

KANSERİN GENEL ÖZELLİKLERİ

&

APOPTOZİSLE İLİŞKİSİ

Dr. Engin Ulukaya

KARSİNOGENEZİS

- Homeostatik “feedback” mekanizmalara yanıt veren normal hücrelerin bu mekanizmaların kontrolundan çıkıp, kontrolsuz ve spontan olarak büyüeyebilen ve komşu dokulara invazyon yapabilen hücre şekillerine dönüşmeleridir.

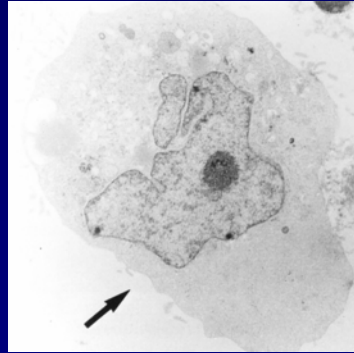
Hücreyi etkileyen faktörler

Proliferasyon

Diferansiyasyon

**Hücre ölümü
(Apoptozis)**

“Cell contact”



İmmün atak

Ekstrasellüler matriks

Kan

Karsinogenezde:

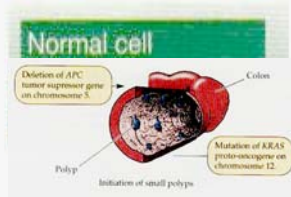
- kanser tek bir hücreden başlar (“clonal origin”)
- kanserin başladığı hücre komşu hücrelere göre daha hızla* çoğalır (ve/veya apoptotik mekanizması bozulduğu için yaşam süresi uzadığından....**)
- kanser hücreleri komşu dokuları invaze etme yeteneği kazanır
- hücrelerde birden fazla mutasyon olmalıdır***

* *KontROLSUZ çoğalır*

** *Yeni teori*

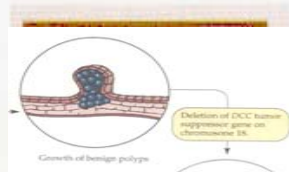
*** *Bazı istisnalar (örn,Rb geni-retinoblastoma veya bcr-abl translokasyonu-KML)*

HOW CANCER ARISES



Potential oncogenic alteration 1

Loss of cell differentiation/apoptosis/senescence



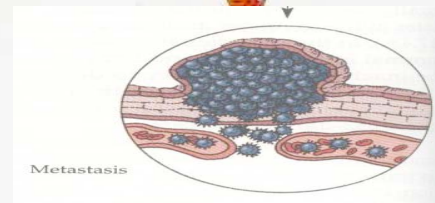
Potential oncogenic alteration 2

Loss of cell differentiation/apoptosis/senescence/hypoxia



Potential oncogenic alteration n

Loss of cell differentiation/apoptosis/senescence/hypoxia/confinement



angiogenesis invasion

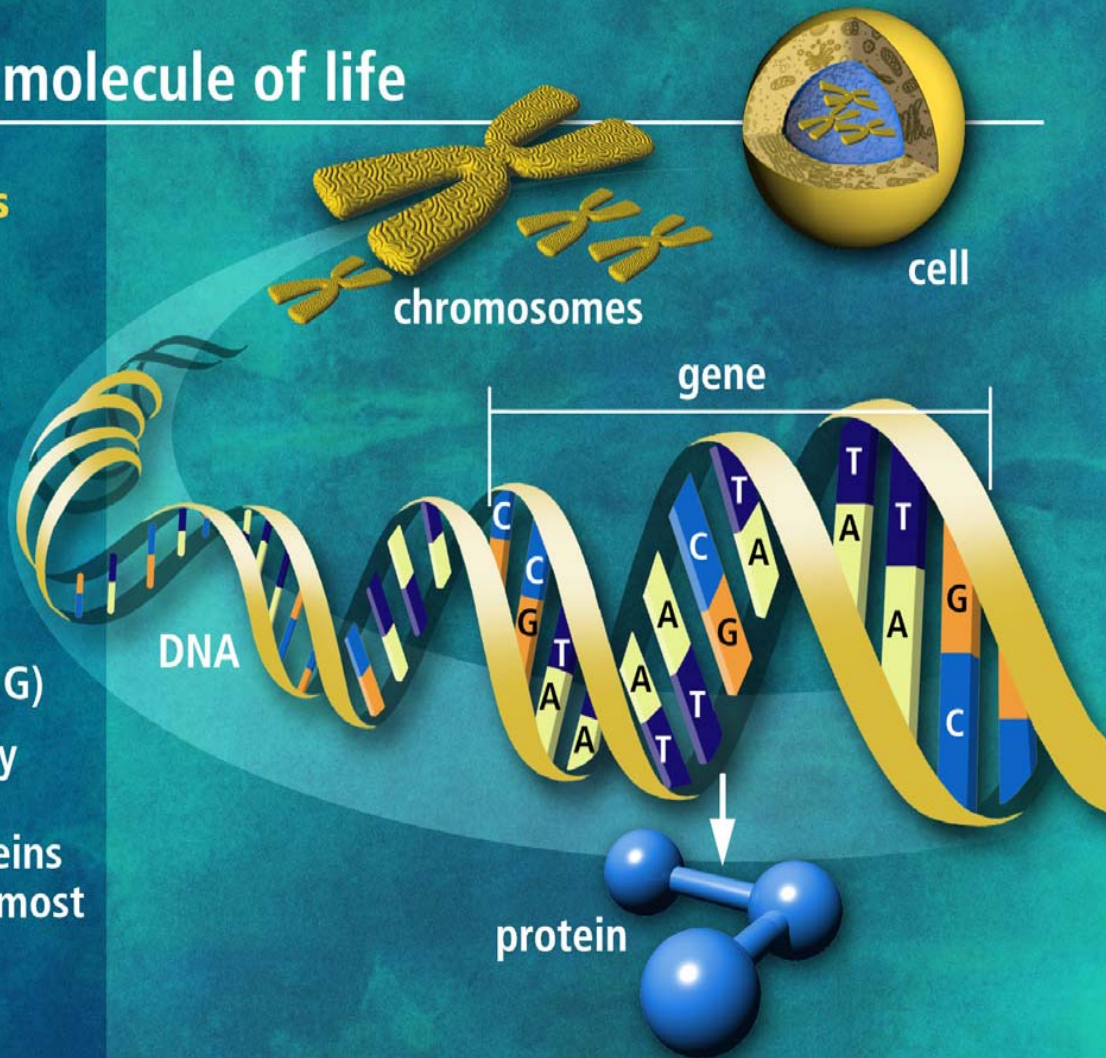
Mutasyon Oluşumu...

DNA the molecule of life

Trillions of cells

Each cell:

- 46 human chromosomes
- 2 meters of DNA
- 3 billion DNA subunits (the bases: A, T, C, G)
- Approximately 30,000 genes code for proteins that perform most life functions



DNA Sequence Variation in a Gene Can Change the Protein Produced by the Genetic Code

Gene A from Person 1

GCA AGA GAT AAT TGT...

Ala Arg Asp Asn Cys ...

1 2 3 4 5

Protein Products



Gene A from Person 2

Codon change made no difference in amino acid sequence

GCG AGA GAT AAT TGT...

Ala Arg Asp Asn Cys ...

1 2 3 4 5

Gene A from Person 3

Codon change resulted in a different amino acid at position 2

GCA AAA GAT AAT TGT...

