

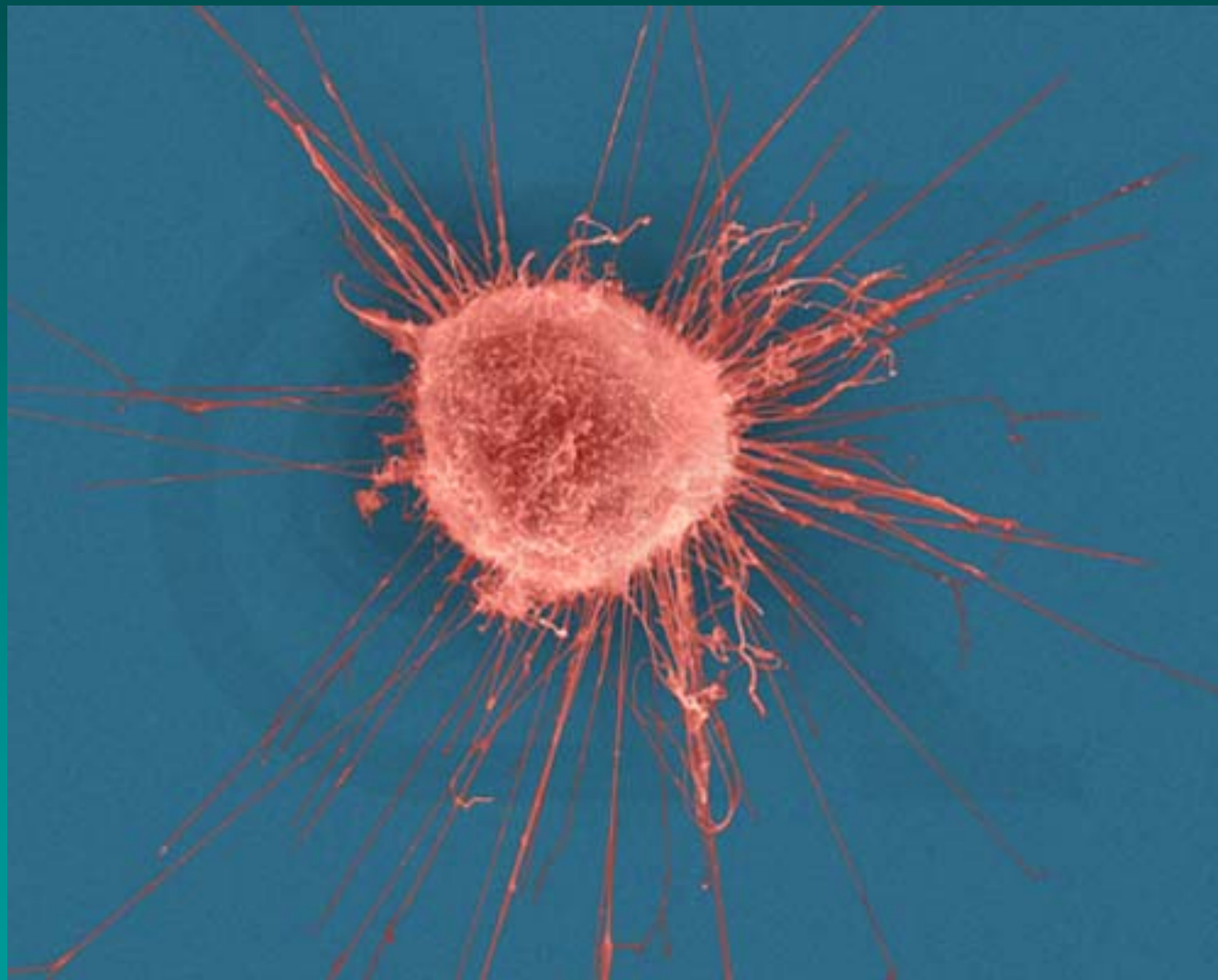
GENETIKA MALIGNNE ĆELIJE

Karakteristike maligne ćelije

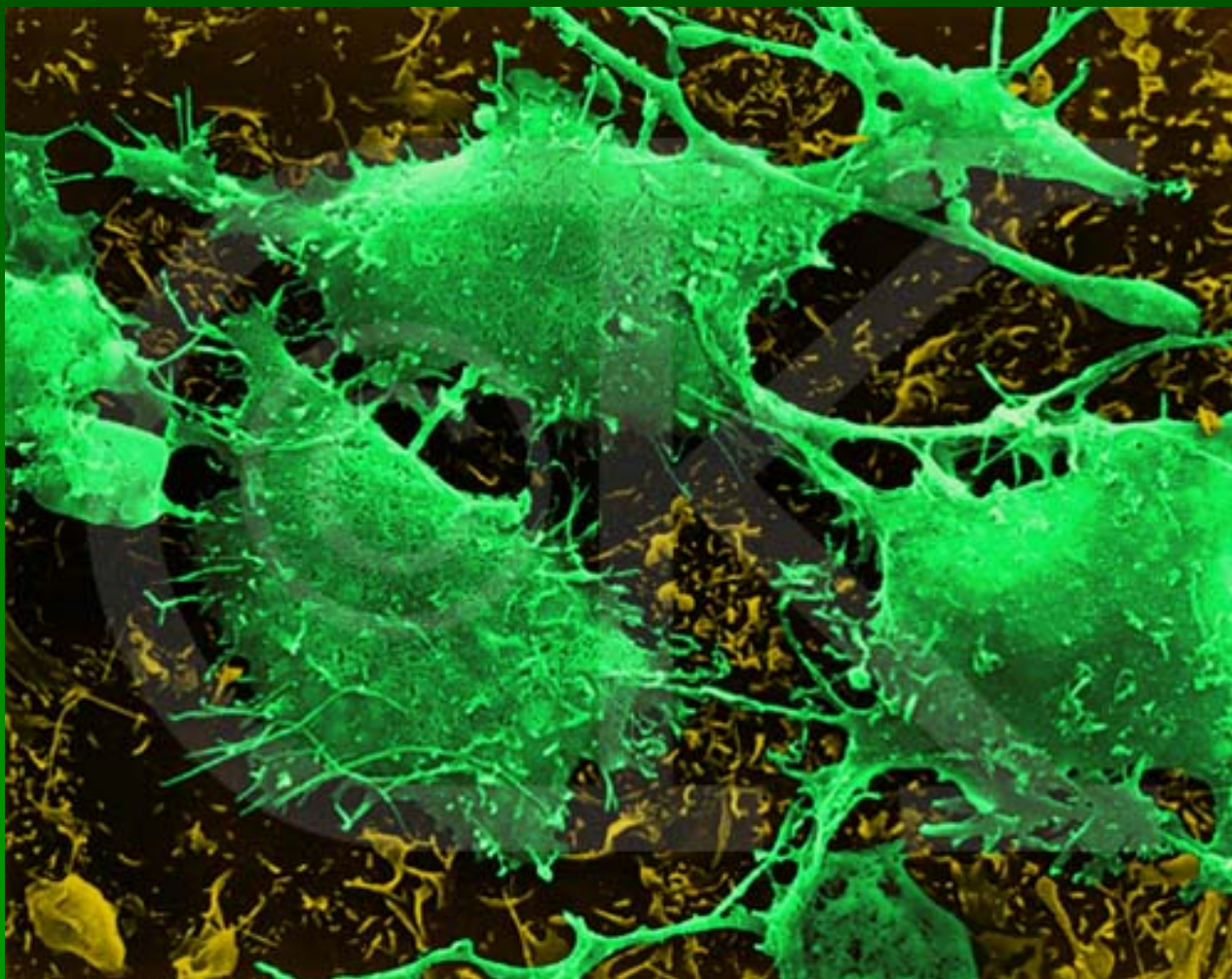
Najupadljivije razlike između normalne i maligne ćelije:

- a) maligna ćelija nenormano raste i neograničeno puta se deli
- b) jedra su izmenjena – krupna, može ih biti više u ćeliji
- c) nukleolusi su obično krupni, ima ih veći broj a sve to govori o intenzivnoj sintezi proteina
- d) metabolizam ćelije je izmenjen. Glikoliza je glavni metabolički put.
- e) na površini ćelije javljaju se novi antigeni
- f) ćelija menja oblik i organizaciju. Neki citoskeletni proteini fosforilišu se u znatno većoj meri
- g) gubitak kontaktne inhibicije
- h) haotičan raspored ćelija
- i) gubitak karakteristika diferenciranih ćelija
- j) genetička nestabilnost
- k) monoklonalno poreklo

