

ONCOGENEZA

ONCOGENEZA

R. A. Willis Cancerul = masă anormală de țesut

+creștere în exces, neconcordantă

+persistă după încetarea stimulului

*lipsa de diferențiere, monoclonalitatea,

*ireversibilitatea, evoluția spontană, rapid progresivă.

Definiția actuală = boală genetică a celulelor somatice (acumulare de celule prin expansiune clonală).

*boală a diferențierii celulare :

- celulele imature funcțional,
- scapă controlului reglării funcției și structurii.

De-a lungul timpului, cercetările efectuate au încercat să explice apariției cancerului prin diferite teorii:

- a. Teoria mutației genetice
- b. Teoria diferențierii aberante
- c. Teoria virotică
- d. Teoria selecției

Fiecare teorie este incompletă sau nu cuprinde în totalitate întreaga gamă de modificări care au loc în toate cancerule.

Astăzi este unanim acceptat că 85-95% din cancerule sunt datorate unor factori de origine exogenă și **nu se poate afirma că un singur agent poate declanșa multitudinea de transformări** care au loc.

Concluzia este că un *cancer* este **multifactorial în cauzalitate**. De asemenea, transformările care au loc sunt multiple și complexe, ceea ce a dus la enunțarea ***TEORIEI EVENIMENTELOR MULTIPLE asupra celulei normale.***

TEORIA MULTISTADIALA A CANCERULUI



- POSSIBILITATILE ACTUALE DE DIAGNOSTIC SE LIMITEAZA LA O FORMATIUNE TUMORALA CU PESTE **1 MILIARD CELULE MALIGNNE**, RESPECTIV O NEOPLAZIE DEJA INVADANTA LOCAL SI FOARTE PROBABIL DISEMINATA LA DISTANTA
- DIAGNOSTICUL PRECOCE EFICIENT TREBUIE REALIZAT SUB LIMITA DE **1 MILION CELULE MALIGNNE**, CU ALTE CUVINTE, STADIUL CEL MAI AVANSAT DE DIAGNOSTIC SA FIE CARCINOMUL IN SITU

INITIEREA

= mutație somatică = alterare genetică prin:

- acțiune directă a :
 - * virusuri
 - * radiații
 - * factori chimici
- factori mutageni
(carcinogeni)
- operarea defectuoasă a polimerazei ADN în timpul sintezei = transcriere eronată a ADN
 - erori în activitatea polimerazelor reparatorii ale ADN = anomalii ale ADN în cursul sintezei postreplicative, care sunt :
 - * reparate (diviziune înaintea reparării=risc mutație)

! Este nevoie de cel puțin O DIVIZIUNE celulară pentru “fixarea leziunilor” = transmitere către generații ulterioare

- * fără efect
- * induc moartea celulară

PROCES IREVERSIBIL, ADITIV, LIMITAT ÎN TIMP, INDUCE O MODIFICARE PERMANENTĂ ȘI TRANSMISIBILĂ

PROMOȚIA

Alterarea cronică a informației genetice din celula **INIȚIATĂ** = una sau mai multe **CELULE NEOPLAZICE** = celule capabile de creștere anormală, autonomă. (proliferarea celulei inițiate).

Proces de LUNGĂ DURATĂ

Cauza = acțiunea repetată a unui **AGENT PROMOTOR**

Fenomen **REVERSIBIL** (parțial) ce poate fi stopat prin înlăturarea :

1. *factorilor de risc exogeni*

(alimentari, fumat, radiații)

2. *factorilor de risc endogeni*

(hormonali)

agenți PROMOTORI

(NON-mutagenici)