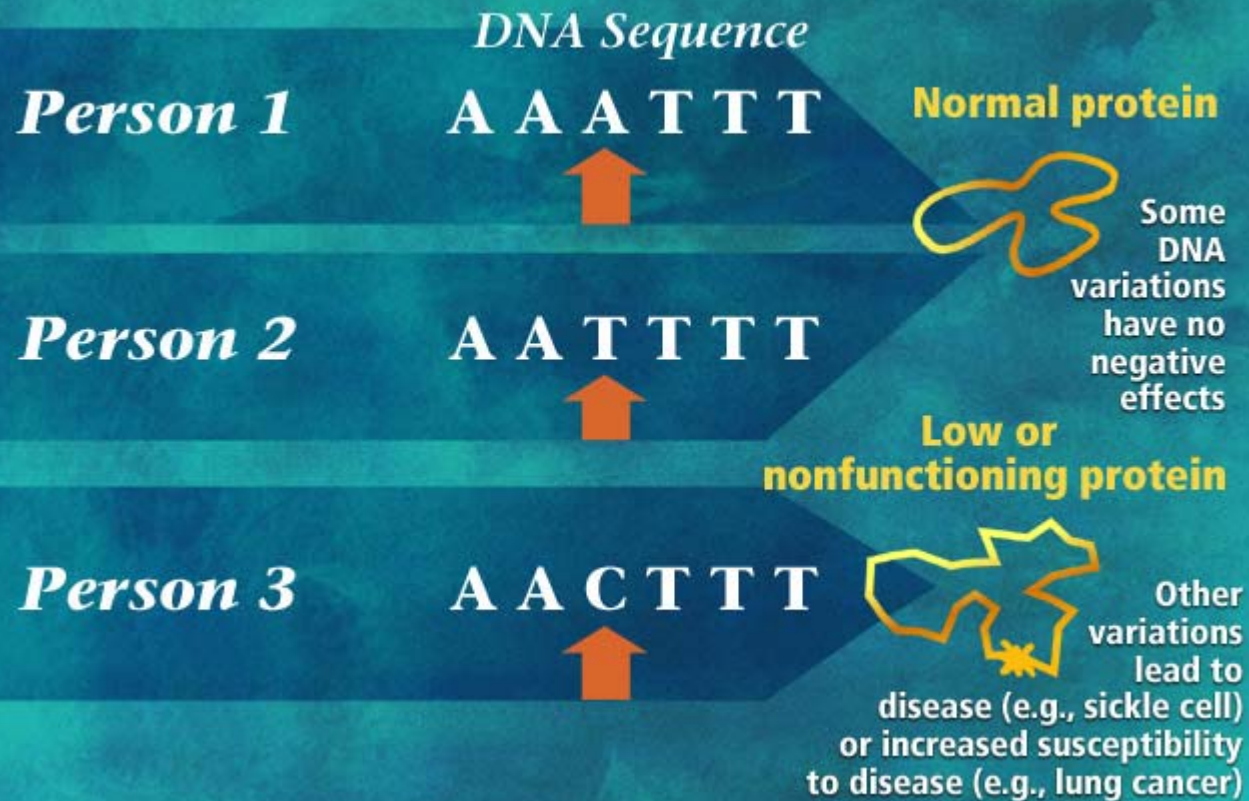
Ala Lys Asp Asn Cys ...

1 2 3 4 5

OR

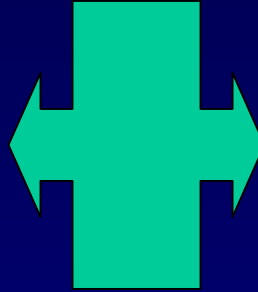


Health or Disease?



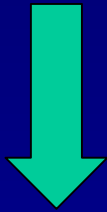
Mutasyonlar, hangi gende oluřursa o gen ürününün

- aktivitesi süreklilik kazanabilir (örn., ras)



- aktivitesi kaybedilebilir (örn., Rb) ?

