

# ΑΡΧΕΓΟΝΑ ΚΑΡΚΙΝΙΚΑ ΚΥΤΤΑΡΑ

ΑΡΙΣΤΕΙΔΗΣ Γ. ΗΛΙΟΠΟΥΛΟΣ

Καθηγητής Βιολογίας & Γενετικής  
Διευθυντής του Εργαστηρίου Βιολογίας  
Ιατρική Σχολή ΕΚΠΑ



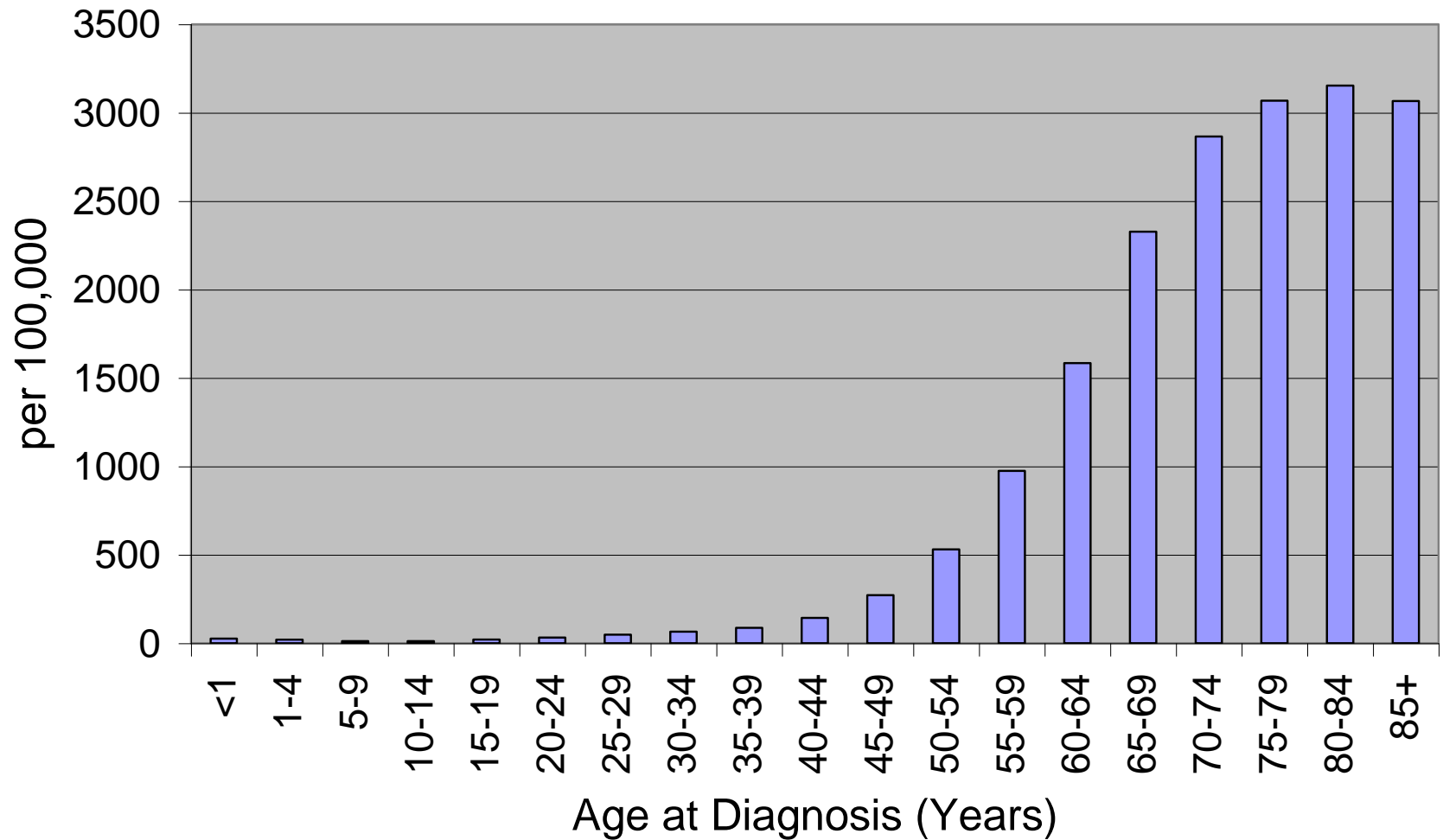
National and Kapodistrian  
UNIVERSITY OF ATHENS

**Email:** [eliopag@med.uoa.gr](mailto:eliopag@med.uoa.gr)

**Facebook:** ΑΡΙΣΤΕΙΔΗΣ ΗΛΙΟΠΟΥΛΟΣ (Εργαστήριο Βιολογίας & Γενετικής)

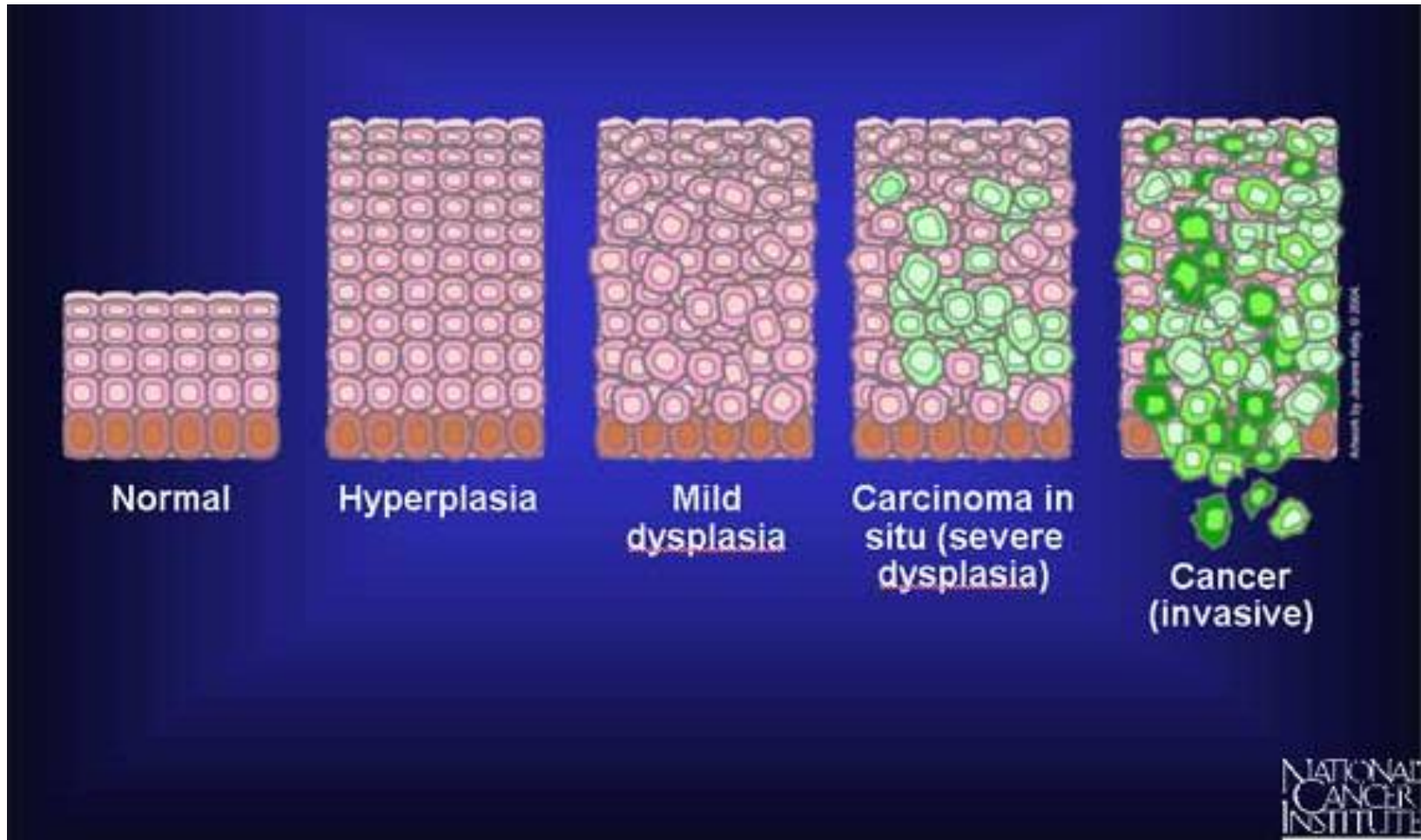
# 1. Κακοήθειες: Βασικές γνώσεις

# 1. Οι κακοήθειες είναι νοσήματα της γήρανσης

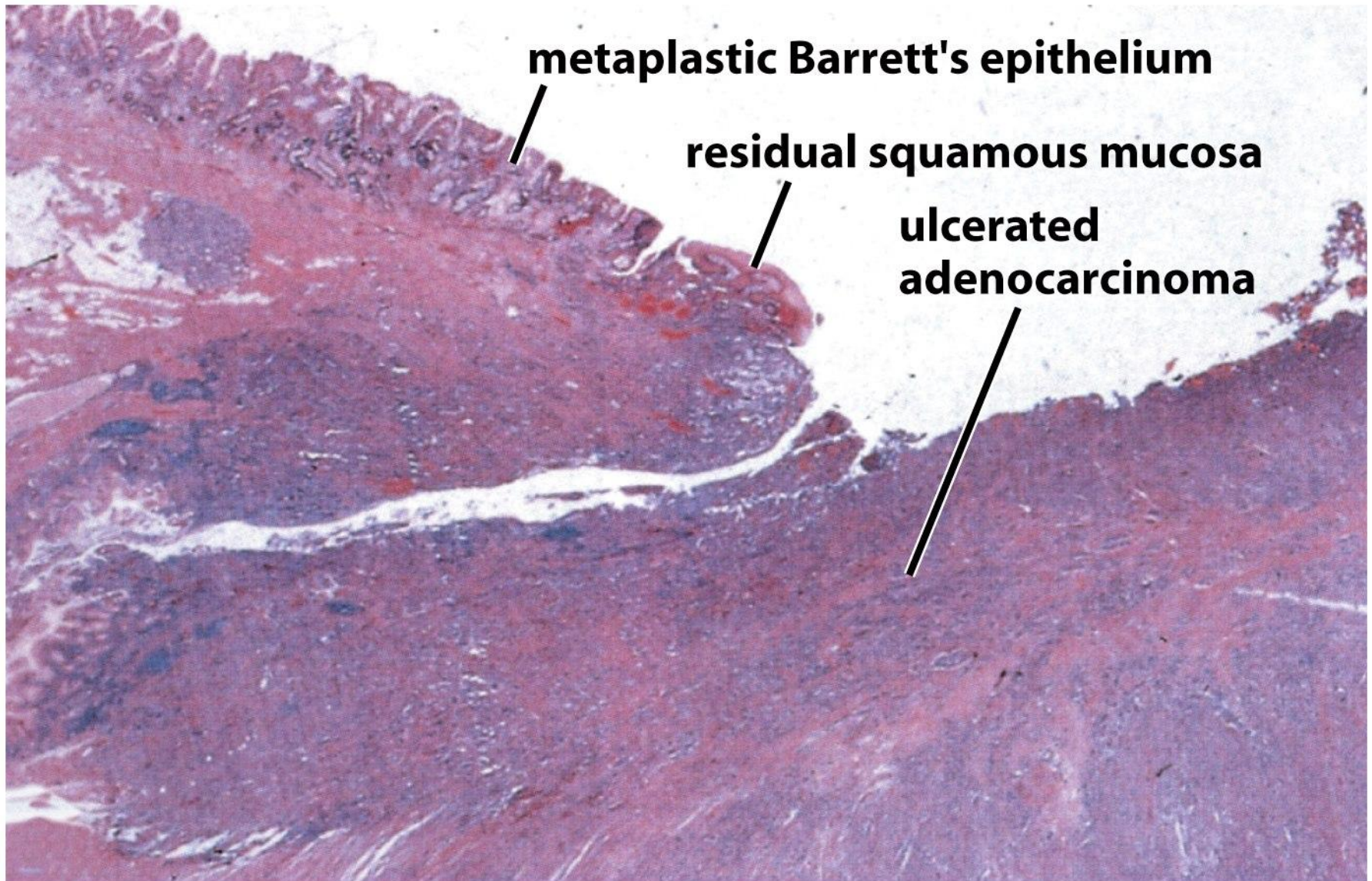


data from National Cancer Institute  
<http://www.cdc.gov/cancer/npcr/uscs/report/>