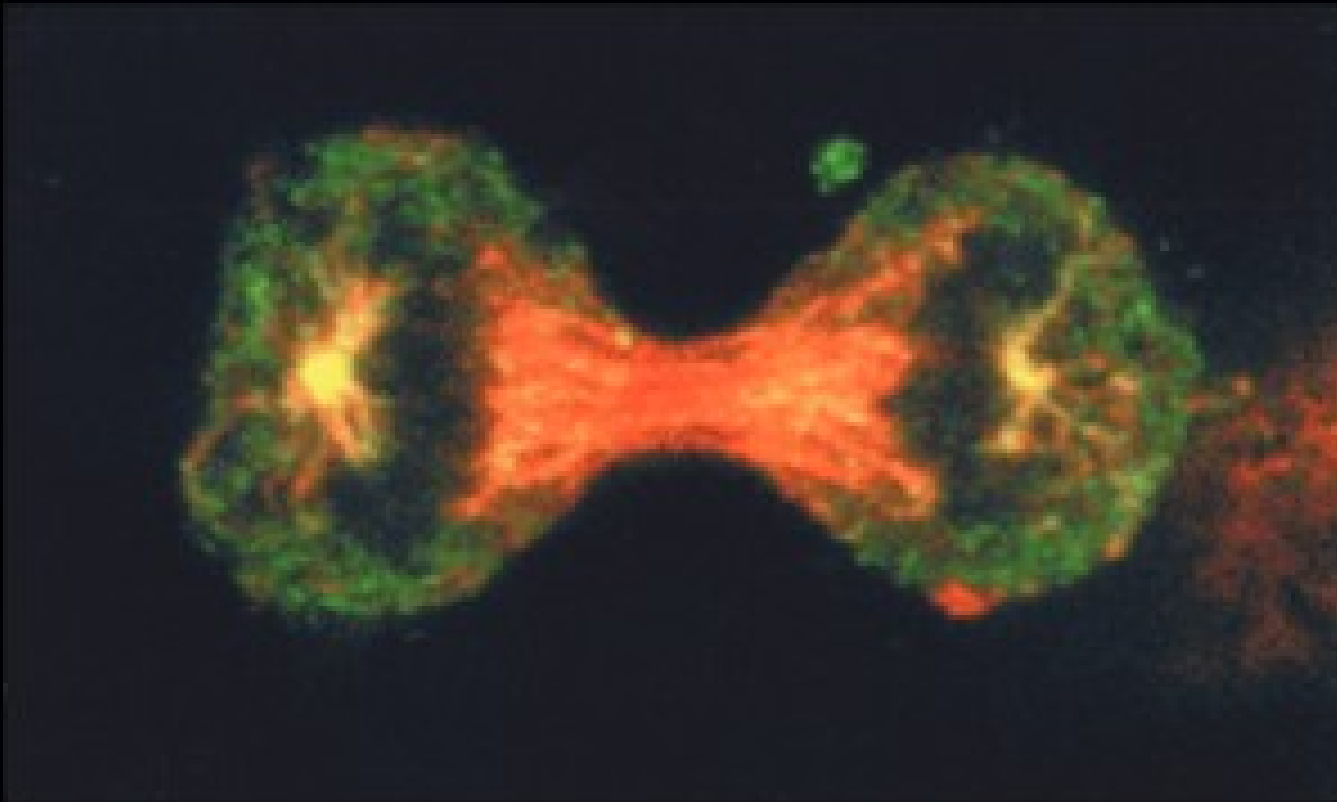
Ćelija raka mlečne žlezde



Ćelije raka u mozgu



Ćelije raka grlića materice u debi

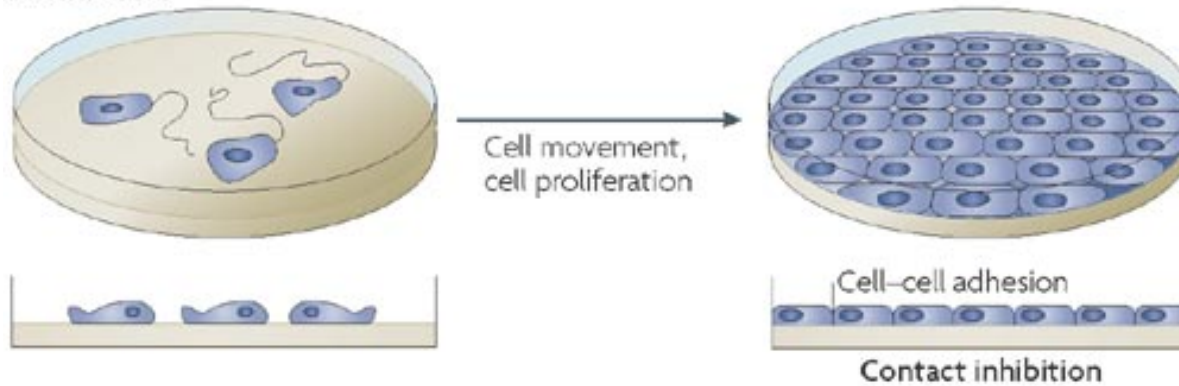


Nekoliko osobina zajedničkih svim ćelijama raka:

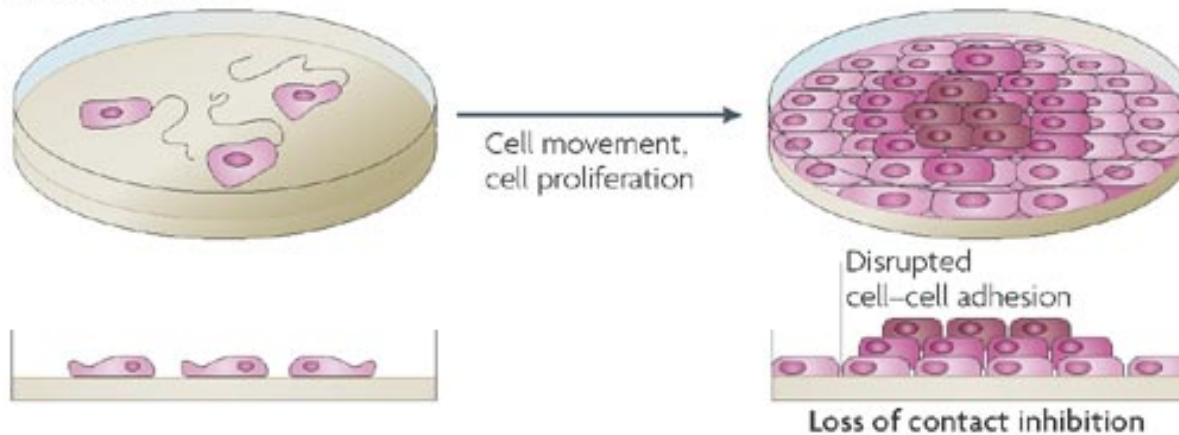
- opiru se unutrašnjim i spoljašnjim signalima za regulaciju proliferacije
- nisu podložne apoptozi (programirana ćelijska smrt)
- zaobilaze genetički programirana ograničenja proliferacije i nisu diferencirane
- genetički su nestabilne
- invazivne su – napuštaju svoje i napadaju ostala tkiva preživljavaju i proliferišu u drugim tkivima (metastaziraju).

Odsustvo kontaktne inhibicije kod malignih ćelija u kulturi

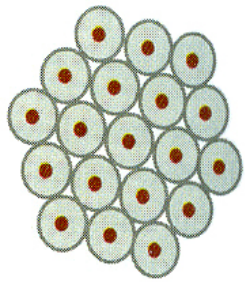
Normal cells



Transformed cells

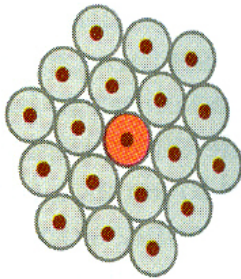


Višestepenost kancerogeneze



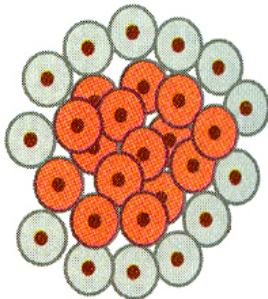
Normalne ćelije

↓ INICIJATOR



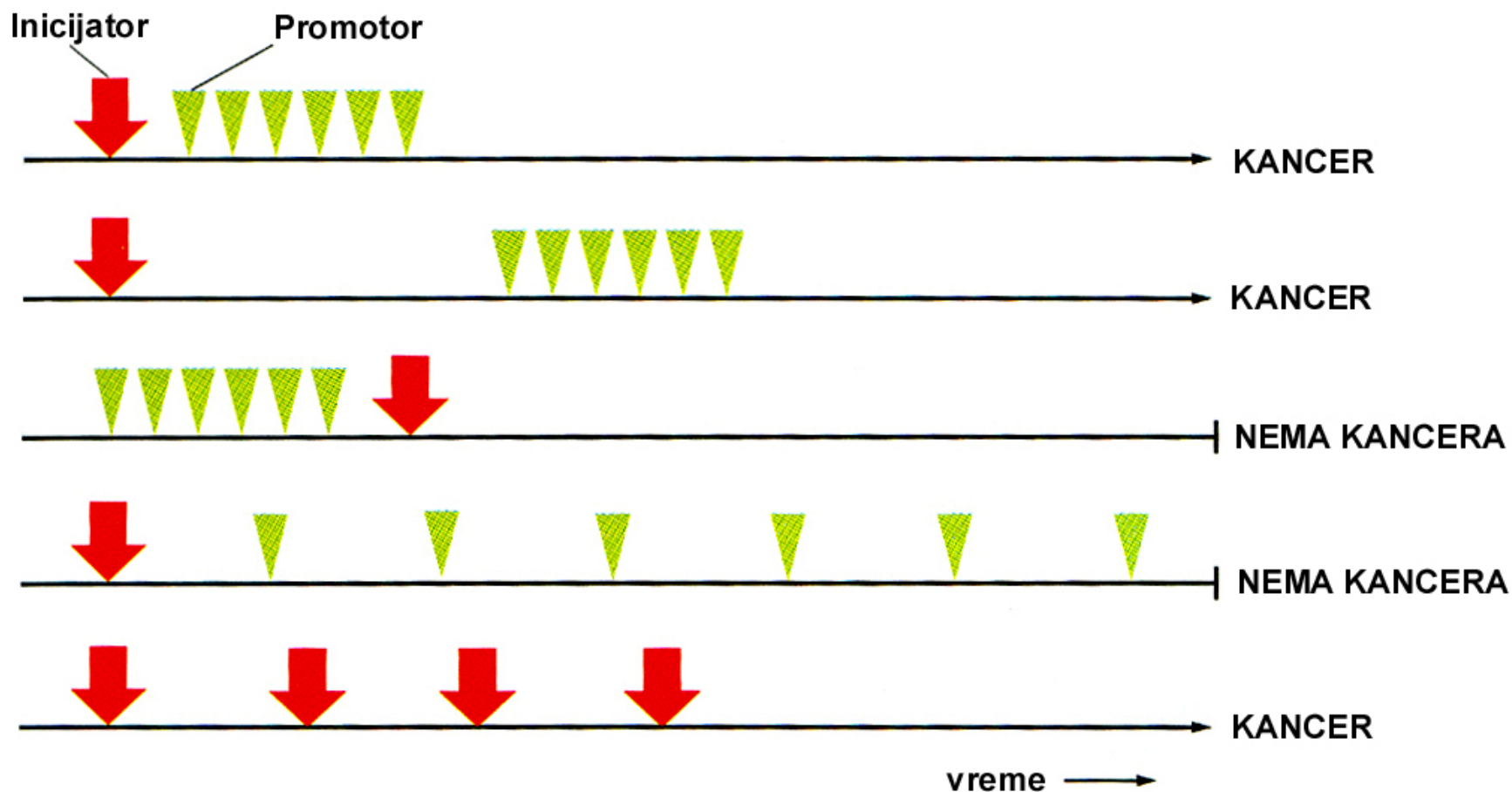
Izolovana ćelija sa mutacijom
ne proliferiše