Proto-onkojen

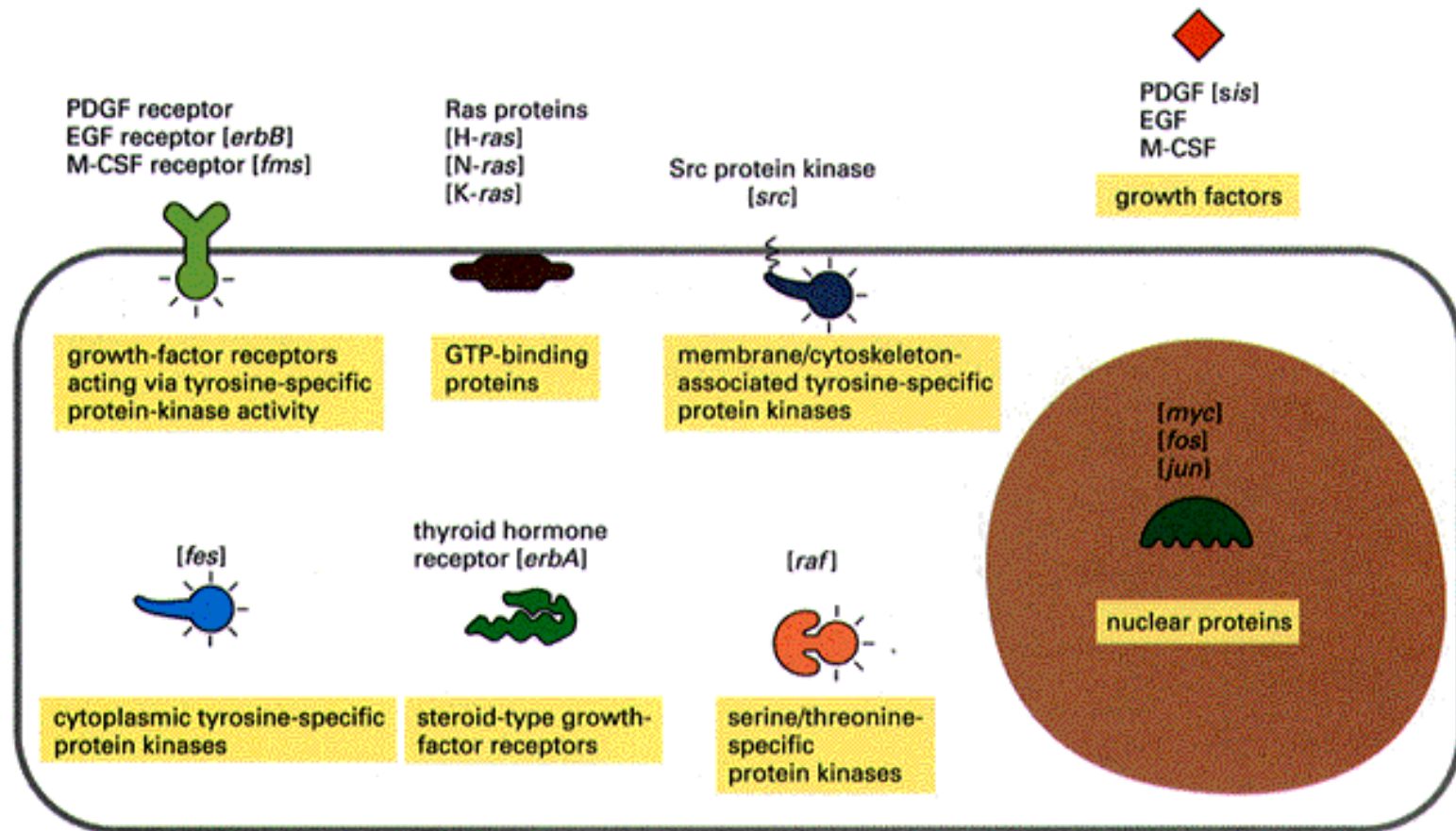


Onkojen

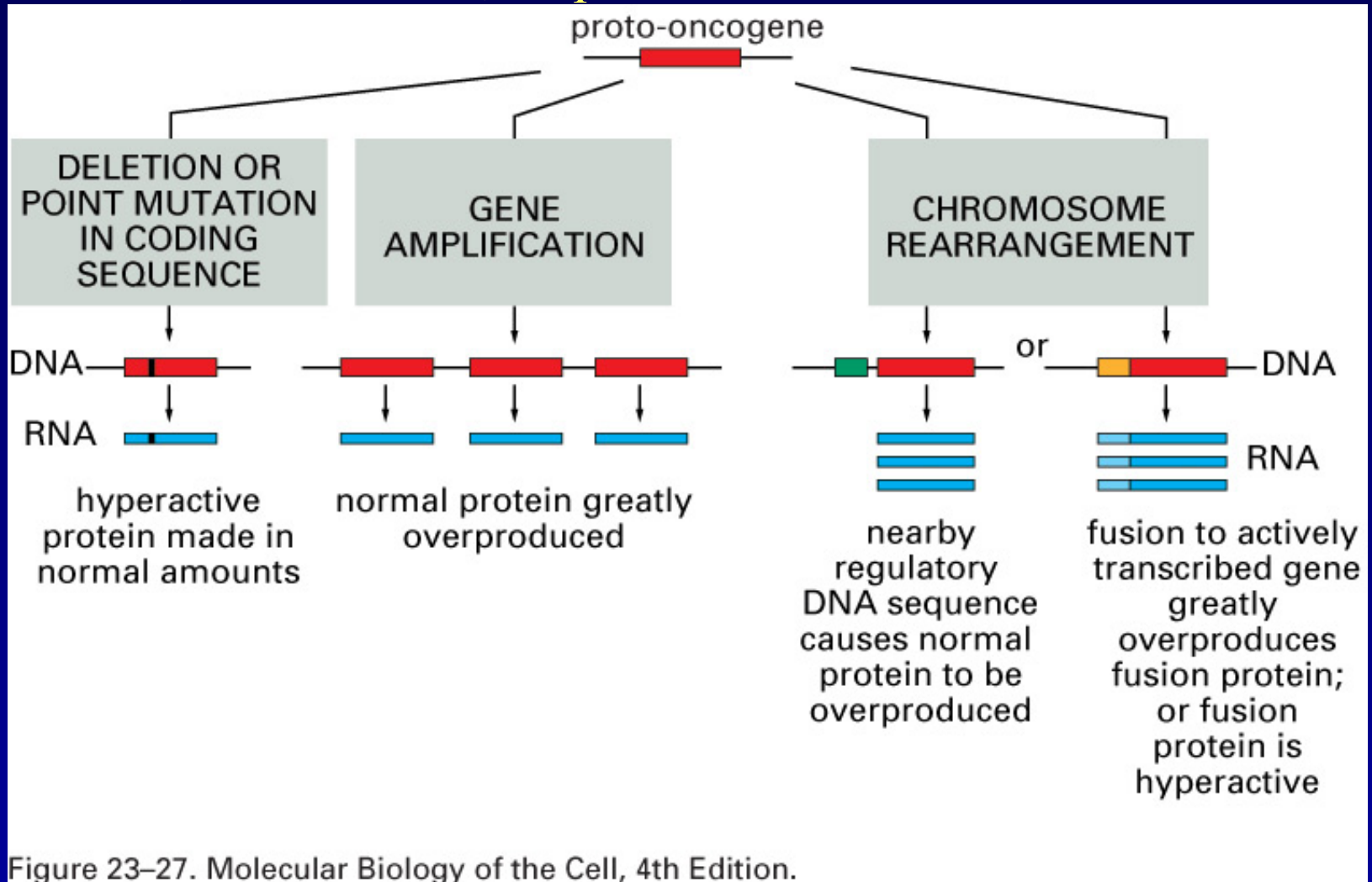
Tümör süpressör genler

Growth factors, growth factor receptors, G proteins, kinases, and transcriptional activating factors can be considered as proto-

0



- Oncogenesis results from spontaneous mutation, chemically induced mutation, infection by tumor viruses.
