

Χαρακτηριστικά των καρκινικών κυττάρων

Panagiotis Sarantis

Biologist, MSc, PhD

Educational Aims



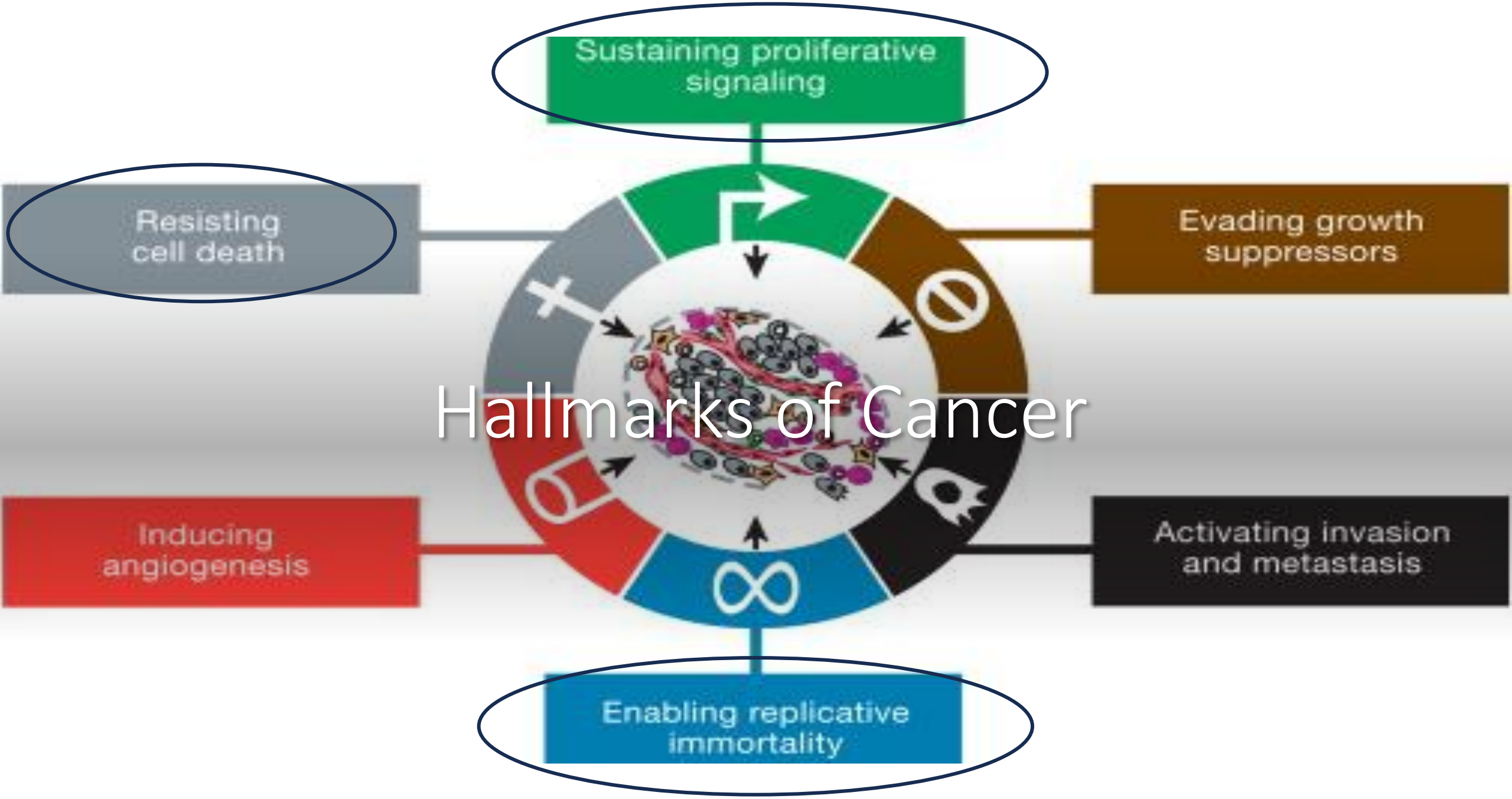
- Cancer cells vs healthy cells
- Cancer energy production
- Cancer genetics
- Carcinogenesis
- Metastasis
- Stage and grade

Cancer and Cancer Cells

- Ο καρκίνος είναι μια ασθένεια που εμφανίζεται όταν τα κύτταρα γίνονται ανώμαλα και αναπτύσσονται ανεξέλεγκτα. Τα φυσιολογικά κύτταρα αναπτύσσονται - και στη συνέχεια πεθαίνουν - όταν τους δίνονται σήματα για να το κάνουν. Τα καρκινικά κύτταρα αγνοούν αυτά τα σήματα και συνεχίζουν να πολλαπλασιάζονται. Τα καρκινικά κύτταρα μπορεί επίσης να σχηματίσουν όγκο στην αρχική θέση και στη συνέχεια να εξαπλωθούν και να σχηματίσουν νέους όγκους σε άλλα μέρη

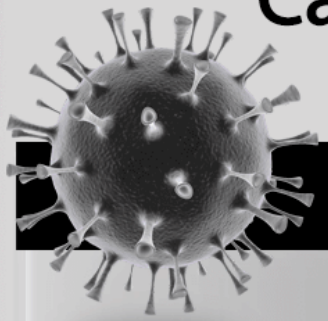
Types of Cancer Cells

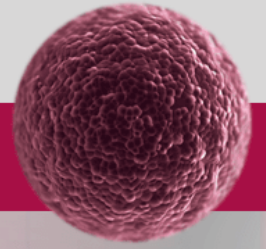
- Καρκινώματα
- Τα καρκινώματα είναι καρκίνοι που εμφανίζονται στα επιθηλιακά κύτταρα που επενδύουν τις κοιλότητες του σώματος. Ο πιο κοινός τύπος καρκινικών κυττάρων, τα καρκινώματα πήραν το όνομά τους από τον τύπο των επιθηλιακών κυττάρων που μεταλλάχθηκαν. Αυτά περιλαμβάνουν:
- Αδενοκαρκίνωμα: Καρκίνος που επηρεάζει τα επιθηλιακά κύτταρα στον αδενικό ιστό, όπως ο μαστός, το παχύ έντερο και ο προστάτης
- Βασικοκυτταρικό καρκίνωμα: Καρκίνος που επηρεάζει τα επιθηλιακά κύτταρα στη βασική (κατώτερη) στιβάδα της επιδερμίδας (δέρμα)
- Ακανθοκυτταρικό καρκίνωμα: Καρκίνος που επηρεάζει τα πλακώδη επιθηλιακά κύτταρα, τα οποία βρίσκονται ακριβώς κάτω από την εξωτερική επιφάνεια του δέρματος και στο στομάχι, τα έντερα, τους πνεύμονες, την ουροδόχο κύστη και τα νεφρά
- Μεταβατικό κυτταρικό καρκίνωμα: Καρκίνος που επηρεάζει το μεταβατικό επιθήλιο (ουροθήλιο), τα οποία είναι διαφόρων μεγεθών, πολυστρωματικά επιθηλιακά κύτταρα στην ουροδόχο κύστη, τους ουρητήρες και τα νεφρά
- Σαρκώματα
- Τα σαρκώματα είναι καρκίνοι που εμφανίζονται στα οστά, τους μυς, το αίμα, το λίπος και άλλα κύτταρα μαλακών ιστών γνωστά ως μεσεγχυματικά κύτταρα.
- Λευχαιμία
- Τα λευχαιμικά κύτταρα και τα λευχαιμικά βλαστικά κύτταρα είναι μη φυσιολογικά λευκά αιμοσφαίρια που σχηματίζονται στα βλαστοκύτταρα του μυελού των οστών, όπου παράγονται τα κύτταρα του αίματος. Σε αντίθεση με ορισμένους άλλους καρκίνους, τα κύτταρα λευχαιμίας δεν συνδέονται μεταξύ τους για να σχηματίσουν όγκο.
- Λεμφώματα
- Τα λεμφώματα είναι καρκίνοι που σχετίζονται με το αίμα που προκύπτουν από λεμφικούς ιστούς στο λεμφικό σύστημα, ένα μέρος του ανοσοποιητικού συστήματος που διατρέχει όλο το σώμα.
- Πολλαπλό Μυέλωμα
- Το πολλαπλό μυέλωμα είναι ένας τύπος καρκίνου του αίματος που αναπτύσσεται σε πλασματοκύτταρα - λευκά αιμοσφαίρια που παράγουν αντισώματα. Εμφανίζονται όταν ένα πλασματοκύτταρο γίνεται ανώμαλο και στη συνέχεια διαιρείται για να αναπαραχθεί, σχηματίζοντας κύτταρα μυελώματος.



Hallmarks of Cancer

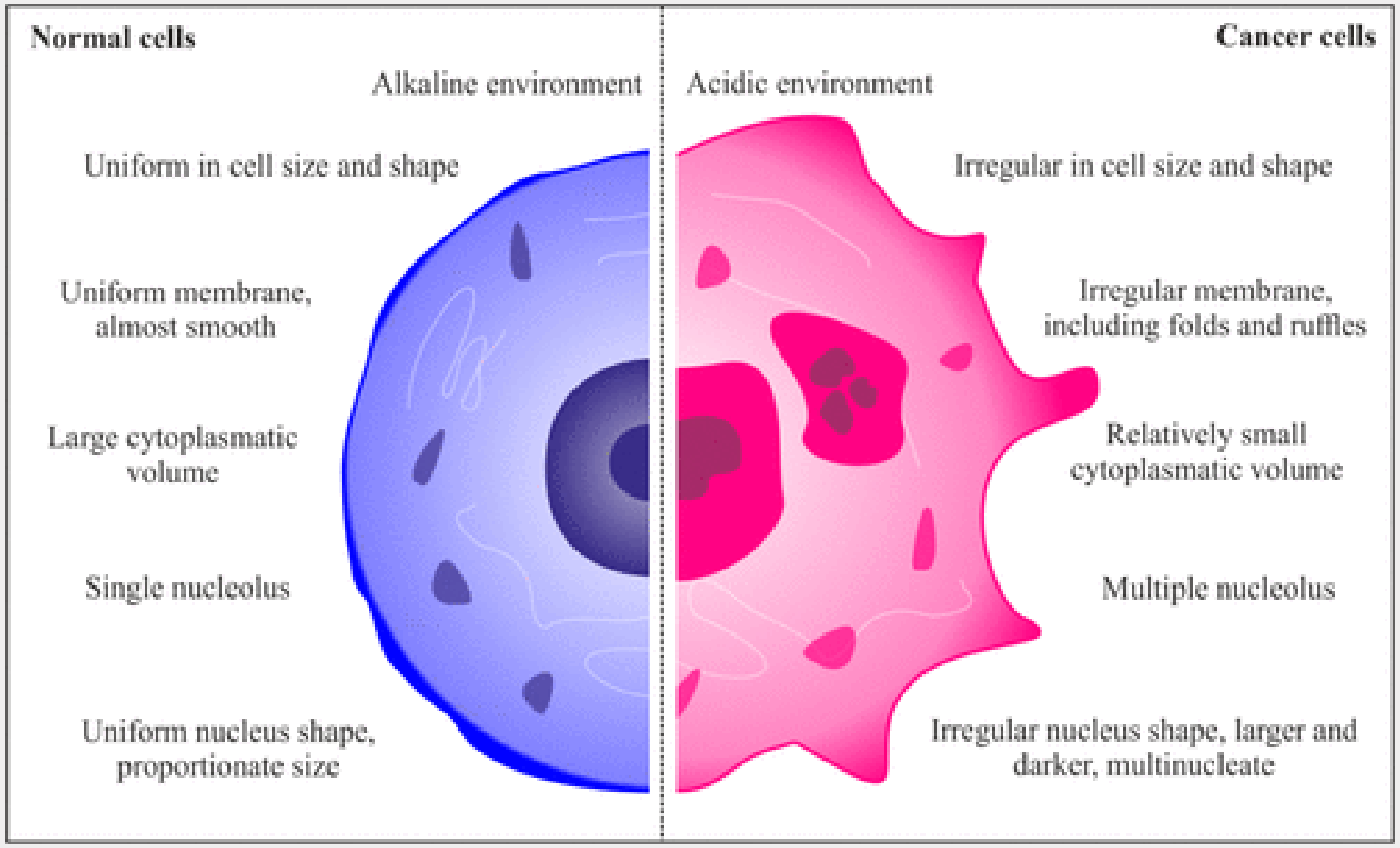
Cancer Cell & Normal Cell Characteristics