↓ PROMOTOR

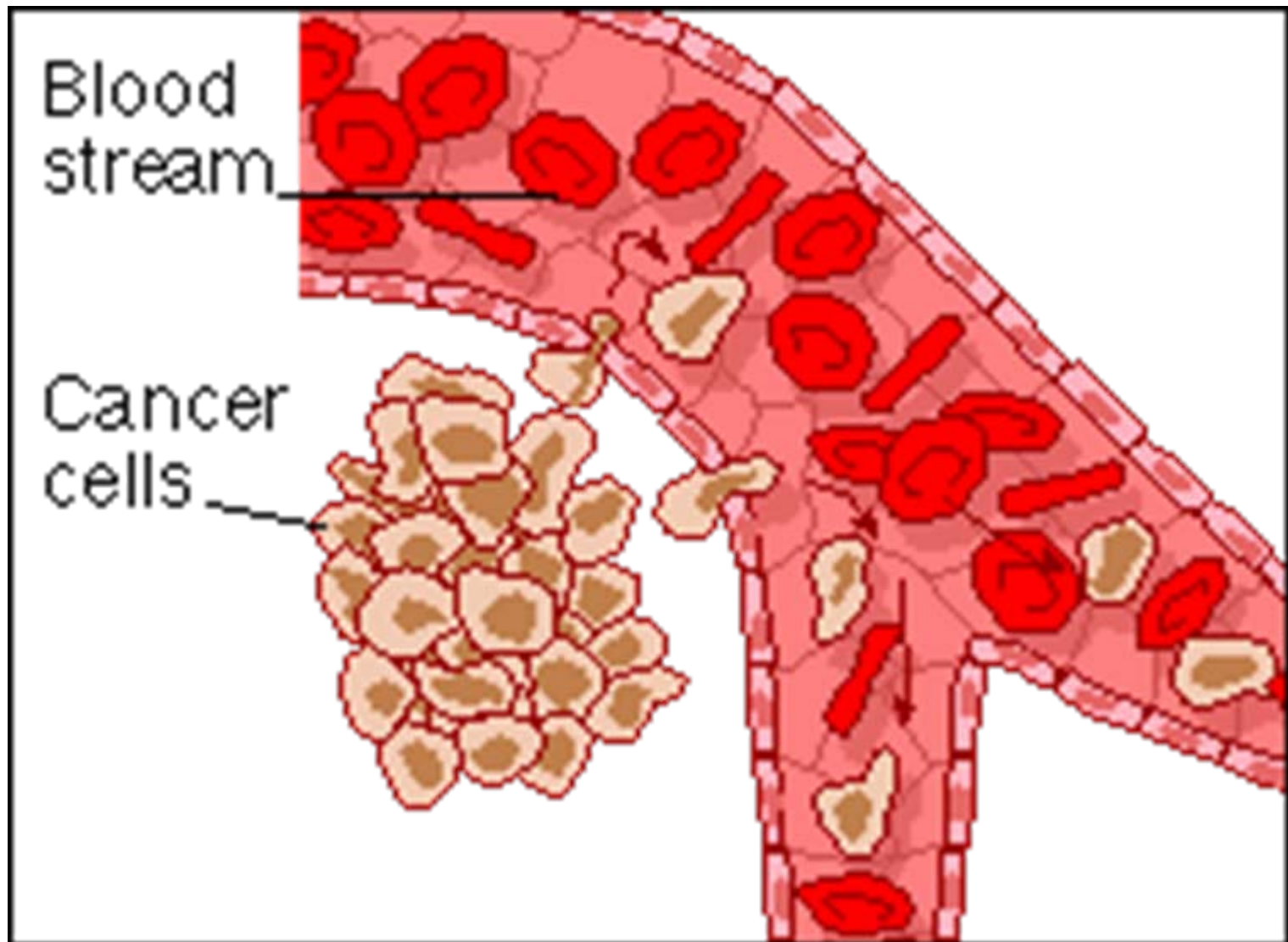


Od mutiranih ćelija
nastaje klon ćelija
u kojima su moguće
dalje mutacije

Uticaj načina izlaganja ćelija tumor inicijatorima i tumor promotorima na pojavu raka



Metastaziranje



cells grow as a benign tumor
in epithelium

basal
lamina

break through basal lamina

invade capillary

connective
tissue

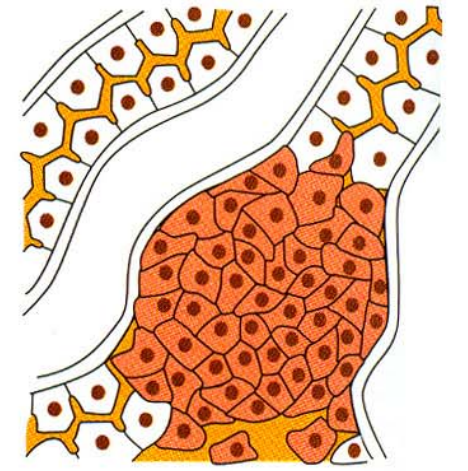
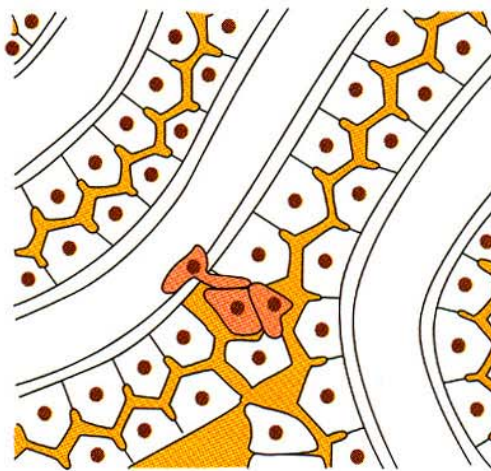
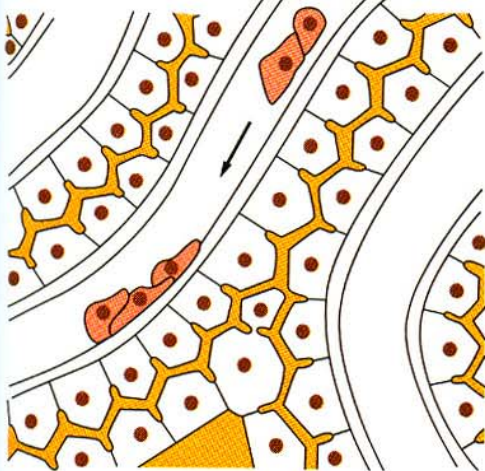
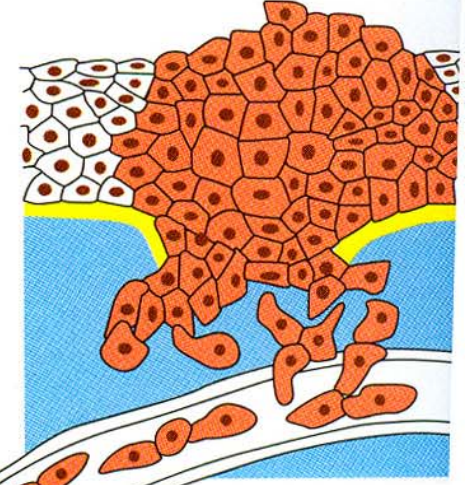
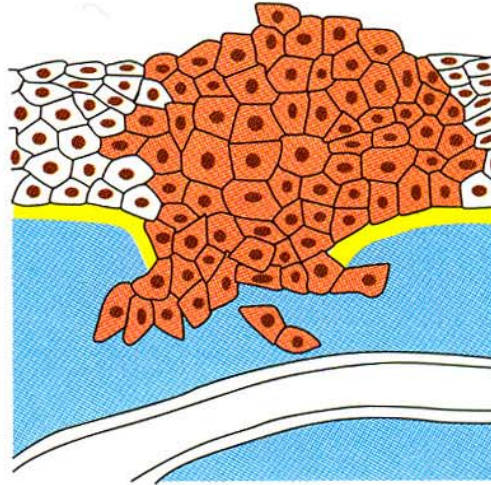
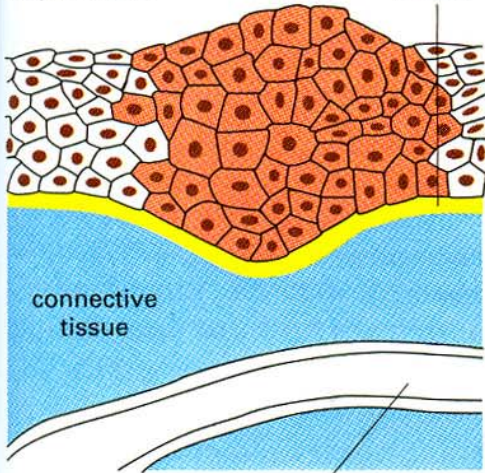
capillary

travel through bloodstream
(less than 1 in 1000 cells will survive
to form metastases)

adhere to blood vessel
wall in liver

escape from blood vessel
(extravasation)

