÉNEK



ONKOSZUPPRESSZOR GÉNEK KÁROSODÁSA DAGANATOKBAN

1./ mutációs funkcióvesztés

2./ LOH: loss of heterozygosity (2 fékből egy elvész)

3./ kromoszóma-deléció

EREDMÉNY

1./ proliferáció-gátlás csökken

2./ gátolt apoptosis

3./ csökkenő génhiba-kijavítás

ONKOSZUPPRESSZOR GÉNEK

onkogén	funkció	tumor	Károsodás típusa
E-cadherin	sejtadhézió	Colon cc, emlőrák	LOH
DCC	Adhéziós fehérje	Colon cc	deléció
VHL	sejtmembrán	Számos tumor	mutáció
NF-1	Ras-gátló	neurofibromatózis	mutáció
NF-2	jelátvitel	Idegtumor, colon cc, pheochromocytoma	mutáció
PTEN	Foszfatáz jelátvitel	Számos tumor, melanoma	mutáció
APC	Actin-b-catenin Magi jelátvitel	Colon cc	mutáció
P53	Transzkripciós faktor	Számos tumor	mutáció
Rb-1		Retinoblastoma, csontsarc.	Mutáció, Del, LOH
BRCA-1		Emlőrák, ovar.cc	Mutáció
WT1		Wilms tumor	mutáció

SZUPPRESSOR GÉNEK



ONKOGENÉNEK

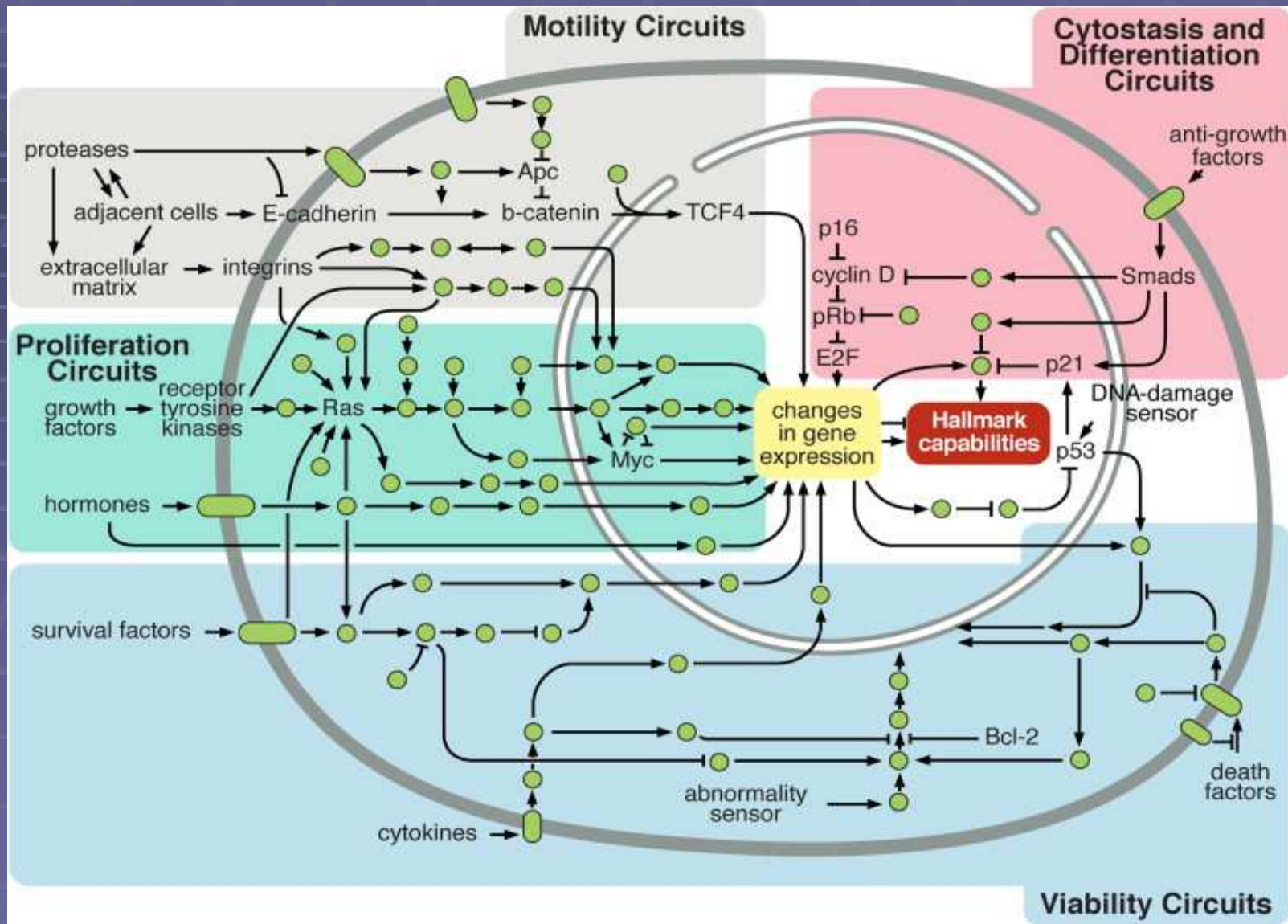
Vastagbélrák keletkezése

klasszikus



mutátor





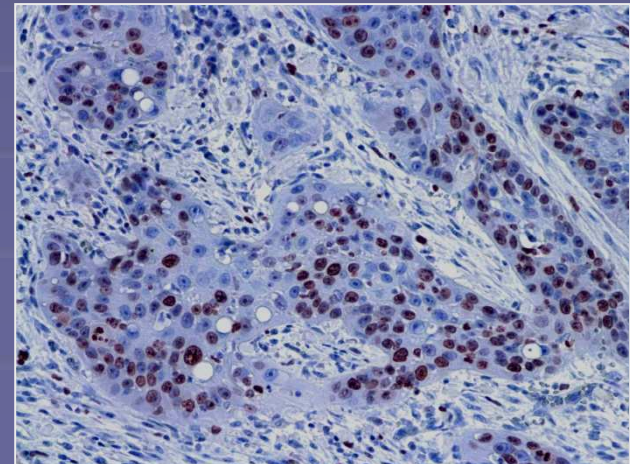
Figure?2 Intracellular Signaling Networks Regulate the Operations of the Cancer Cell An elaborate integrated circuit operates within normal cells and is reprogrammed to regulate hallmark capabilities within cancer cells. Separate subcircuits, de...

Matematika

- Labeling index (LI):
 T_s/T_c (S-fázis, Sejtciklus-idő)

Ki67 (ciklus-marker), mitotic index (M fázis)

- Növekedési frakció: proliferáló/ P+nyugvó)
- Sejtvesztési ráta: 1-számoltDT/mértDT

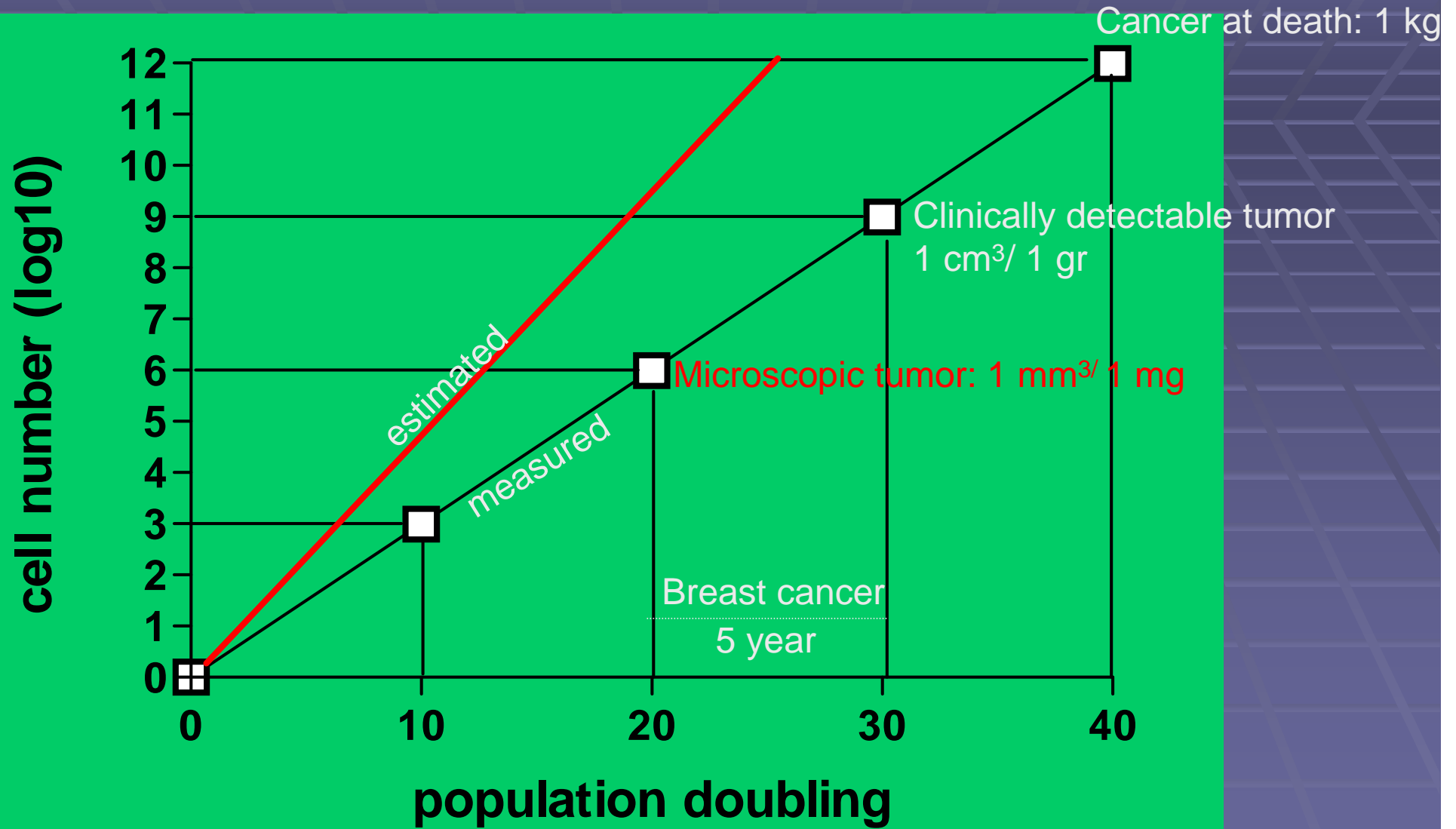


Sejtkinetika adatok

	DT (weeks)	S-phase (hr)	Cycle (hr)	LI (%)
emlőrák	14	21	60	2
vastagbélr ák	90	17	72	3
tüdőrák	11-21	20	108	8
NHL	4	12	48	30
AML		18	60	8