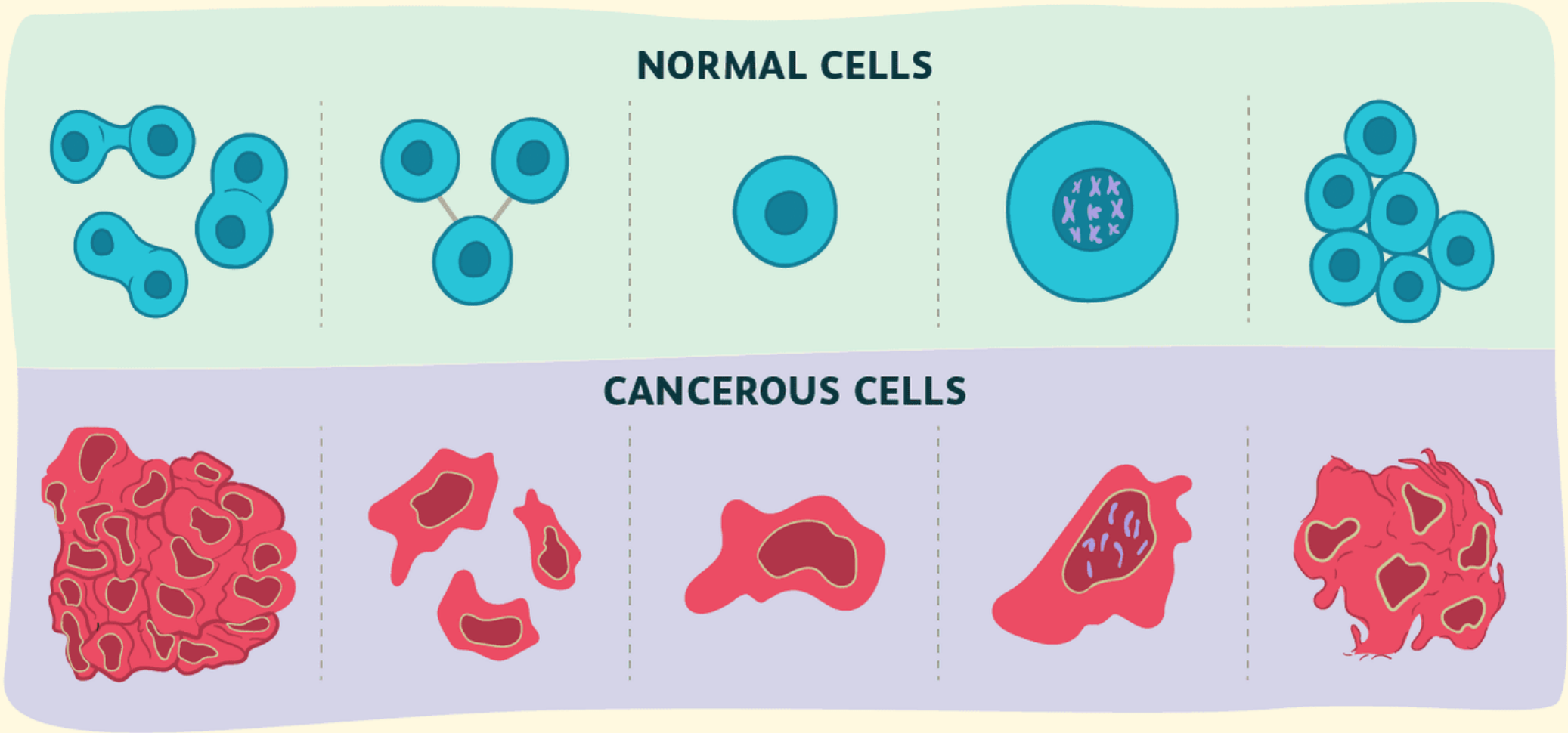




Cancer Cell	Normal Cell
Shape: Irregular	**Shape:** Regular
Nucleus: Larger, darker	**Nucleus:** Proportionate size
Growth: Out of control	**Growth:** In control, systematic
Maturation: Immature - Doesn't mature	**Death:** Mortal (Apoptosis)
Communication: Doesn't communicate	**Maturation:** Mature (Cell differentiation)
Visibility: Invisible to immune cells	**Communication:** Communicates
Blood Supply: Tumor angiogenesis	**Visibility:** Visible to immune cells, with ID
Oxygen: Doesn't like or require oxygen	**Blood Supply:** Angiogenesis during repair
Glucose: Loves, craves glucose	**Oxygen:** Requires oxygen
Energy Efficiency: Very low (5%)	**Glucose:** Requires some glucose
Amount of ATP: 2 units of ATP	**Energy Efficiency:** Very high (95%)
Cell Environment: Acidic	**Amount of ATP:** 36 units of ATP
Nutrient Preference: Glucose	**Cell Environment:** Alkaline
	Nutrient Preference: Fat, Ketone, Glucose

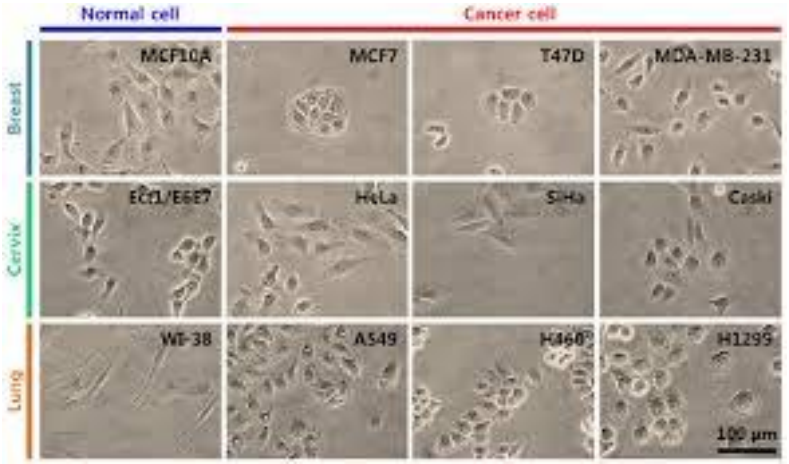
DrJockers.com
SUPERCHARGE YOUR HEALTH


Normal cells
Cancer cells
Alkaline environment
Acidic environment
Uniform in cell size and shape
Irregular in cell size and shape
Uniform membrane, almost smooth
Irregular membrane, including folds and ruffles
Large cytoplasmatic volume
Relatively small cytoplasmatic volume
Single nucleolus
Multiple nucleolus
Uniform nucleus shape, proportionate size
Irregular nucleus shape, larger and darker, multinucleate


NORMAL CELLS
CANCEROUS CELLS
Many cells that continue to grow and divide
Variations in size and shapes of cells
Nucleus that is larger and darker than normal
Abnormal number of chromosomes arranged in a disorganized fashion
Cluster of cells without a boundry

verywell

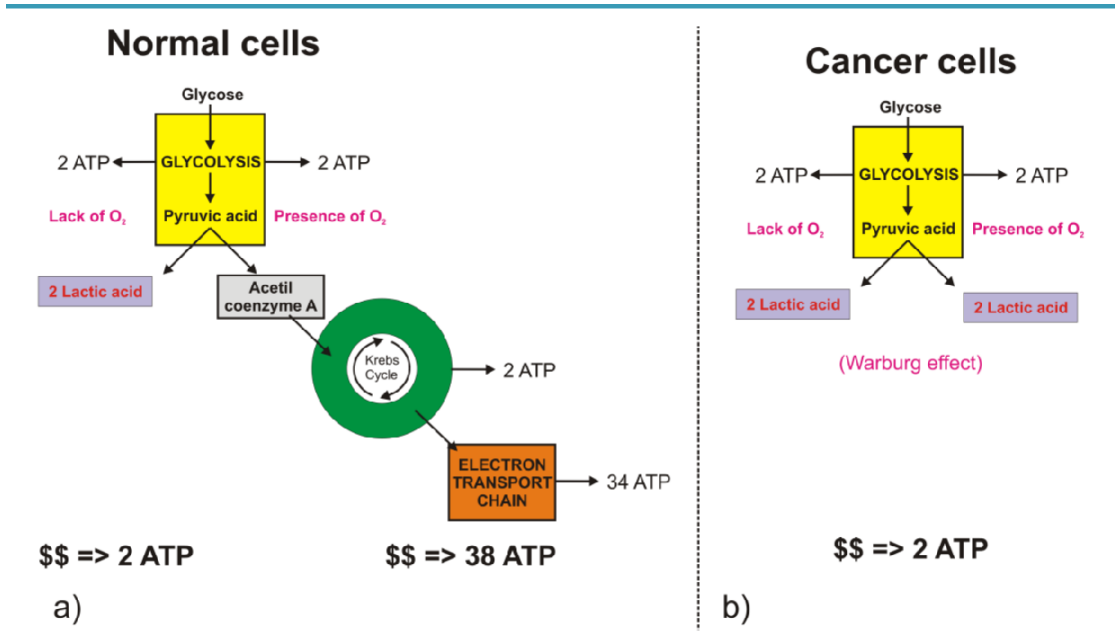
Cells under microscope 2D cell cultures



https://www.youtube.com/watch?v=8uWWpdyf6_c

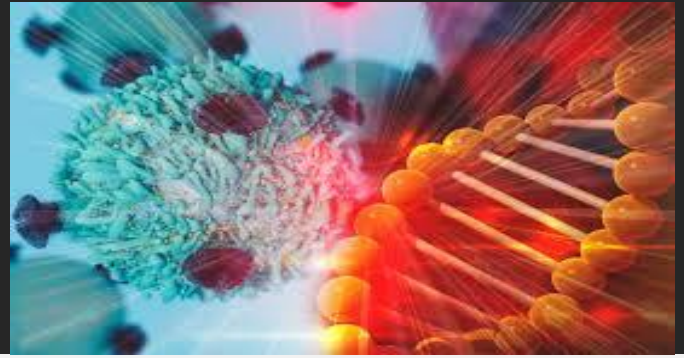
Τα καρκινικά κύτταρα και τα φυσιολογικά κύτταρα διαφέρουν ως προς τις διαδικασίες παραγωγής ενέργειας

- **Τα φυσιολογικά κύτταρα παράγουν ενέργεια μετατρέποντας τη γλυκόζη σε ένα μόριο που ονομάζεται ATP μέσω μιας διαδικασίας που ονομάζεται κυτταρική αναπνοή. Αυτή η διαδικασία απαιτεί οξυγόνο και παράγει διοξείδιο του άνθρακα ως απόβλητο προϊόν. Αντίθετα, τα καρκινικά κύτταρα μπορούν να παράγουν ενέργεια μέσω μιας διαδικασίας που ονομάζεται γλυκόλυση, η οποία δεν απαιτεί οξυγόνο. Αυτή η διαδικασία παράγει γαλακτικό οξύ ως απόβλητο προϊόν, το οποίο μπορεί να συσσωρευτεί και να δημιουργήσει ένα όξινο περιβάλλον που μπορεί να βλάψει τους κοντινούς ιστούς. Επιπλέον, τα καρκινικά κύτταρα μπορεί επίσης να βασίζονται σε άλλες πηγές ενέργειας όπως η γλουταμίνη, ένας τύπος αμινοξέος. Συνολικά, οι διαφορές στην παραγωγή ενέργειας μεταξύ των καρκινικών κυττάρων και των φυσιολογικών κυττάρων είναι ένας από τους παράγοντες που συμβάλλουν στην ανώμαλη ανάπτυξη και συμπεριφορά των καρκινικών κυττάρων.**