proliferate to form
metastasis in liver

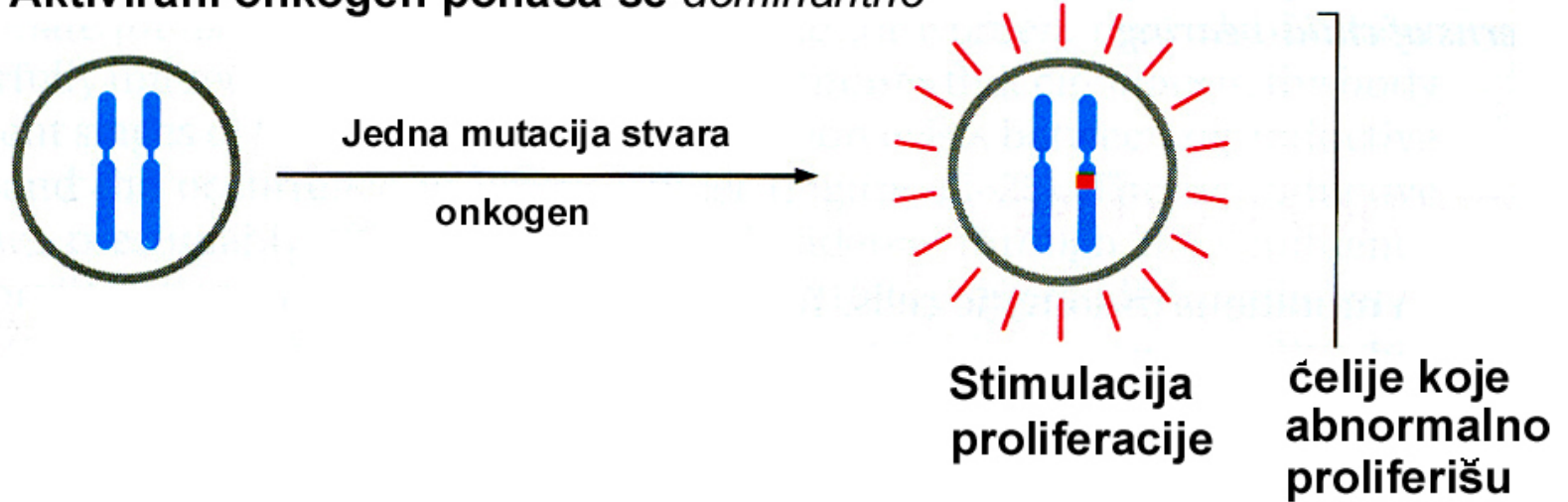


Protoonkogen – normalni alel gena

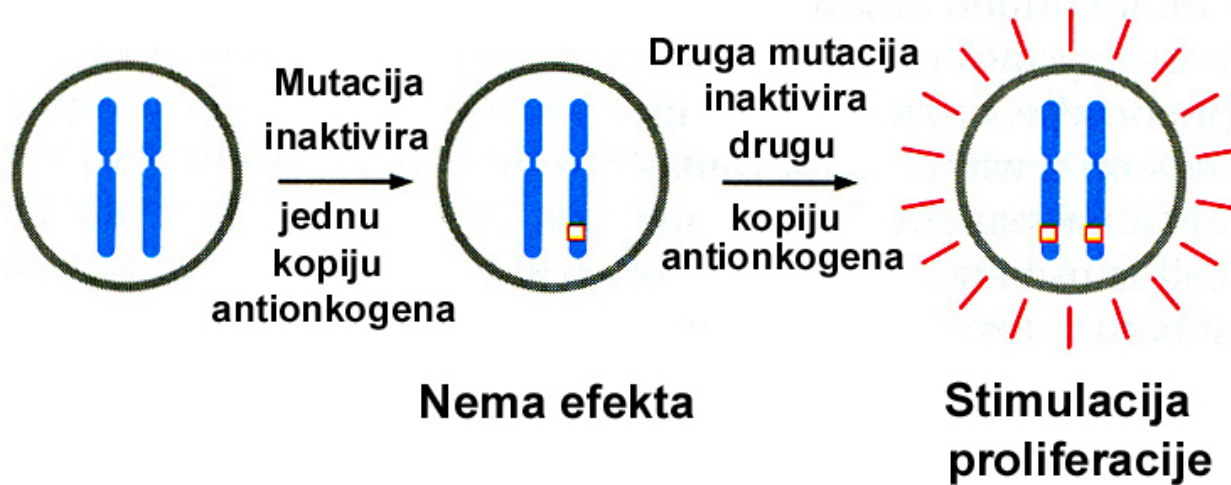
Onkogen – tumorski gen, mutiran ili prekomerno ispoljen protoonkogen

Antionkogen (tumor-supresor gen) – gen koji sprečava malignu transformaciju

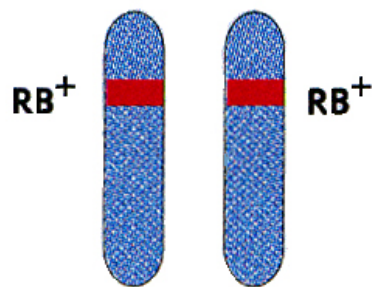
(A) Aktivirani onkogen ponaša se *dominantno*



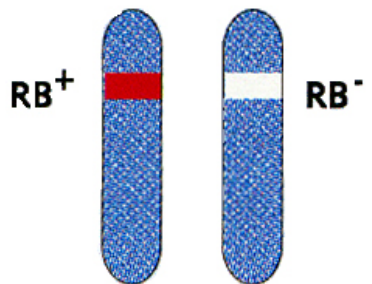
(B) Inaktivirani antionkogen ponaša se *recesivno*



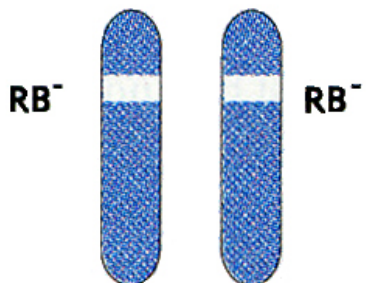
Antionkogen RB (retinoblastoma)



Normalne osobe imaju oba funkcionalna RB+ genska alela



Gubitak jednog alela u somatskoj ćeliji nema efekat. Gubitkom alela u germinativnoj ćeliji stvaraju se nosioci normalnog fenotipa



Gubitak funkcije oba alela u somatskoj ćeliji rezultuje nastankom tumora

Reprezentativni primeri retrovirusnih onkogeno

onkogen	virus	Vrsta domačina	Funkcija genskog produkta
<i>abl</i>	Albeson virus leukemije miševa	Miš	Tyr-specifična protein kinaza
<i>erbA</i>	Virus eritroblastoze ptica	Kokoš	Analog receptora za TH
<i>erbB</i>	Virus eritroblastoze ptica	Kokoš	Skraćeni EGF receptor
<i>ets</i>	E26 virus	Kokoš	Jedarni protein
<i>fes</i>	ST virus sarkoma mačaka	Mačka	Tyr-specifična protein kinaza
<i>fos</i>	FJB osteosarkoma virus	Miš	Protein aktivator transkripcije
<i>fps</i>	Fuginami sarkoma virus	Kokoš	Tyr-specifična protein kinaza
<i>jun</i>	Virus sarkoma ptica 17	Kokoš	Protein aktivator transkripcije
<i>kit</i>	HZ4 sarkoma virus mačaka	Mačka	?
<i>mil</i>	MH2 virus	Kokoš	Ser/Thr-specifična protein kinaza
<i>mos</i>	Moloney sarkoma virus	Miš	Ser/Thr-specifična protein kinaza
<i>myb</i>	Virus mijeloblastoze ptica	Kokoš	Jedarni protein
<i>myc</i>	Virus mijelocitomatoze MC29	Kokoš	Regulator transkripcije
<i>raf</i>	Virus sarkoma miša 3611	Miš	Ser/Thr-specifična protein kinaza
<i>H-ras</i>	Harvey virus sarkoma miša	Pacov	GTP vezujući protein, GTP-aza
<i>K-ras</i>	Kirsten virus sarkoma miša	Pacov	GTP vezujući protein, GTP-aza
<i>rel</i>	Virus retikuloendotelioze	Ćurka	Citoplazmatični protein
<i>ros</i>	URII virus sarkoma ptica	Kokoš	Tyr-specifična protein kinaza
<i>sis</i>	Simian virus sarkoma	Majmun	Analog faktora rasta krvnih pločica
<i>ski</i>	SKV770 virus ptica	Kokoš	Jedarni protein
<i>src</i>	Rous sarkoma virus	Kokoš	Tyr-specifična protein kinaza
<i>yes</i>	Y73 sarkoma virus	Kokoš	Tyr-specifična protein kinaza

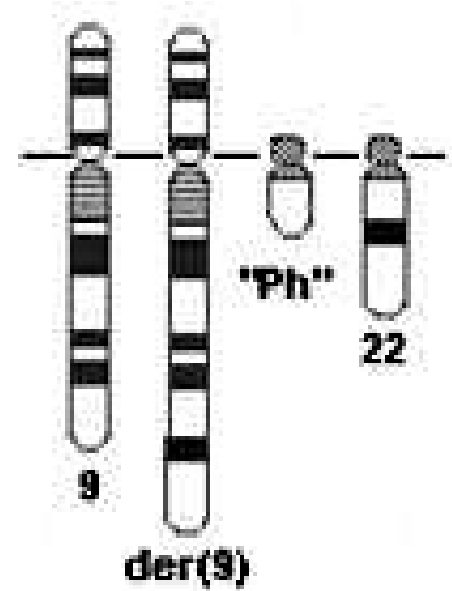
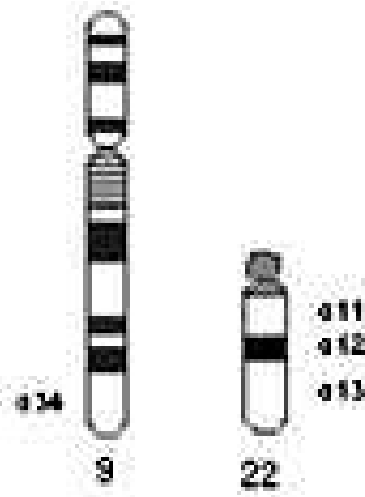
Jedna od mogućih podela onkogenata

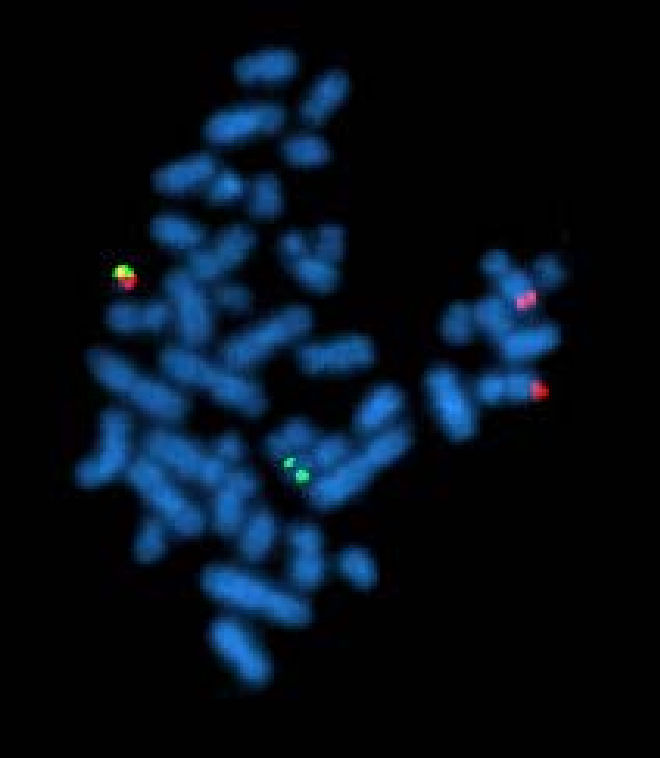
Kategorija onkogenata	Primer	Opis
I. Faktori rasta ili mitogeni	<i>c-Sis</i>	Izaziva proliferaciju ćelija
II. Receptori tirozin kinaze	<i>HER2/neu</i>	Dodaje fosfat na Tyr u proteinima
III. Citoplazmatične Tyr kinaze	<i>c-Src, c-Abl</i>	Dodaje fosfat na Tyr u proteinima
IV. Citopl. Ser/Thr kinaze	<i>c-Raf, CDK</i>	Dodaje fosf. na Ser/Thr u protein.
V. Regulatorne GTPaze	<i>c-Ras</i>	$GTP \longrightarrow GDP + Pi$
VI. Transkripcioni faktori	<i>c-myc</i>	Regulacija transkripcije

Najmanje četiri mehanizma stvaranja onkogeni iz proto-onkogeni:

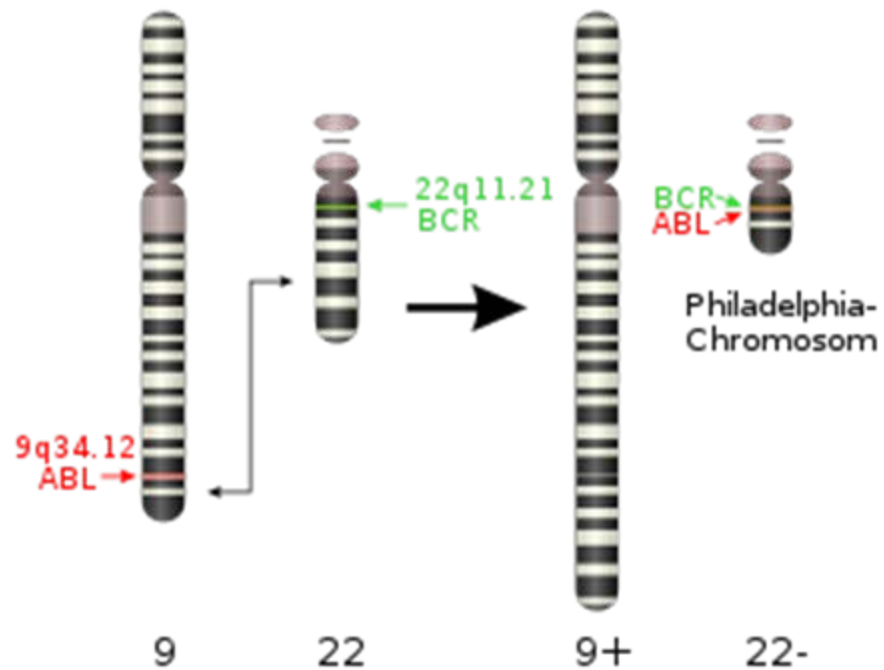
- ***Tačkaste mutacije*** koje dovode do stvaranja hiperaktivnog ili konstitutivno aktivnog proteinskog produkta
- ***Hromozomske translokacije*** koje fuzionišu dva gena stvarajući **hibridni gen**, samim tim hibridni protein koji često ima konstitutivnu aktivnost, za razliku od izvornih proteina od kojih je nastao
- ***Hromozomske translokacije*** koje dovode gen za kontrolu rasta pod kontrolu **različitog promotora** što dovodi do neodgovarajuće ekspresije gena
- ***Amplifikacija DNK*** segmenta uključujući proto-onkogen, što dovodi do prekomerne produkcije odgovarajućeg proteina

Filadelfija hromozom ("Ph"), javlja se u HML, Znatno ređe u ALL i ponekad u AML

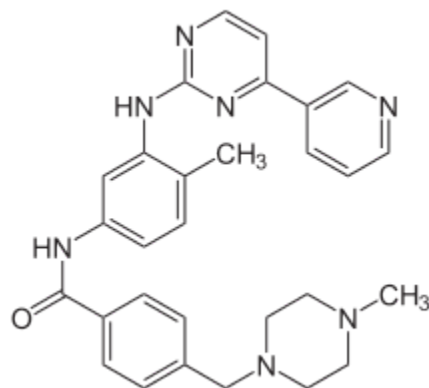




Metafazna ćelija pozitivna na *bcr-abl* rearanžman

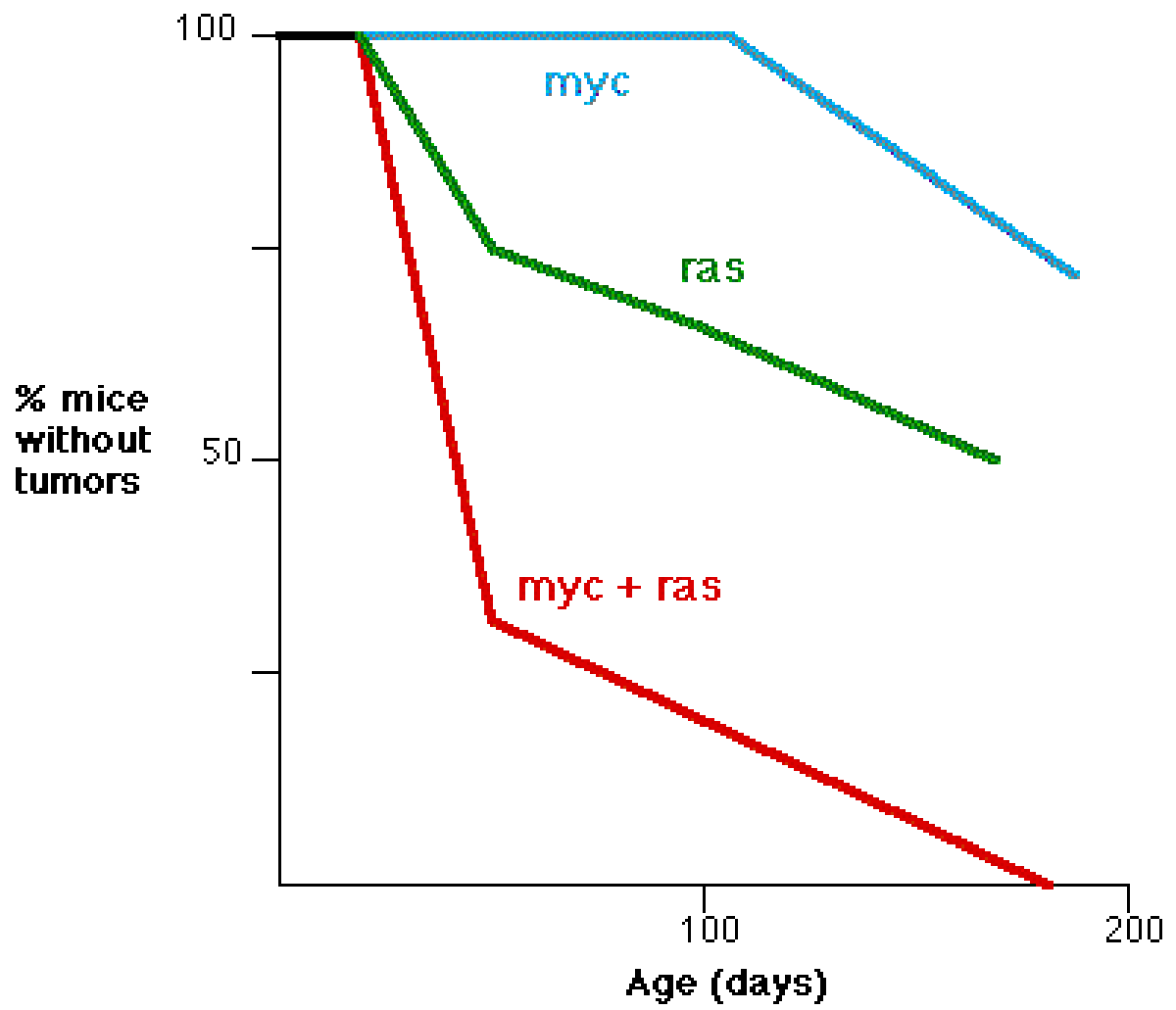


t(9;22)(q34.1;q11.2)



Imatinib – inhibitor BCR-ABL tirozin kinaze

"Saradnja" onkogena



Virus-encoded activators of signal receptors (Ia)

Signaling molecule (I)
Signal receptor (II)

Intracellular effector region (often a protein-tyrosine kinase)

Intracellular transducers (III)

Intracellular receptors (II)

Second messengers (phosphorylated proteins)

NUCLEUS

Transcription factors (IV)

DNA-repair proteins (VI)

DNA

Transcription

Cell-cycle control proteins (V)