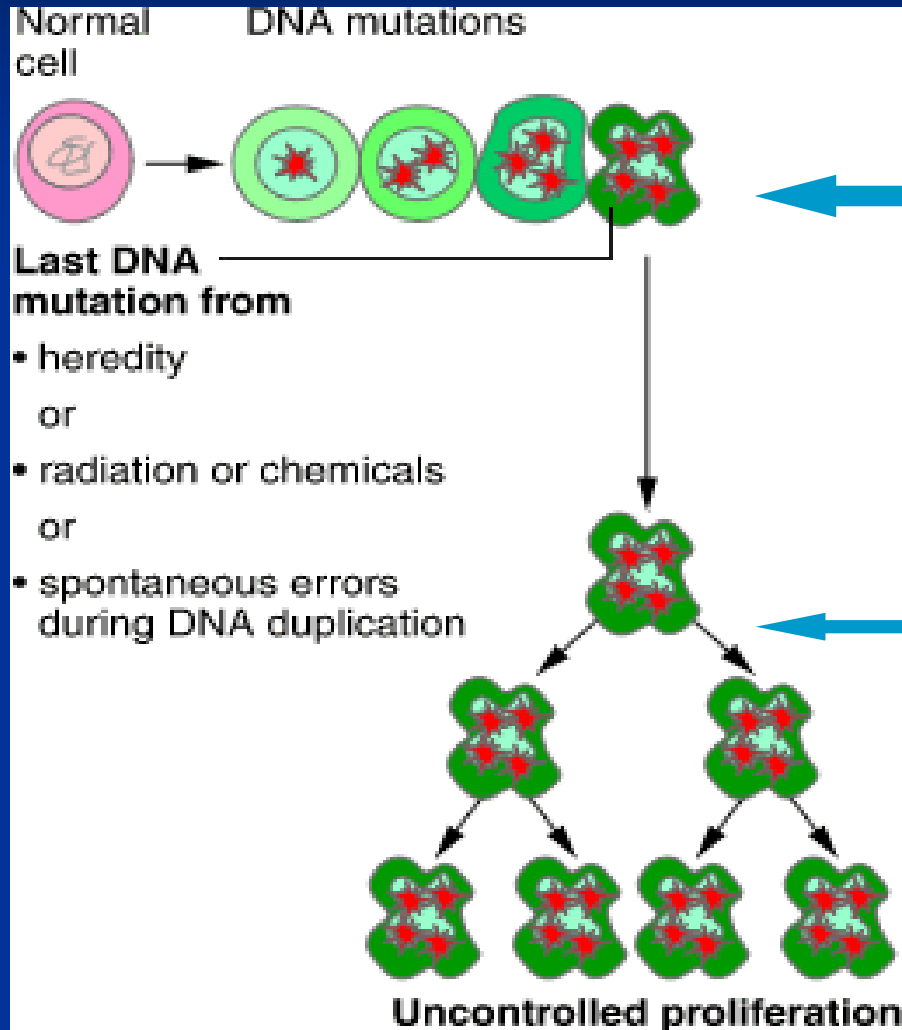
Efecte : - caractere fenotipice noi (de malignitate)

- diviziune autonomă a celulelor

CELULA

MALIGNĂ

INIȚIEREA ȘI PROMOȚIA



INIȚIERE

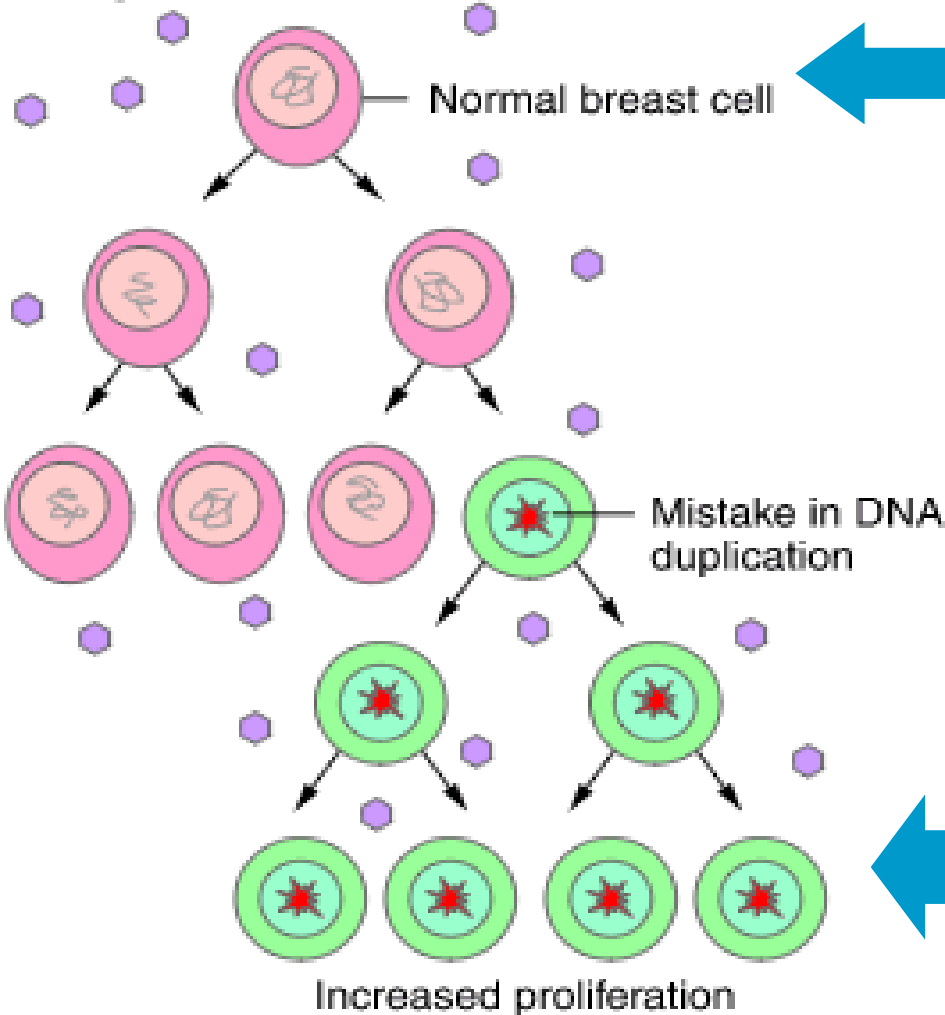
= celulă INIȚIATĂ (prezența mutației genetice)