Mitózis ráta
MI/apoptosis ráta

Growth dynamics of cancer



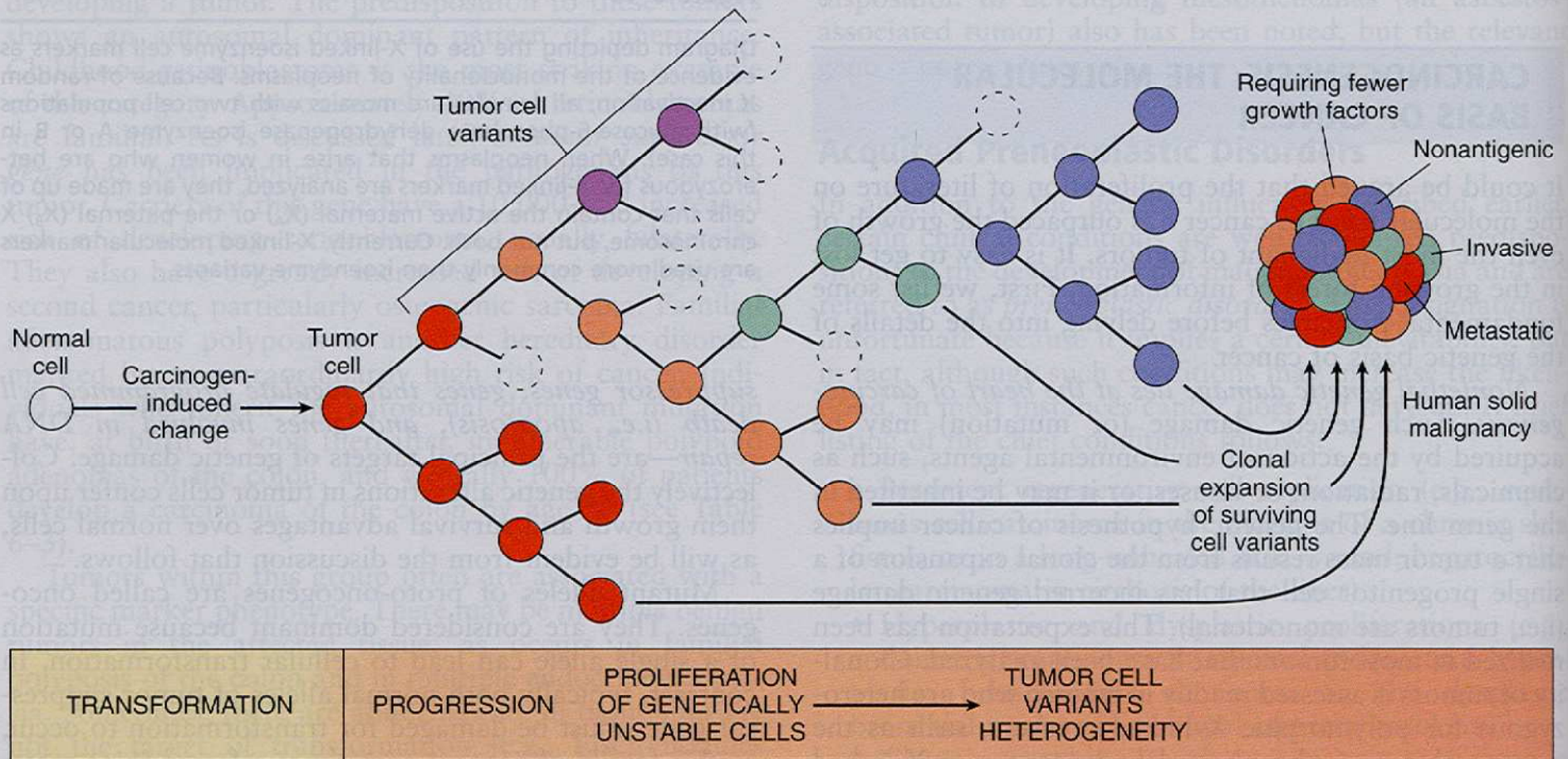
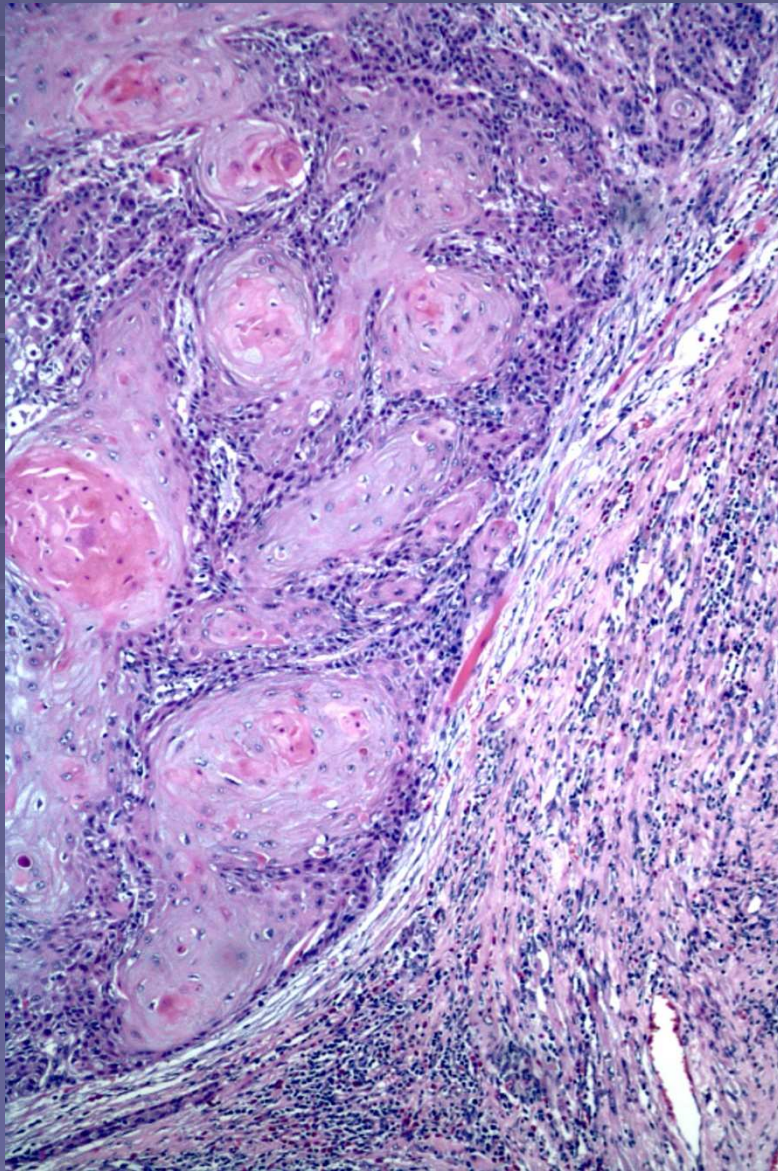