## 2. Οι κακοήθειες αναπτύσσονται προοδευτικά



## 2. Οι κακοήθειες αναπτύσσονται προοδευτικά

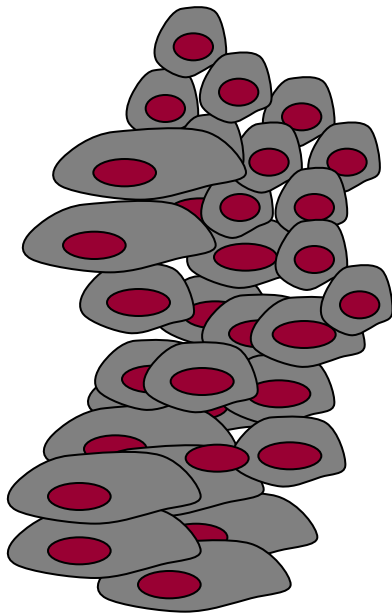


## 2. Οι κακοήθειες αναπτύσσονται προοδευτικά

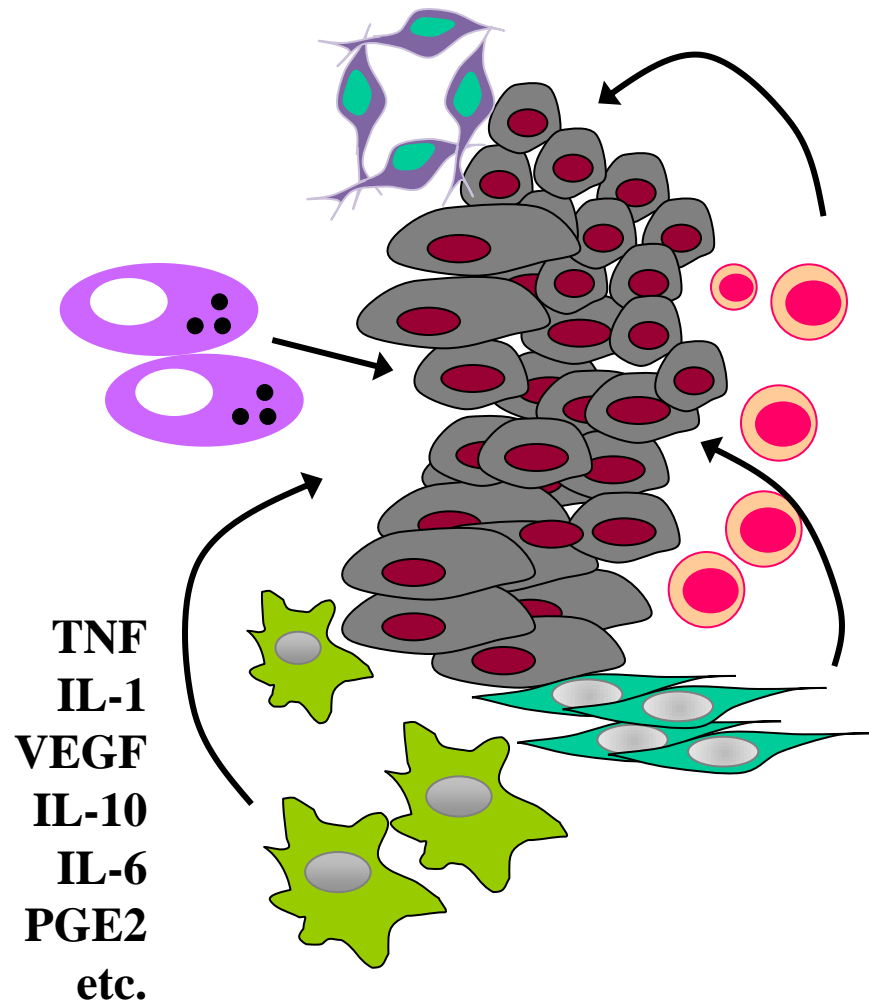
1. **Φυσιολογικά κύτταρα**
2. **Υπερπλασία:** Αύξηση του αριθμού φυσιολογικών κυττάρων
3. **Δυσπλασία:** Κυτταρολογικά ανώμαλα κύτταρα (π.χ. μεταβολές στο μέγεθος και σχήμα του πυρήνα, πυρηνίσκοι, αυξημένη μιτωτική δραστηριότητα)
4. **Καρκίνωμα (Cx) in situ:** παρείσφρηση στον υποκείμενο ιστό (π.χ. συνδετικό ιστό)
5. **Μεταστατικό Cx:** αποίκιση ιστών σε απόσταση από τον πρωτοταγή όγκο.