PROMOȚIE

= proliferare autonomă a celulelor MALIGNNE

INIȚIEREA ȘI PROMOȚIA ÎN CANCERUL GLANDEI MAMARE MODELUL HORMONAL

Estrogen stimulation



Celulă epitelială glandulară
NORMALĂ

Celulă epitelială glandulară
INIȚIATĂ

Celulă epitelială glandulară
MALIGNĂ

PROGRESIA

Proces DE LUNGĂ DURATĂ caracterizat prin :

- creșterea NUMĂRULUI DE CELULE MALIGNNE

(formarea unei tumori ce va deveni evidentă clinic – TARDIV)

- acumularea a numeroase MUTAȚII GENETICE = fenotip AGRESIV (INVAZIV ȘI METASTAZANT)

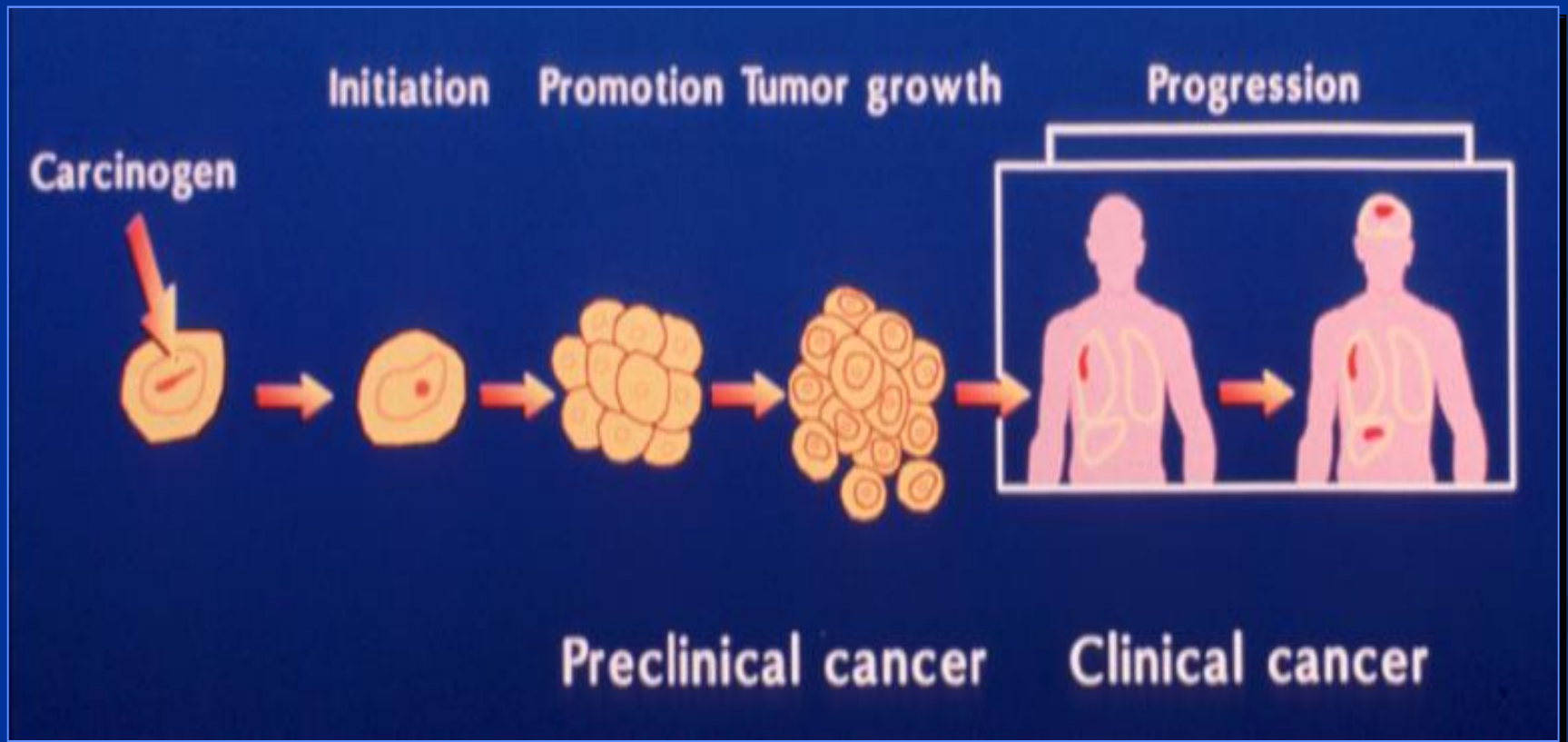
Etape evolutive :