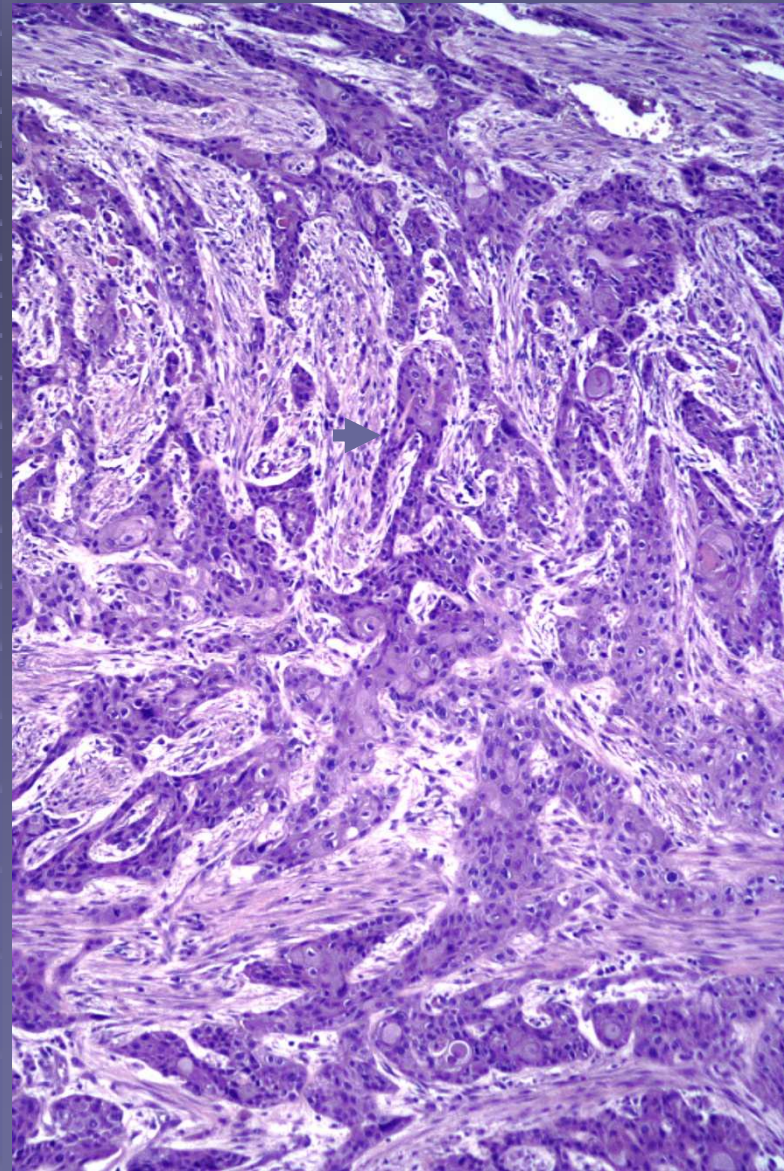
Figure 6-15

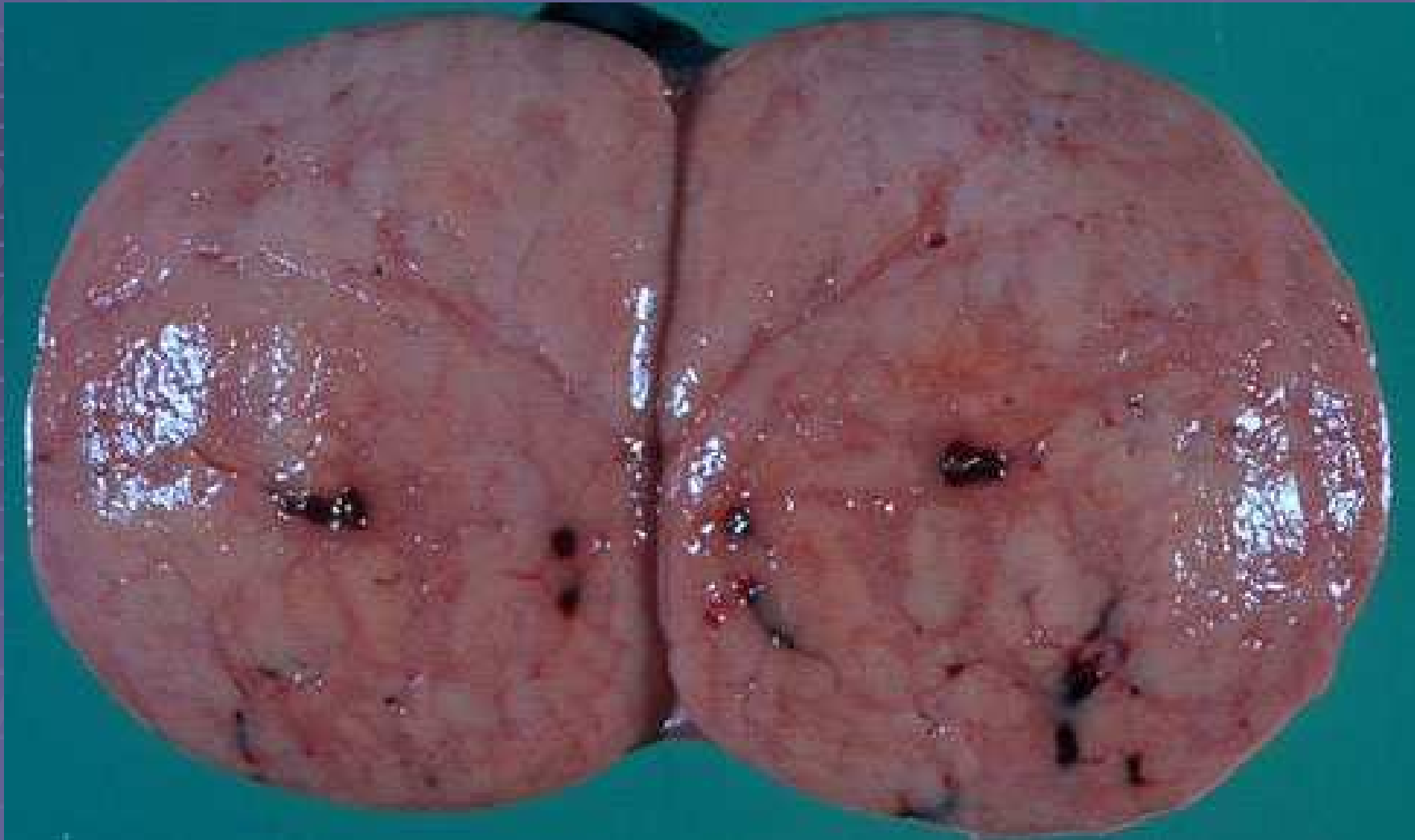
Tumor progression and generation of heterogeneity. New subclones arise from the descendants of the original transformed cell by multiple mutations. With progression the tumor mass becomes enriched for variants that are more adept at evading host defenses and are likely to be more aggressive.