### 3. Ο καρκίνος ΔΕΝ είναι απλά μια μάζα κακοηθών κυττάρων

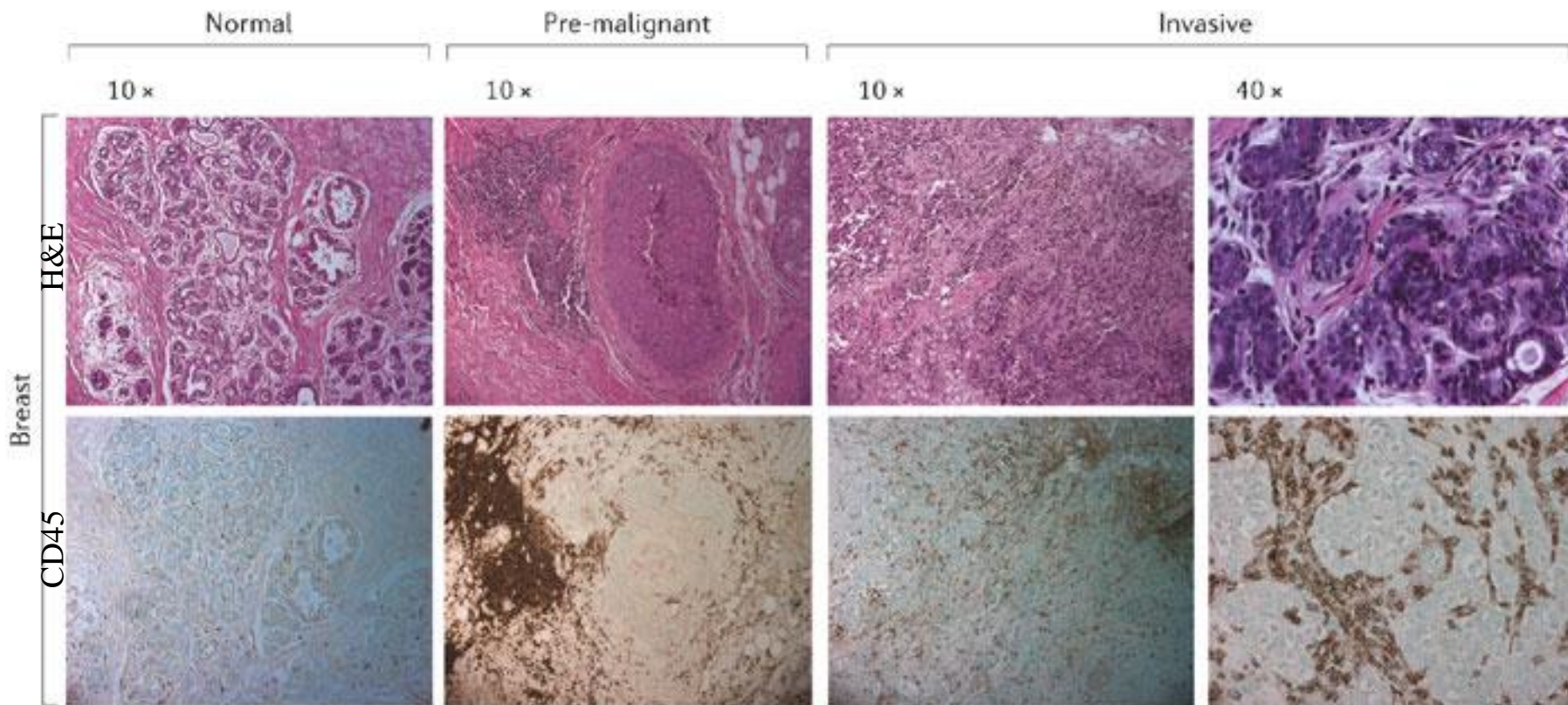
**Tumor: the historic perspective**



**Tumor: current view**



### 3. Ο καρκίνος ΔΕΝ είναι απλά μια μάζα κακοηθών κυττάρων



De Visser et al. Nat.Rev.Cancer 2006

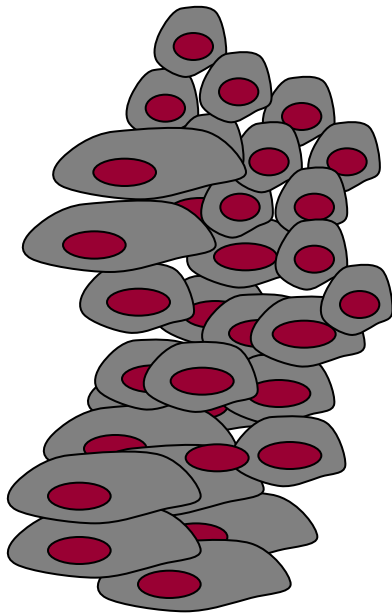
CD45: δείκτης λεμφοκυττάρων

H&E : Χρώση για νουκλεϊκά οξέα και πρωτεΐνες

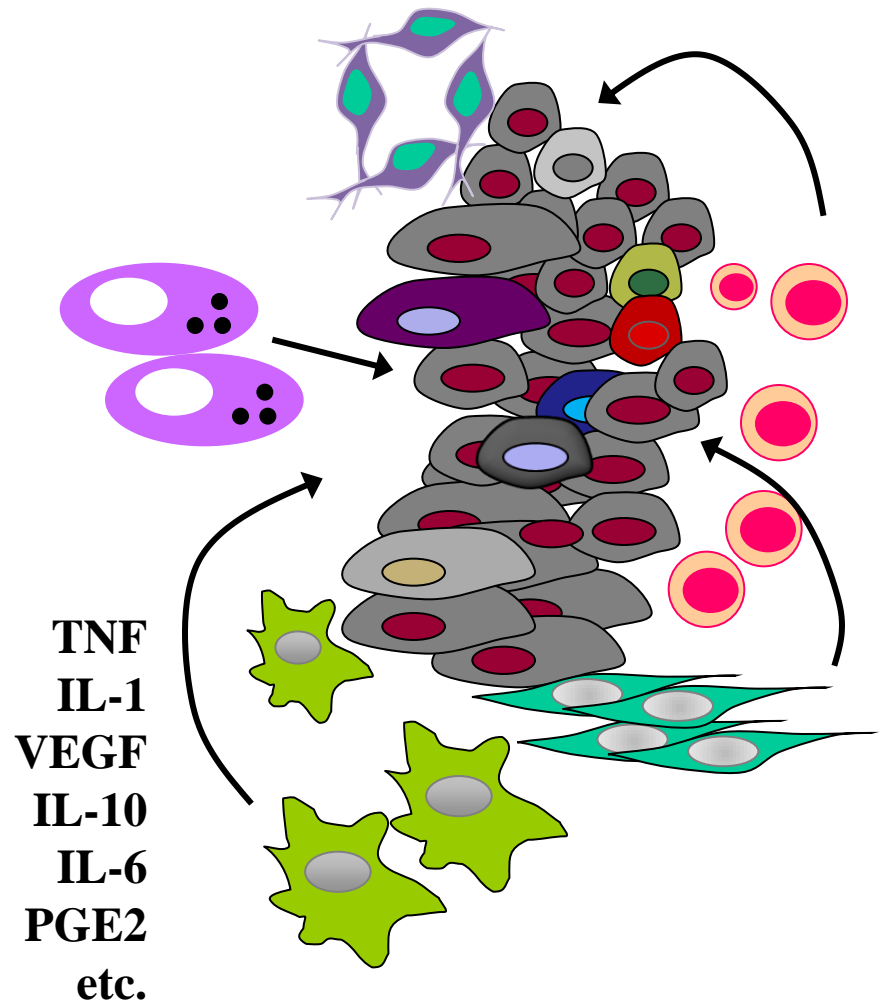


# 4. Genetic heterogeneity of cancer cells

**Tumor: the historic perspective**



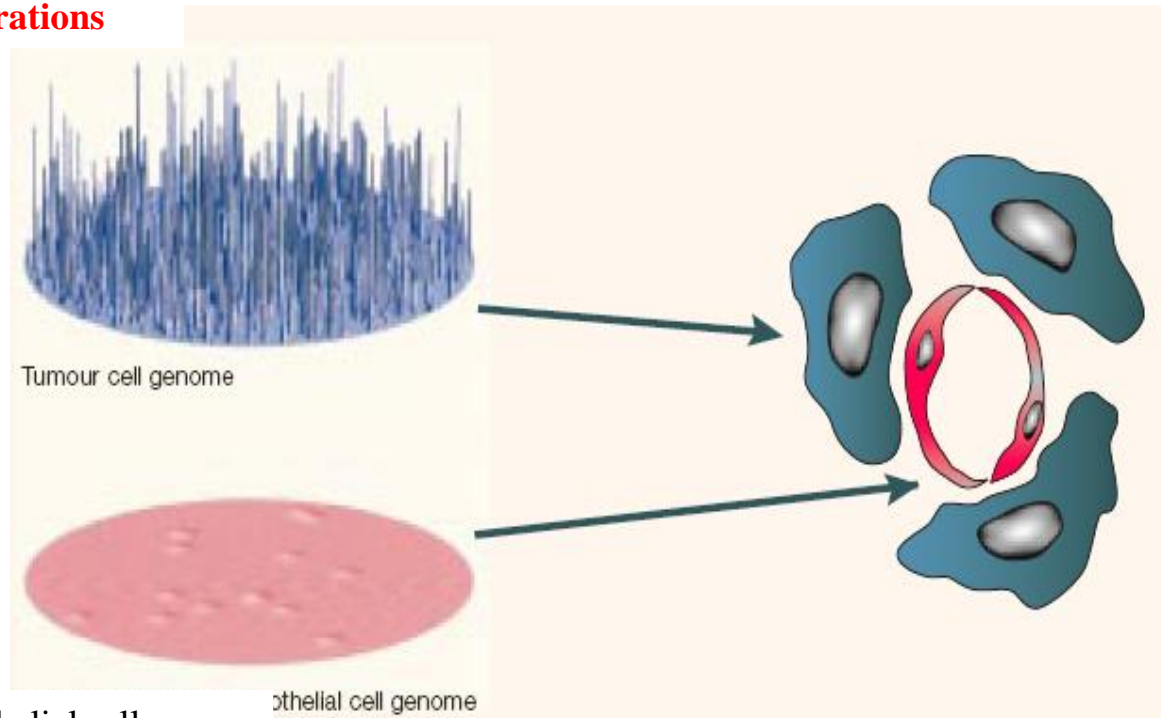
**Tumor: current view**



# 4. Genetic heterogeneity of cancer cells

Colorectal tumor cells:

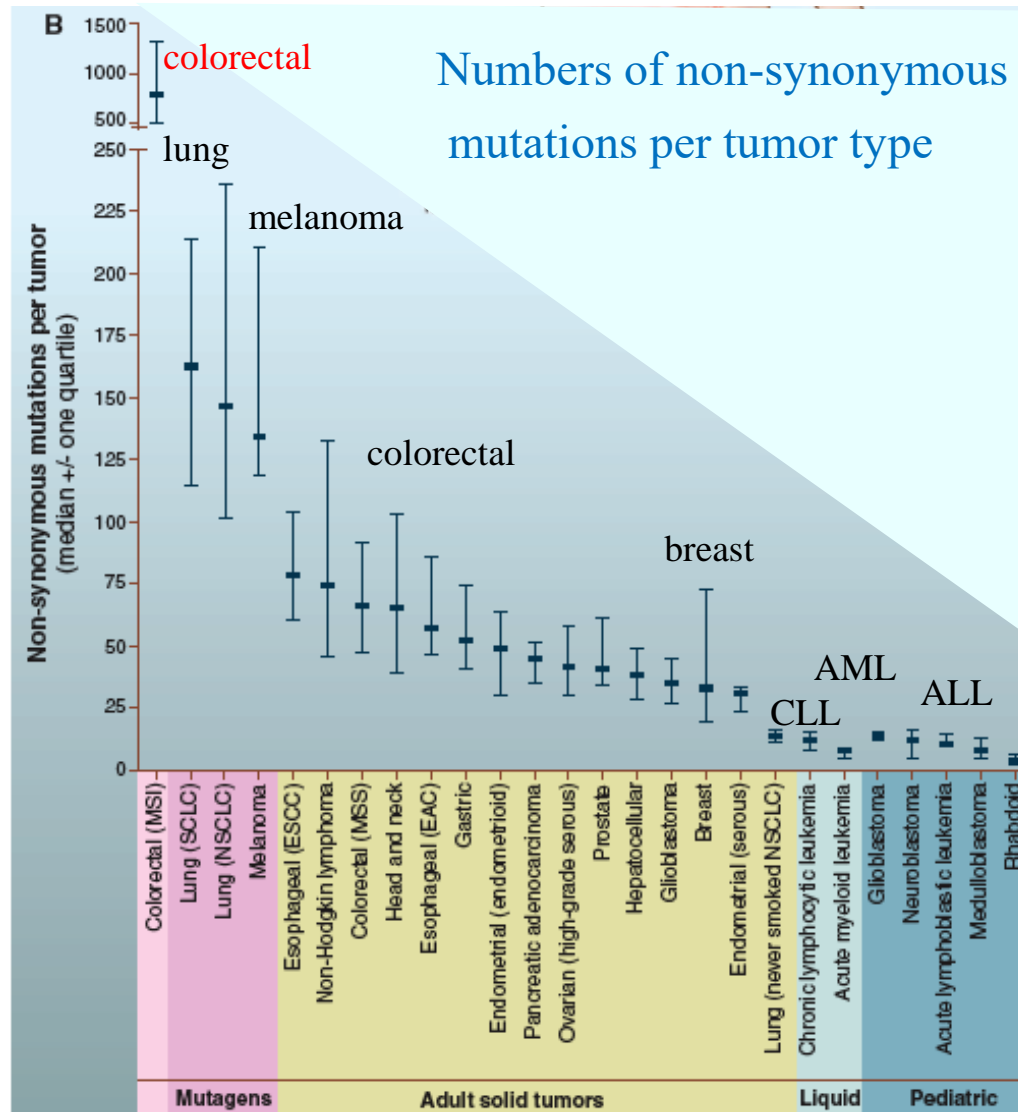
- heterogenous
- ~ **11,000 genomic alterations**



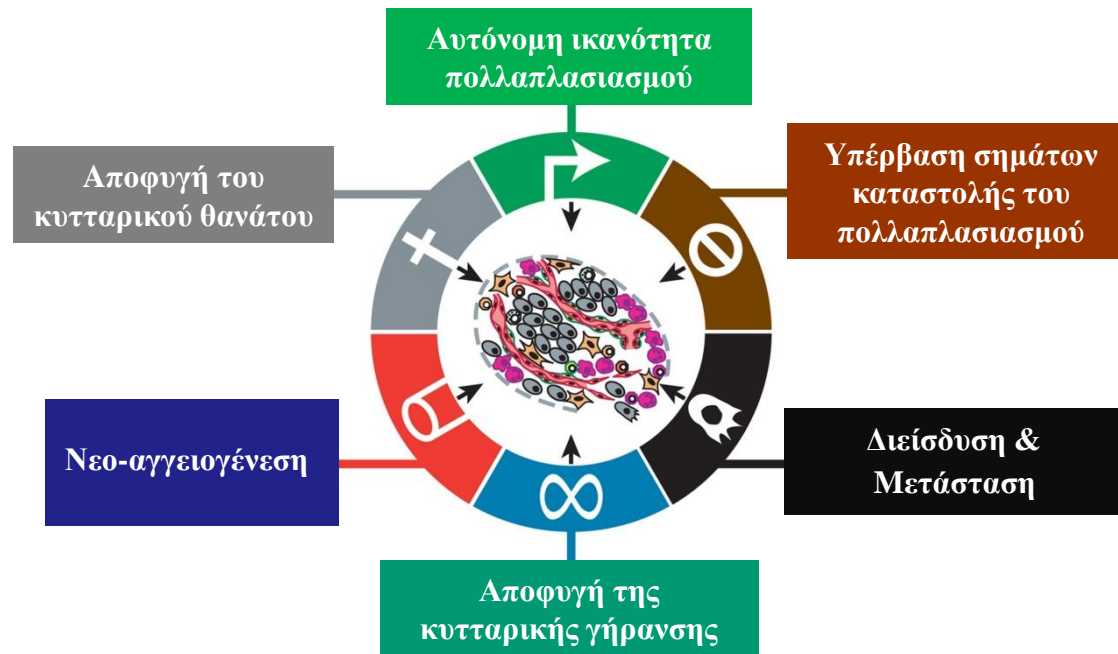
Tumor-associated endothelial cells:

- homogenous
- ~ 79 differences in gene expression

# 4. Genetic heterogeneity of cancer cells



# 5. Κοινά χαρακτηριστικά (hallmarks) της κακοήθειας



# Σύνοψη 1

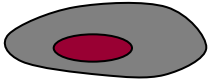
---

1. Οι κακοήθειες είναι νοσήματα της γήρανσης
2. Αναπτύσσεται προοδευτικά
3. Αναπτύσσεται μέσα στο μικροπεριβάλλον του
4. Διακρίνεται από γενετική ετερογένεια
5. Οι κακοήθειες έχουν κάποια κοινά χαρακτηριστικά (Hallmarks)