- Genetic changes resulting in oncogenesis include point mutation, deletion, translocation, amplification.



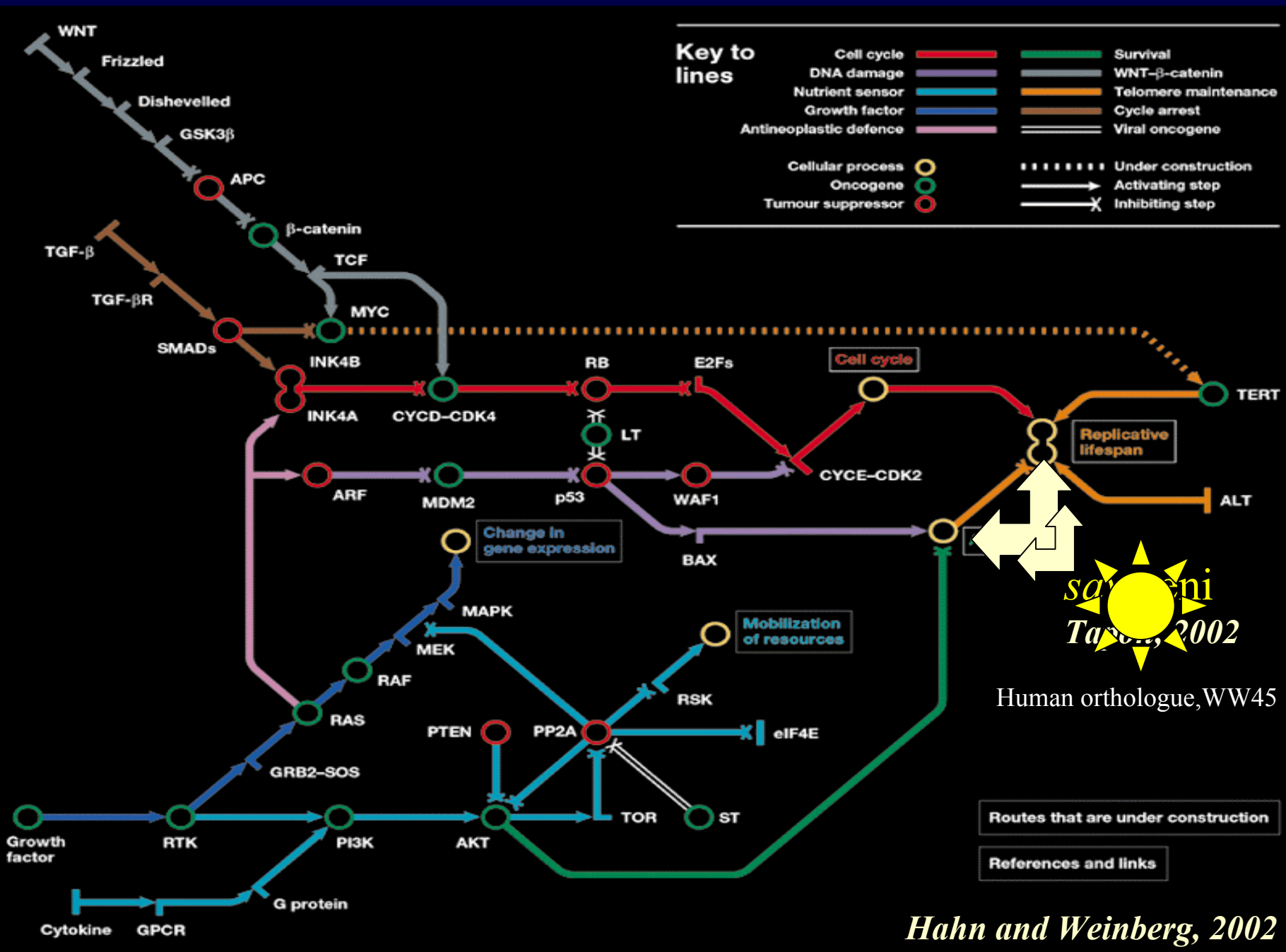
- PDGF
- c-myc
- Bcl-2
- Mdm-2

Proto-onkojen → Onkojen → Tümör oluşumu

Tümör supressor gen → Fonksiyon kaybı

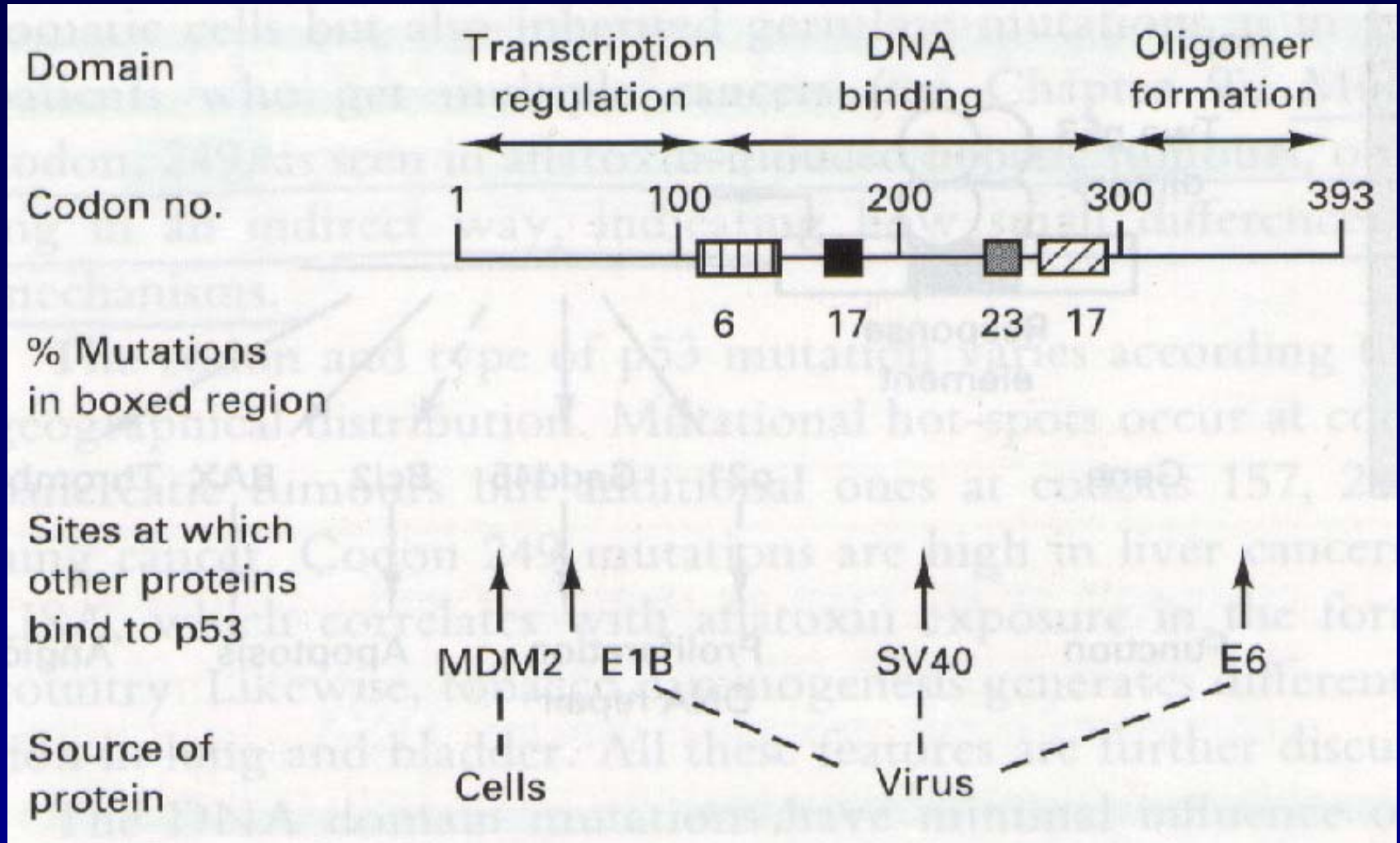
- p53
- Rb
- APC
- BRCA-1
- BRCA-2
- WT-1