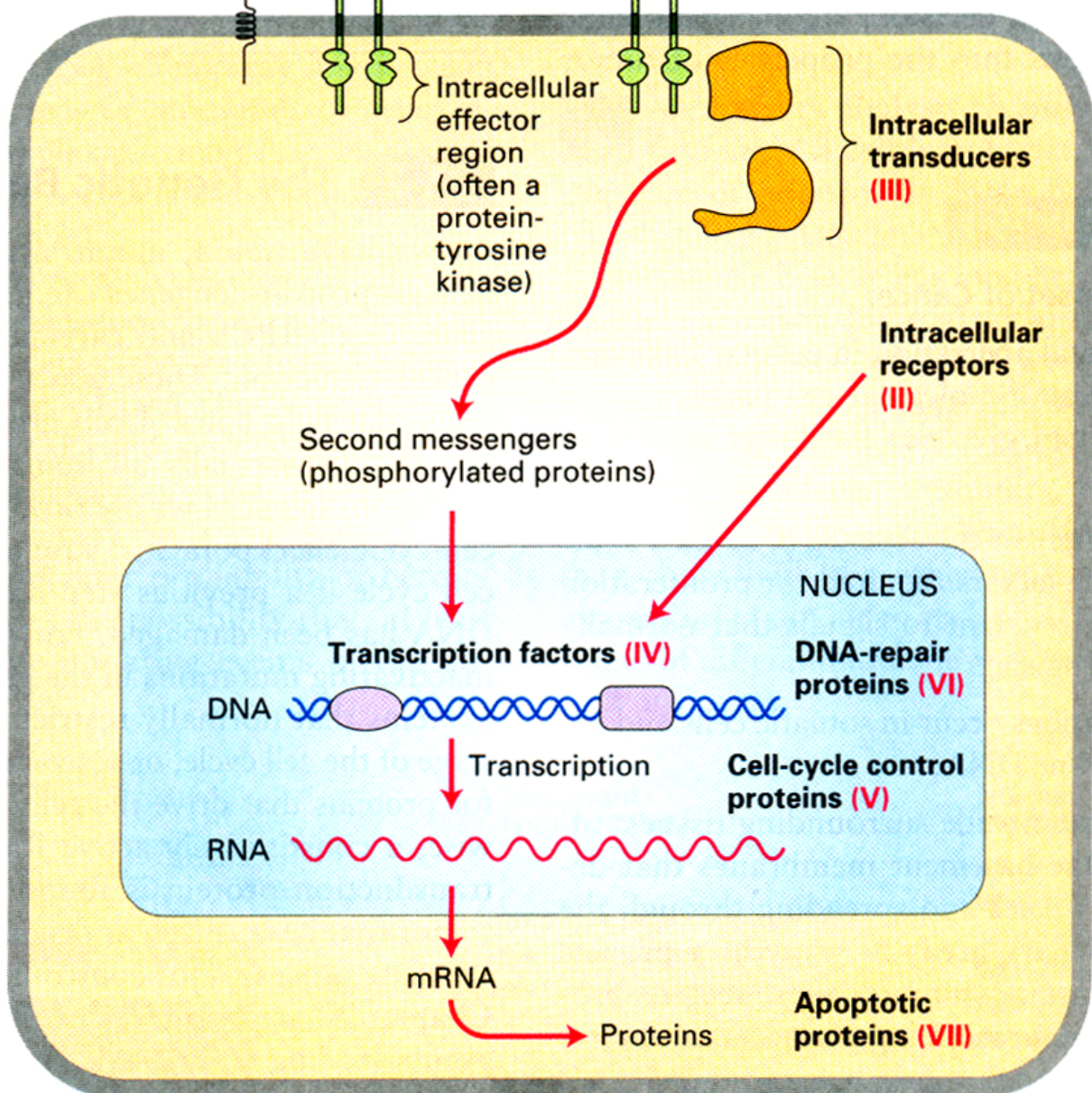
RNA

mRNA

Proteins

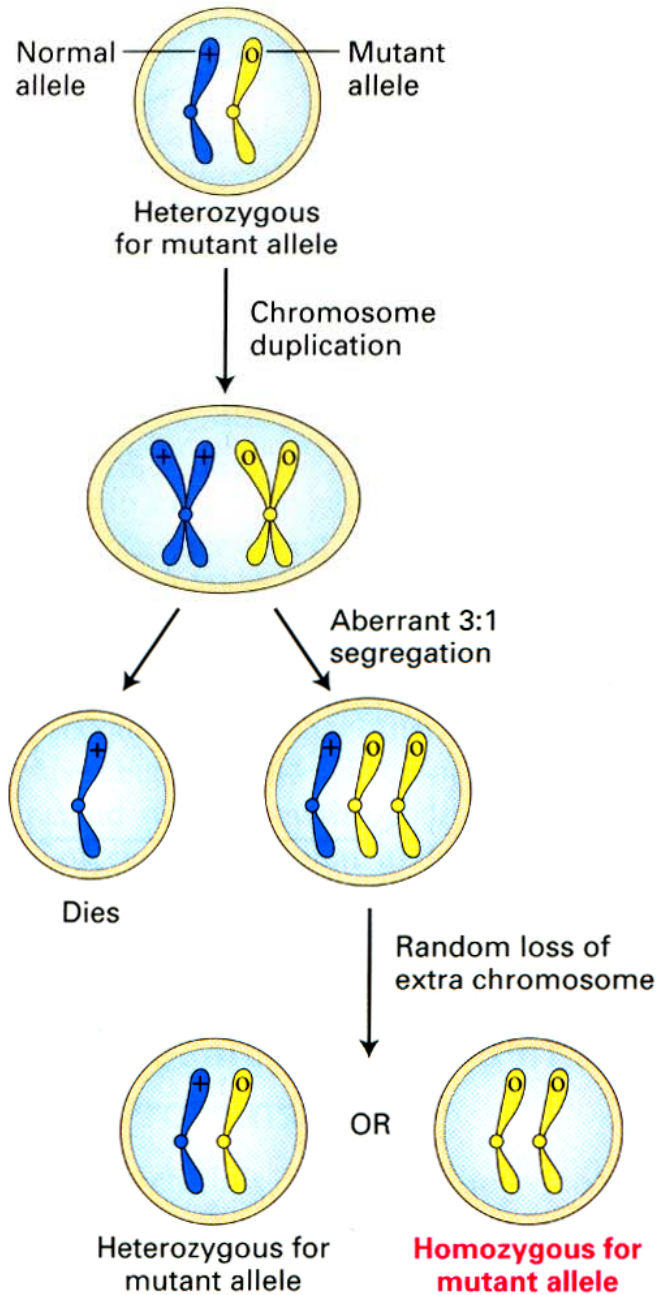
Apoptotic proteins (VII)

Sedam tipova proteina koji učestvuju u kontroli rasta i proliferacije ćelija

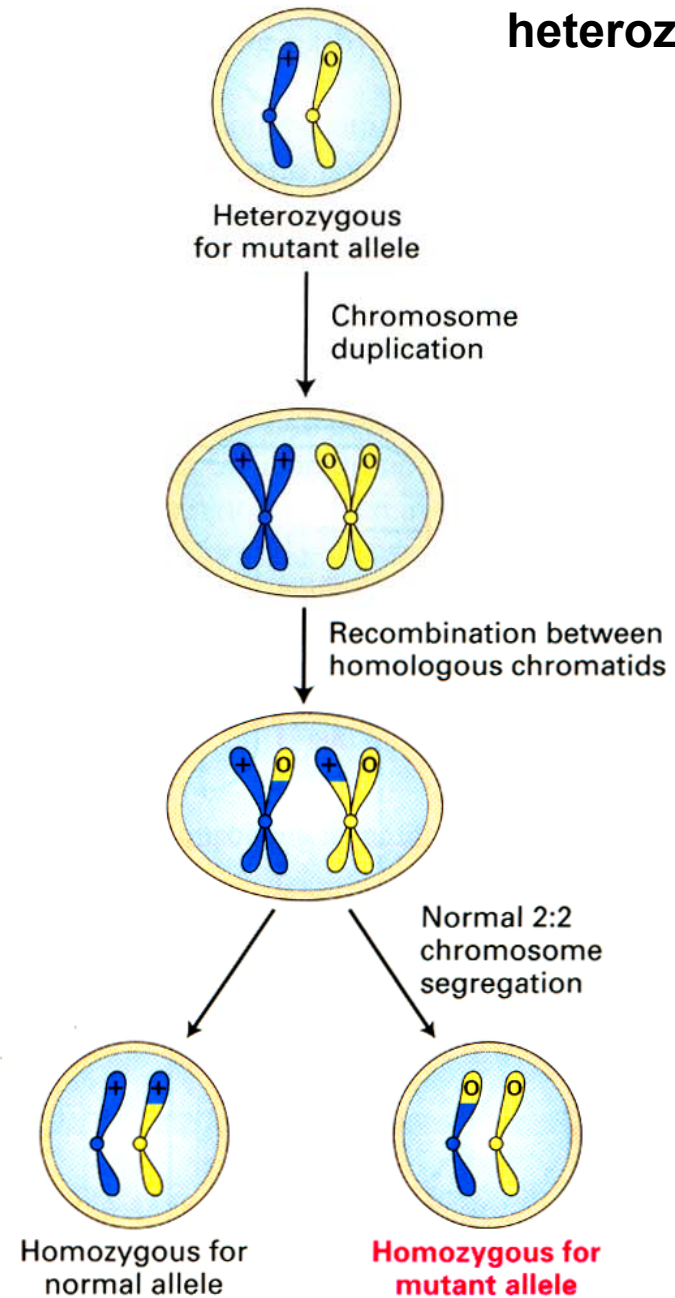


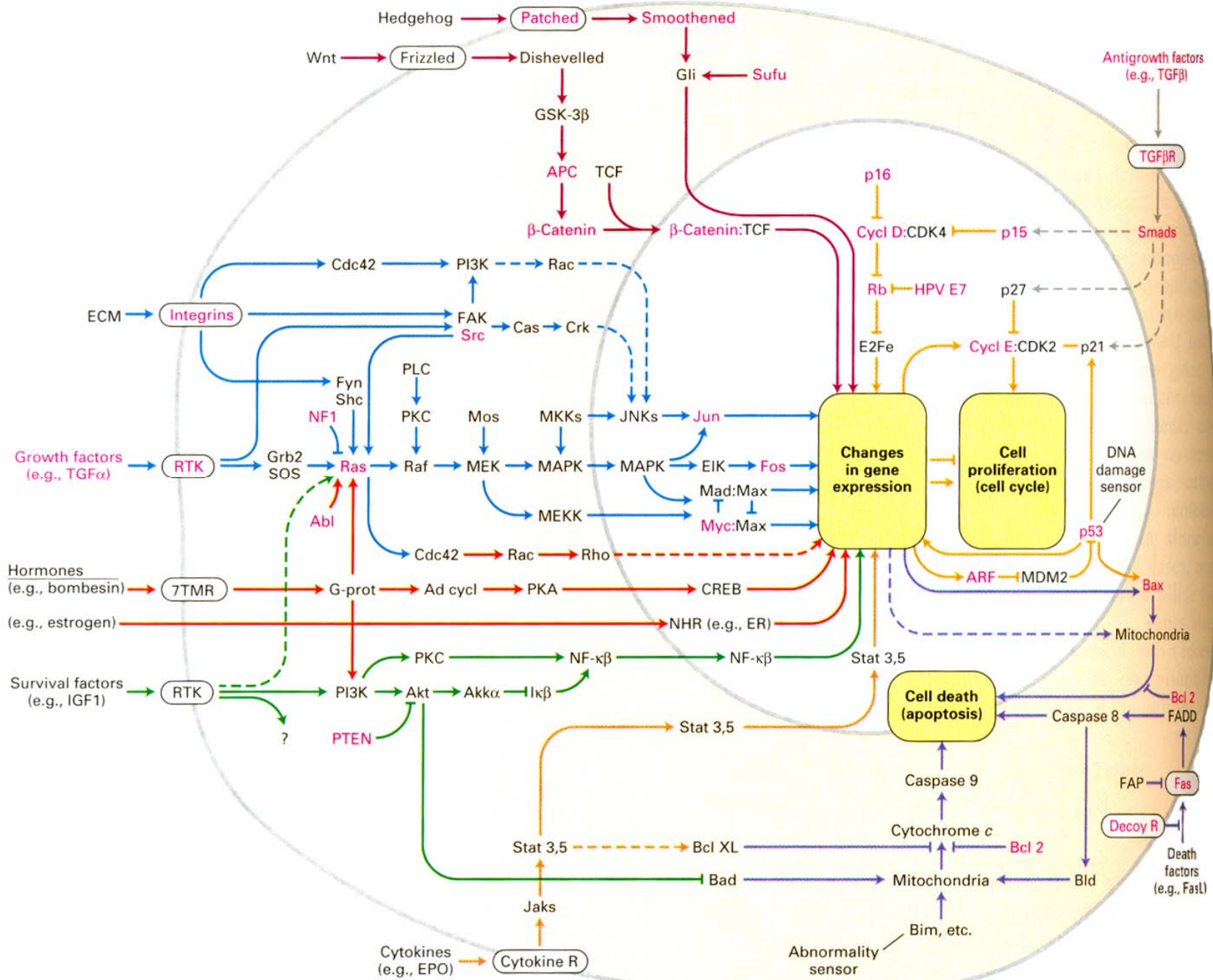
Gubitak heterozigotnosti

(a) Mis-segregation



(b) Mitotic recombination





Kancerogeni agensi

- fizički (UV zračenja, jonizujuća zračenja)
- hemijski (mutagene supstance i tumor promotori)
- biološki (virusi)