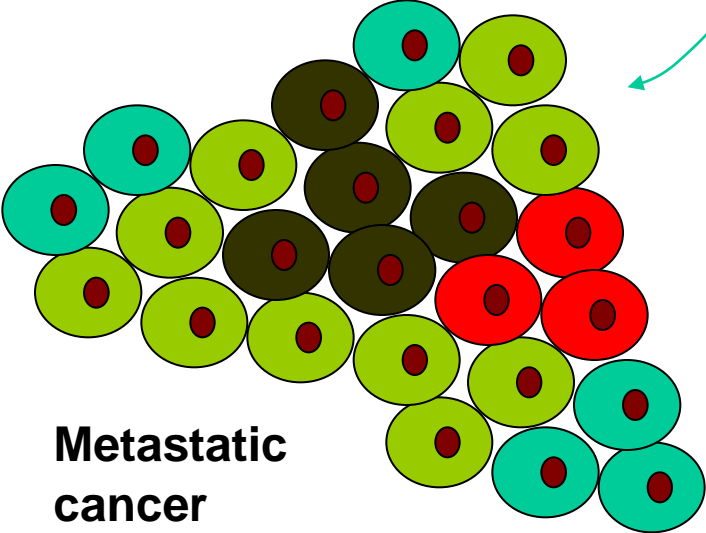
2

# Mechanism of Carcinogenesis: Initiation, promotion & progression

**Normal cell**

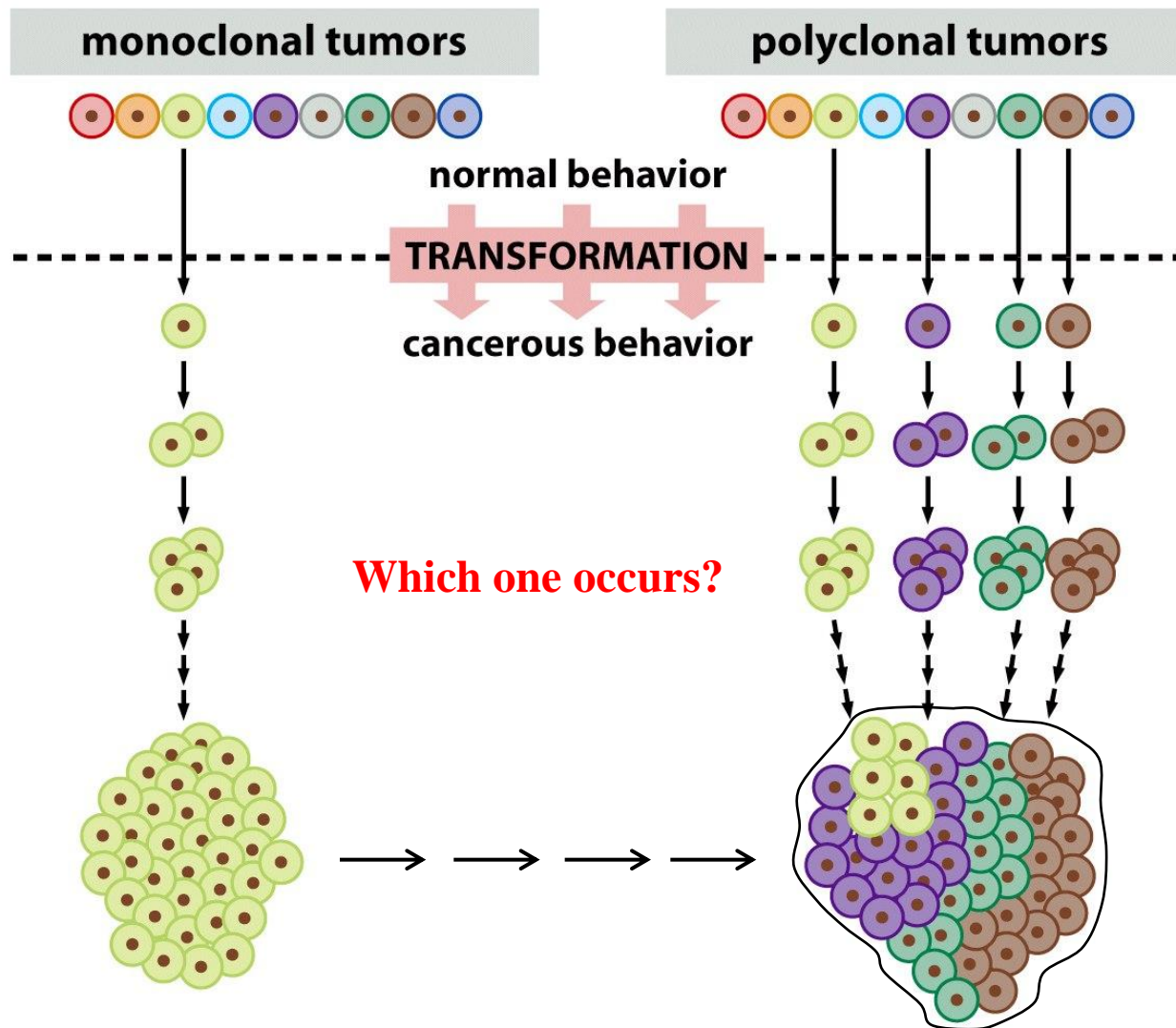


?



**Metastatic  
cancer**

# Cancer Arises from single or multiple cells?

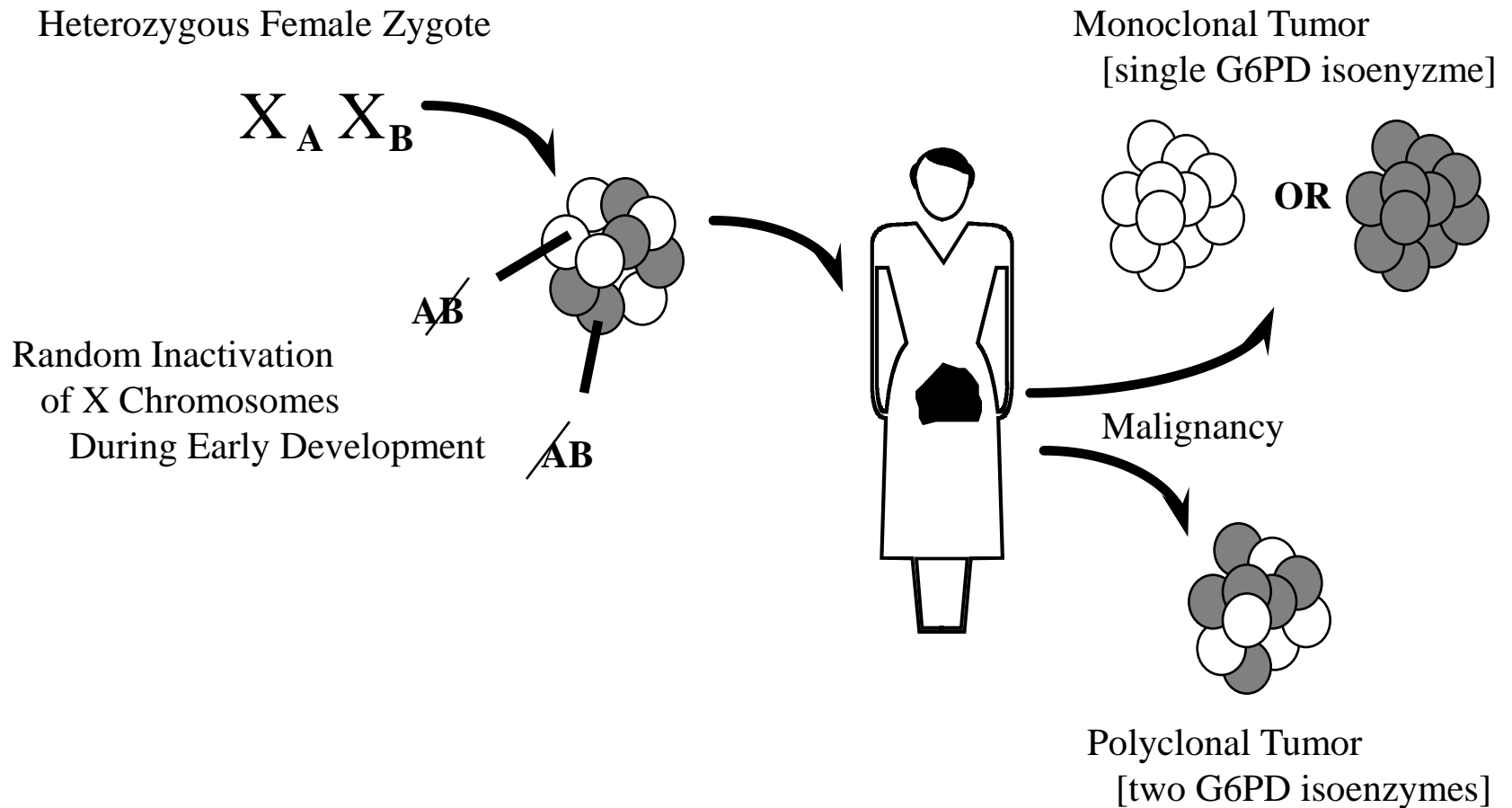




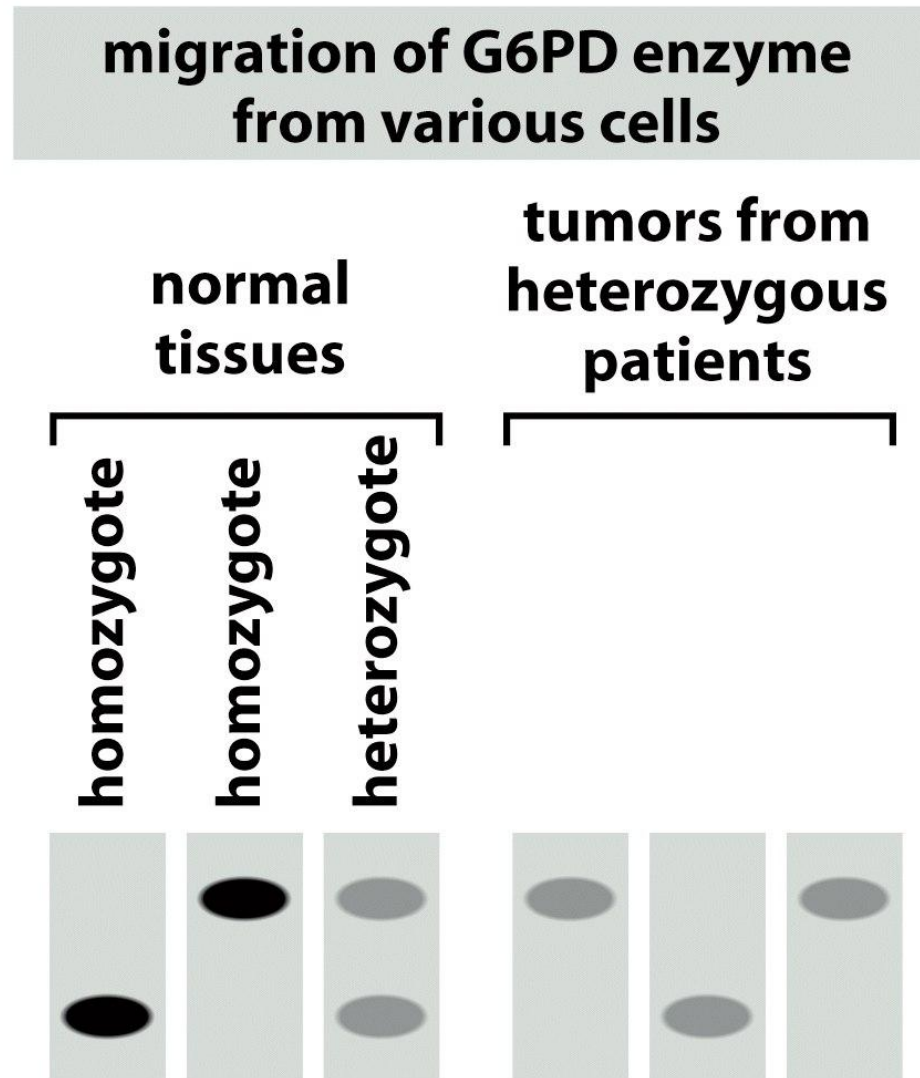
# Cancer Arises from Single Cells

- Cancers are usually clonal in origin.  
[X-inactivation studies in human cancer]