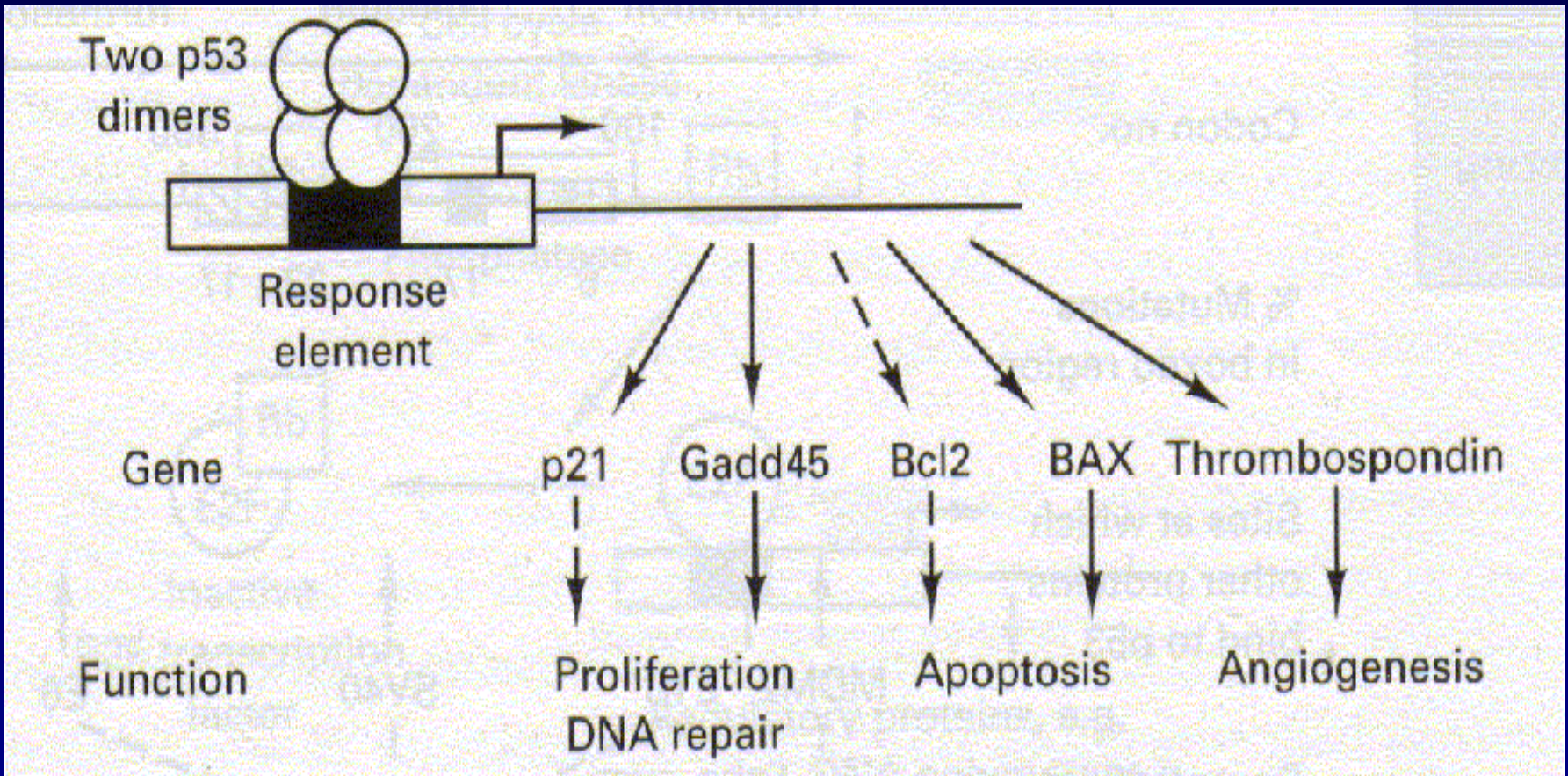


Human orthologue, WW45

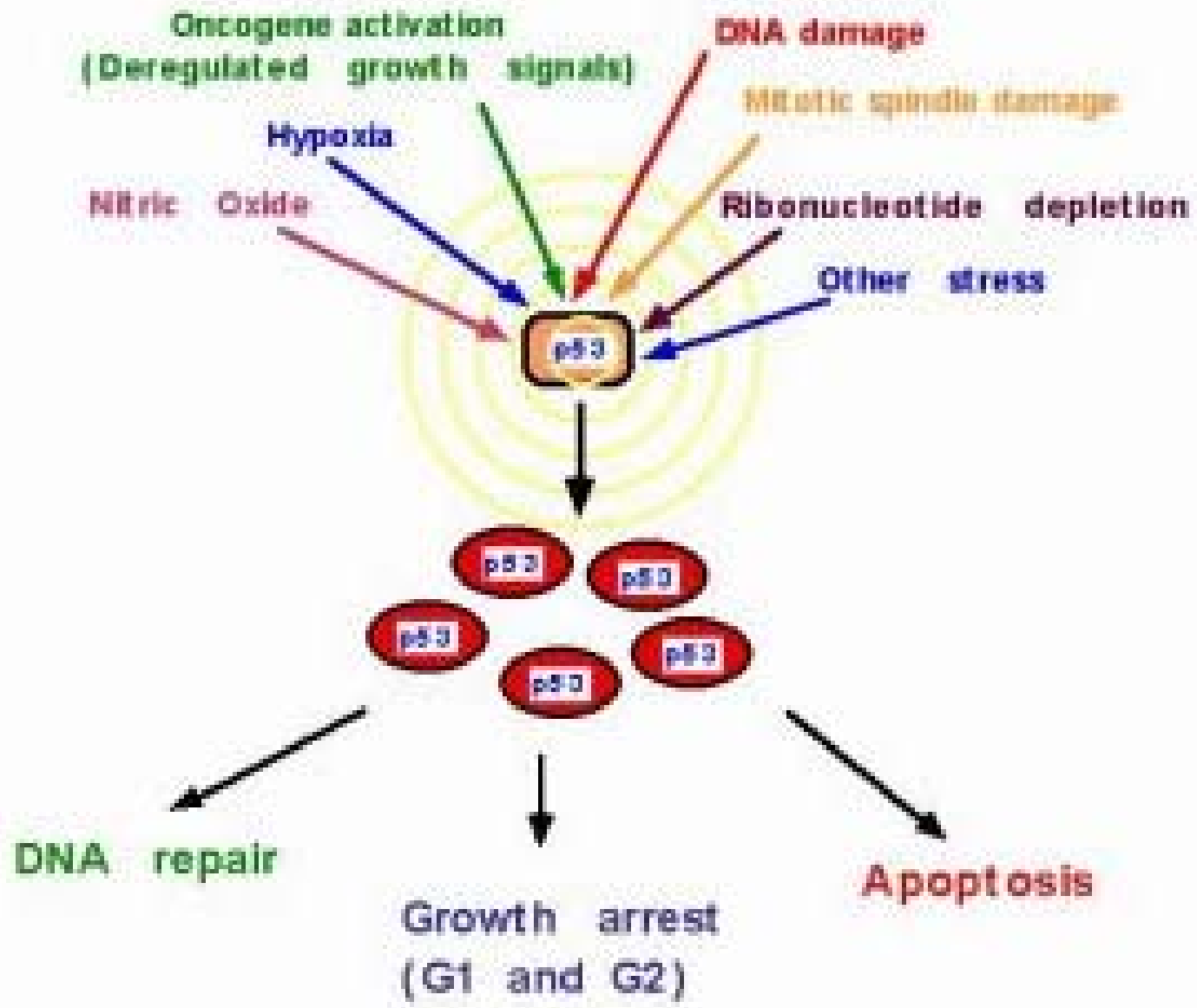
Hahn and Weinberg, 2002

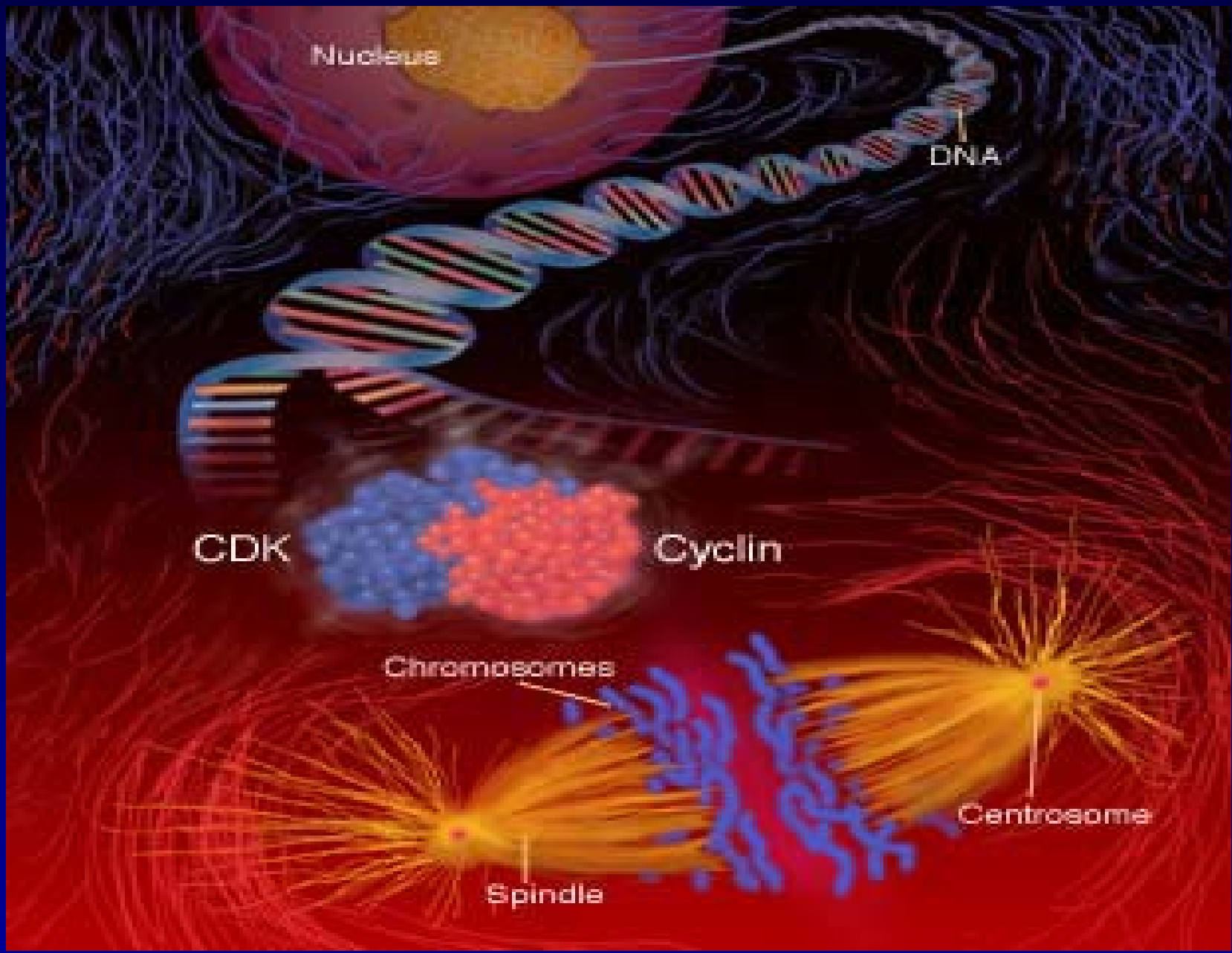


p53 geninin kısımları ve çeşitli etkileşimleri



p53'ün etkilediği başlıca hücresel aktiviteler





Nucleus

DNA

CDK

Cyclin

Chromosomes

Spindle

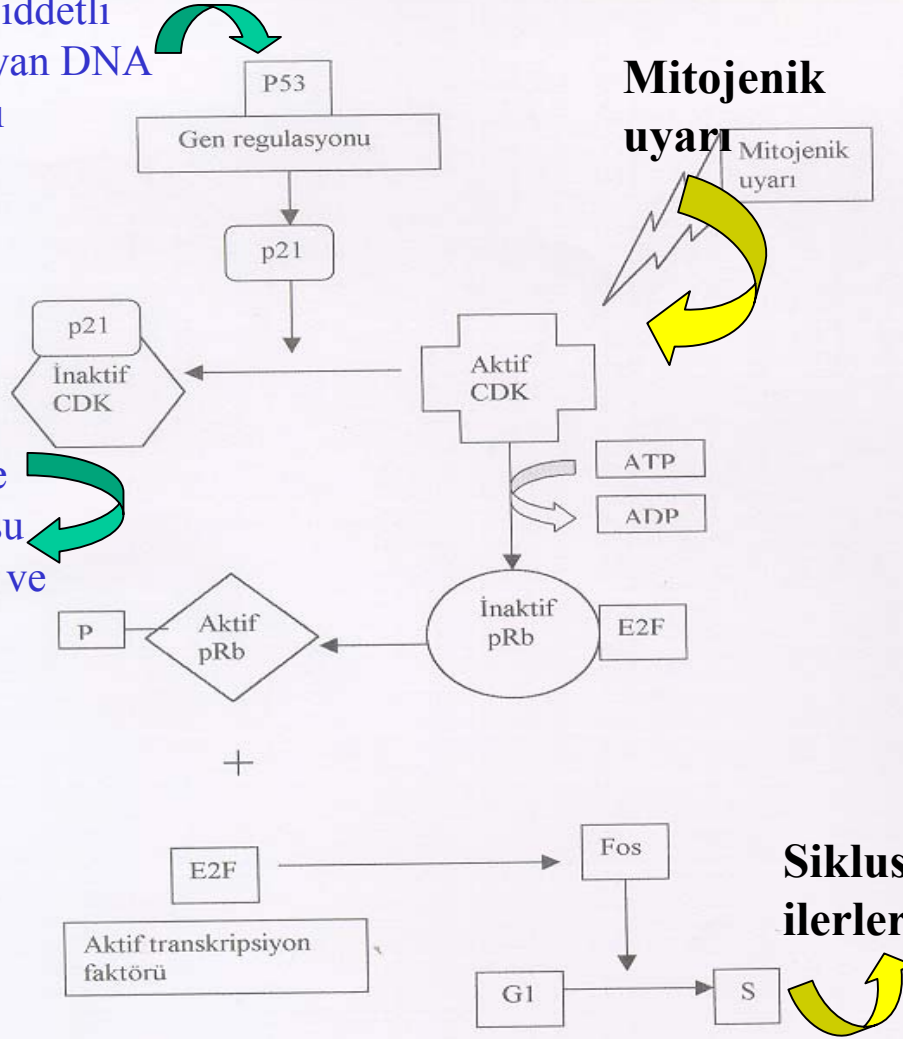
Centrosome

Çok şiddetli
olmayan DNA
hasarı

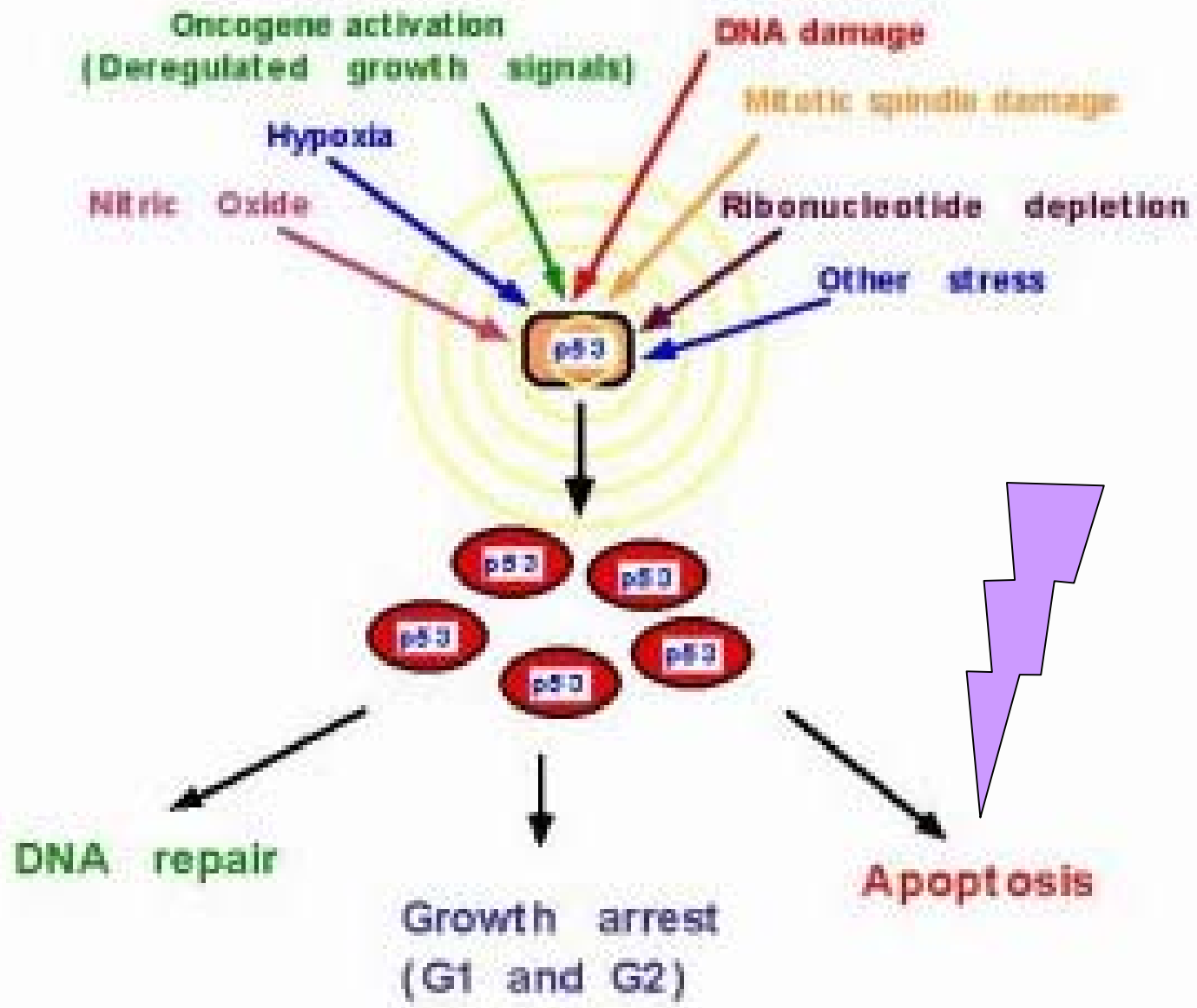
Hücre
siklusunu
durur ve
hasar
tamir
edilir

Mitojenik
uyarı

Mitojenik