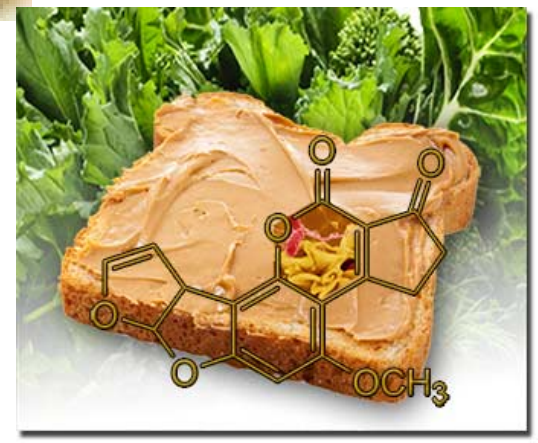
Karcinogeni u hrani



Zeleno povrće
umanjuje štetne
efekte aflatoksina



wiseGEEK



Transmisioni venerični tumor pasa (TVT)

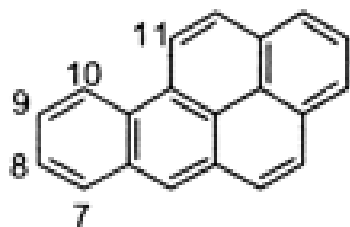


Histologija TVT

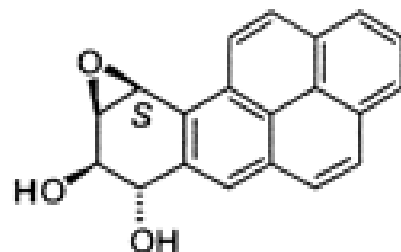
Da li je rak, bar ponekad, zarazan?

TVT se prenosi sa jedne životinje na drugu seksualnim kontaktom, lizanjem, grizenjem, njuškanjem genitalija isl.

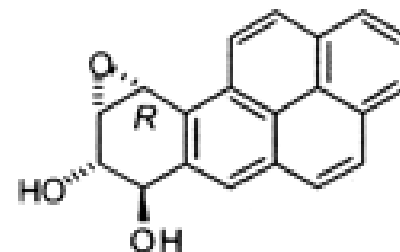
Ćelije TVT su aneuploidne imaju najčešće 57-64 hromozoma umesto 78 koliko se nalazi kod pasa i hromozomi odstupaju od normalne morfologije



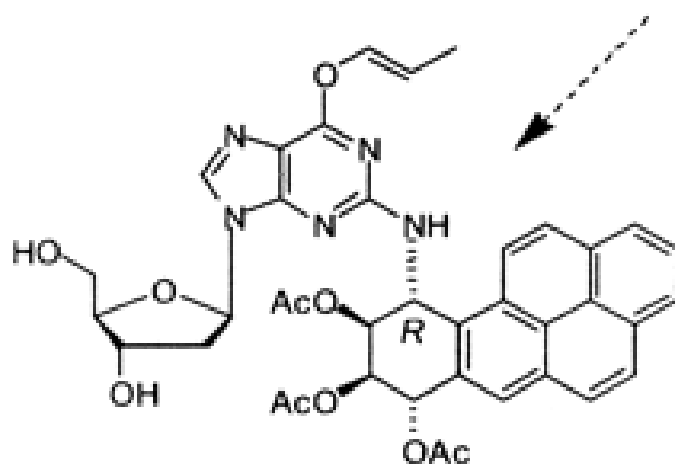
Benzo[a]pyrene (BaP)