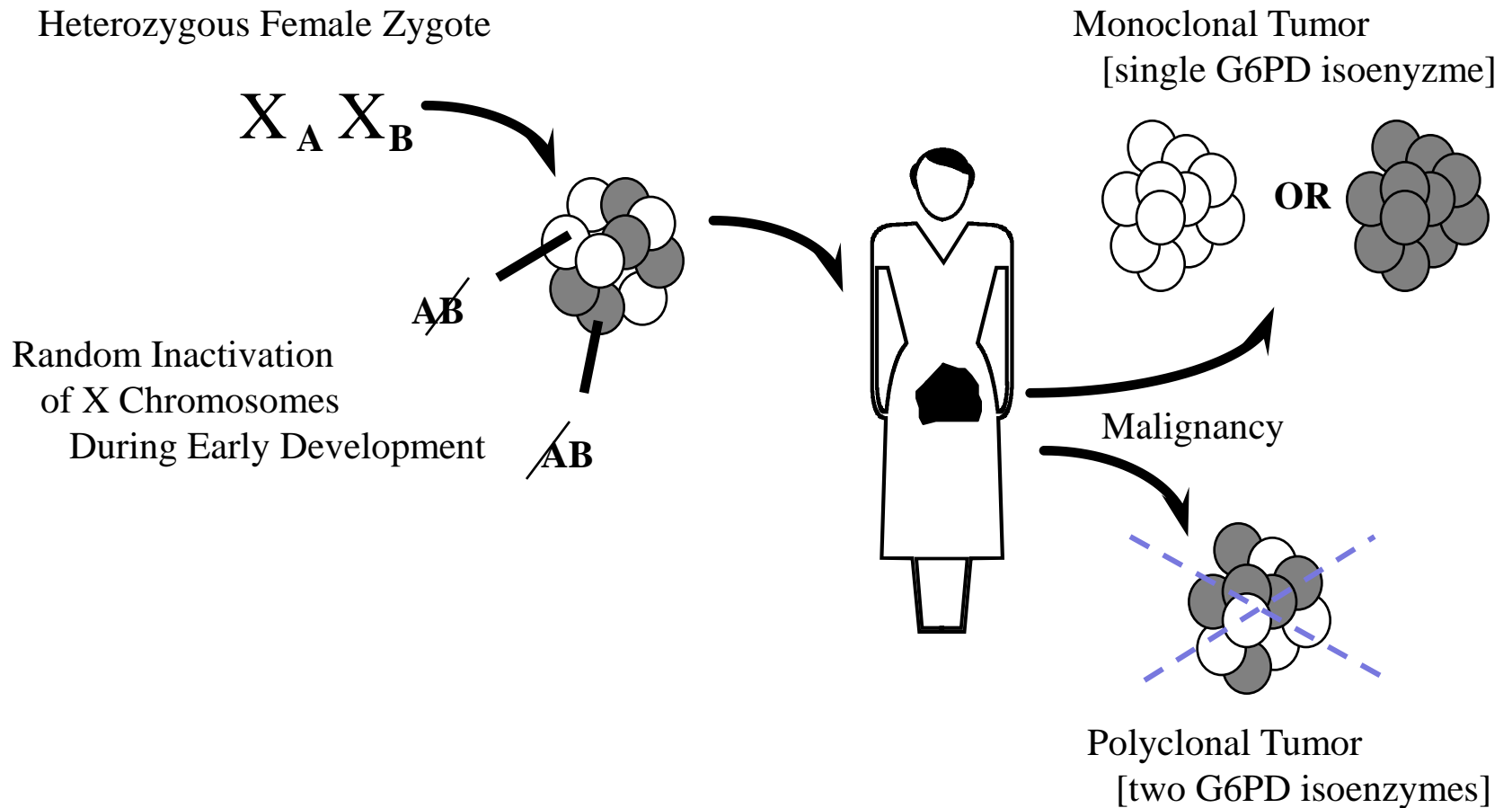
# Tumor Clonality by X-Inactivation



# Tumor Clonality by X-Inactivation



# Tumor Clonality by X-Inactivation

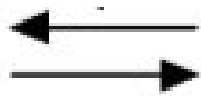
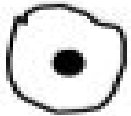


# Clonality of Lymphoid Proliferation

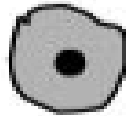
Cell Type	Normal	Malignant
B Lymphocyte	Ig Light Chain Heterogeneity	Ig Kappa or Lambda Only
Plasma Cells	Heterogeneous Ig Electrophoresis	Monoclonal Ig Spike
T Lymphocyte	Heterogeneous Variable Regions	Homogeneous Variable Regions

# Cancer Arises from Single Cells – **HOW??**

Normal  
Cell

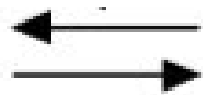


Initiated  
Cell

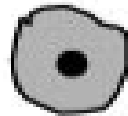


# Cancer Arises from Single Cells – **HOW??**

Normal  
Cell



Initiated  
Cell



1. Naturally occurring mutations because of faults during replication (mistakes will increase under conditions that cause replication stress).
2. Exogenous mutagens (radiation, diet, tobacco chemicals, etc.)

# Σφάλματα στην αντιγραφή οδηγούν σε μεταλλάξεις

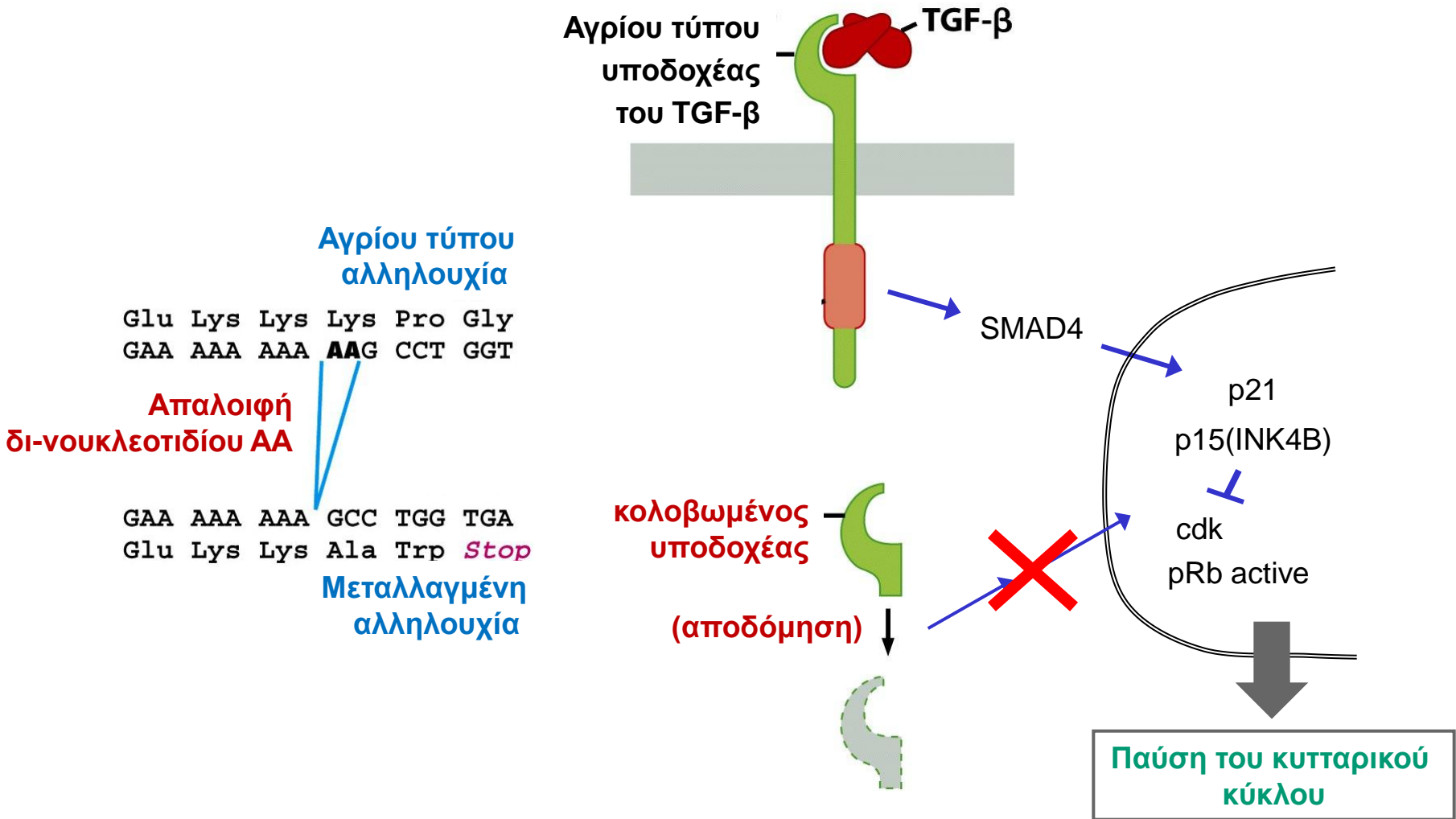


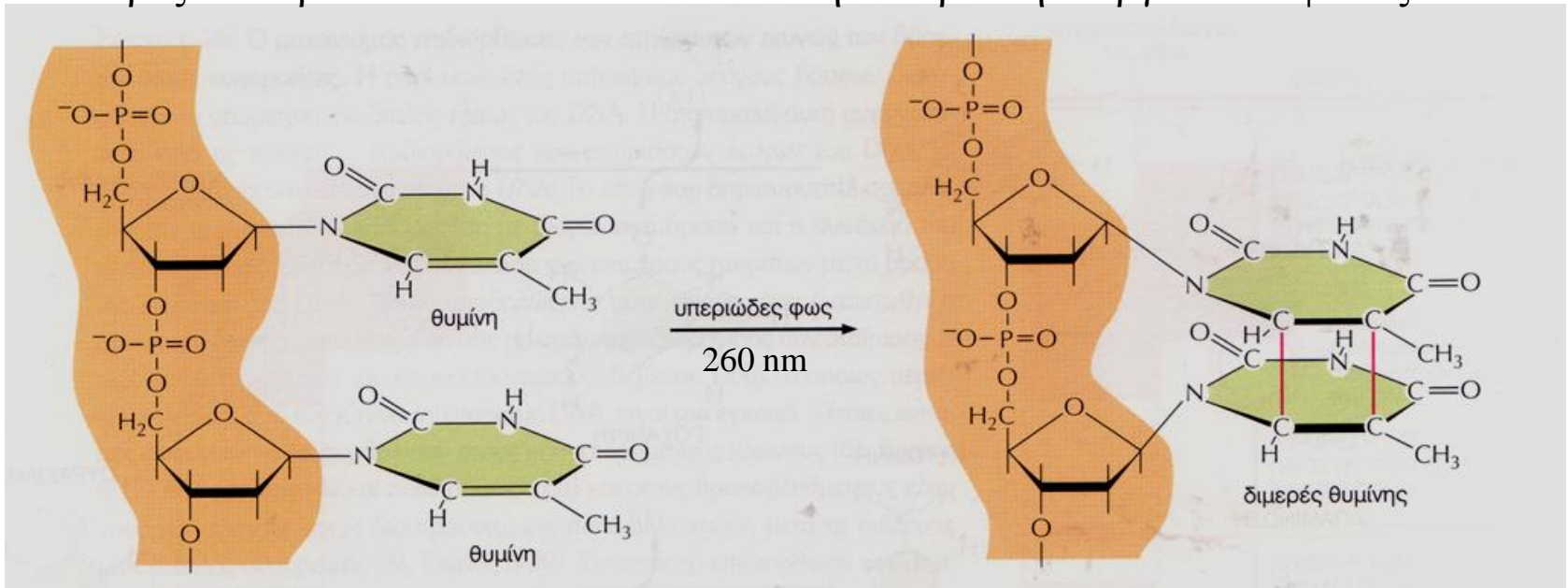
Figure 12.28 *The Biology of Cancer* (© Garland Science 2007)



# Μεταλαξιγόνα

## Το παράδειγμα του γονιδίου P53

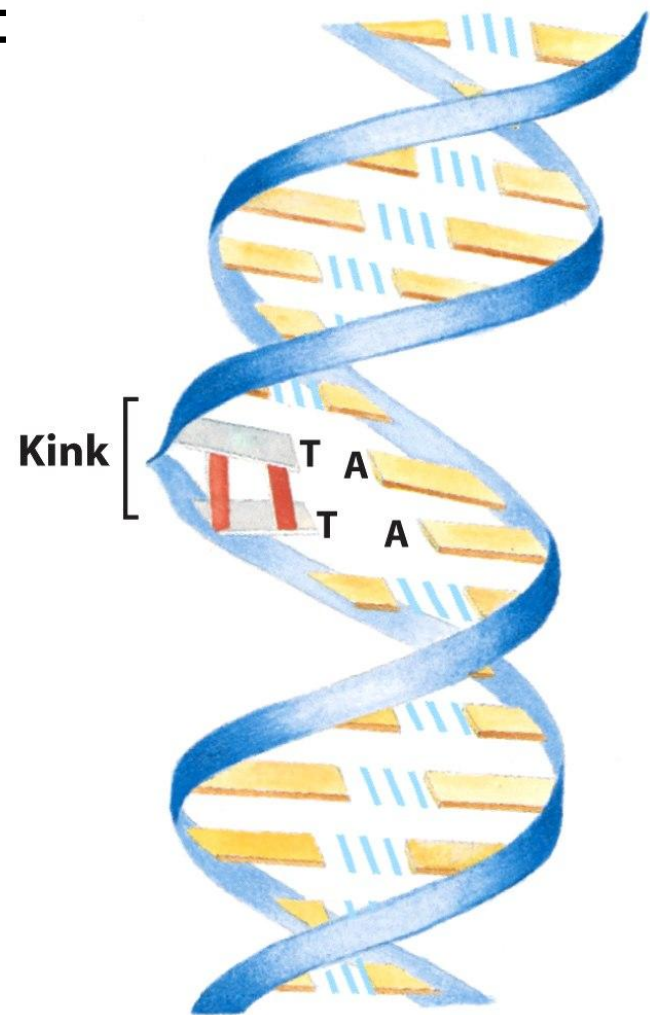
Βλάβες που προκαλούνται στο DNA απο την υπεριώδη ενέργεια του φωτός