uyarı



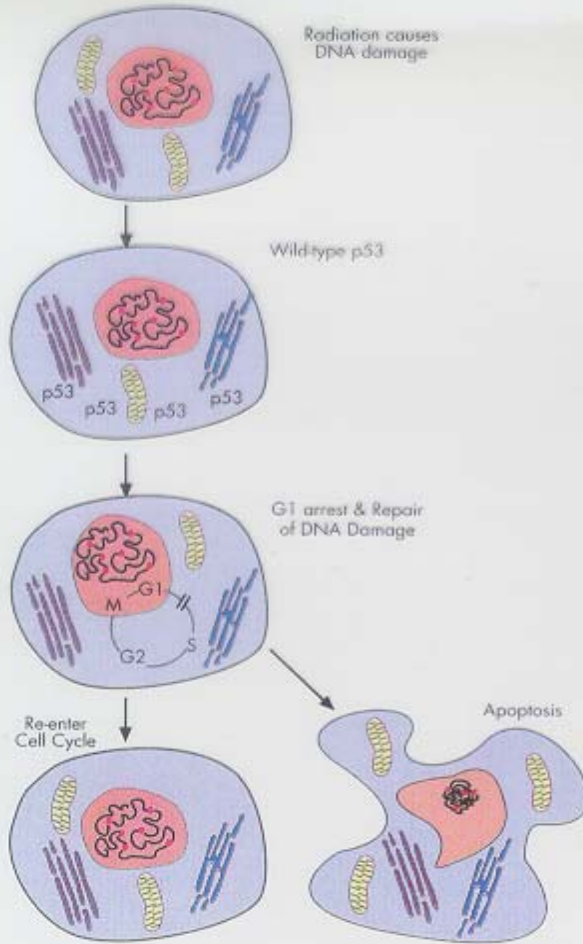
Şekil 3: p53 ve pRb'nin hücre siklusundaki yerleri



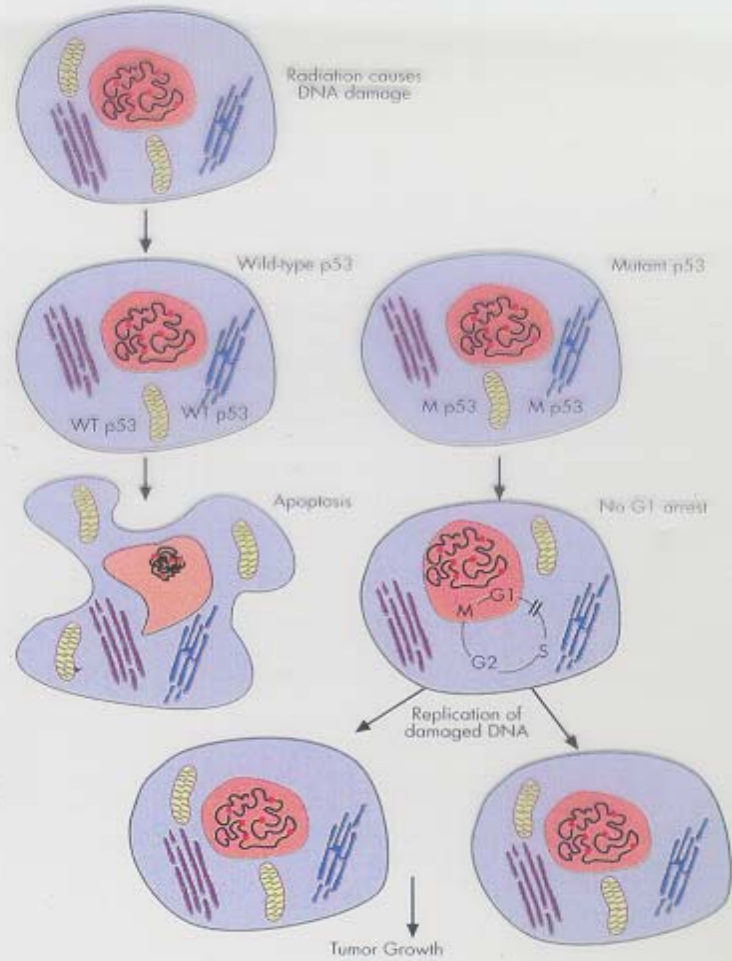
p53 ve Apoptozis

- Eğer hücrede bir nedenle (radyasyon, UV, antikanser ilaçlar..vs) *şiddetli* bir DNA hasarı gerçekleşirse, hücre p53 aktivasyonuna bağlı olarak apoptozise gider. Apoptozise gitme nedeni, p53'ün hücrede pro-apoptotik bir protein olan Bax'ın ekspresyonunu ya da bir hücre yüzey ölüm reseptörü olan, dolayısıyla apoptozisi indükleyen bir protein olan, Fas'ı artırmasıdır.