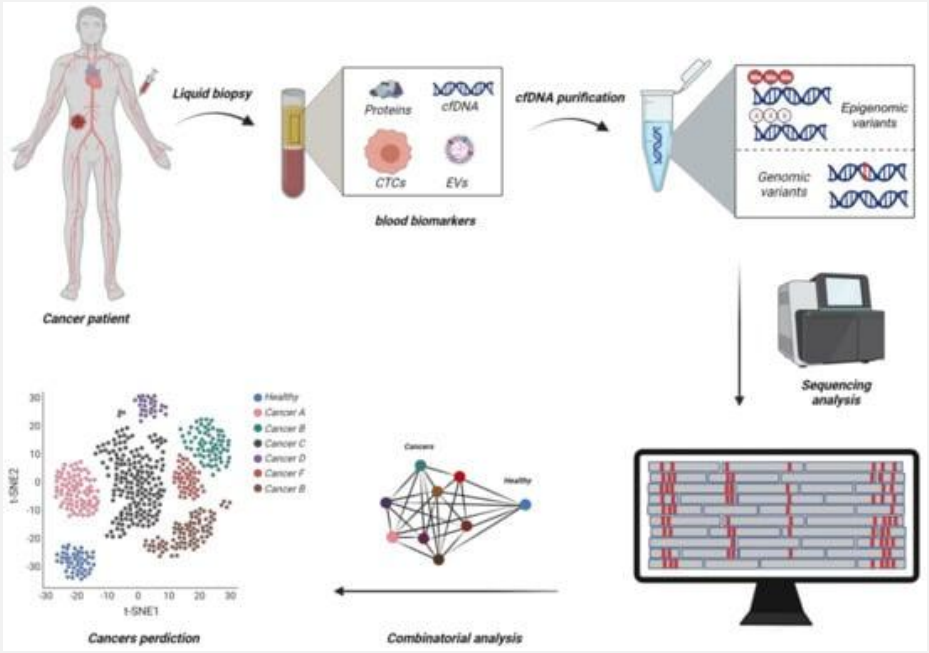


2: Difference in glucose metabolic pathways as a function of oxygen abundance in a) normal cells, and b) cancer cells.

Cancer genetics



Σε μια τυπική μελέτη καρκίνων σε ανθρώπους, οι αλληλουχίες και των 20.000 γονιδίων προσδιορίστηκαν σε περίπου 3.300 διαφορετικούς όγκους και στη συνέχεια συγκρίθηκαν με τις γονιδιακές αλληλουχίες σε μη καρκινικό ιστό από τον ίδιο ασθενή. Σχεδόν 300.000 μεταλλάξεις ανιχνεύθηκαν συνολικά.



Μόνο ένα μικρό κλάσμα αυτών των μεταλλάξεων, οι μεταλλάξεις οδηγού, ήταν η αιτία της μη ρυθμισμένης κυτταρικής διαίρεσης. Η συντριπτική πλειοψηφία (>99,9%) ήταν «μεταλλάξεις επιβατών», οι οποίες συνέβησαν τυχαία και δεν παρείχαν πλεονέκτημα επιλεκτικής ανάπτυξης στον ιστό στον οποίο εμφανίστηκαν.

Αυτές οι 140 μεταλλάξεις οδηγών εμπίπτουν σε τρεις γενικές κατηγορίες:

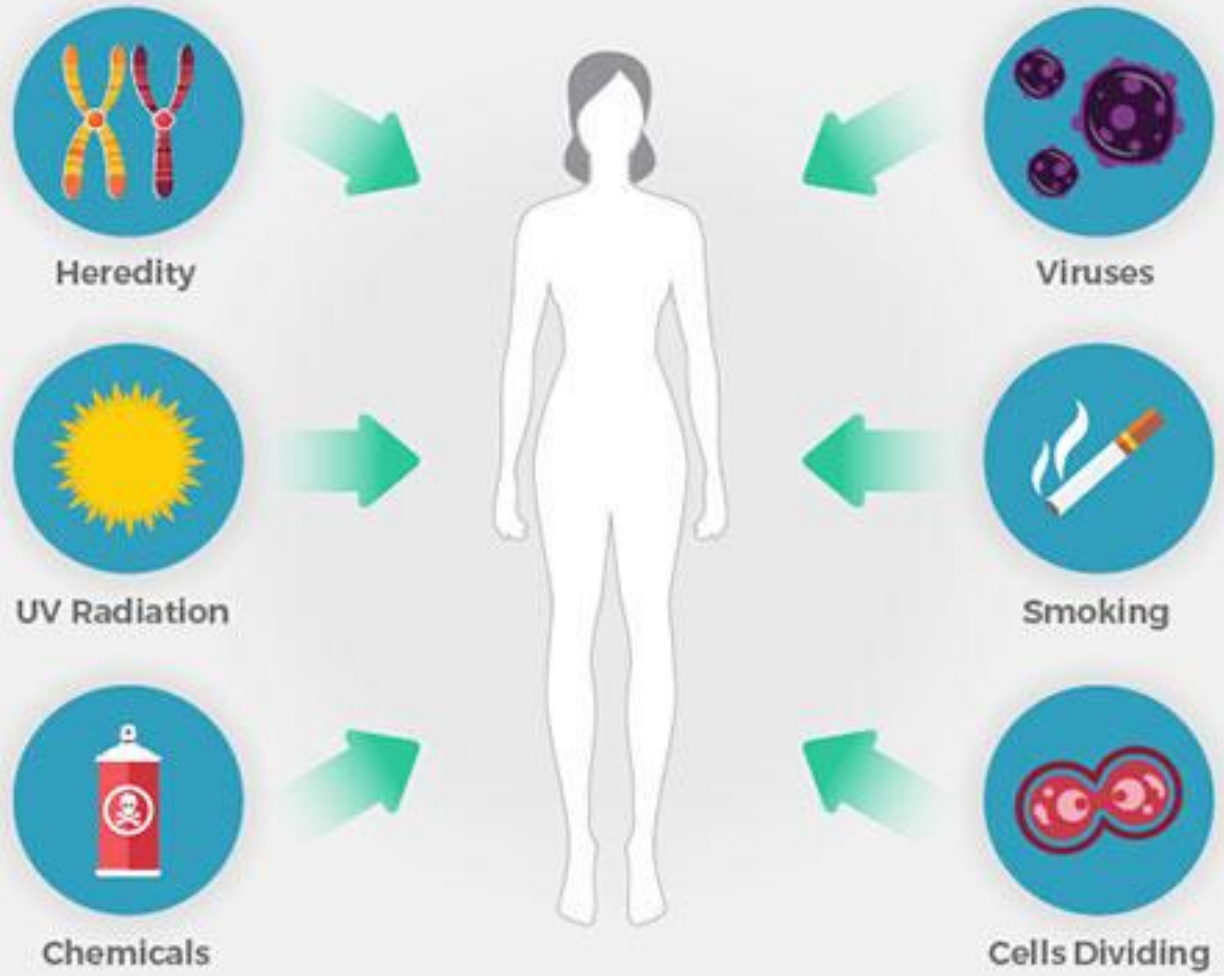
αυτά που επηρεάζουν την κυτταρική επιβίωση (σε γονίδια που κωδικοποιούν Ras, PI3K, MAPK, για παράδειγμα)

αυτά που επηρεάζουν την ικανότητα των κυττάρων να διατηρούν ένα άθικτο γονιδίωμα (ATM, ATR)

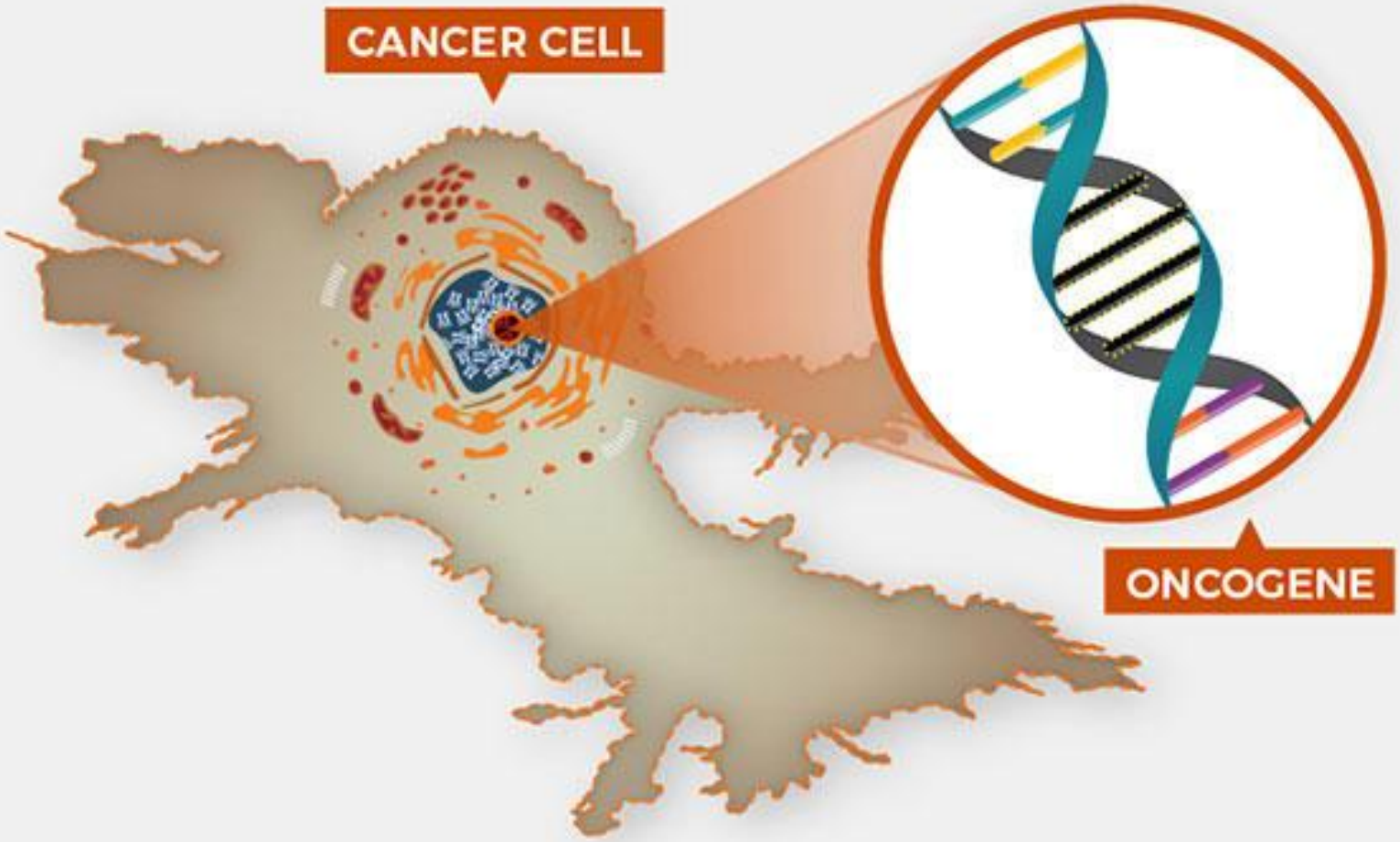
και εκείνα που επηρεάζουν τη μοίρα των κυττάρων, προκαλώντας τα κύτταρα να διαιρούνται, να διαφοροποιούνται ή να ηρεμούν (το APC είναι ένα παράδειγμα).