# Μεταλλαξιγόνα

## Το παράδειγμα του γονιδίου του P53:

- 50-100 τέτοιες διμερή θυμίνης δημιουργούνται στο δέρμα κάθε δευτερόλεπτο έκθεσης στον ήλιο!
- Οι περισσότερες αναγνωρίζονται και διορθώνονται αμέσως.
- Αν δεν διορθωθούν, μπορεί να μεταπέσουν σε μόνιμη μεταλλαγή, συνήθως CC λόγω ταυτομέρειας (όπως στο P53)
- Το p53 είναι ογκοκατασταλτικό γονίδιο

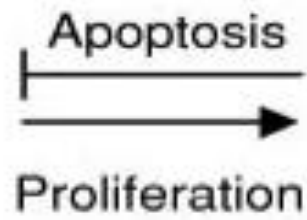


Normal  
Cell

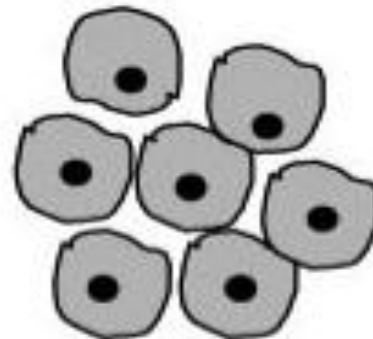


Έναρξη

Initiated  
Cell



Preneoplastic  
Focal Lesion

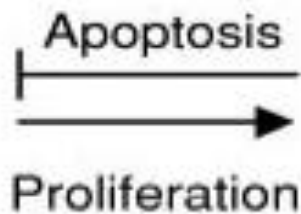


Normal Cell

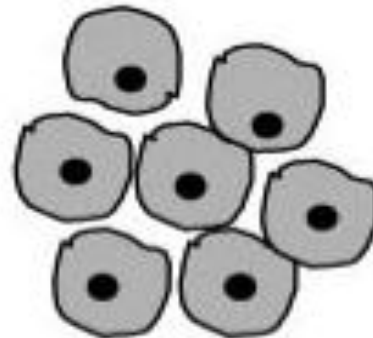


Έναρξη

Initiated Cell

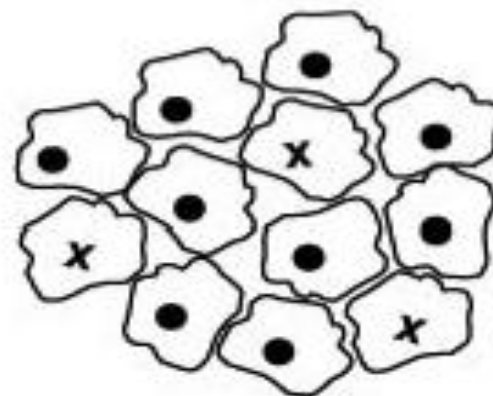


Preneoplastic Focal Lesion



προαγωγή

Immortalization  
Proliferation  
Angiogenesis



Normal Cell



Repair  
DNA Damage

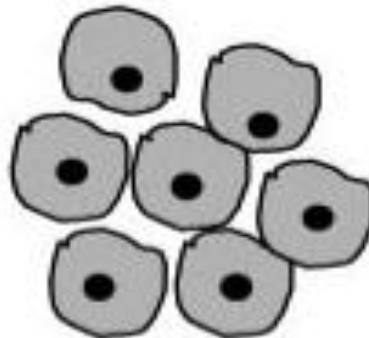
Έναρξη

Initiated Cell



Apoptosis  
Proliferation

Preneoplastic Focal Lesion



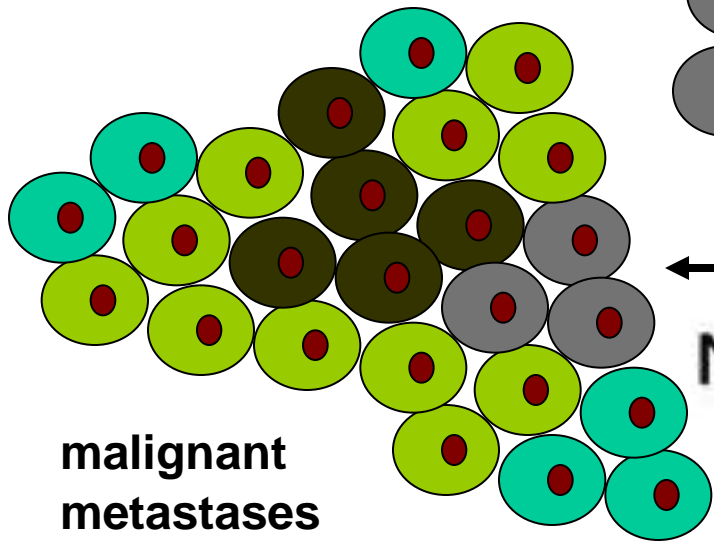
προαγωγή

Immortalization  
Proliferation  
Angiogenesis

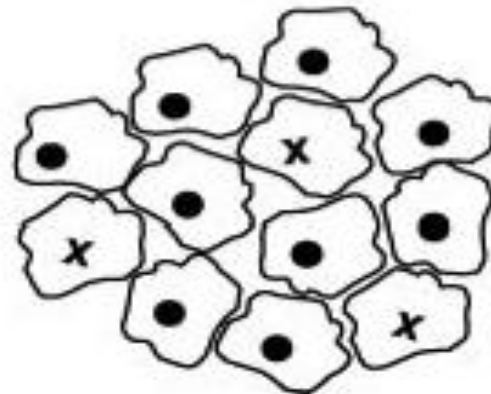
More mutations

Εξέλιξη

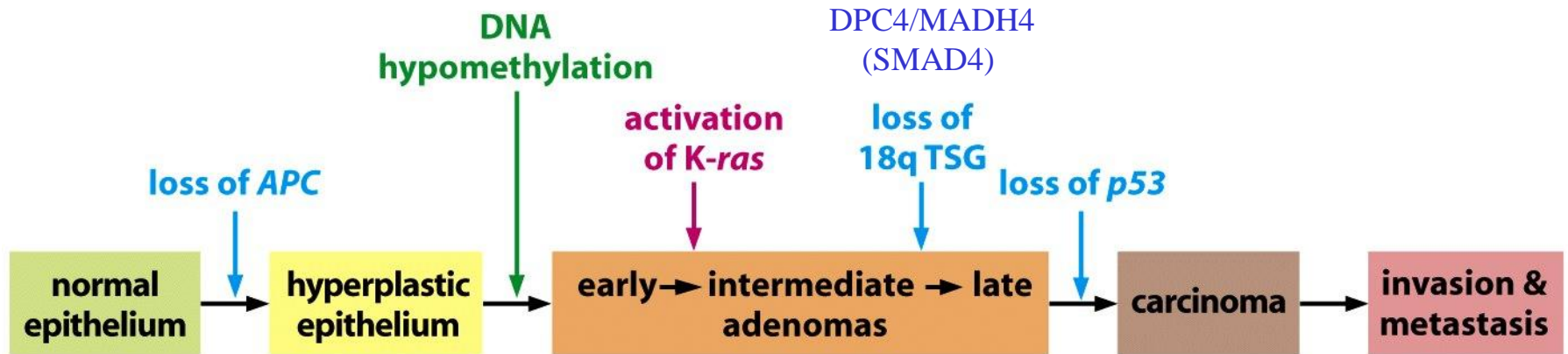
Neoplasia



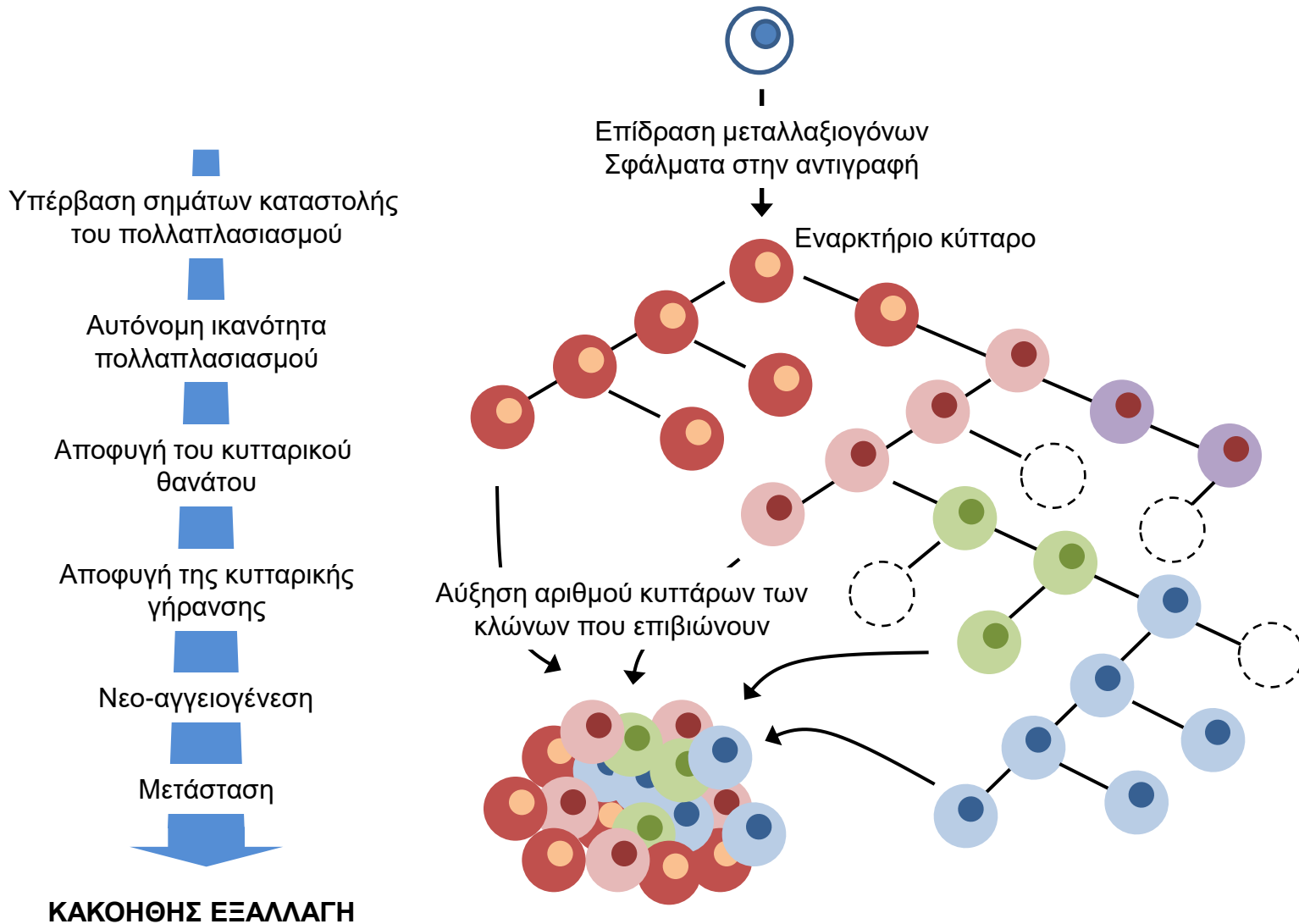
malignant metastases



# Colon tumor progression: Vogelstein, Fearon et al. (Science 1989)



# Ο καρκίνος είναι μια πολυσταδιακή, μικροεξελικτική διαδικασία



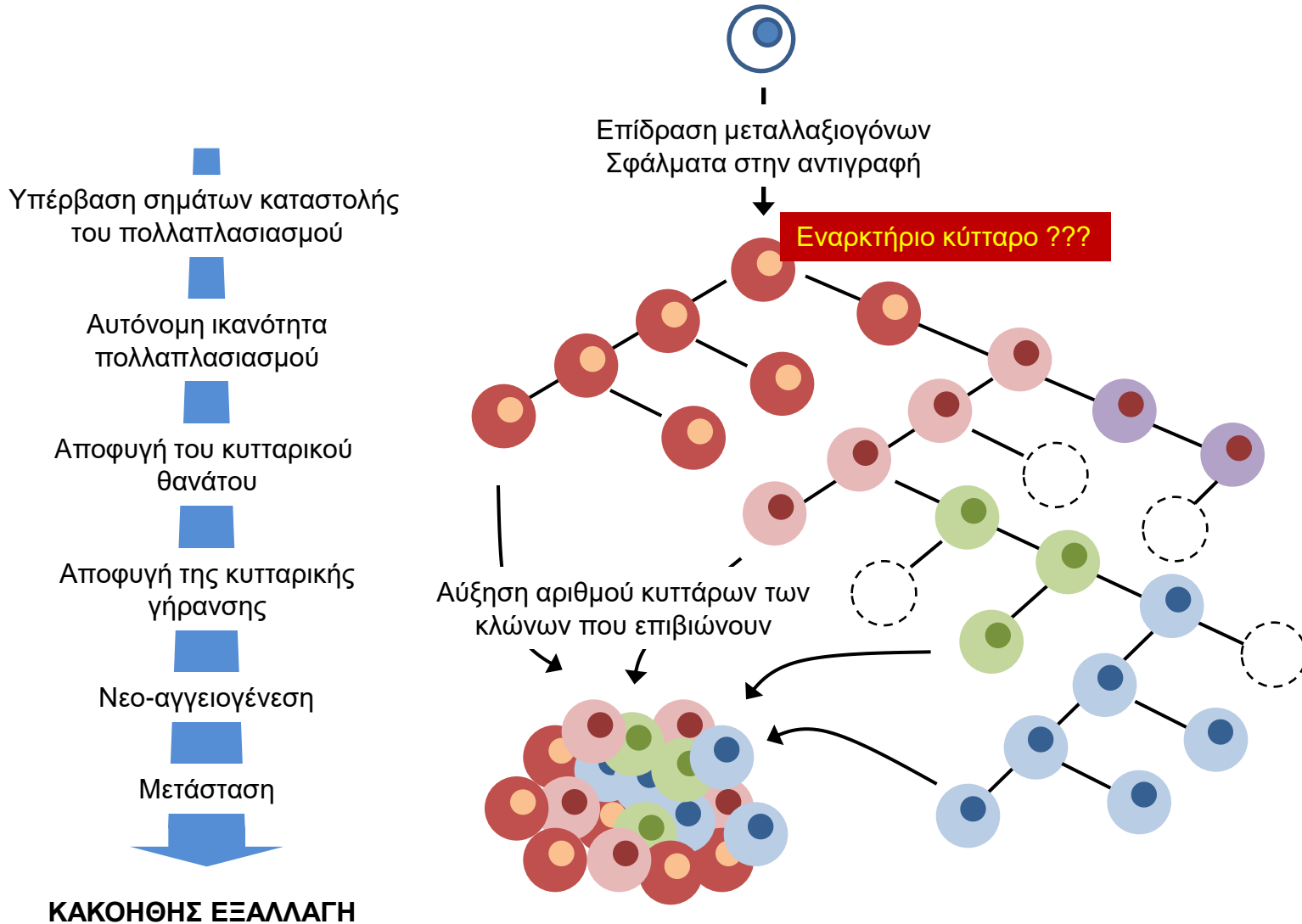
# Σύνοψη 2

---

1. Ο καρκίνος είναι μια μικρο-εξελικτική διαδικασία μετασχηματισμού ενός φυσιολογικού κυττάρου σε μια κοινότητα κυττάρων που αυξάνει ανεξέλεγκτα.
2. Πολυσταδιακή διαδικασία: έναρξη, προαγωγή, εξέλιξη.