1. creștere DEASUPRA MEMBRANEI BAZALE

2. INVAZIA, DISTRUGEREA ȘI DEPAȘIREA MEMBRANEI BAZALE

3. INVAZIA LOCALĂ ȘI METASTAZAREA

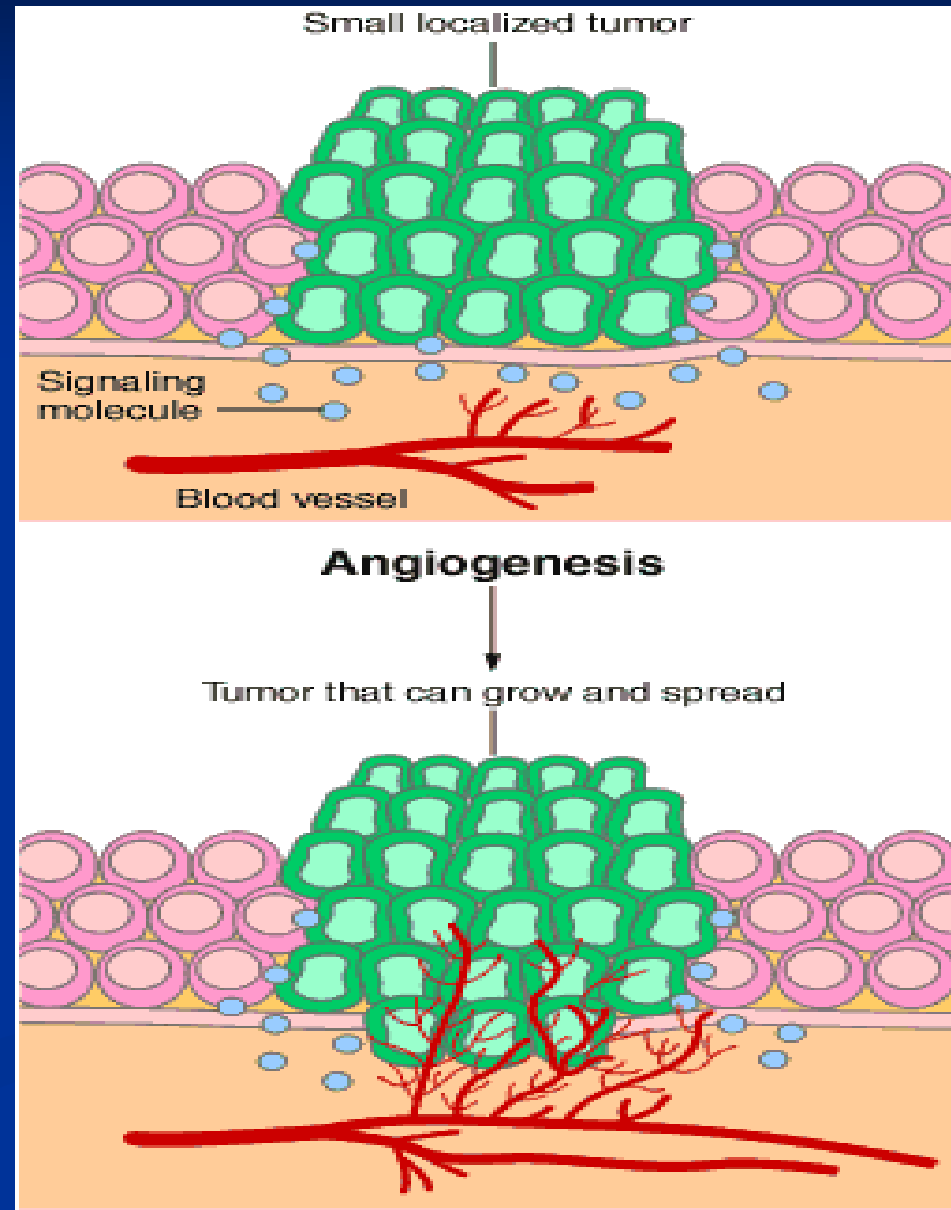
CARCINOGENEZA MULTISTADIALĂ



INVAZIA LOCALĂ

ETAPE :

1. Scăderea adezivității dintre celulele maligne
2. Atașarea celulelor maligne la membrana bazală și degradarea acesteia
3. Locomoția celulelor maligne prin membrana bazală și corionul invadat
4. Angiogeneza
5. Dezvoltarea locală a tumorii



INVAZIA LOCALĂ

ROLUL MEMBRANEI BAZALE

Depășirea membranei bazale de către celulele maligne = element esențial în istoria naturală a oricărei neoplazii.

Carcinom in situ —> caractere histologice de **MALIGNITATE**
—> membrană bazală **INTEGRĂ**
—> leziune **LIMITATĂ** la epiteliul de suprafață
—> structură **AVASCULARĂ**

Strucutra membranei bazale și a matricei extracelulare :

- **colagen tip 1 și 3** în țesuturi interstițiale, conjunctive
 - tip 4** în lamina densa a membranei bazale
 - tip 5** în anumite membrane bazale și țesut conjunctiv
 - tip 2** în vase sanguine
- **proteoglicani**
 - > **glicozaminoglicani**
 - > **proteine de adeziune**
 - > **fibronectină**