Ένας σχετικά μικρός αριθμός μεταλλάξεων ήταν πολύ συχνός σε πολλούς τύπους καρκίνου, στα γονίδια για το Ras,

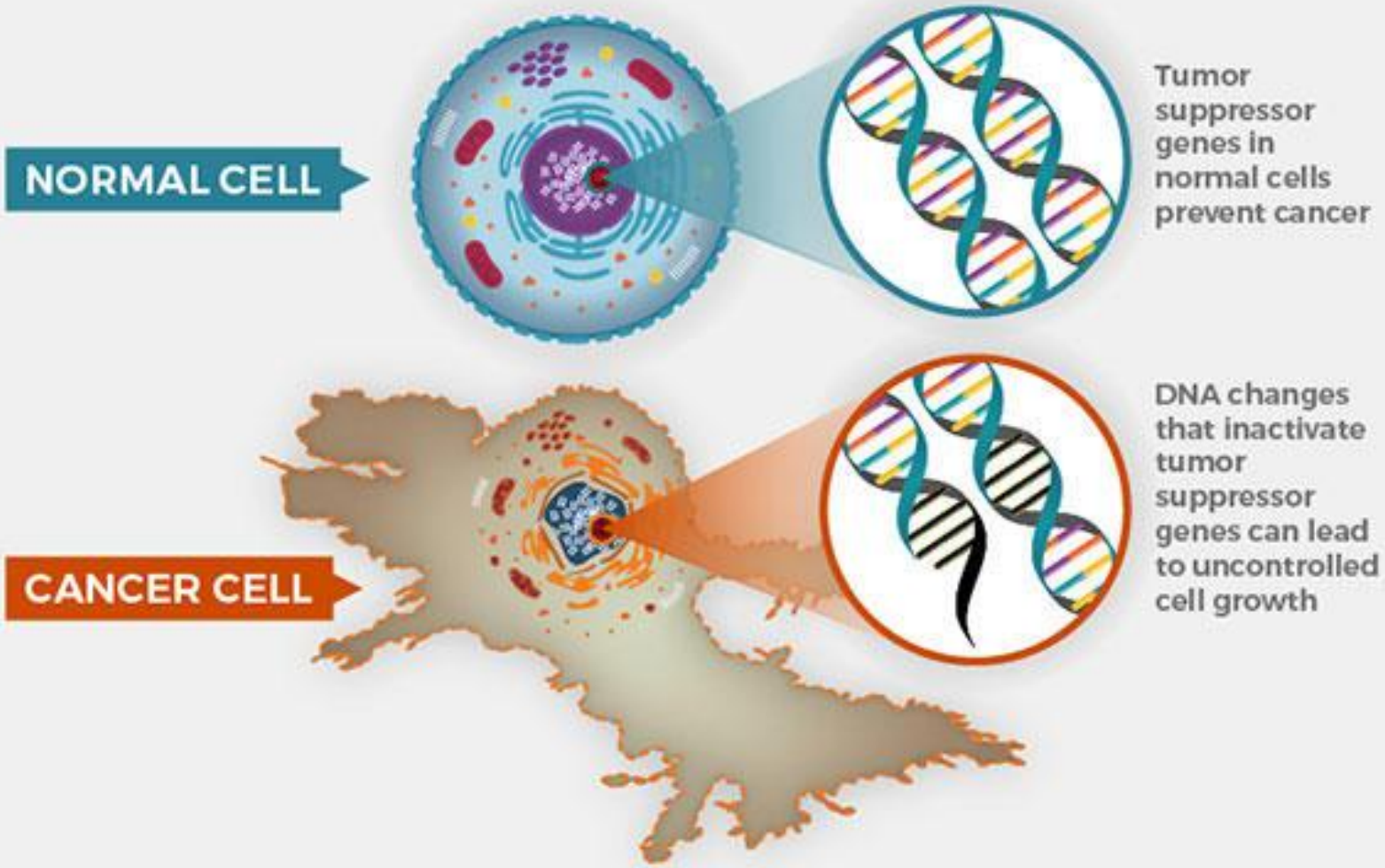
What Causes Genetic Changes?



What Are Oncogenes?

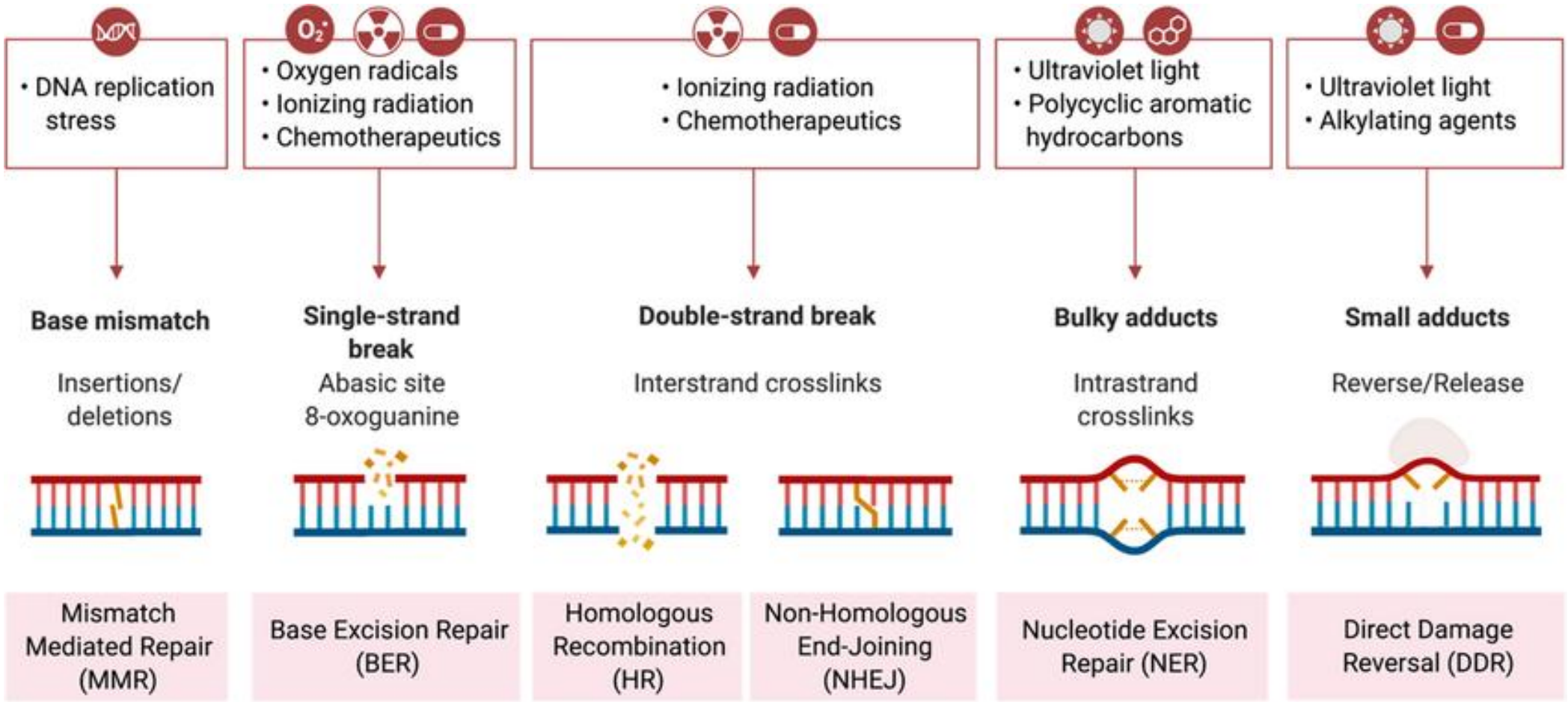


What Are Tumor Suppressor Genes?