3. Κάθε στάδιο προκαλείται από μεταλλάξεις που προσδίδουν στο κύτταρο πλεονεκτήματα επιβίωσης.
4. Οι μεταλλάξεις προκαλούνται από φυσικά λάθη του συστήματος αντιγραφής-επιδιόρθωσης (συνεπικουρούμενων μικρο-περιβαλλοντικών παραγόντων), ή από εξωγενείς περιβαλλοντικούς παράγοντες.
5. Μεταλλάξεις επιτρέπουν σε ορισμένα γονίδια να αποκτήσουν νέες ή αυξημένες λειτουργίες (ογκογονίδια) ενώ μπορεί να καταστείλουν τις φυσιολογικές λειτουργίες άλλων (ογκο-κατασταλτικά γονίδια).
6. Στα τελικά στάδια της ογκογένεσης, τα κύτταρα χάνουν παντελώς τους ρυθμιστικούς μηχανισμούς ελέγχου της αντιγραφής και επιδιόρθωσης και αποκτούν εξαιρετικά ασταθή γονιδιώματα (γενετική ετερογένεια).

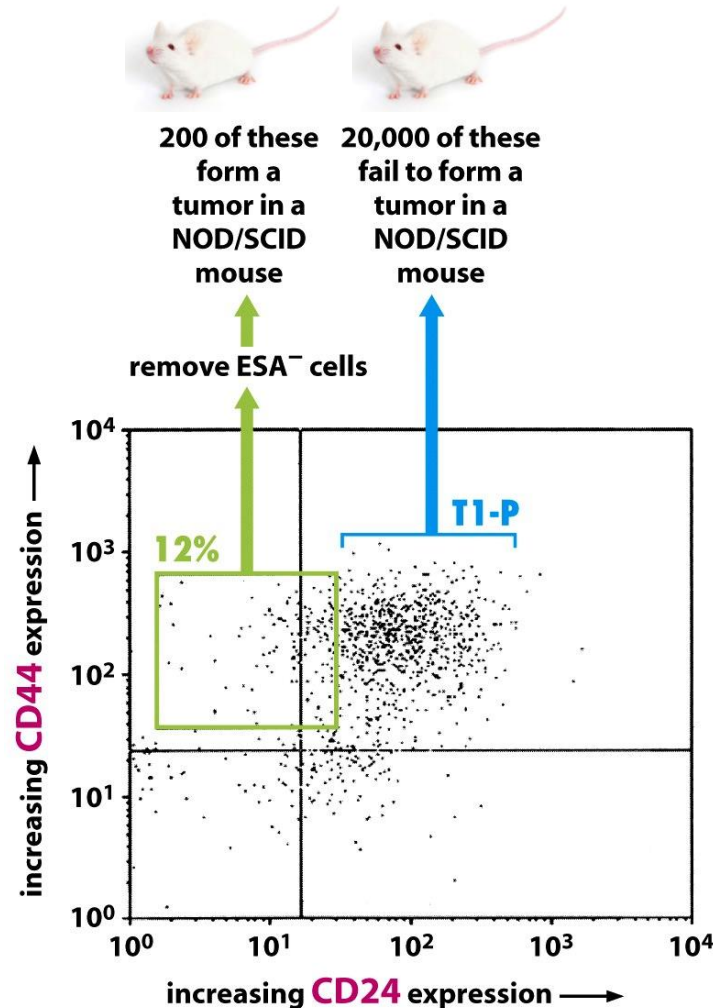


# Ο καρκίνος είναι μια πολυσταδιακή, μικροεξελικτική διαδικασία



# Σημαντική παρατήρηση: Δεν έχουν όλα τα καρκινικά κύτταρα την ίδια συμπεριφορά

Ετερογένεια σε καρκινικά κύτταρα μαστού αναφορικά με την έκφραση των CD44 & CD24 (CD44<sup>hi</sup>/CD24<sup>low</sup>)



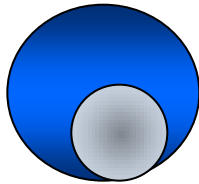
# Αρχέγονα στελεχιαία κύτταρα στην AML

Human acute myeloid leukemia is organized as a hierarchy that originates from a primitive hematopoietic cell

DOMINIQUE BONNET & JOHN E. DICK

*Department of Genetics, Research Institute, Hospital for Sick Children and Department of Molecular and Medical Genetics, University of Toronto, 555 University Avenue, Toronto, Ontario M5G 1X8, Canada  
Correspondence should be addressed to J.E.D.  
Department of Genetics, Research Institute, Hospital for Sick Children, 555 University Avenue, Toronto, Ontario, Canada M5G 1X8*

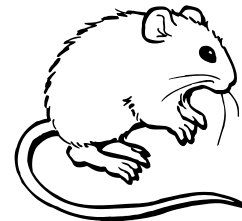
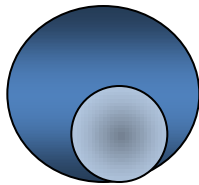
Immature CD34+/38-