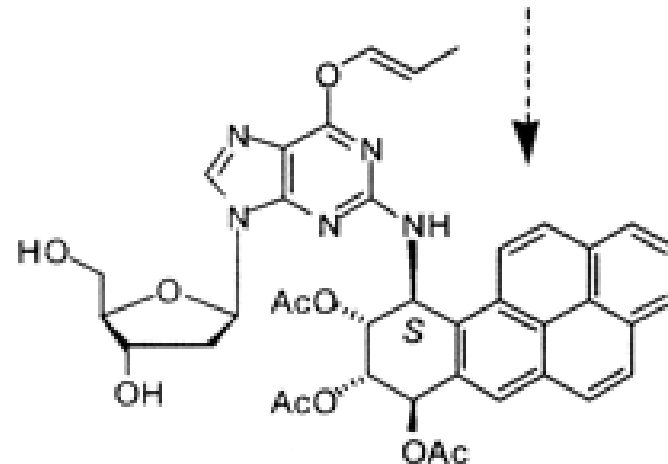
(-)-(7S,8R,9R,10S)-DE-2



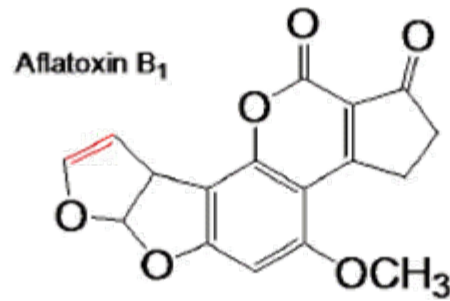
(+)-(7R,8S,9S,10R)-DE-2



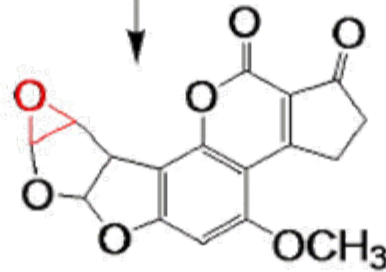
trans-(10R)-BaP DE-2 dG adduct



trans-(10S)-BaP DE-2 dG adduct

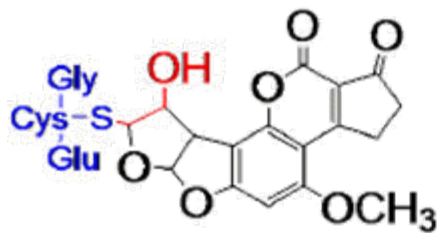


Epoxidierung



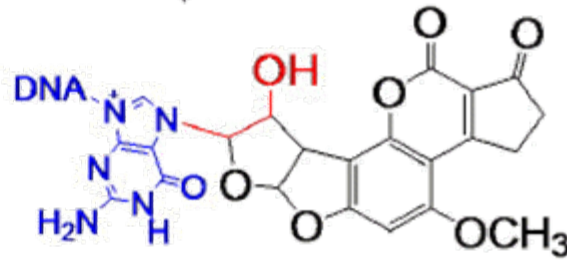
Aflatoxin B₁-8,9-epoxid

Glutathion

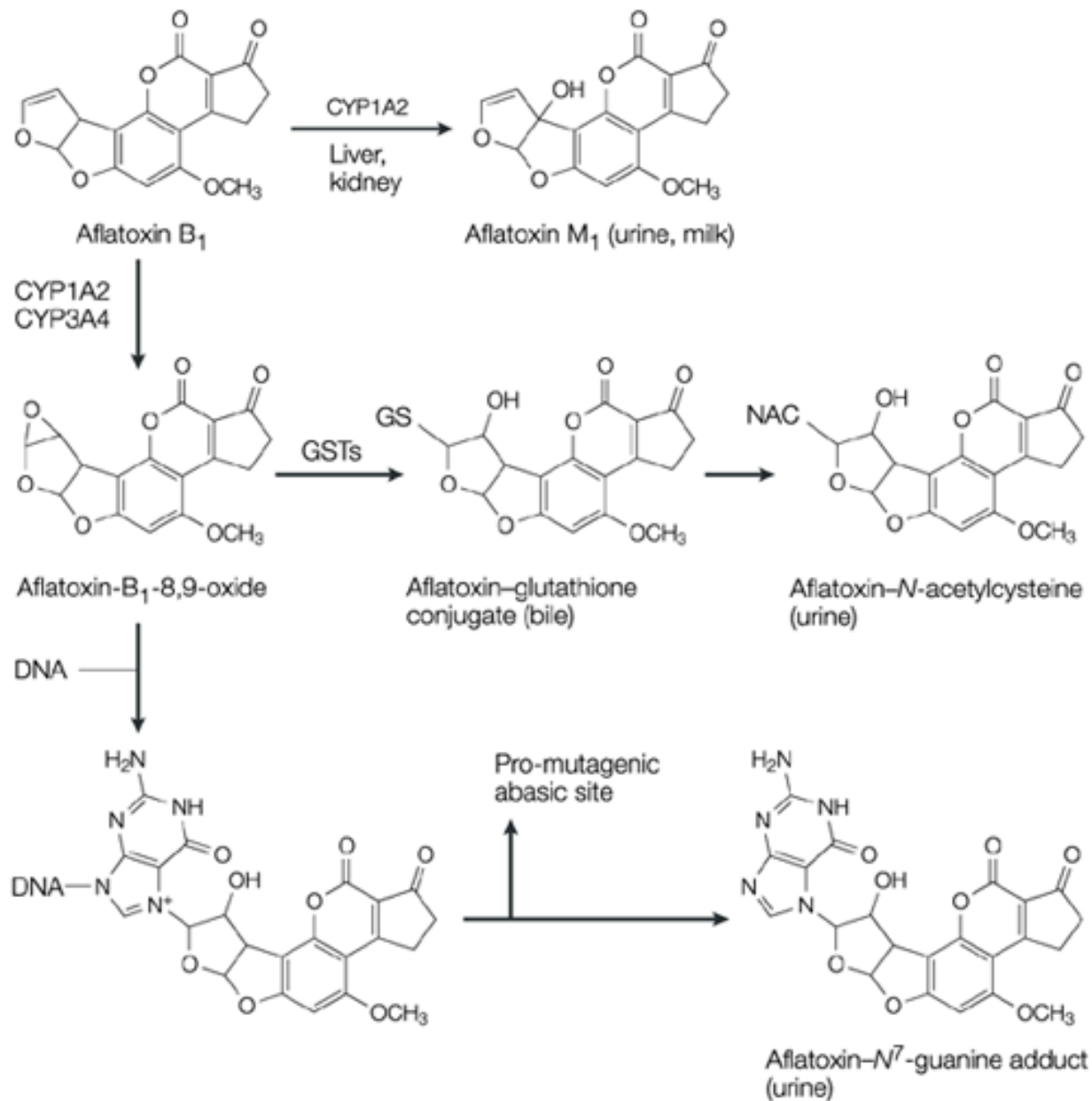


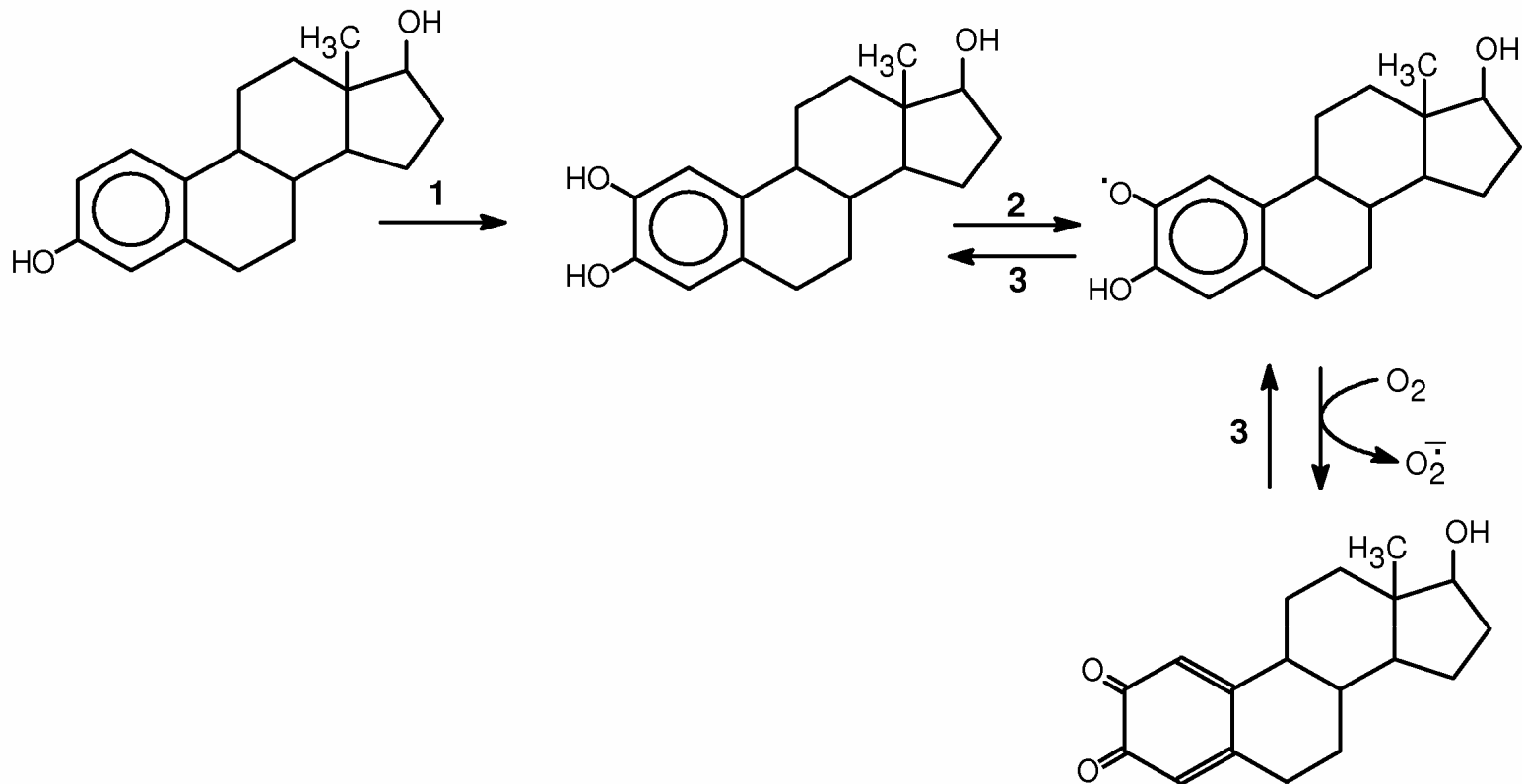
Desaktivierung

Addition an Guaninbase
der DNA



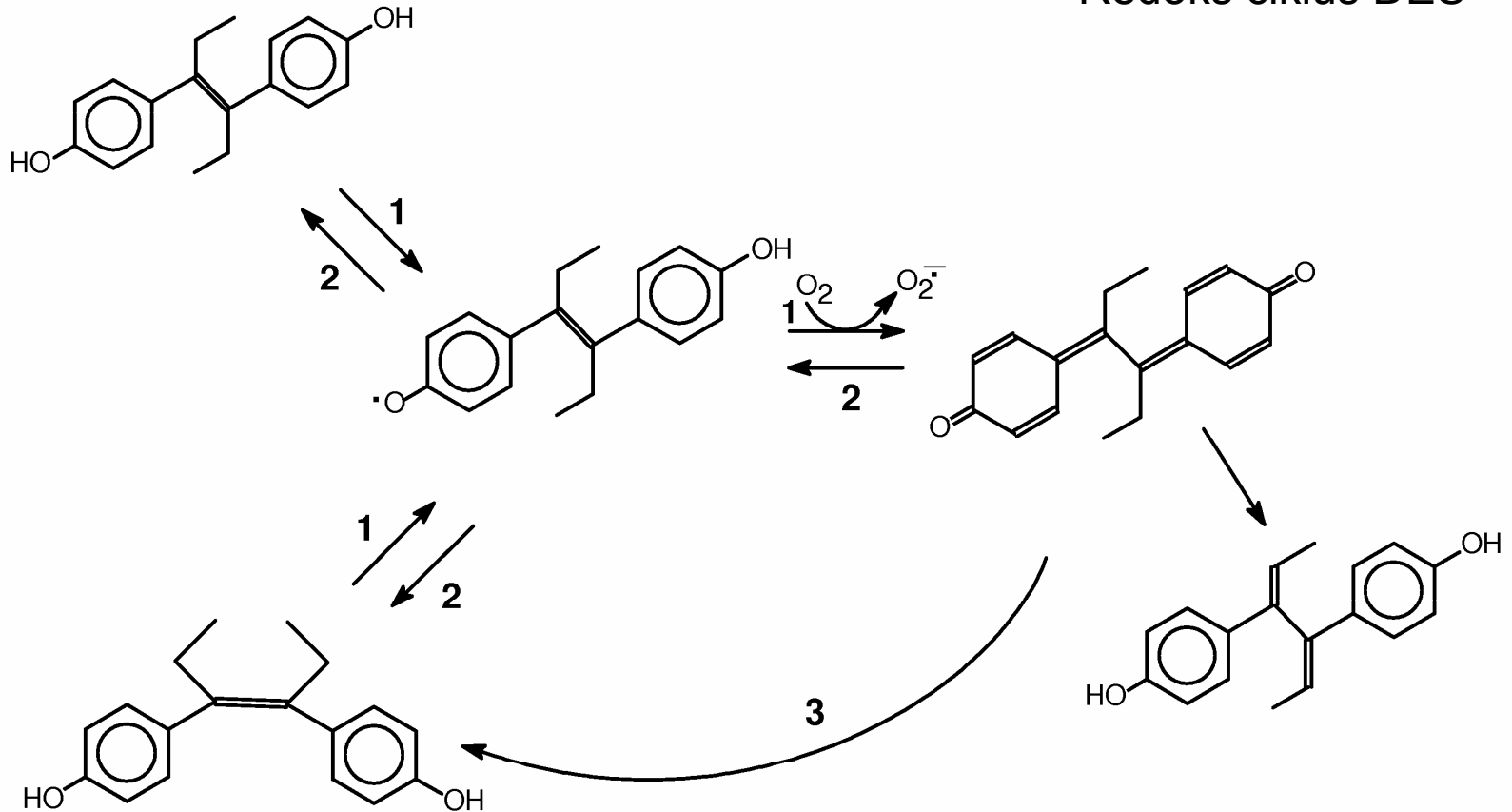
Mutagenese





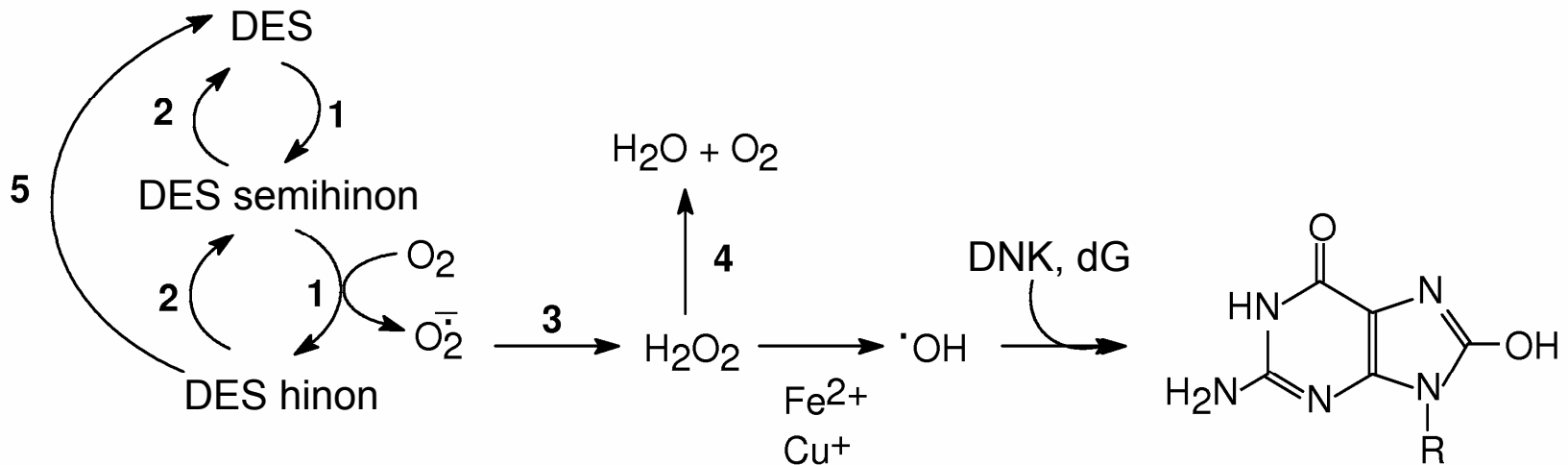
Metabočka konverzija estradiola do kateteholestrogena i redoks ciklus;
 1- estradiol 2-hidroksilaza; 2- cytochrom P450 oksidaza;
 3- NADPH zavisna citohrom P450 reduktaza

Redoks ciklus DES



1 – citohrom P450 oksidaza, 2 – citohrom P450 reduktaza,
3 – hinon reduktaza,

Predloženi mehanizam hidroksilacije guanininskih baza usled redoks ciklusa dietilstilbestrola (DES)



1 – citohrom P450 oksidaza, 2 – citohrom P450 reduktaza,
 3 – superoksid dizmutaza (SOD), 4 – katalaza, 5 – hinon reduktaza