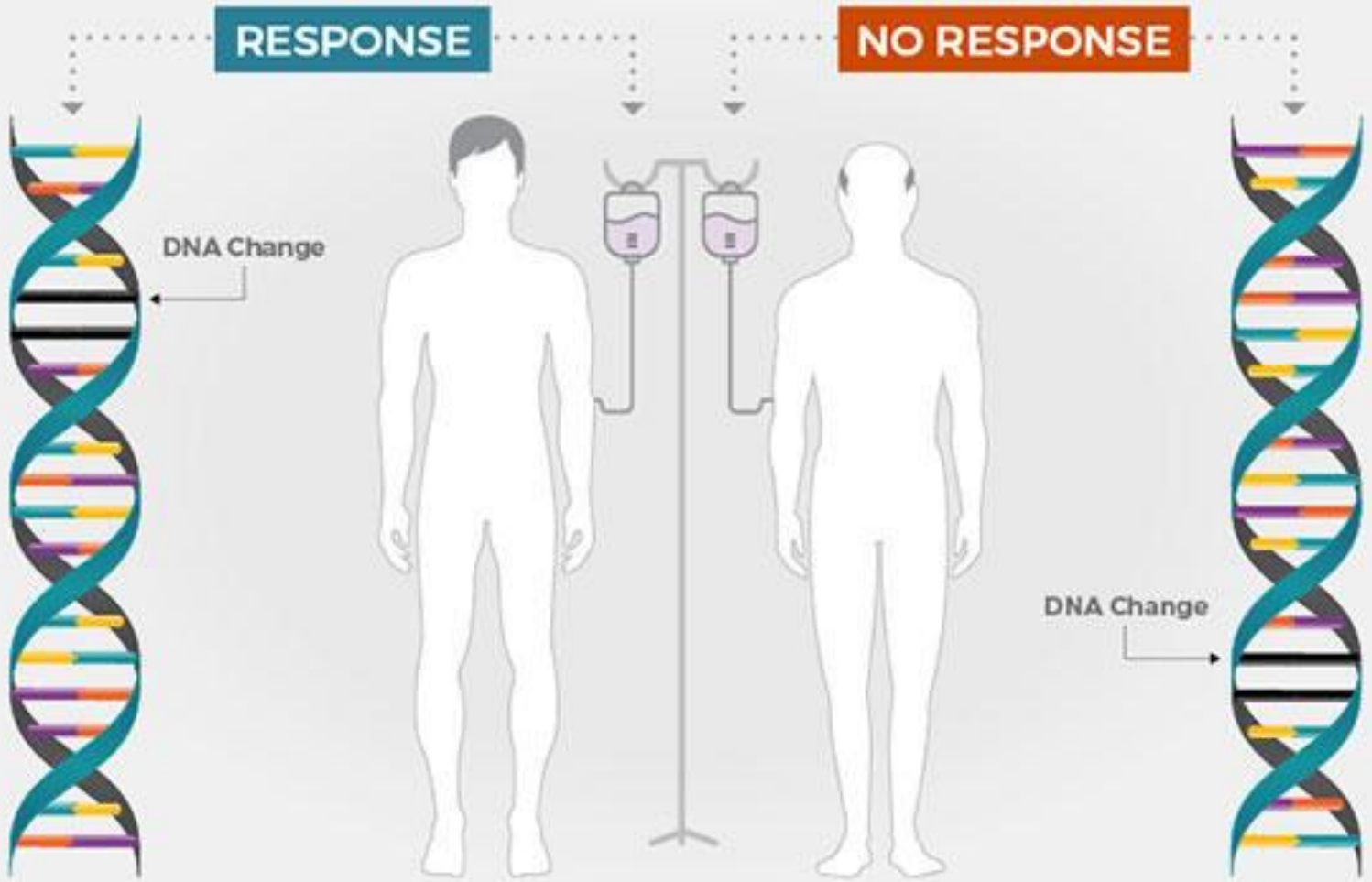


https://www.youtube.com/watch?v=GY94vv-k0eQ

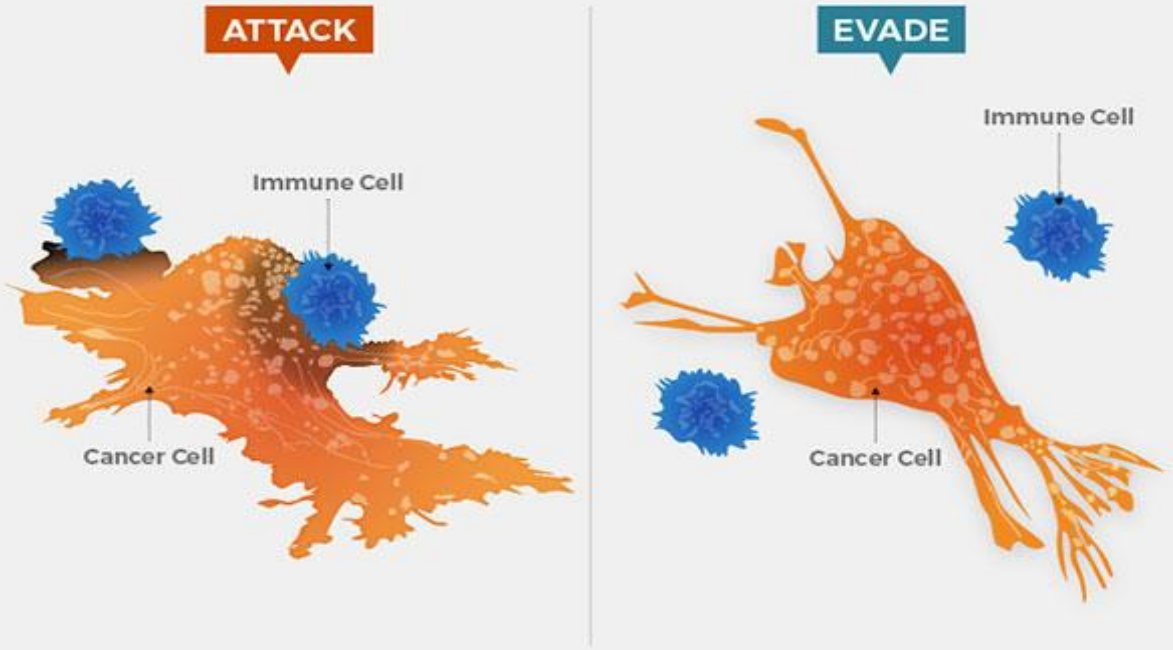
DNA repair genes



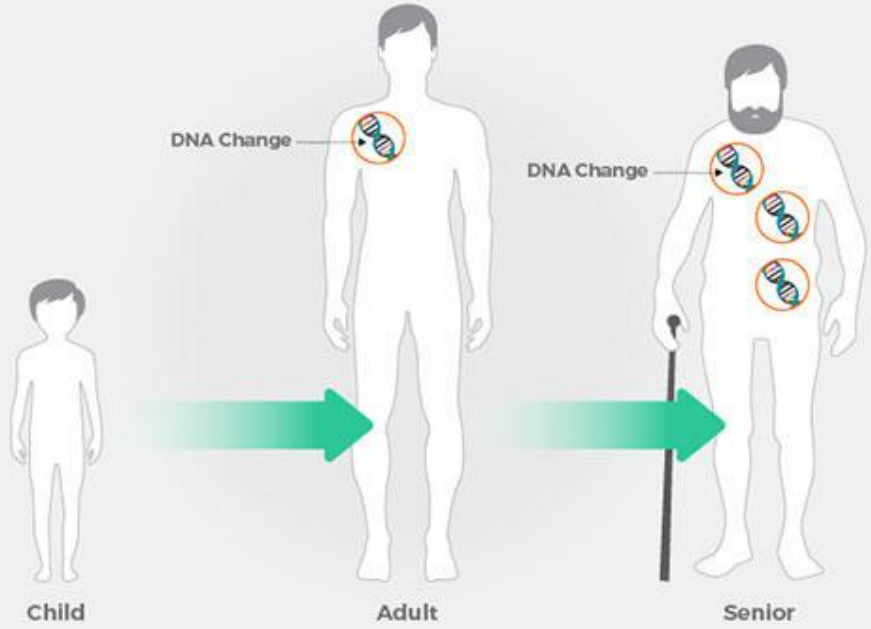
How Do Genetic Changes Affect Cancer Treatment?

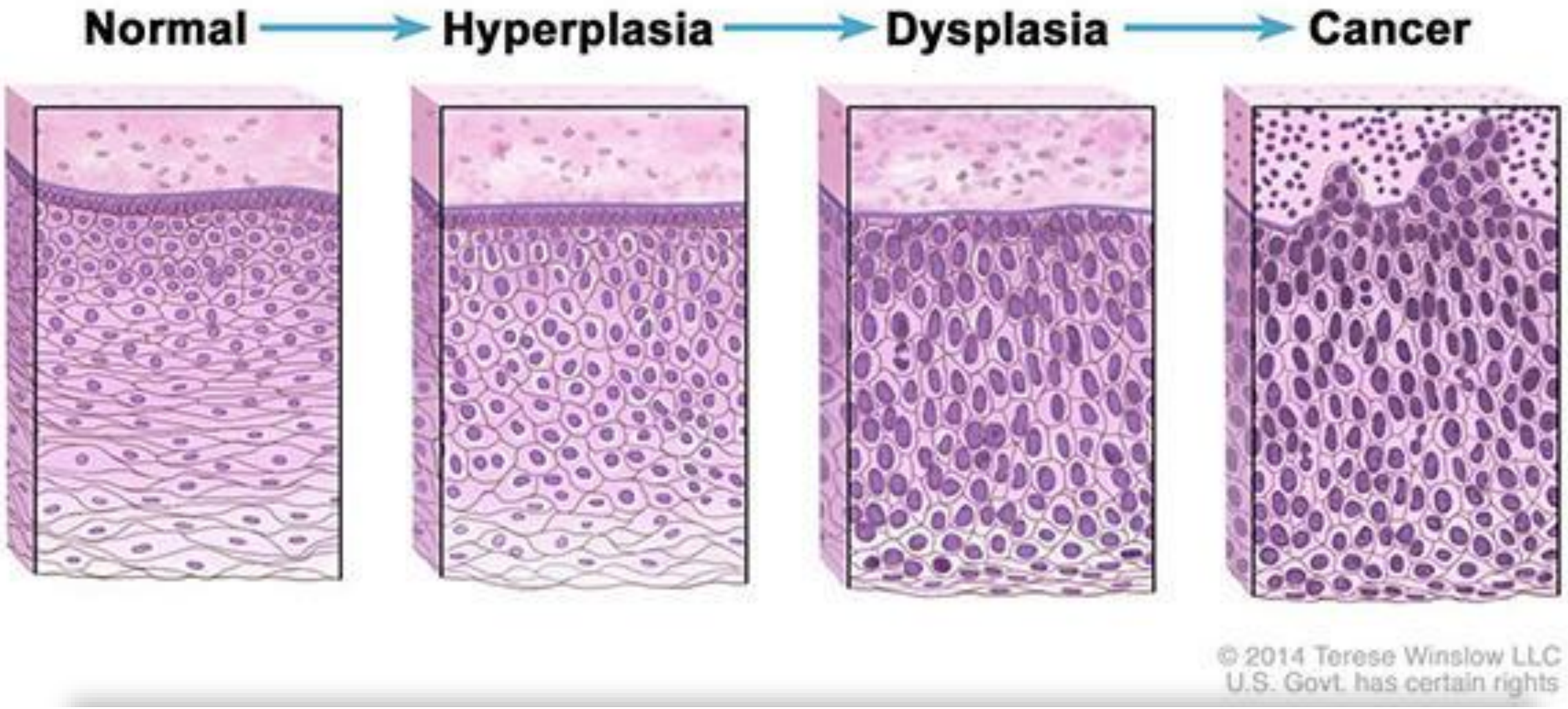


How Does the Immune System Interact with Cancer?



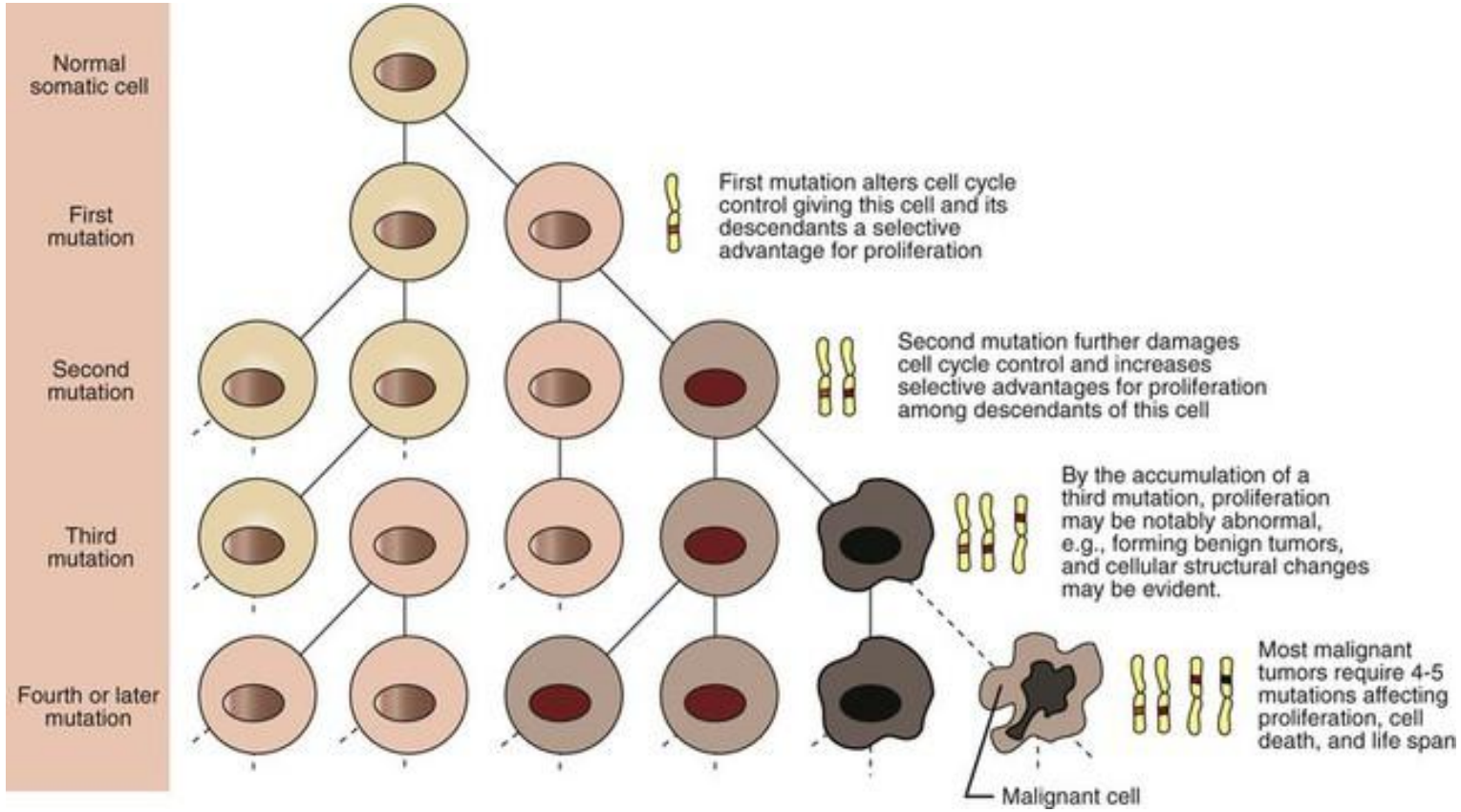
How Does Age Relate to Cancer?