Normal Cells with Wild Type p53



Cancer Cells



p53 Mutasyonları

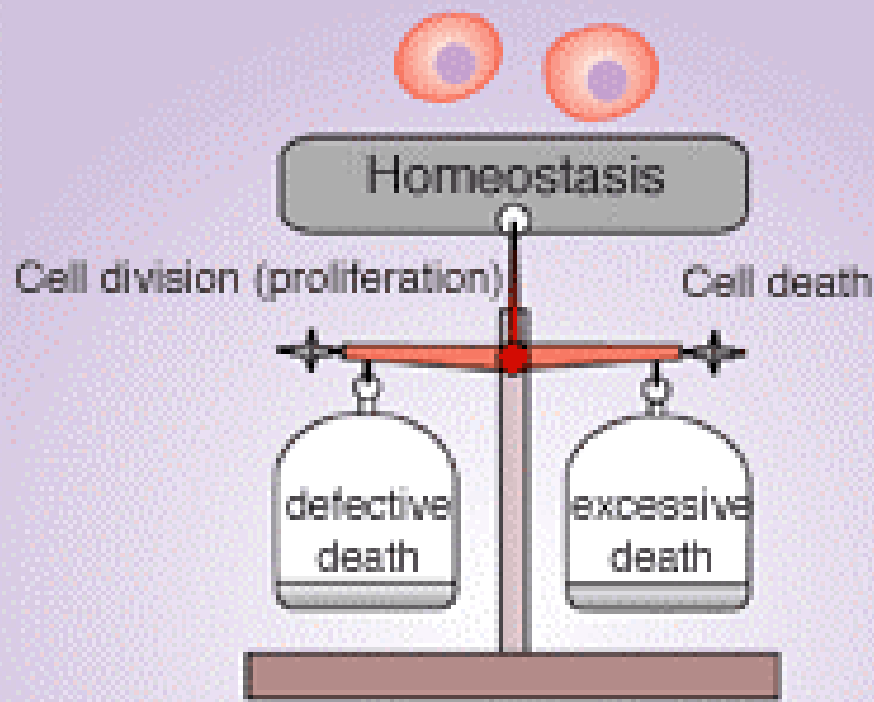
- İnsanda görülen tümörlerin %50-55'inde (%70?)
- 2000'den fazla mutasyon ama.....sadece....?
- Li-Fraumeni sendromunda mutant gen
- Genellikle agresif ve tedaviye yanıtı iyi olmayan tümörlerde
- Tedaviye yanıtın iyi olduğu tümörlerde (Bazı lösemi ve lenfomalar, Wilms tümörü) seyrek olarak görülür
- Kemoterapiye rezistans oluşturur

**Cells are born, live for
a given period
of time and then die***

Bowen, 1998

APOPTOSIS

- Cell suicide*
- Physiological cell death*
- Programmed cell death***



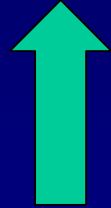
Cancer
SLE
Rheumatoid arthritis
Polycythemia vera

Huntington's disease
ALS
Shigellosis
AIDS
Stroke
Myocardial infarction

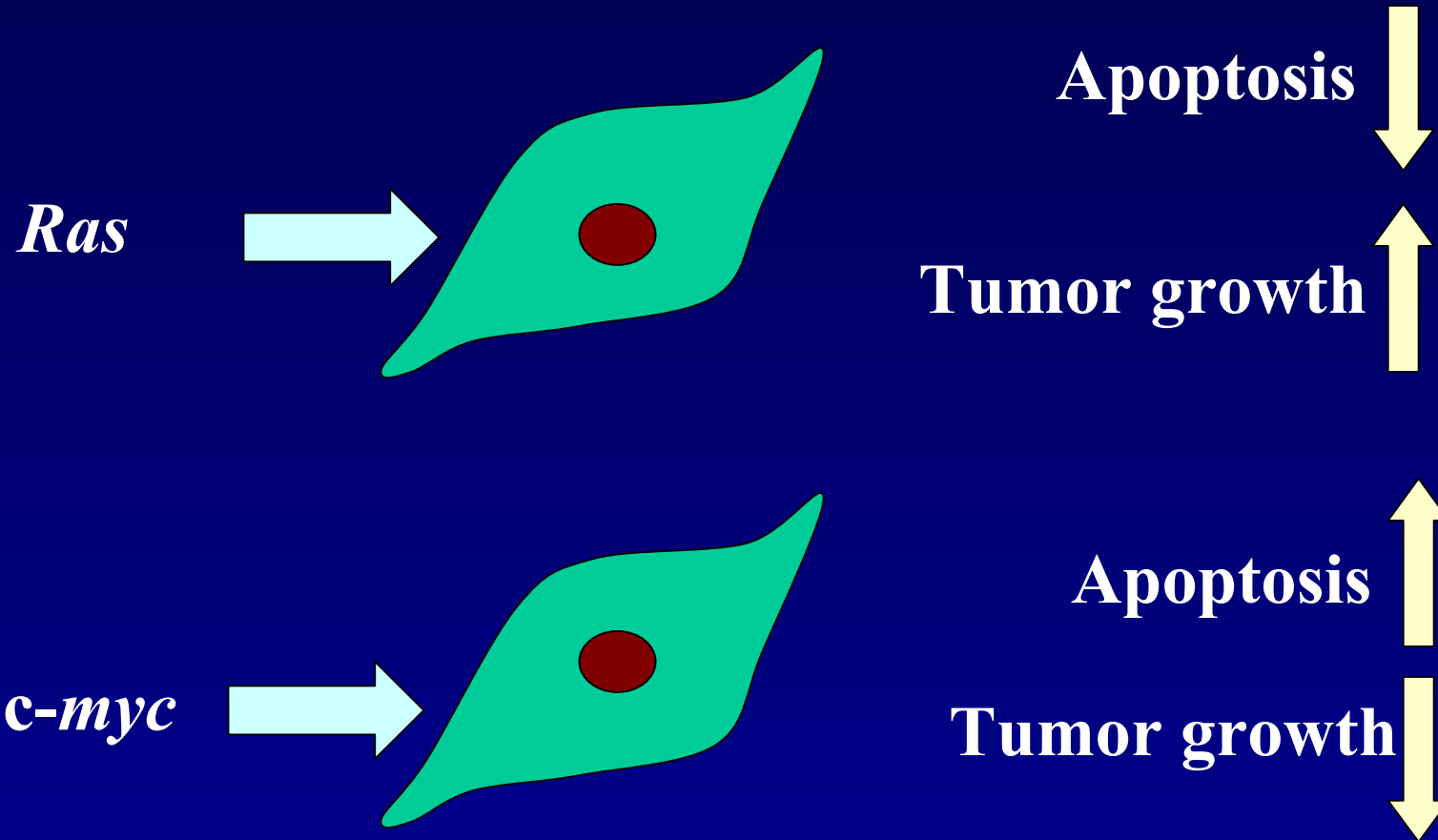
APOPTOZIS



KANSER



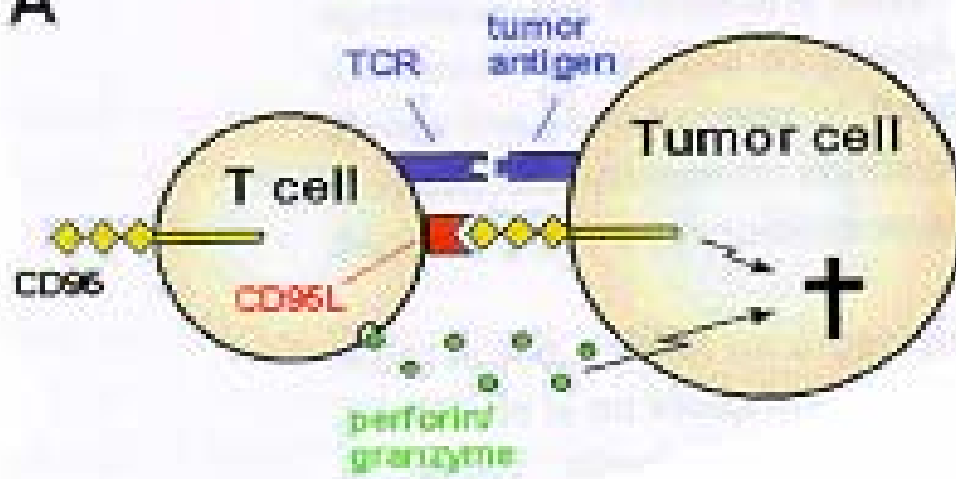
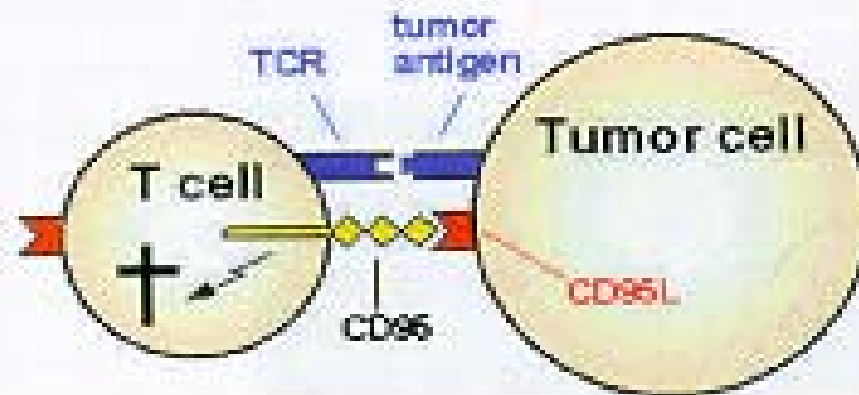
Transfection studies in rat fibroblasts



Kanser hücreleri
ölmeyi unuturlar !