 - > **laminină**
 - > **caderine**

INVAZIA LOCALĂ

1. Scăderea adezivității între celulele maligne

- presiune intratumorală crescută (proliferare necontrolată)
- joncțiuni celulare deficiente
- creșterea motilității celulelor maligne

2. Atașarea celulelor maligne la membrana bazală și degradarea acesteia

- proces dependent de prezența moleculelor de adeziune celulară prezente pe suprafața celulelor membranei bazale : laminina, integrine, caderine (celulele maligne prezintă AMPLIFICAREA receptorilor pentru aceste molecule)
- celulele maligne secretă ENZIME ce distrug membrana bazală și matricea extracelulară :
 - * activatorii de plasminogen (urokinaza, activatorul tisular)
 - * metaloproteinazele (MMP)
 - * cisteinproteaze (catepsinele B, D și L)

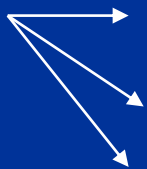
INVAZIA LOCALĂ

3. Locomoția celulelor maligne prin membrana bazală și corionul invadat

- prin zona degradată a membranei bazale
- absența actinei și vinculinei din citoscheletul celulelor maligne = capacitate deformabilitate și propulsie

4. Angiogeneza

- proces necesar creșterii tumorale
- factori implicați : VEGF, FGF, EGF, PDGF, IGF
- etape