Kompresszív



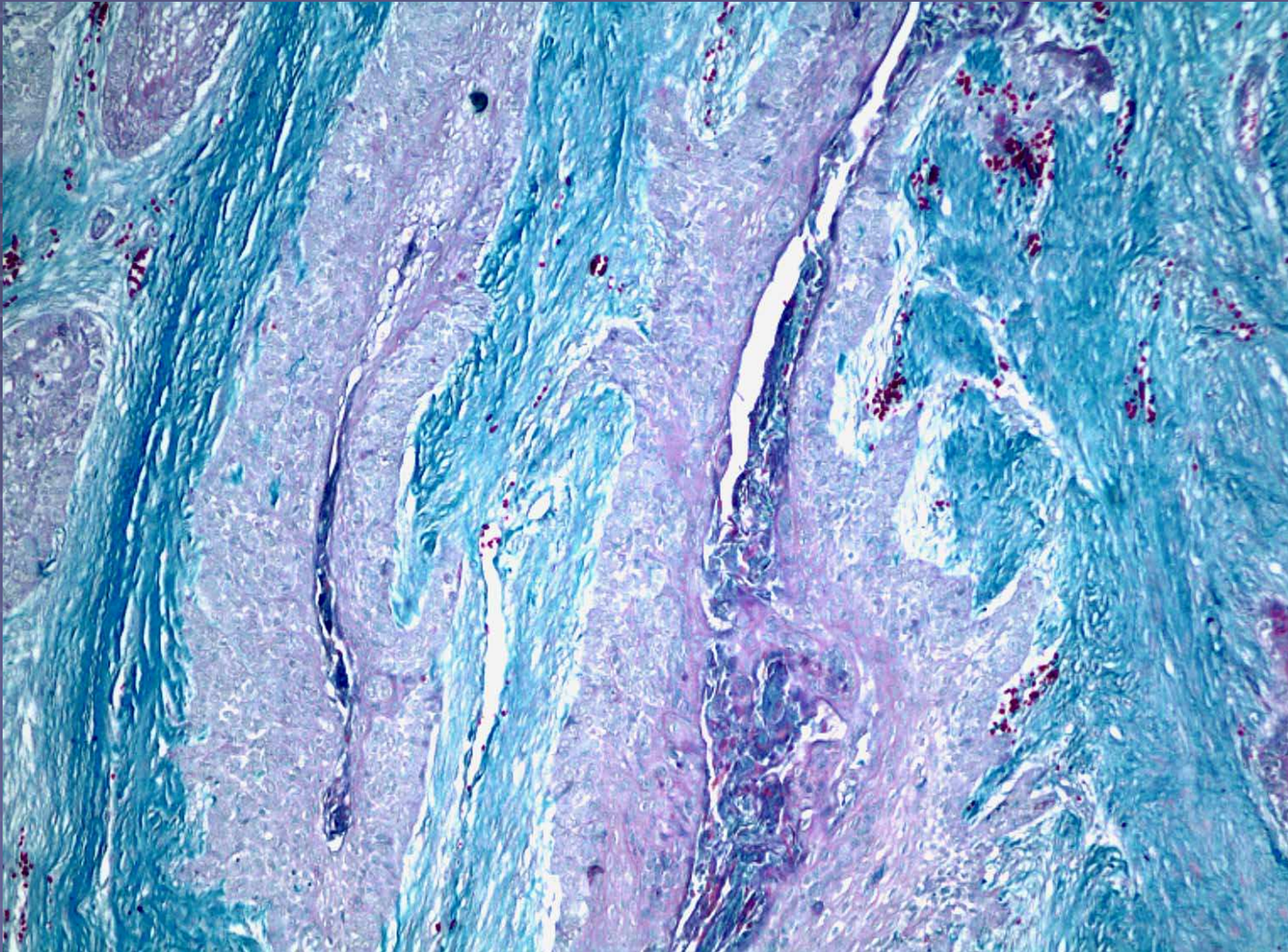
Invazív növekedés





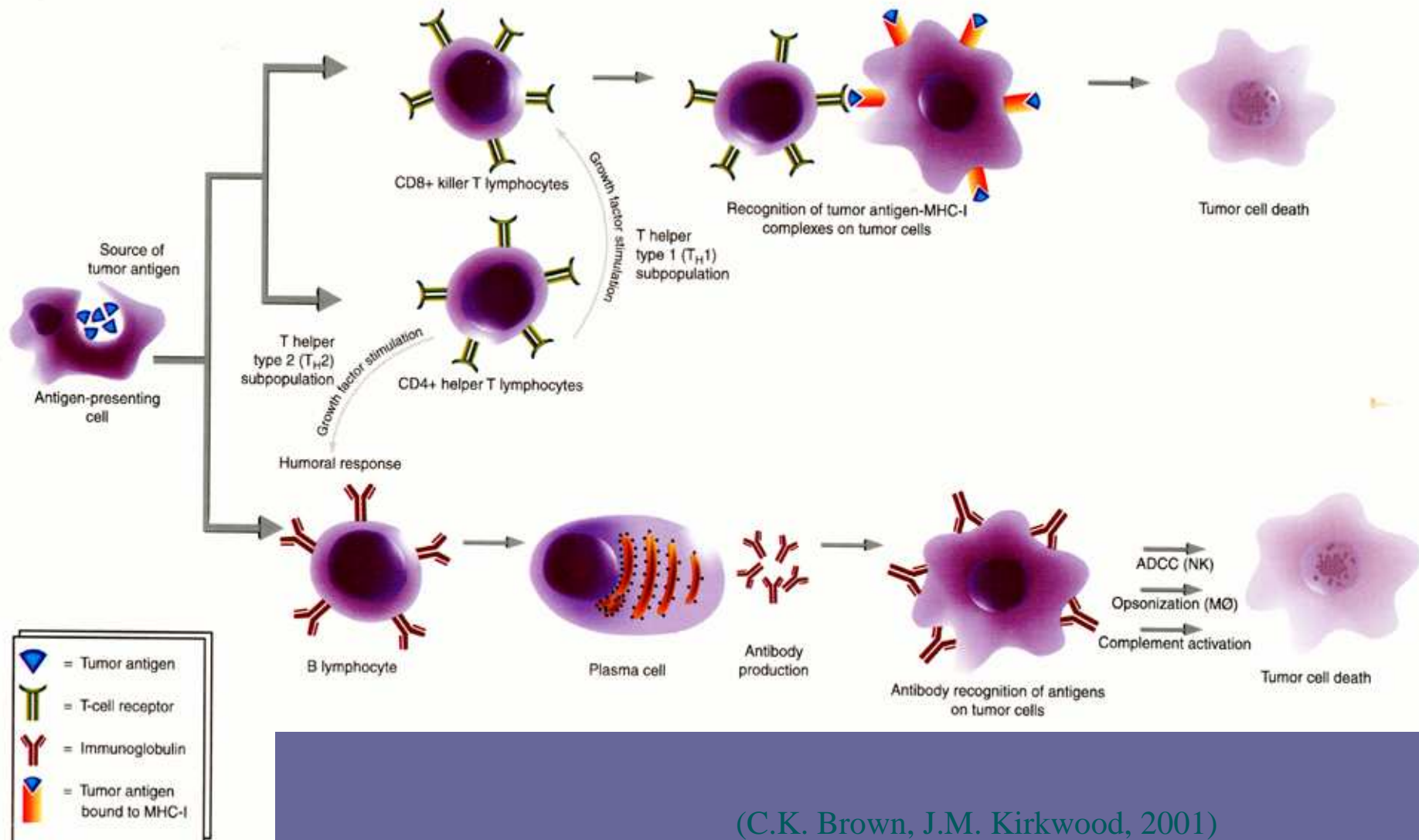
Pediatric kidney cancer (nephroblastoma)

Daganatos stróma

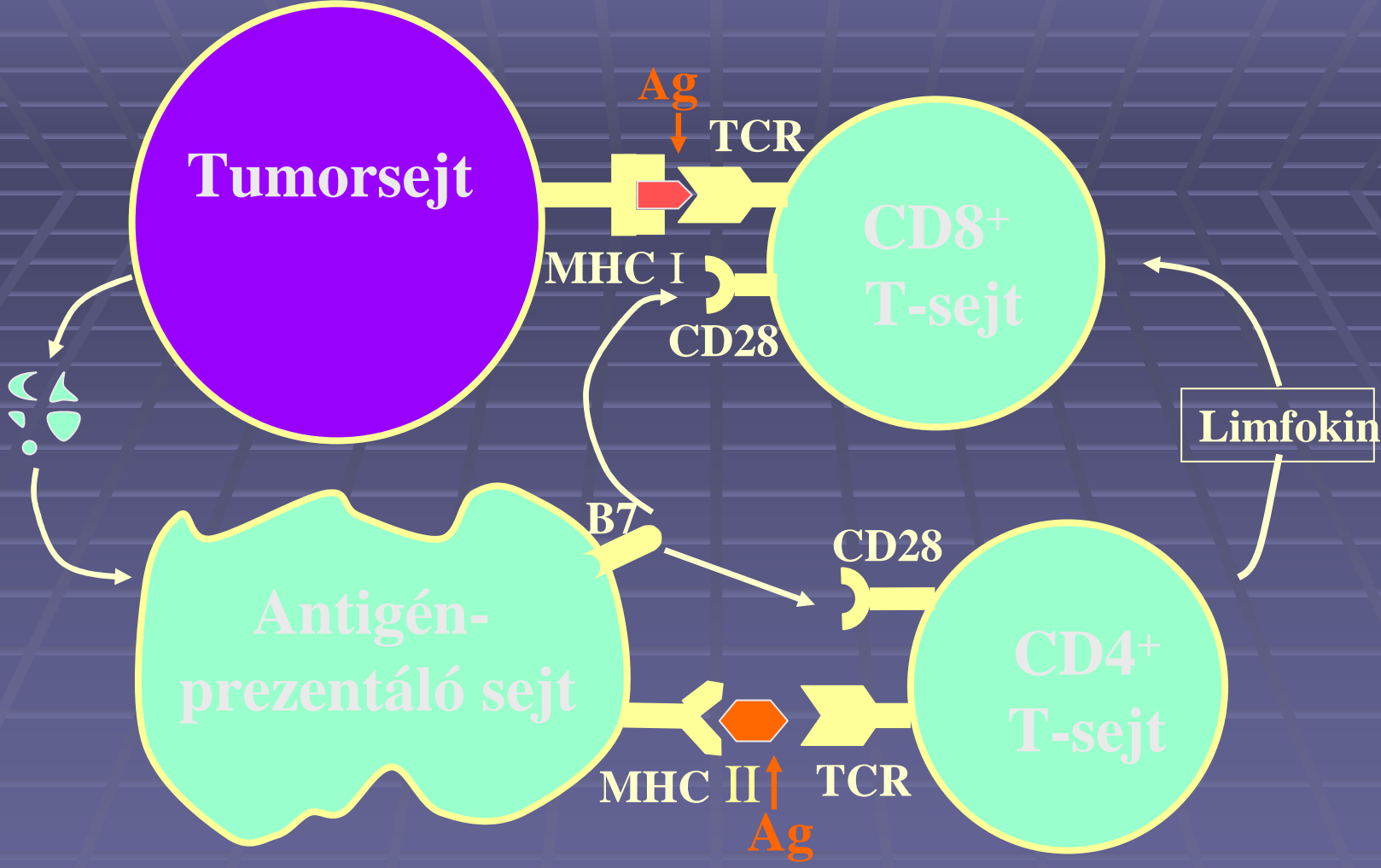


Kötőszövet (fibroblasts)- Mallory trikróm festés

Antitumor immune response



(C.K. Brown, J.M. Kirkwood, 2001)



Antitumor immunológiai tolerancia (immun- "escape") lehetséges okai és mechanizmusai

Tumorsejt

Immunrendszer

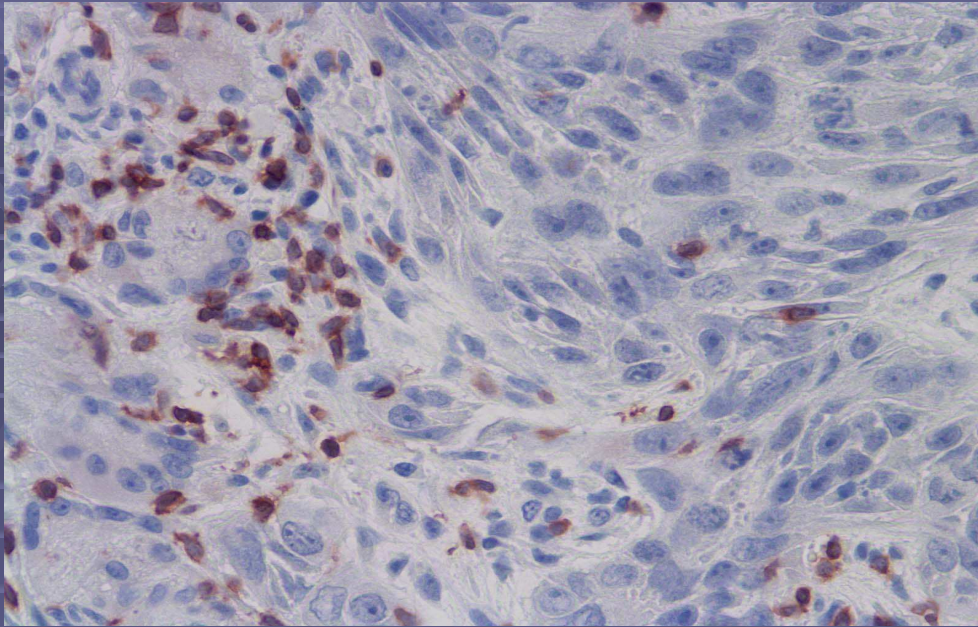
- Csökkent MHC-expresszió
- Tumor Ag csökkent expressziója, vagy kis affinitású kötődése TCR-hez (autoAg!)
- Ag-feldolgozás zavara (DC: immun-proteaszóma; tumorsejt: TAP-negatív)
- Tumorsejt általi Ag-prezentáció nem megfelelő (kostimulációs szignál hiánya)
- Immun-inhibitor faktorok termelése (TGF- β , IL-10, VEGF, α -MSH, IL-6, PGE₂)
- Apoptózis-rezisztencia (granzyme-B receptor, Fas, APAF-1; bcl-2)