Tümör hücrelerinin apoptozisten kaçma mekanizmaları

- Fas ve Fas Ligand (Fas-L) interaksiyonları
- “Decoy”reseptörlerinin varlığı
- “Focal adhesion kinase, FAK” ın aşırı ekspresyonu
- p53 mutasyonu
- Aşırı Bcl-2 ekspresyonu
- Azalmış Bax ekspresyonu
- FLIP aşırı ekspresyonu (fare modelinde)
- Kaspaz inhibitörlerinin aşırı ekspresyonları (cIAP2, Survivin)
- Telomeraz aktivitesinin devam etmesi

A**B**

Kaspazlar virüsler tarafından inhibe edilebilirler... Böylece apoptozis inhibe edilir.

... CrmA

... Baculovirüs, p35

... Epstein Barr Virüs, BHRFI proteini

... Epstein Barr Virüs, LMP-1 proteini

Bcl-2 FAMILY

Anti-apoptotic

Bcl-2

Bcl-X_L

Pro-apoptotic

- **Bax**

- **Bcl-X_S**

- **Bak**

- **Bad**

- **Bid**

Kanser hücreleri ve telomeraz

- Birçok kanser tipi telomeraz aktivitesine sahiptir. Böylece, kanser hücreleri “senescence”i atlarlar ve ölümsüzlük “immortality*” kazanırlar.
- Telomeraz inhibisyonu kanser tedavisinde gelecek vaadeden ve araştırılan yeni bir yöntemdir

**Uzamış yaşam süresi ? (King RJB, Cancer Biology, p.17)*

APOPTOSIS-RELATED CELLULAR PROTEINS INVOLVE IN THE PROGRESSION OF MALIGNANCIES

... p53

... pRb

... Fas

... Mdm2


... c-myc

... c-Jun

... Bcl-2 family

Varying Expression Levels of Apoptosis-Related Proteins Determine Patient-Specific Malignancy ?

- . Increased Bcl-2 ----- Poor prognosis
- . Increased FasL ----- Decreased CTL number
- . FasL induction (with Doxorubicin)-----Determines chemosensitivity
- . Overexpression of Bax----- Improve the efficacy of chemotherapy
- . p53 antibodies ----- Resistance to chemotherapy



Each patient's
cancer is as
unique as
the human
fingerprint

OncoTech, Inc

- "Right now we lump patients together and treat them with the same drugs and then deal with their variable response to treatment. We're essentially treating different diseases with the same medicine."
- *Richard Klausner, 1997*



Chemosensitivity Testing (Onkogram in Turkish)



RATIONAL THERAPEUTICS

**A rational
approach to
cancer care:
Therapy
targeted
to your
individual
needs**



Rational Therapeutics



Information for Physicians



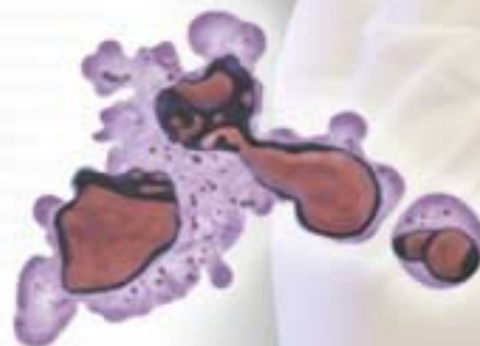
Dr. Nagourney



Reference Literature



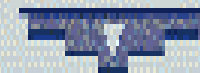
Contact Us





ARIZONA.

CANCER CENTER



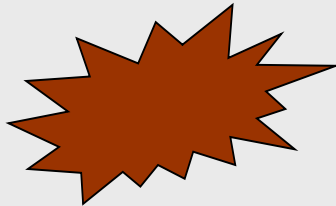
A National Cancer Institute-
Designated Comprehensive
Cancer Center at
The University of Arizona
Health Sciences Center
in Tucson

METHODS FOR THE CHEMOSENSITIVITY TESTING

- **1... Clonogenic assay**
- **2... Thymidine Incorporation Assay**
- **3... Tissue Explant Assay**
- **4... MTT assay**
- **5... Fluorescence Assay**
- **6... DISC Assay**
- **7... The ISCO* ATP-Tumor Chemosensitivity Assay (ATP-TCA)**
- **ISCO, International Society of Chemosensitivity Testing in Oncology*

ATP-Tumour Chemosensitivity Assay

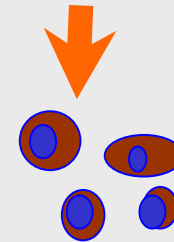
Tumour



1mm³ Fragments



Overnight enzyme
dissociation



Wash cells,
count and
estimate viability



Incubate for 5-7 days,
extract ATP and read
in a luminometer

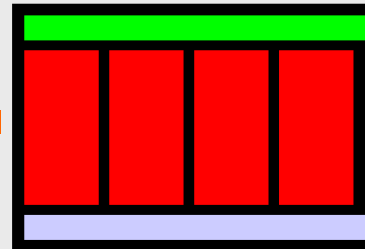


Plate at 20,000
cell/well

Literature...

1... A working tumor chemosensitivity assay (TCA) could be of immense benefit to the pharmaceutical industry, oncologists and their patients (*Cree and Kurbacher, 1997*)

2... ATP-TCA can be used to select patients who might benefit from specific chemotherapeutic agents alone or in combination (*Cree et al, 1999*)

TWO GREAT BENEFITS OBTAINED FROM CHEMOSENSITIVITY TESTING

- Exclusion of chemotherapeutic agents which are not likely to be effective, thereby avoidance of their potential toxicity
- Selection of chemotherapeutic agents with the greatest likelihood of clinical effectiveness for improved response rates and prolonged survival

Kanserde Biyokimyasal Değişiklikler

- Hızlanmış lipoliz
- Hızlanmış yağ asidi oksidasyonu
- Ketonemia ve Ketonüri
- Hipertrigliseridemi (Lipoprotein Lipaz ↓)
- Bozulmuş glikoz intoleransı
- Hızlanmış aerobik glikoliz
- Pirüvat kinaz M2 izoenziminin dimer formu ↑
- Hızlanmış protein yıkımı
- Hızlanmış glukoneogenezis

ÖZET

- **Bozuk apoptotik mekanizma kanser gelişiminin özelliklerinden biridir**
- *Kanser hücrelerinde apoptozisi arttırmak kanser tedavisindeki hedeflerden biridir*
- **Apoptozisle ilişkili proteinlerin ekspresyonlarının ya da mutasyonlarının değerlendirilmesi tedaviye yanıtı ve/veya yaşam süresini tahmin ettirebilir**
- *Onkogram, hastanın tedaviye yanıtının daha iyi olmasını sağlayabilir. Böylece, kanser tedavisinde değerli bir potansiyel oluşturmaktadır.*

LÜTFEN UNUTMAYINIZ...!

- Dünyada her üç-beş kişiden biri yaşam süreleri içinde bir zaman kanser olacak....
- Tüm dünya göz önüne alındığında, her yıl 10 milyondan fazla insana kanser teşhisi konmaktadır....

*Neyse ki,
kanser araştırmaları son derece
ümitli bir aşamaya gelmiştir.*

Hepinize kanserden uzak bir yaşam dileđiyle...



Daha fazla bilgi için...

<http://www20.uludag.edu.tr/~eulukaya>