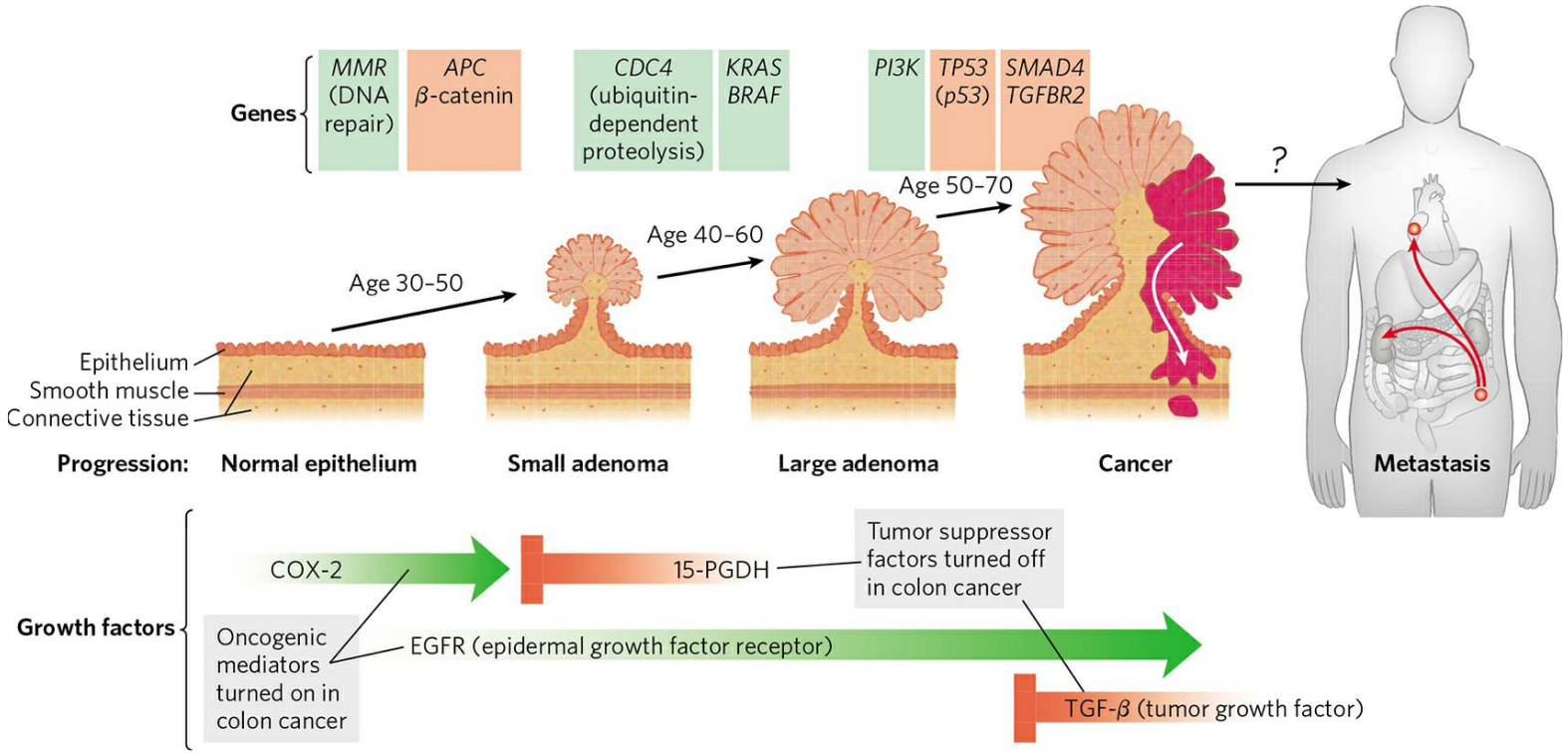


Tissue Changes that Are Not Cancer

Carcinogenesis and mutations

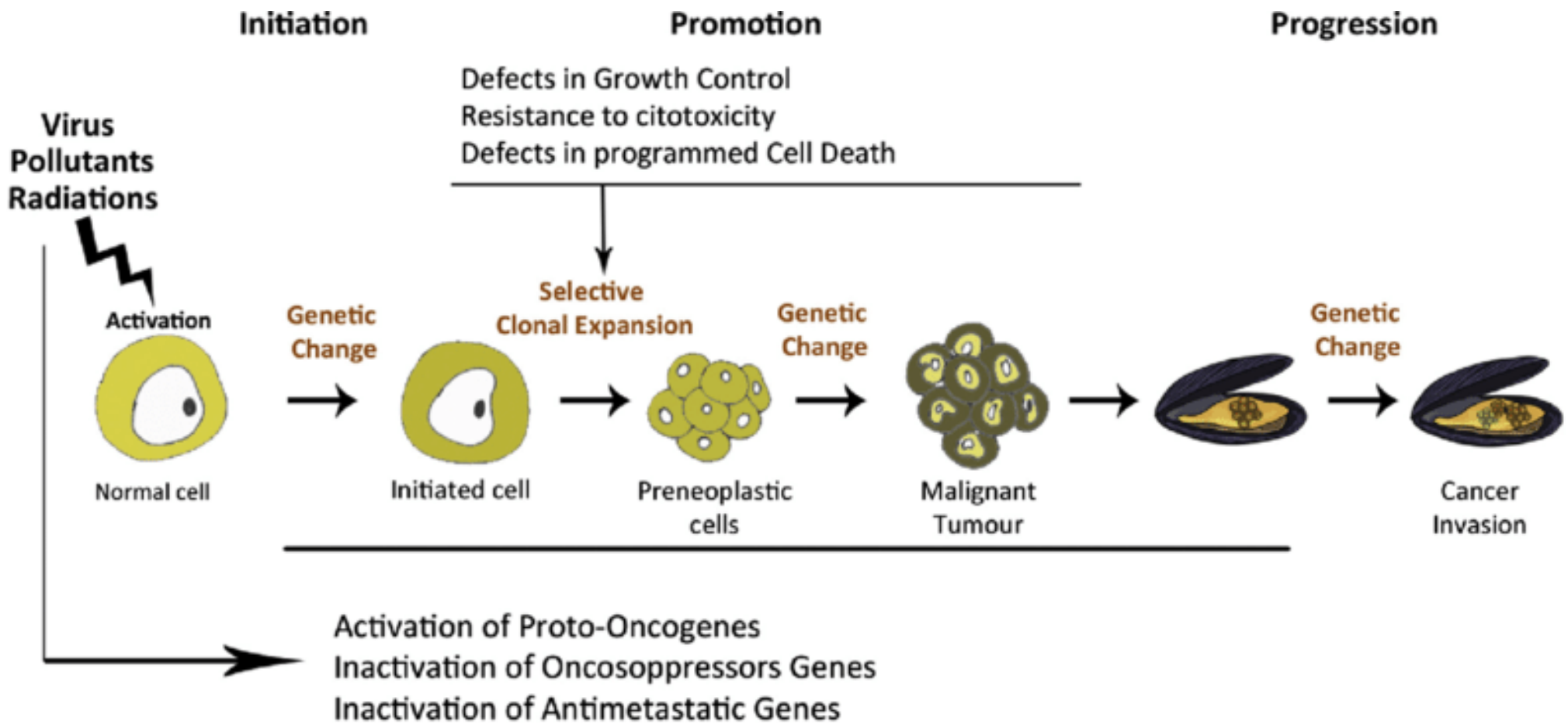


Multistep transition from normal epithelial cell to colorectal cancer



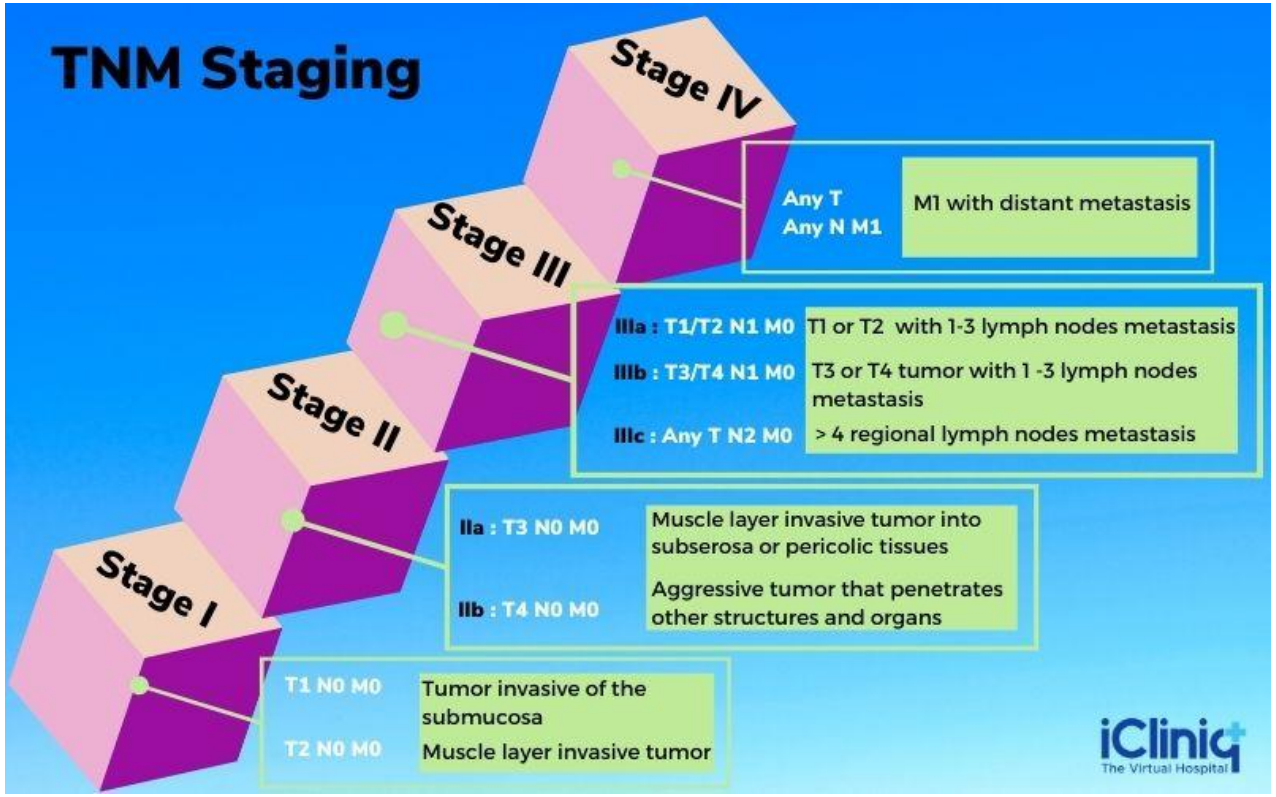
Οι σειριακές μεταλλάξεις σε ογκογονίδια (πράσινο) ή ογκοκατασταλτικά γονίδια (κόκκινο) οδηγούν σε προοδευτικά λιγότερο έλεγχο της κυτταρικής διαίρεσης, έως ότου τελικά σχηματιστεί ένας ενεργός όγκος, ο οποίος μερικές φορές μπορεί να δώσει μεταστάσεις (να εξαπλωθεί από την αρχική θέση σε άλλες περιοχές του σώματος). Η μετάλλαξη του γονιδίου MMR οδηγεί σε ελαττωματική επιδιόρθωση του DNA και κατά συνέπεια σε υψηλότερο ποσοστό μετάλλαξης. Μεταλλάξεις και στα δύο αντίγραφα του ογκοκατασταλτικού γονιδίου APC οδηγούν σε καλοήθεις συστάδες επιθηλιακών κυττάρων που πολλαπλασιάζονται πολύ γρήγορα (πρώιμο αδένωμα). Το ογκογονίδιο CDC4 οδηγεί σε ελαττωματική ουβικουϊτινοποίηση, η οποία είναι απαραίτητη για τη ρύθμιση των εξαρτώμενων από κυκλίνη κινασών. Τα ογκογονίδια KRAS και BRAF κωδικοποιούν τις πρωτεΐνες Ras και Raf και αυτή η περαιτέρω διαταραχή της σηματοδότησης οδηγεί στο σχηματισμό ενός μεγάλου αδενώματος, το οποίο μπορεί να ανιχνευθεί με κολονοσκόπηση ως καλοήθης πολύποδας. Οι ογκογόνες μεταλλάξεις στο γονίδιο PI3K, το οποίο κωδικοποιεί το ένζυμο φωσφοϊνοσιτίδη-3 κινάση, ή στο PTEN, το οποίο ρυθμίζει τη σύνθεση αυτού του ενζύμου, οδηγούν σε περαιτέρω ενίσχυση του σήματος: διαιρέστε τώρα. Όταν ένα κύτταρο σε έναν από τους πολύποδες υφίσταται περαιτέρω μεταλλάξεις, όπως στα ογκοκατασταλτικά γονίδια DCC και p53, σχηματίζονται όλο και πιο επιθετικοί όγκοι. Τέλος, μεταλλάξεις σε άλλα ογκοκατασταλτικά γονίδια όπως το SMAD4 οδηγούν σε κακοήθη όγκο και μερικές φορές σε μεταστατικό όγκο που μπορεί να εξαπλωθεί σε άλλους ιστούς.