→ Ignorancia

→ Anergia

→ Szuppresszió

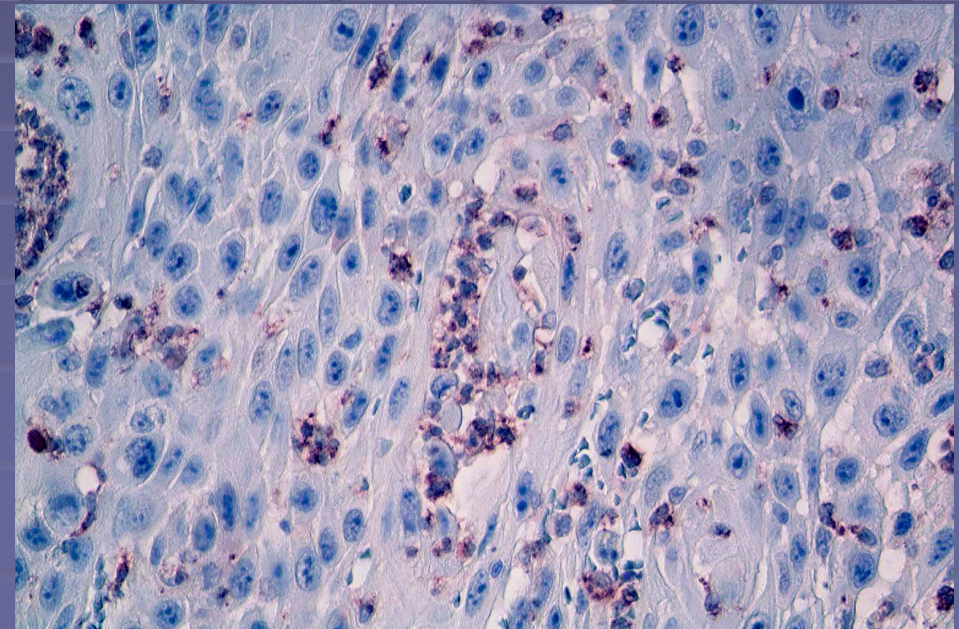
Tumor infiltrating (lymphoid) cells: TIL