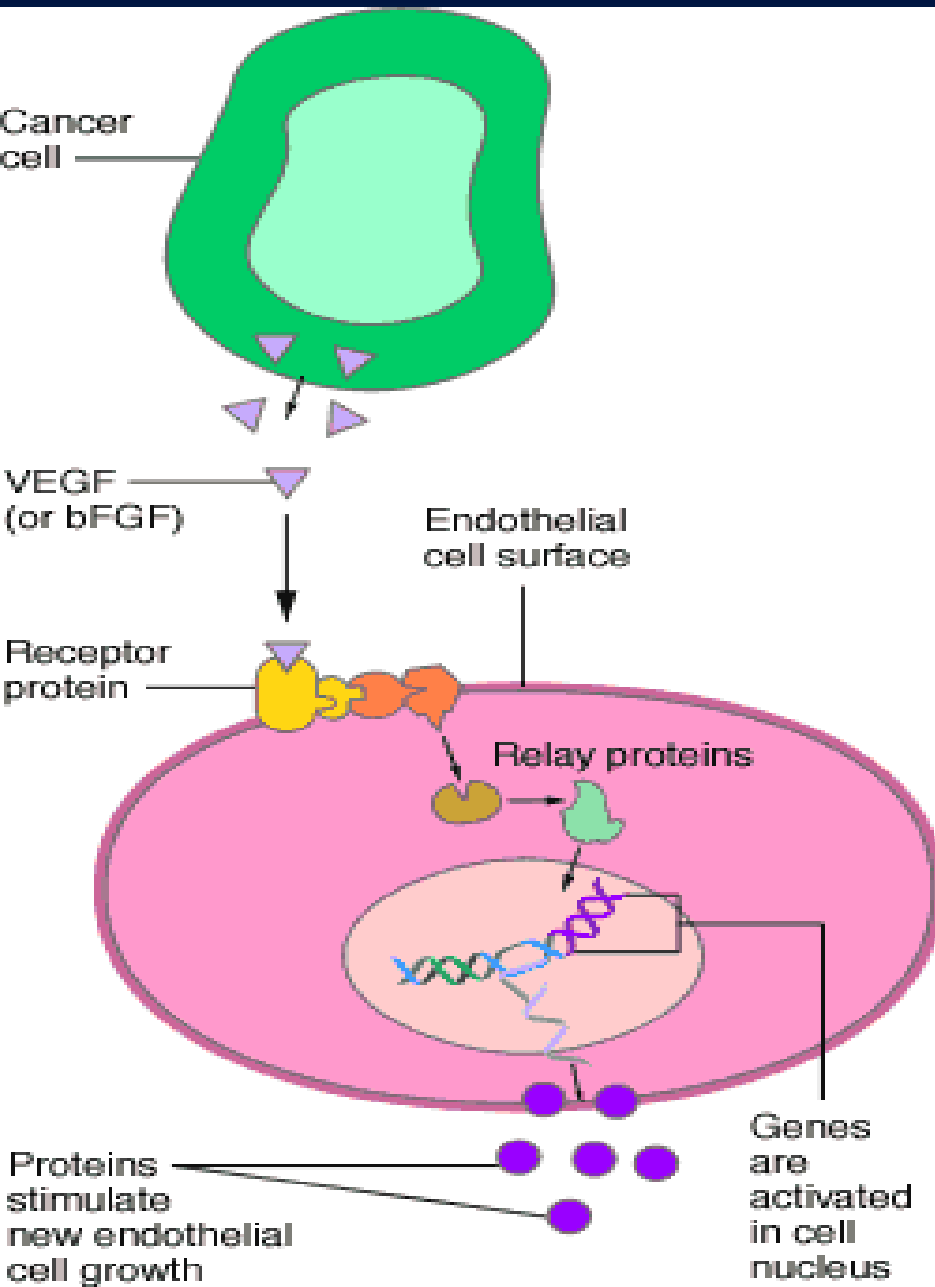


distrugerea laminei bazale endoteliale

proliferarea celulelor endoteliale

migrarea celulelor endoteliale în lungul laminei densa a MB

MECANISMUL ANGIOGENEZAEI -1



Celula malignă secretă factori proangiogenici (VEGF)