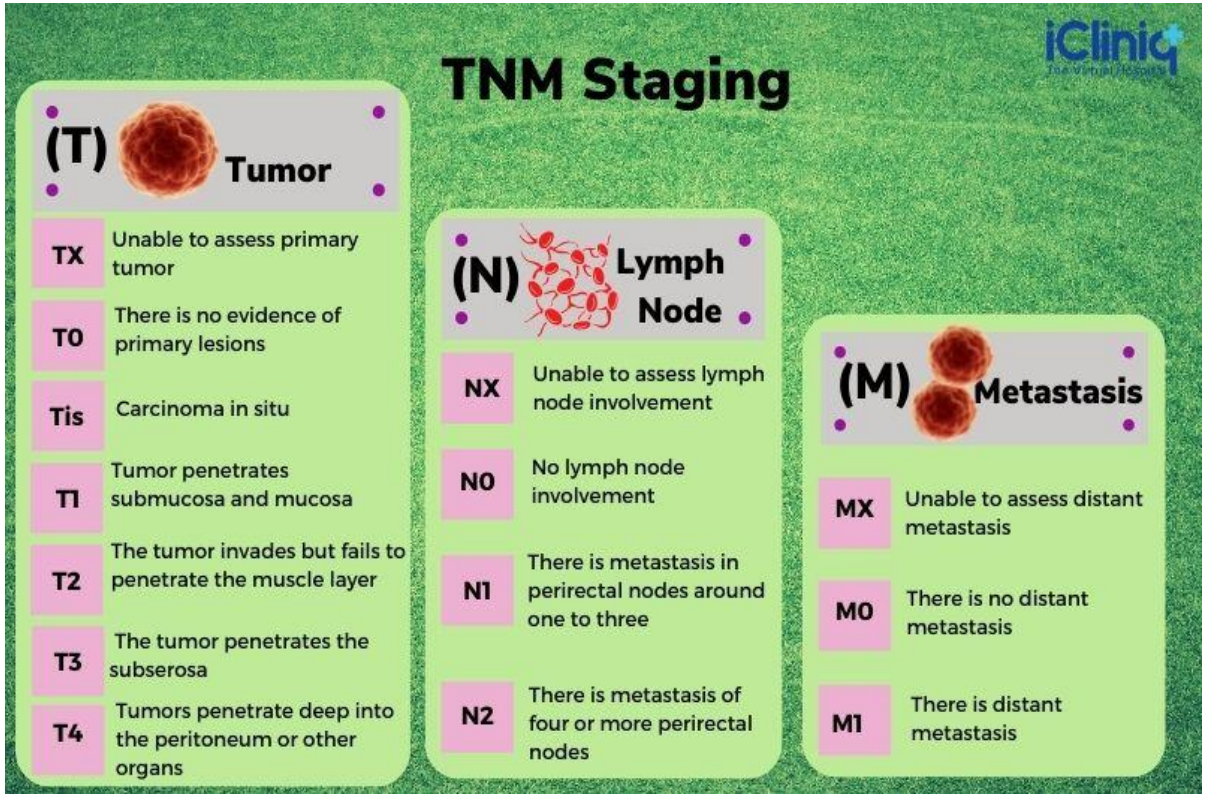
Carcinogenesis phases



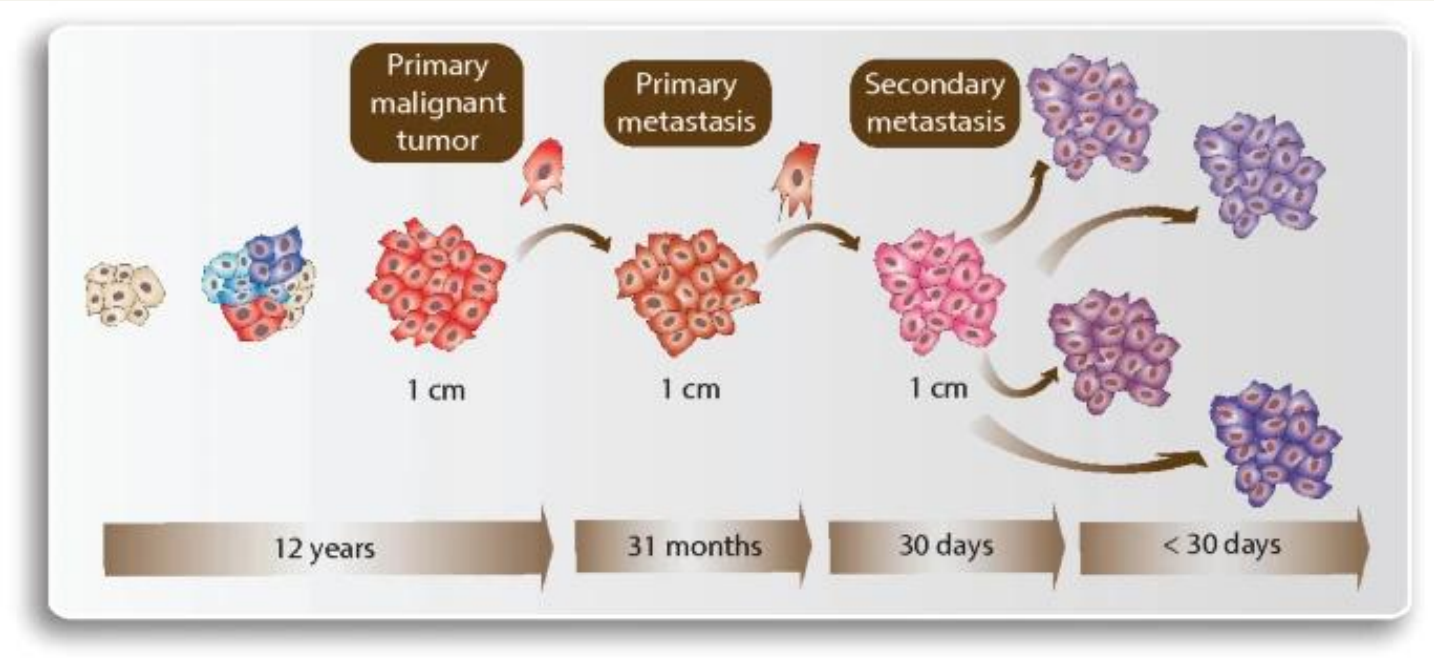
Tumor Stage

Cancer staging is the process of determining the extent to which a cancer has grown and spread



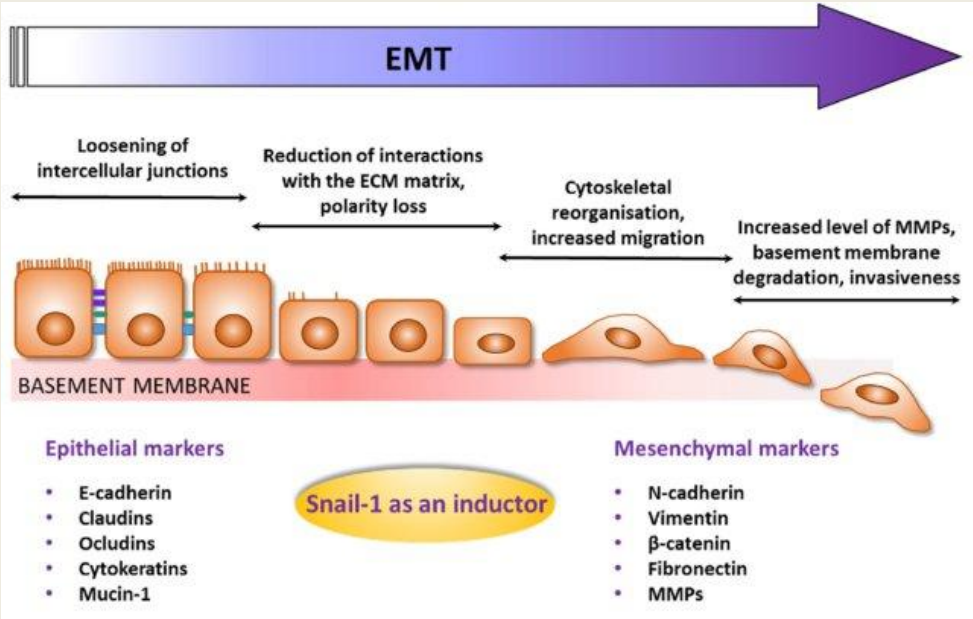


Metastasis



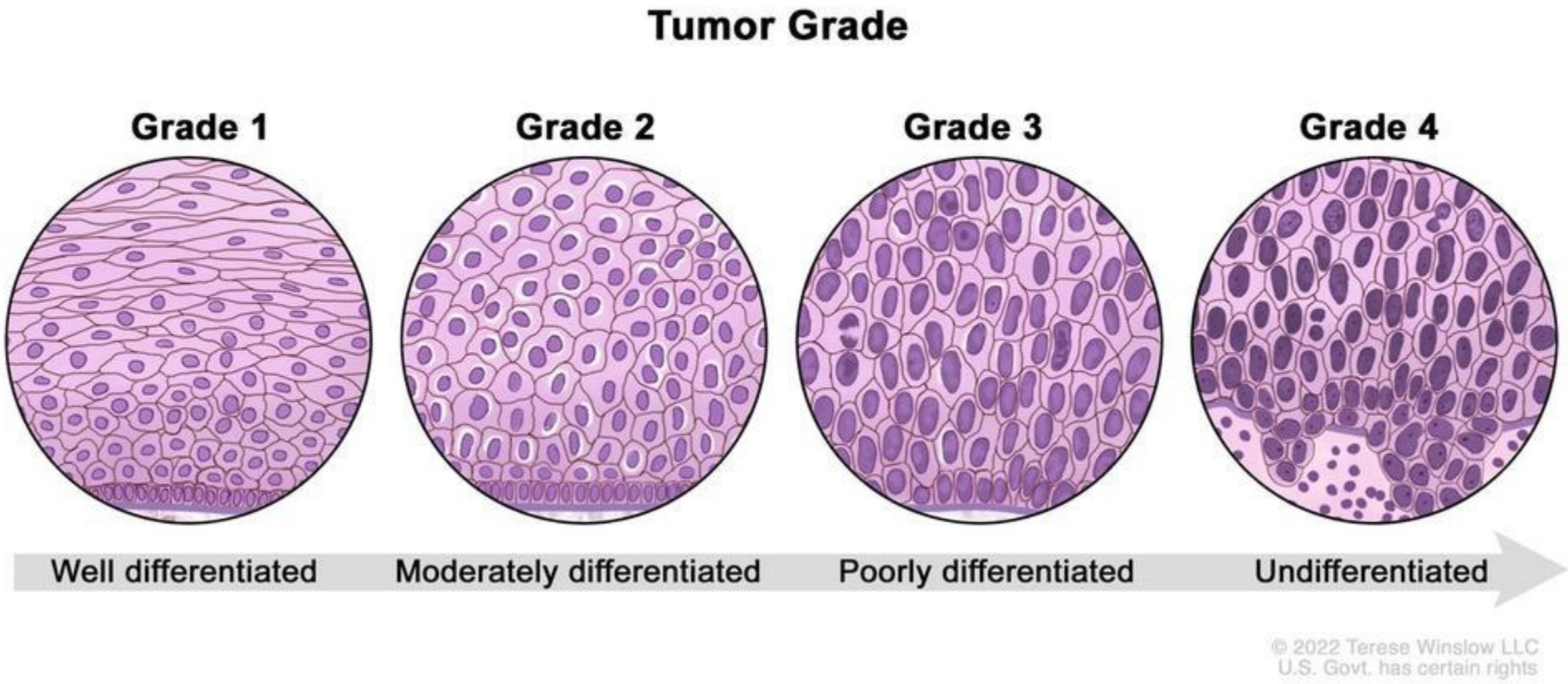
- **Στο παράδειγμα που φαίνεται εδώ, αυτό συμβαίνει σε στάδιο διαμέτρου όγκου 1 cm και μπορεί να έχει διαρκέσει 12 χρόνια. Στην πρωτογενή, δευτερογενή και τριτογενή μετάσταση τα κύτταρα γίνονται όλο και πιο κακοήθη και ο χρόνος διπλασιασμού του όγκου μειώνεται σημαντικά.**