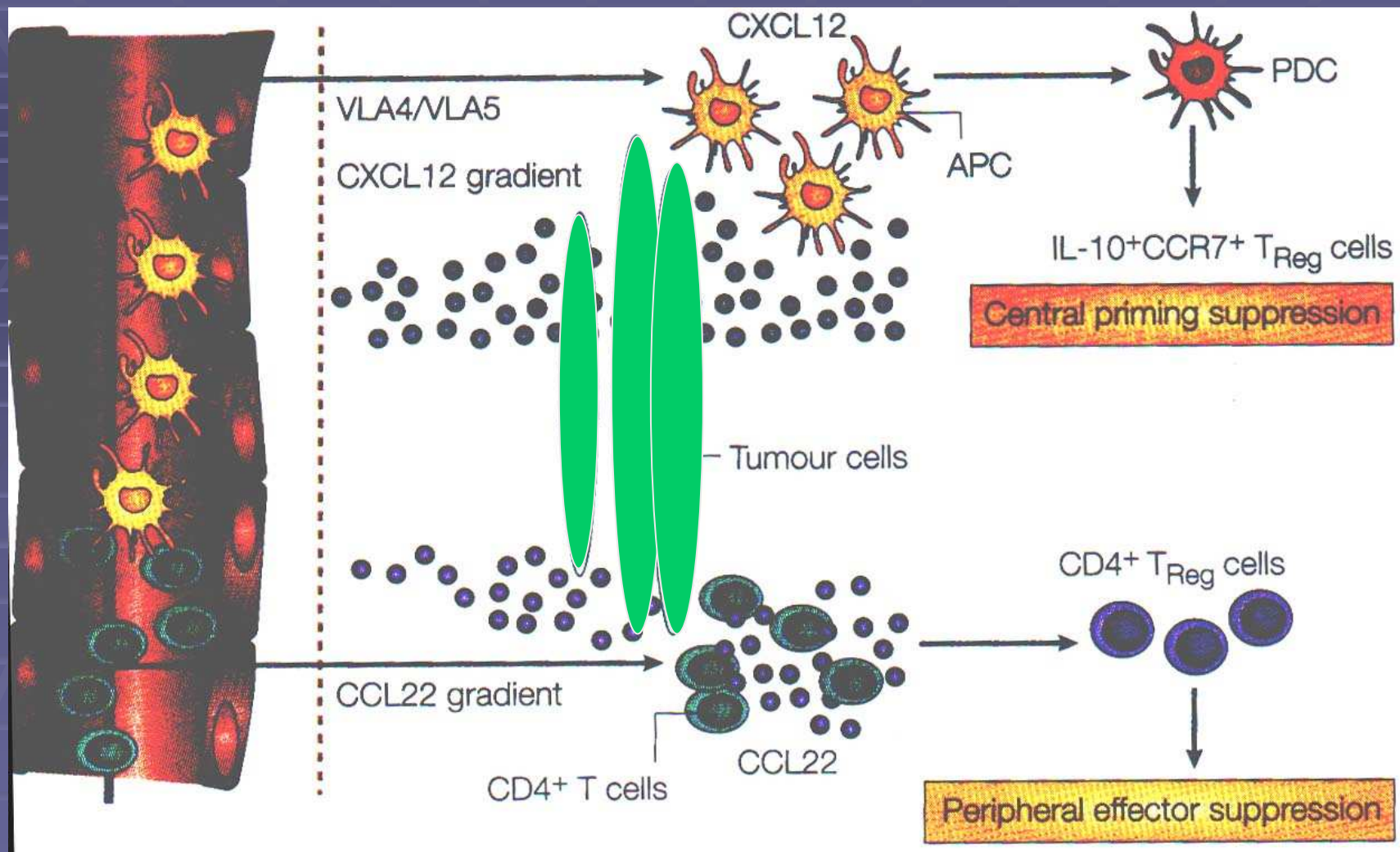
T sejt

B sejt
Makrofág

neutrofil



Immunszuppresszió alapjai



Immunszuppresszió alapjai

Effector T cells

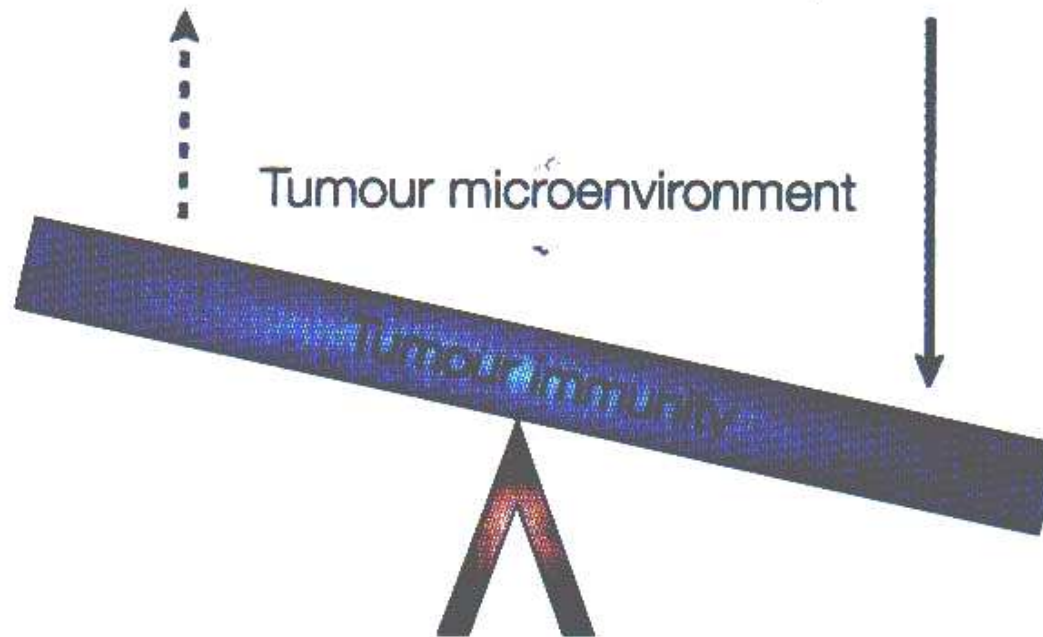


TAA-specific effector CTL
TAA-specific effector CD4⁺ T cells

Regulatory T cells



IL-10⁺ suppressive T cells
CD4⁺CD25⁺ T_{Regs}



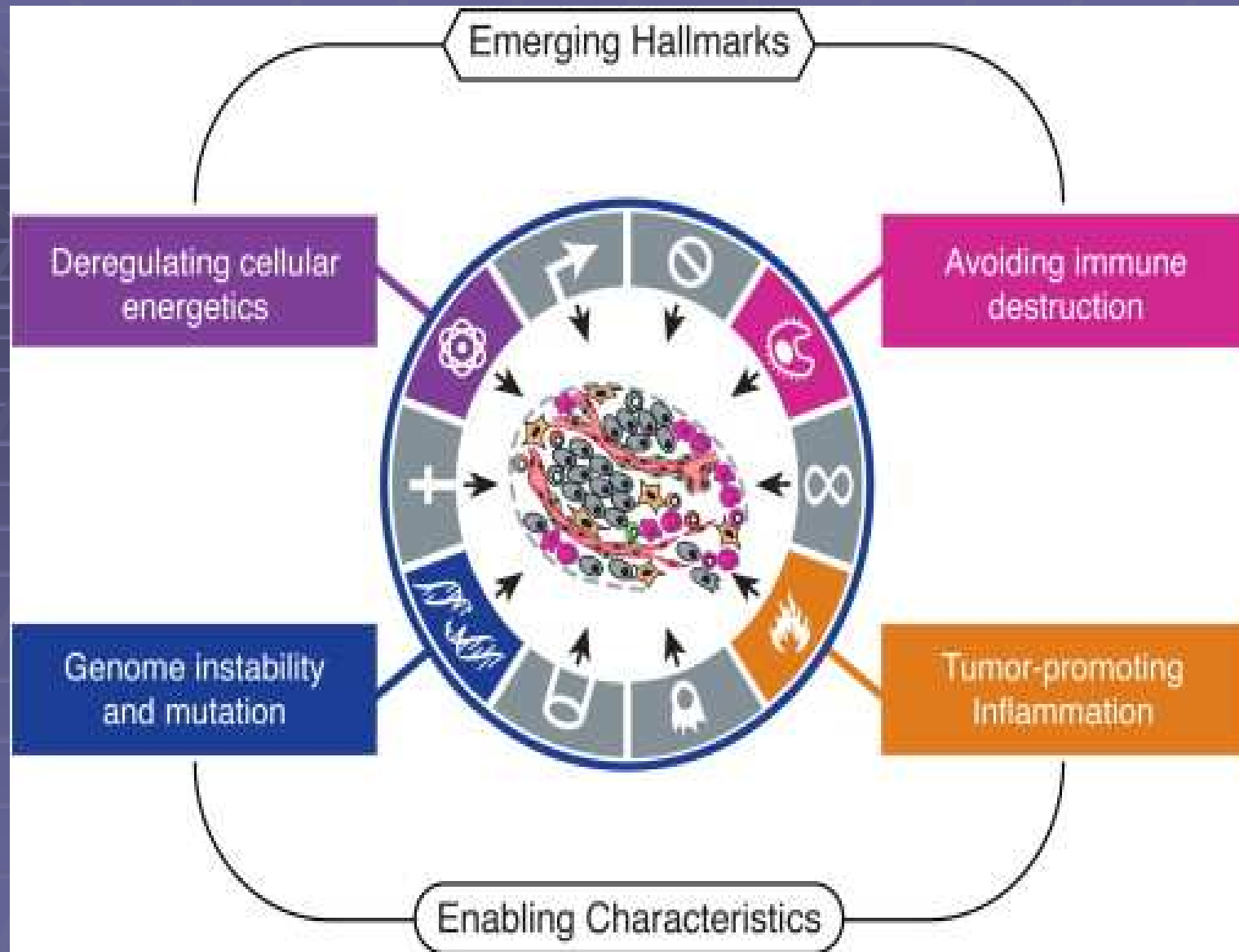


Figure 23 Emerging Hallmarks and Enabling Characteristics An increasing body of research suggests that two additional hallmarks of cancer are involved in the pathogenesis of some and perhaps all cancers. One involves the capability to modify, or ...

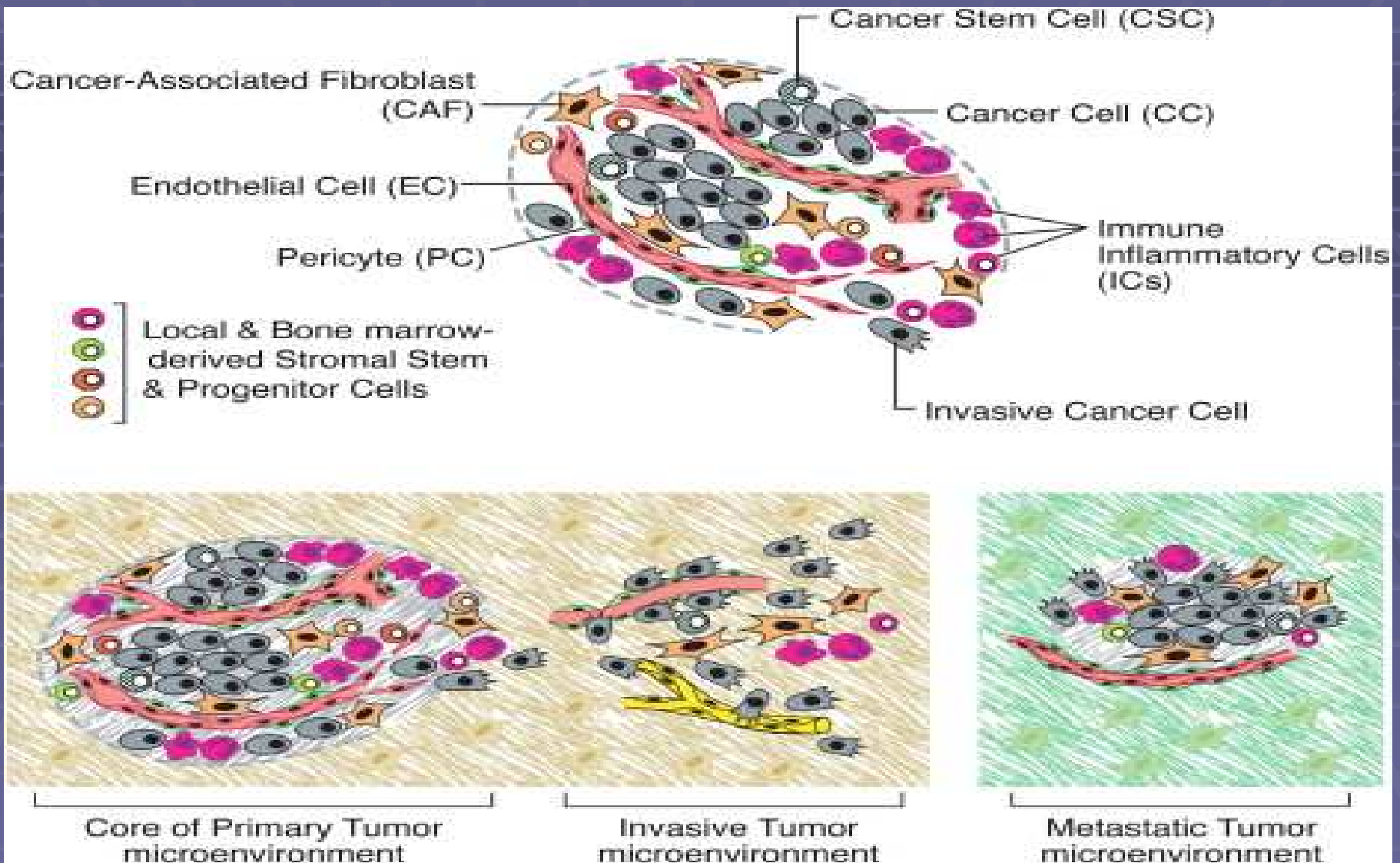
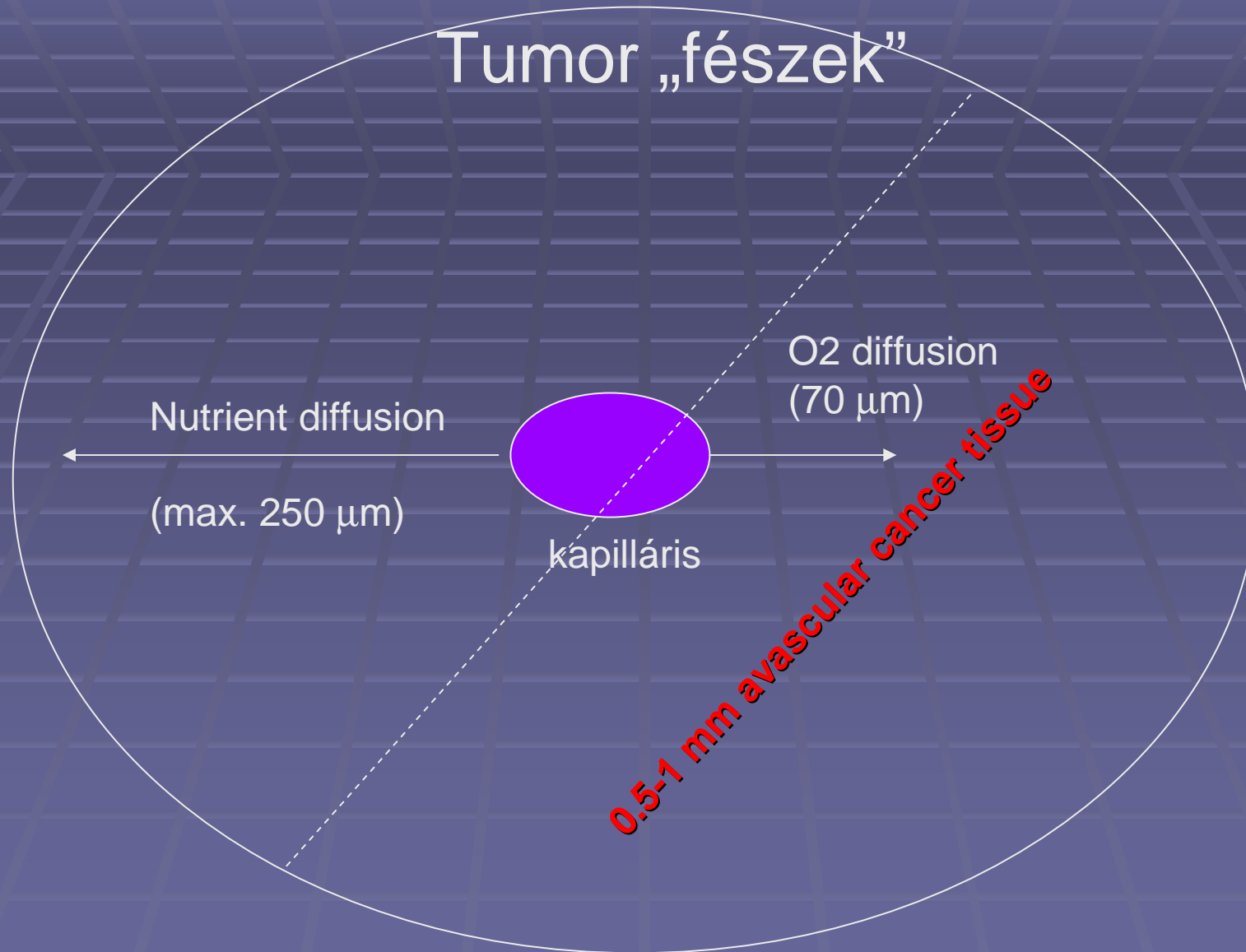


Figure 4 The Cells of the Tumor Microenvironment (Upper) An assemblage of distinct cell types constitutes most solid tumors. Both the parenchyma and stroma of tumors contain distinct cell types and subtypes that collectively enable tumor growth ...