LEUKAEMIA

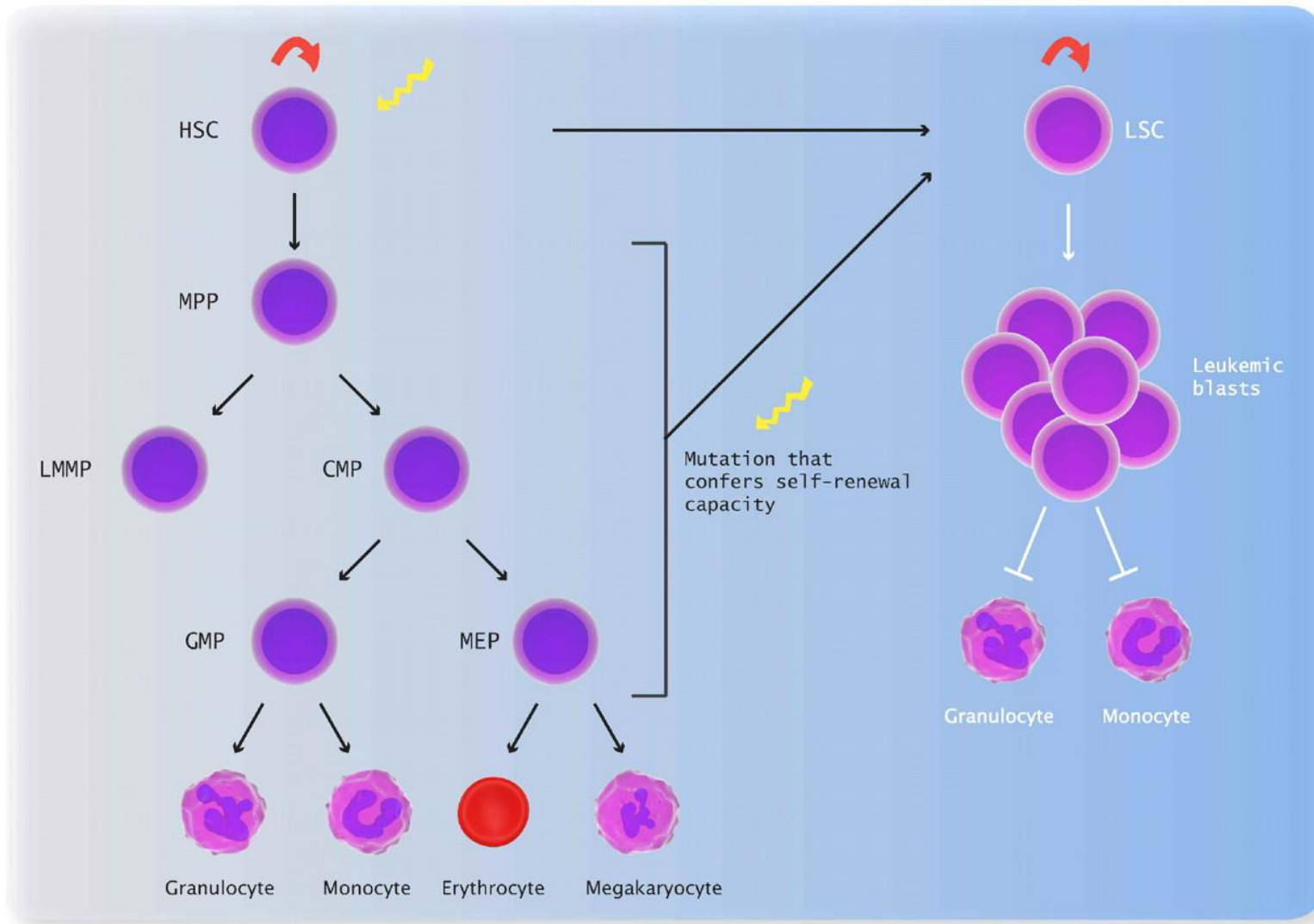
Leukaemia  
cells  
from  
patients

More mature CD34+/38+



NO LEUKAEMIA

# Αρχέγονα στελεχιαία κύτταρα στην AML

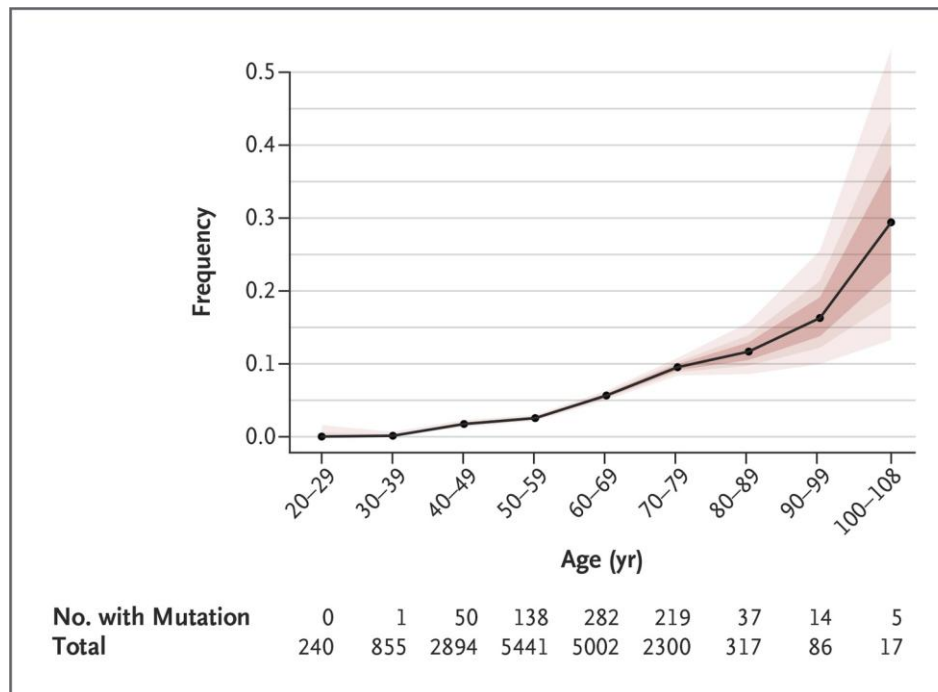


# Ο αριθμός των μεταλλαγών σε κύτταρα του αίματος αυξάνει με την ηλικία

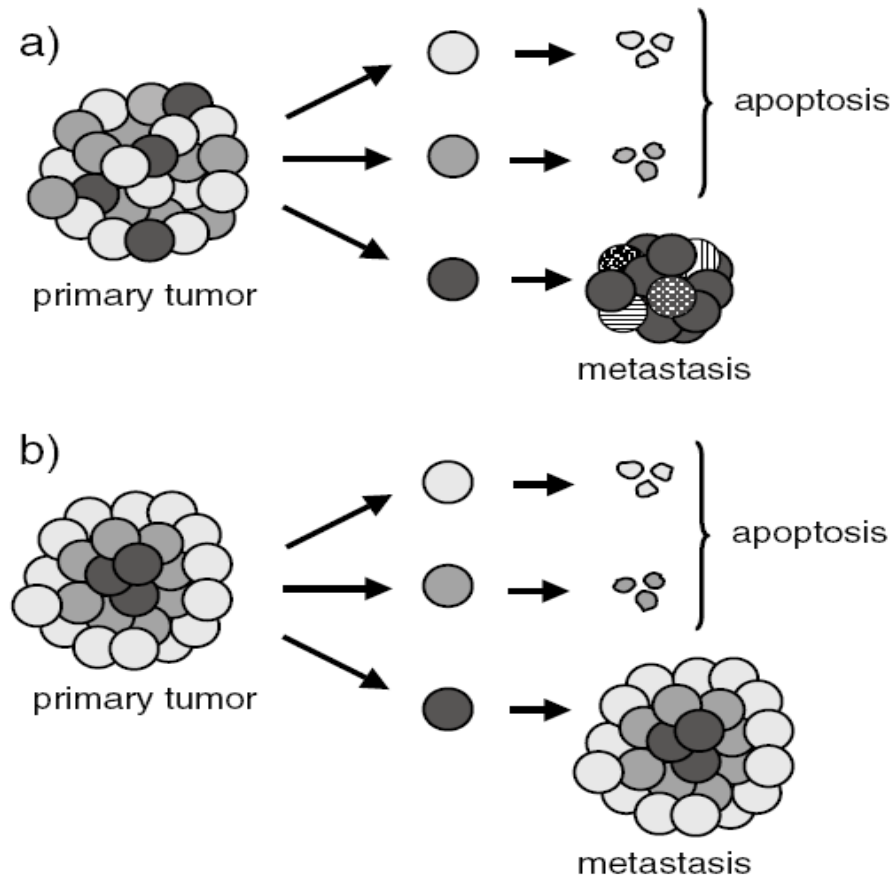
The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

## Age-Related Clonal Hematopoiesis Associated with Adverse Outcomes



# Αρχέγονα καρκινικά κύτταρα και μετάσταση



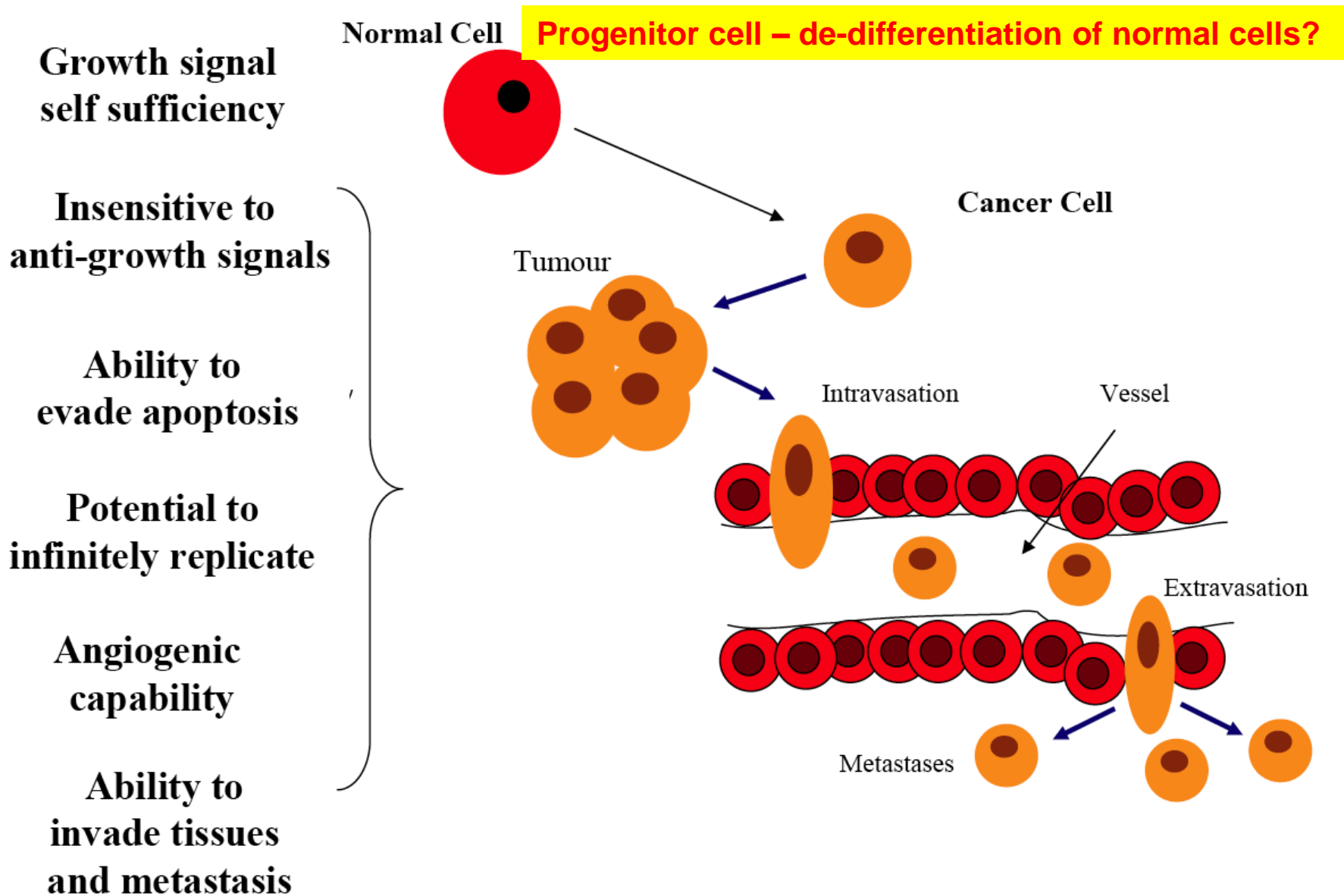
**Figure 2**

Impact of the cancer stem cell (CSC) model on the origin and biology of metastases. (a) According to standard cancer models, tumors are composed of heterogeneous mixtures of independent subclones, originated by divergent genetic mutations; different subclones are endowed with different functional properties, and only selected clones (*dark grey cells*) can migrate and form metastases. The metastasis is predicted to be a homogeneous monoclonal expansion of an individual subclone, which in turn can accumulate further mutations (*striped and variously patterned cells*) and diverge even further from the primary tumor. Overall, the model predicts that primary tumors and corresponding metastases are substantially different. (b) The CSC model assumes that intratumor heterogeneity is mainly caused by cell differentiation, and that only CSCs (*dark grey cells*) can migrate and form overt metastases, while differentiated cells (*light grey cells*) undergo apoptosis.

# Η υπόθεση των αρχέγονων καρκινικών κυττάρων (CSC) στον καρκίνο

- Οι κακοήθειες χαρακτηρίζονται από ετερογένεια σε μοριακό και λειτουργικό επίπεδο.
- Αποτελούνται από κύτταρα που προκαλούν κακοήθεια και άλλα που αδυνατούν.
- Το ποσοστό των CSC διαφέρει σε διαφορετικούς τύπους κακοήθειας (συχνά είναι πολύ χαμηλό).
- Τα CSC είναι ανθεκτικότερα στη ραδιοθεραπεία και χημειοθεραπεία. Ρόλος στην υποτροπή της νόσου?

# Cancer Evolution





# Βιβλιογραφία

- R. Weinberg: The Biology of Cancer. *Garland Science, 2007.*
- Hanahan & Weinberg: Hallmarks of Cancer: The Next Generation. *Cell, 144: 646 – 674, 2011.*