Epithelial-to-mesenchymal transition (EMT) process

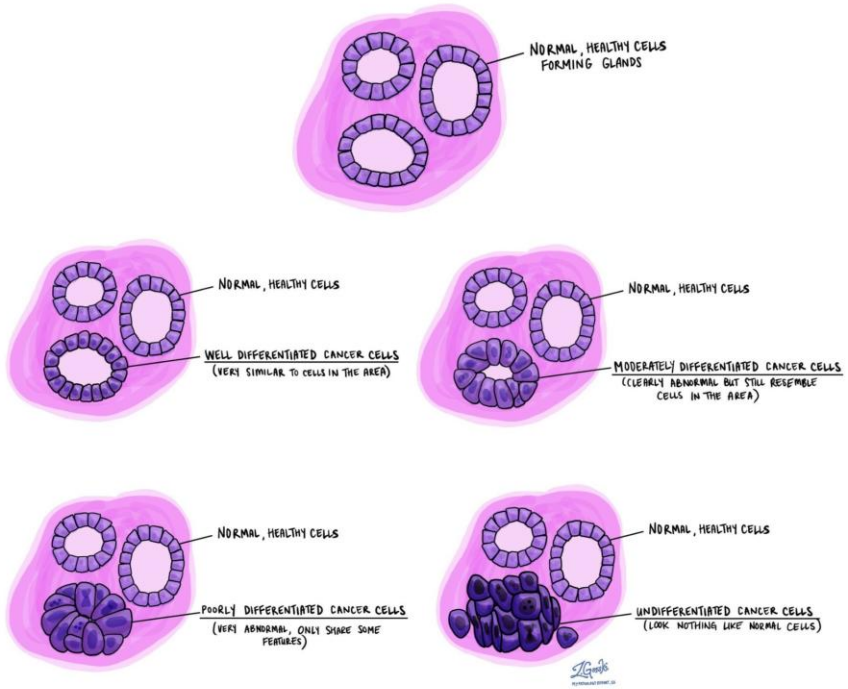


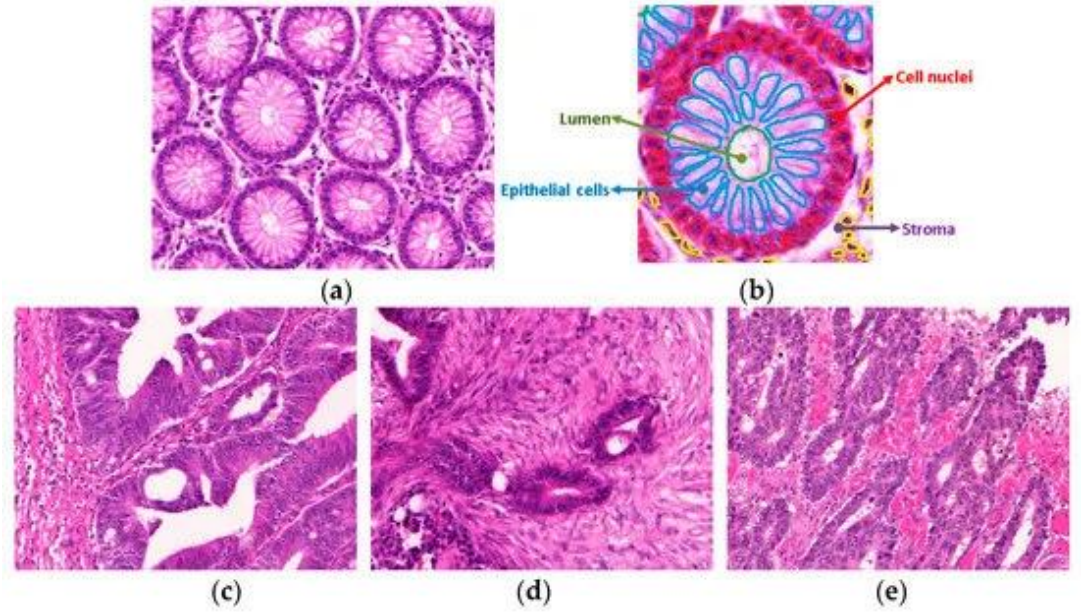
Η μετάβαση από επιθηλιακό σε μεσεγχυματικό (EMT) είναι μια φυσιολογική διαδικασία που συμβαίνει κατά τα πρώιμα αναπτυξιακά στάδια. Ωστόσο, είναι επίσης χαρακτηριστικό της εξέλιξης του καρκίνου, καθώς είναι ο κύριος μηχανισμός που ευθύνεται για τη διεισδυτικότητα και τη μετάσταση του νεοπλάσματος σε προχωρημένα στάδια. Κατά τη διάρκεια αυτού του μετασχηματισμού, τα ακίνητα κύτταρα επιθηλιακής προέλευσης χάνουν σταδιακά τις στενές συνδέσεις τους, το χαρακτηριστικό σχήμα και την πολικότητά τους και λόγω των ανακατατάξεων του κυτταροσκελετού, αποκτούν έναν μεσεγχυματικό φαινότυπο που μοιάζει με ινοβλάστες.

<u>Στο πλαίσιο της εξέλιξης του καρκίνου, η πιο σημαντική κυτταρική ικανότητα που ενεργοποιείται από το EMT είναι η εισβολή</u>



- ✓ ***<u>Ο βαθμός όγκου περιγράφει πώς φαίνονται τα φυσιολογικά ή μη φυσιολογικά καρκινικά κύτταρα στο μικροσκόπιο.</u>***
- ✓ ***<u>Όσο υψηλότερος είναι ο βαθμός, τόσο πιο ανώμαλα φαίνονται τα κύτταρα και τόσο πιο γρήγορα είναι πιθανό να αναπτυχθούν και να εξαπλωθούν</u>***





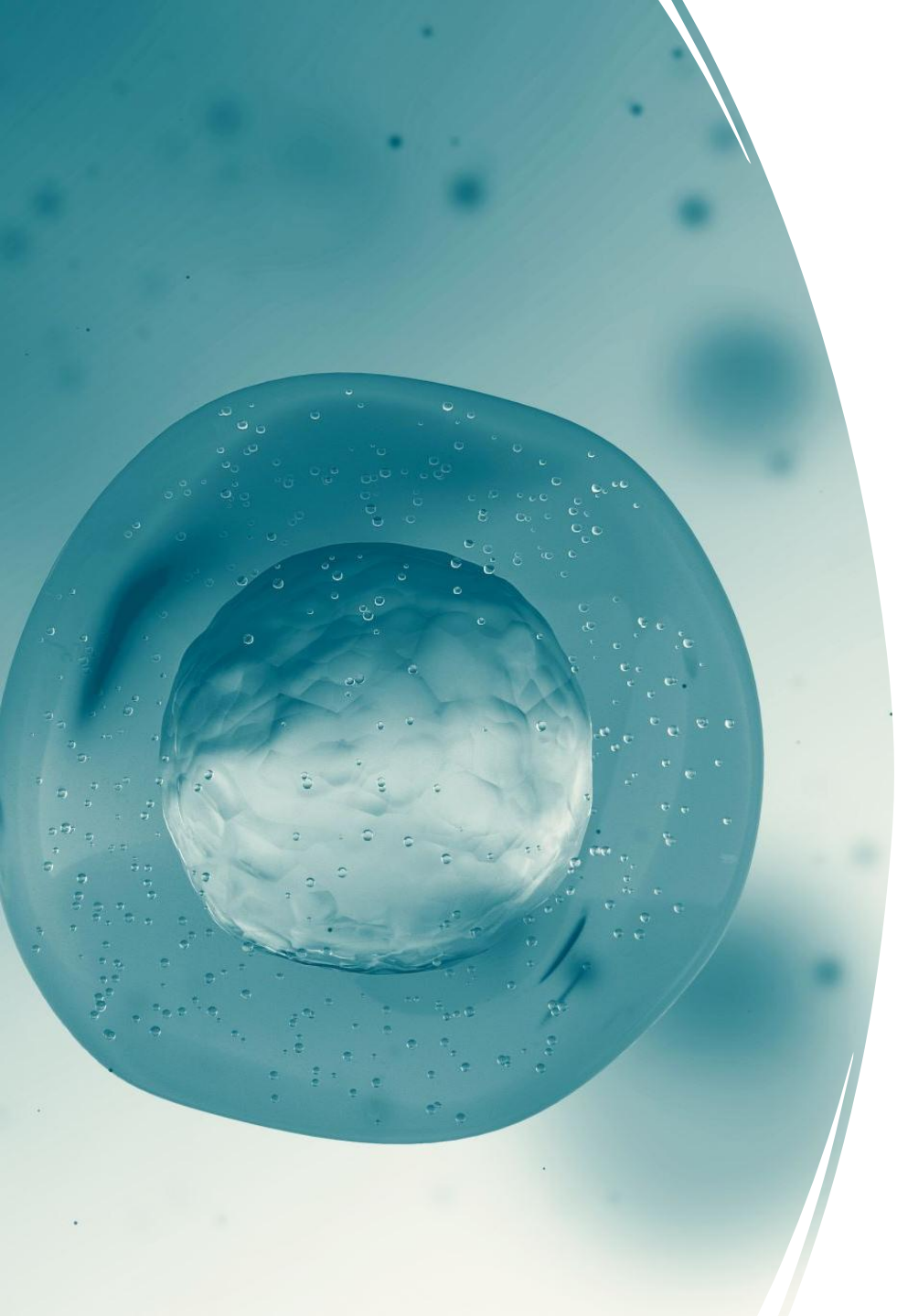
Colon tissue

- **a) Normal colon tissue, (b) detailed structure of a normal colon tissue (c) moderately differentiated, (d) moderately-to-poorly differentiated, and (e) poorly differentiated.**



Learning Objectives

1. Understanding the characteristics of cancer cells
2. Understanding the differences in their growth patterns, characteristics, and behavior the genetic and environmental factors that contribute to development of cancer cells
3. Knowing the mechanisms of cancer cell growth and metastasis
4. Understanding the meaning of Grade and Stage



Questions

- Normal cells have:

a) Larger cytoplasmic volume and darker nucleus

b) Alkaline environment and multiple nucleolus

c) Acidic environment and larger cytoplasmic volume

d) Alkaline environment and almost smooth membrane

Questions

- How many are the driver mutations?

a) 3,300

b) 140

c) 20,000

d) 3



Questions

- About Grade:

a) The higher the grade, the more abnormal the cells look and the faster it is likely to grow and spread

b) The higher the grade, the more normal the cells look and the faster it is likely to grow and spread

- Thank you for your attention!