Tumor „fészek”



Hypoxia jelátvitel és a rák

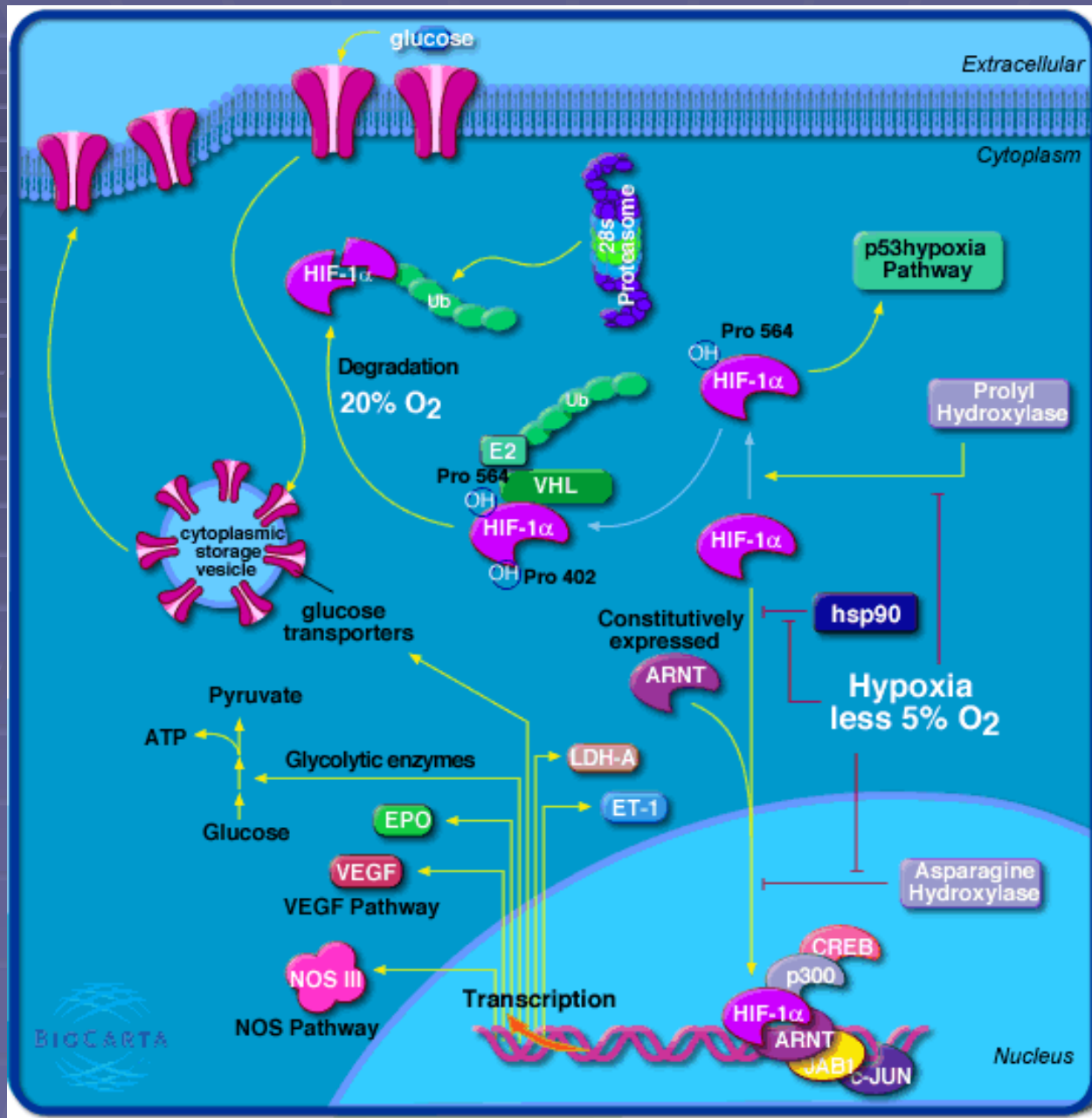
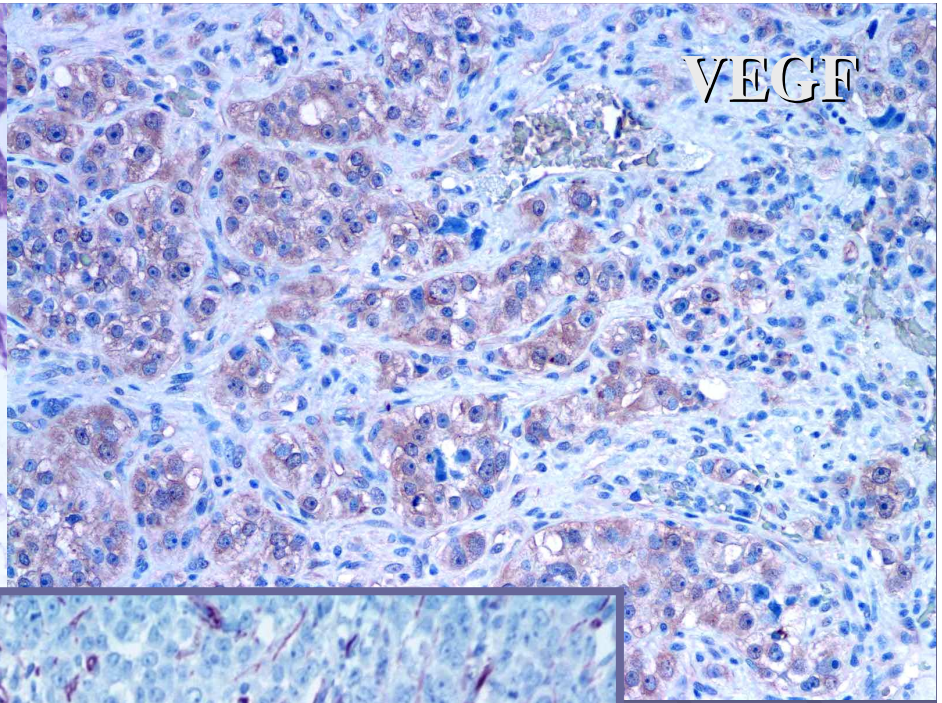
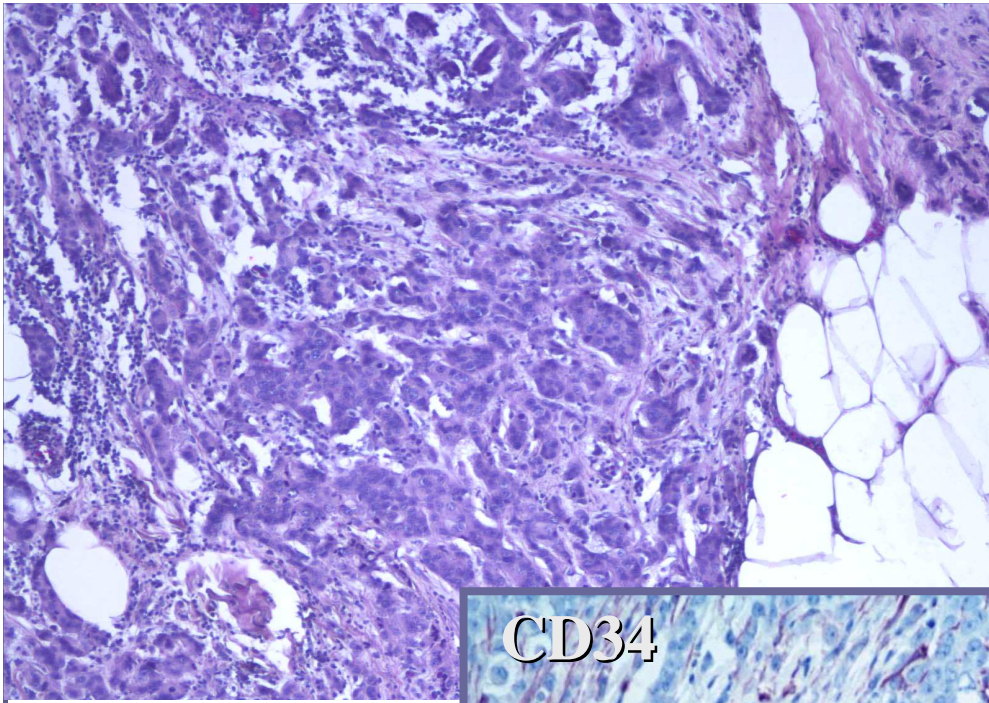


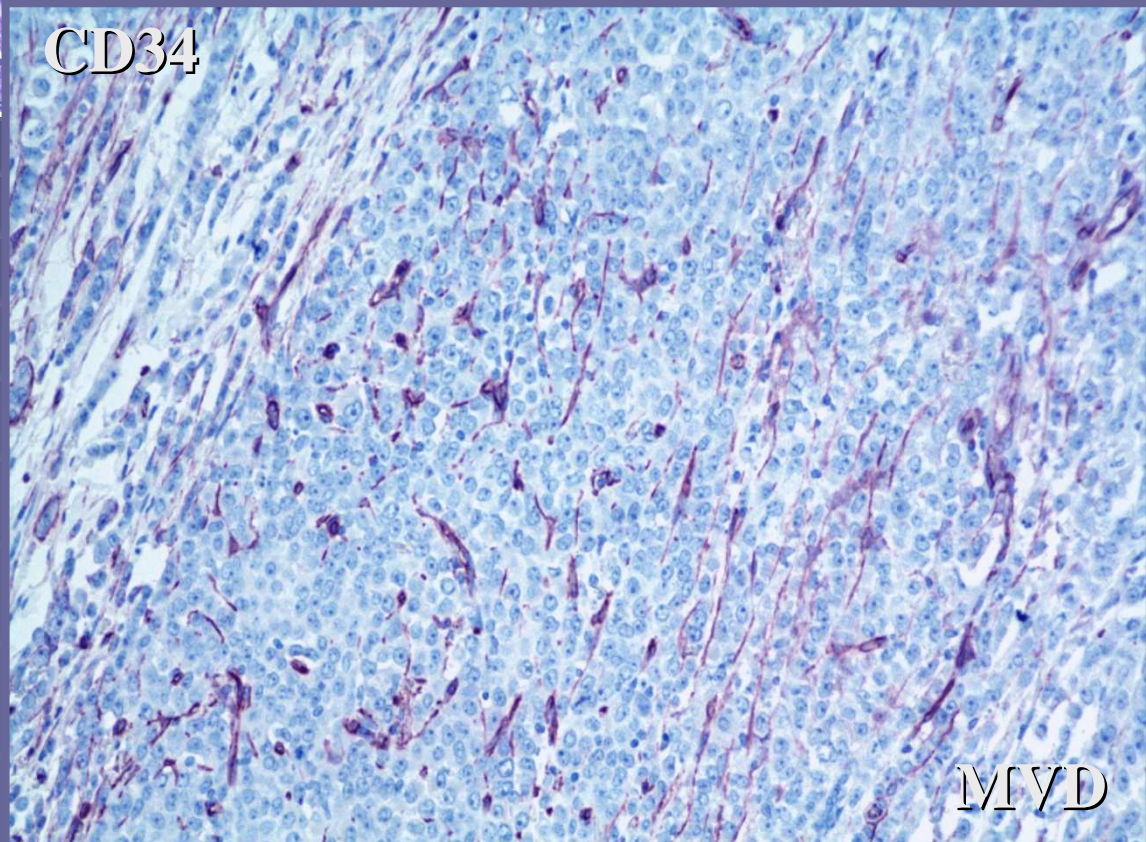
Table 1. Physiological pro-angiogenic factors