VEGF se leagă la receptorii specifici de pe suprafața celulelor endoteliale

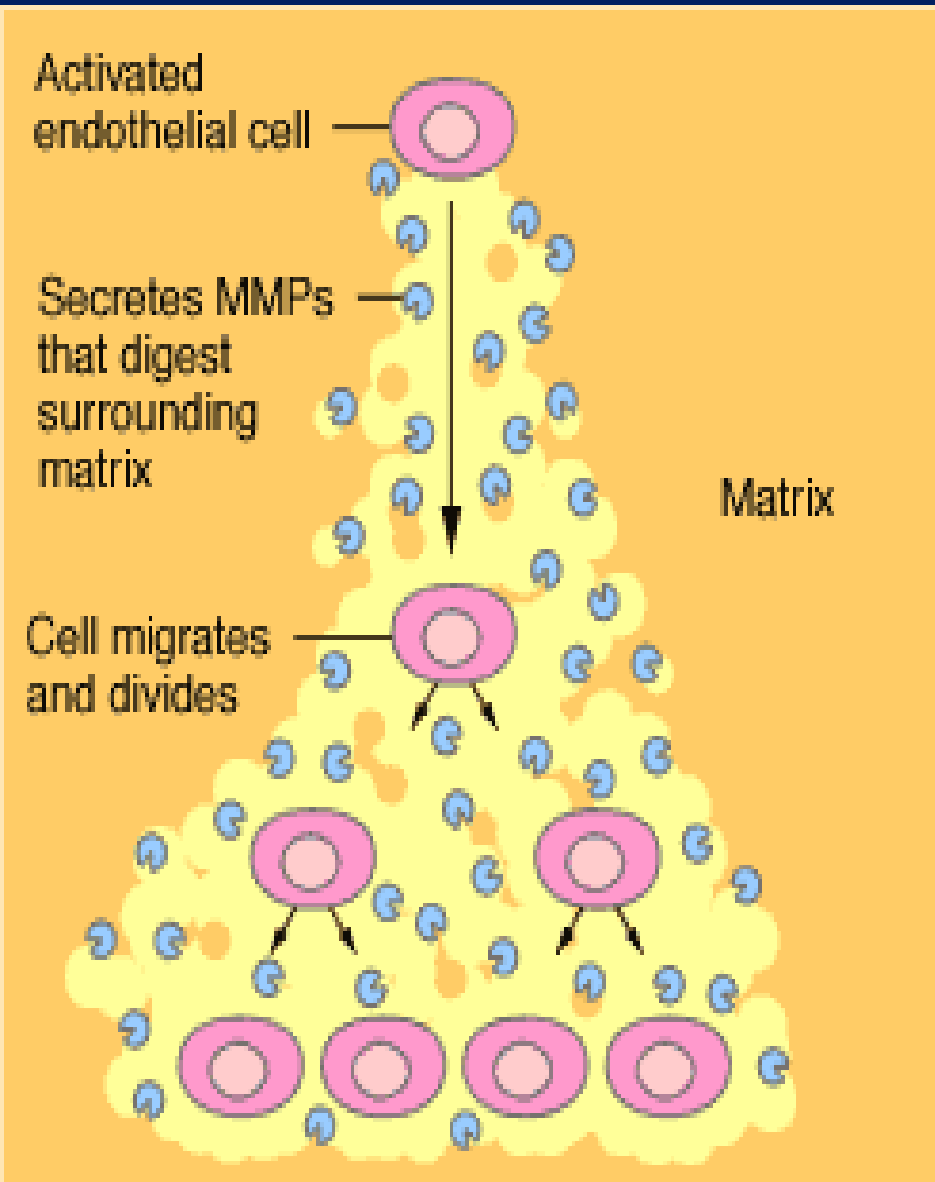


Activarea mecanismelor de sinteză proteică intracelulare



Secreția de proteine ce stimulează creșterea noilor endotelii

MECANISMUL ANGIOGENEZAEI -2



Celulă endotelială activată



Secretă MMPs



Distrucția matricei interstițiale

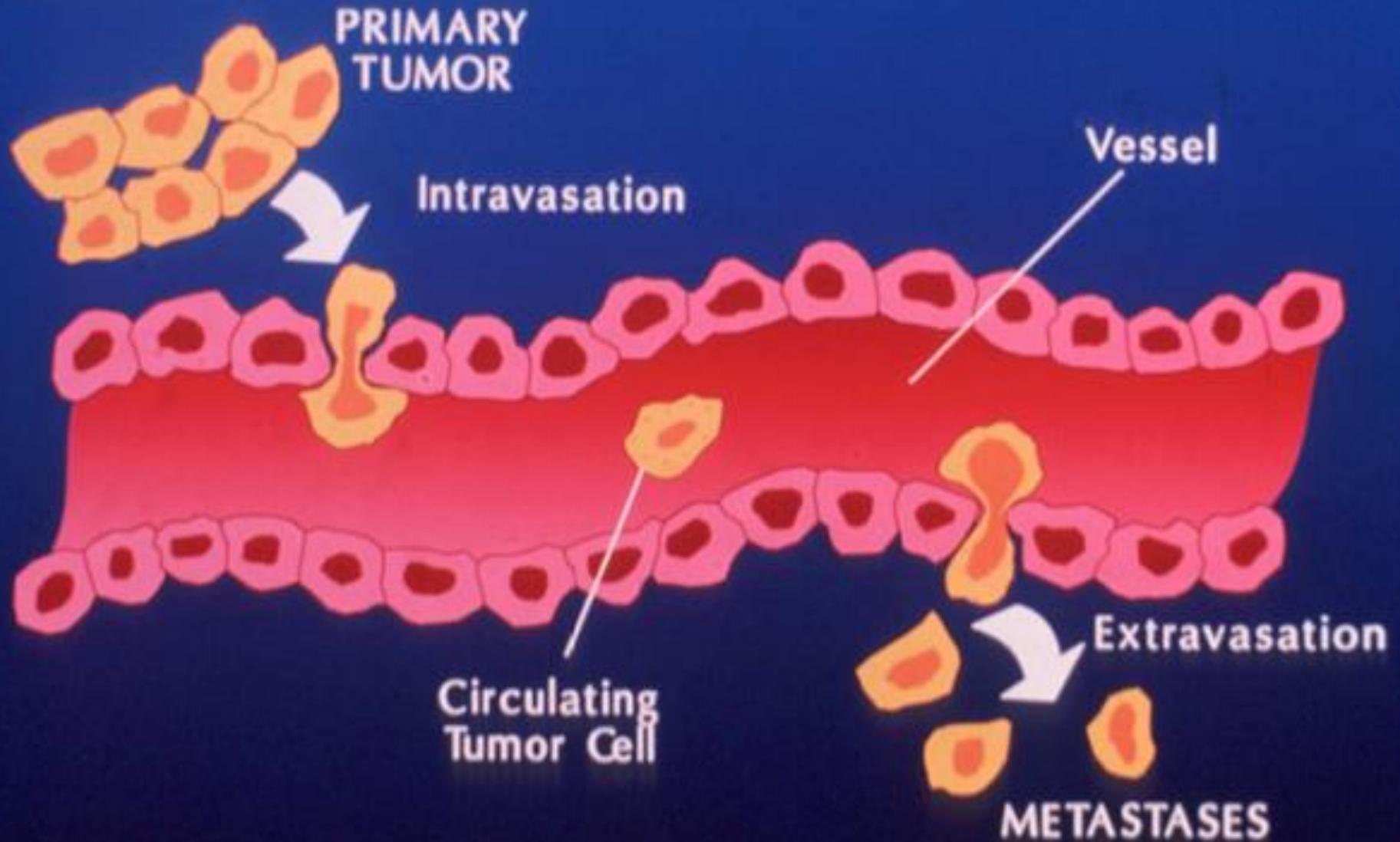


Celulele endoteliale migrează și se divid



Apar noi capilare (capilarele de neovascularizație tumorală)

METASTAZAREA-1



METASTAZAREA-2

- = diseminarea celulelor maligne din tumora malignă primară în alte compartimente ale organismului.
- Fenotipul metastazant se obține în urma proceselor de inițiere, promoție, progresie, prin acumulări succesive de mutații genetice.
 - Străbaterea membranei bazale de către celulele maligne = posibilitate apariție metastaze.
 - Orice metastază are capacitatea de a forma o altă metastază.
 - Tumora secundară reproduce histologic tumora primară.
 - Proces puțin eficient (0,1% din celulele pătrunse în circulația sistemică sunt capabile să producă o metastază)
 - Principalele oncogene responsabile de fenotipul metastazant : H-ras, mdm-2, HER-2/neu, K-ras, hst.
 - Prezența bolii metastazate = tratament paliativ

METASTAZAREA-3

A) TEORI ASUPRA PREDILECȚIEI DE LOCALIZARE A METASTAZELOR

- Ipoteza hemodinamică (James Ewing)
- Ipoteza specificității de organ “seed and soil” (Paget)

B) ETAPELE (CASCADA) METASTAZĂRII

1. **Pătrunderea celulelor maligne în vasele limfatice și sanguine** – celulele invadante în matricea interstițială pătrund în venulele/limfaticel gazdei precum și în vasele de neoformație (angiogeneză)
2. **Citemia celulelor maligne** – numai 0,1% reușesc să supraviețuiască în vasele sanguine și limfatice. Circulă sub formă de emboli tumorali.
3. **“Arestarea ” într-un pat capilar și atașarea la membrana endotelială** – prin intermediul receptorilor pentru moleculelor de adeziune endotelială
4. **Degradarea membranei bazale endoteliale** – prin intermediul enzimelor secretate (MMPs, cathepsine, activatori plasminogen)
5. **Creșterea și dezvoltarea formațiunilor tumorale maligne metastatice**