	factor	receptor
Growth factors		
	VEGF165	FLT1
	VEGF121	FLK1/KDR
	VEGF189	
	VEGF206	
	PLGF-152/131	Neuropilin
	Ang-1	TIE2
	FGF1-9	FGFR
	HGF	c-met
	IGF-1,2	IGFR
	PDGF	PDGFR
	EGF	EGF
	G-CSF	GCSFR
	PD-ECGF (thymidine phosphorylase)	
Cytokines		
	TNF α	TNFR1
	IL-1b	IL-1R
	IL-6	IL-6R
	IL-8	IL-8R
Chemokine		
	PBSF/SDF1	CXCR4
Hormones		
	Estrogen	ER- β
	androgen	AR
	leptin	OB-Rb
Bioactive lipids		
	PAF	PAFR
	PGE1,2	PGR
	TXA2	TXR
	12-HETE	HETE-R (?)
Matrix proteins		
	thrombin	THRR
	Fibrin	α v β 3, V-cadherin
	CYR61, CTGF	α v β 3

Footnotes: EGF: epidermal growth factor, FGF: fibroblast growth factor, G-CSF: granulocyte-colony-stimulating factor, HGF: hepatocyte growth factor, IGF: insulin-like growth factor, PAF: platelet-activating factor, PDGF: platelet-derived growth factor, PD-ECGF: platelet derived endothelial growth factor, PGE1,2: prostaglandin E1,2, PLGF: placental growth factor, TXA2: thromboxaneA2, VEGF: vascular endothelial growth factor



VEGF



CD34

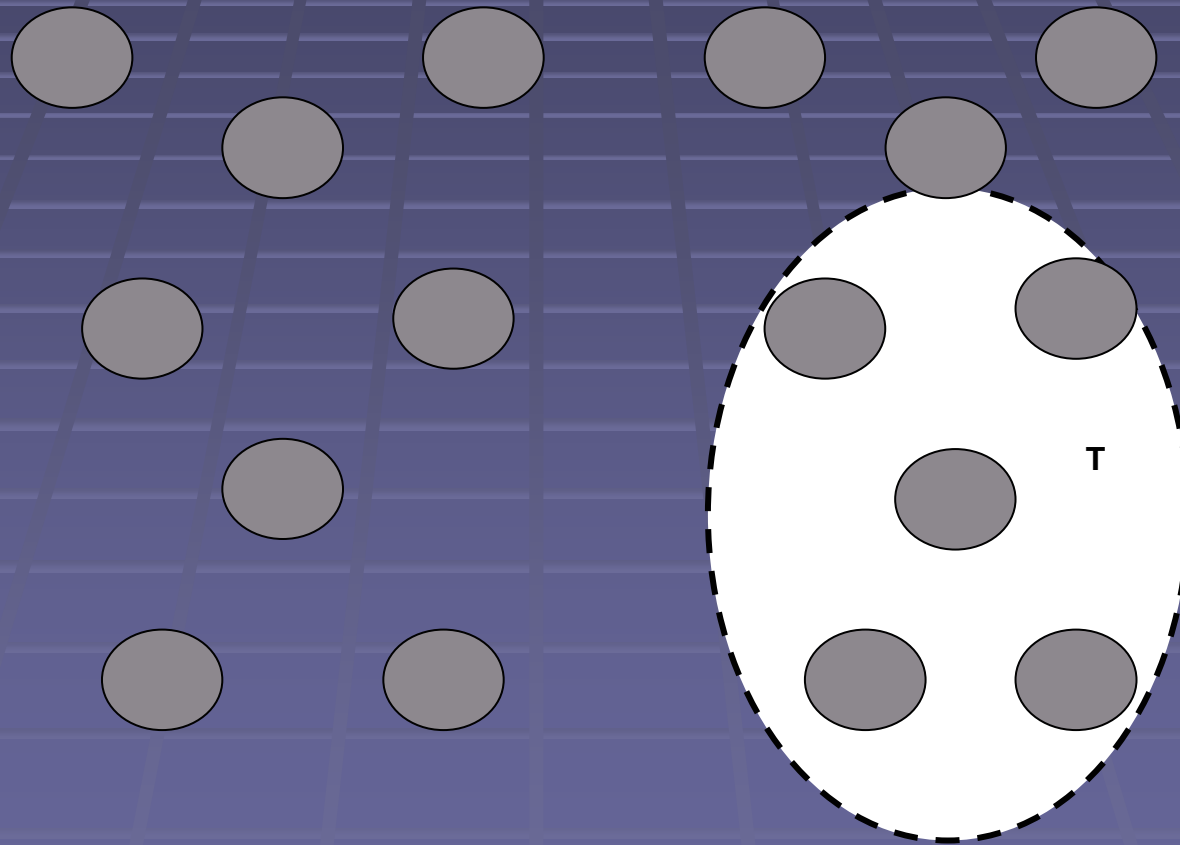
MYD

Emlőrak
(DIC)

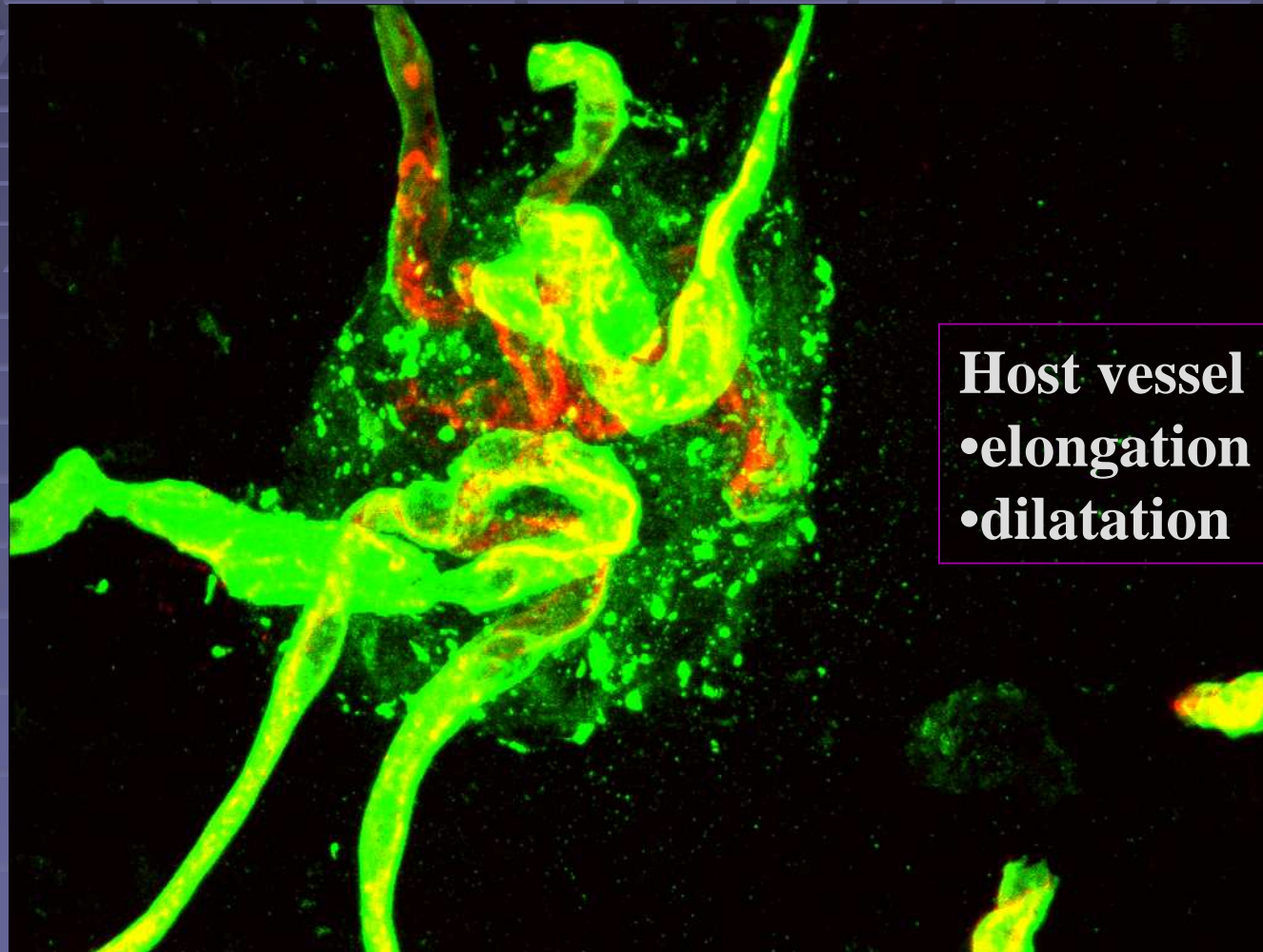
A rák ereződésének formái

- Neoangiogenesis
- Postnatális vasculogenesis
- Ér incorporation
- Glomeruloid „angiogenesis”
- Vasculogén mimicry

Vessel incorporation



Glomeruloid vessels in brain micrometastases



Tumoral Sinuses in Melanoma and Breast Cancer

