Subject Date No.

بسم الله الرحمن الرحيم

* في البداية في فيزيولوجيات كن الـ Cancer biology تحكينا عن الخلايا السرطانية لازم نفهم قبل ما ندرس الـ chapter مع.

(اول فيزيو) بحكينا عن Abnormal signal transduction وهي اشارات على وجود خلل في الخلايا الطبيعية وامكانية تواجد خلايا سرطانية وهي اشياء وشتركة بالخلايا السرطانية:

تحدث نتيجة عدة اسباب منها

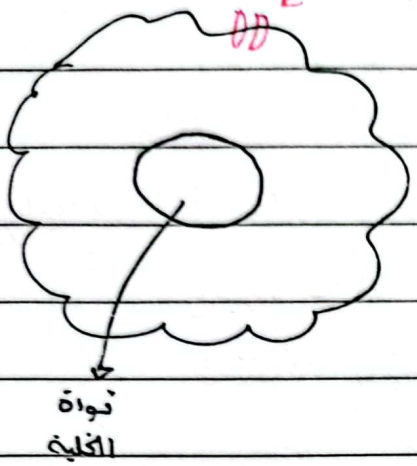
1) uncontrolled cell proliferation
2) loss of apoptosis
3) Tissue invasion and metastasis
4) Angiogenesis

* الخلايا الطبيعية بينها Signal غالبًا ما تنتقل بوساطة Ligand وشان تحفز الخلية لتنمو وتعمل تنظيم لمتى تنمو ومتى توقف نمو

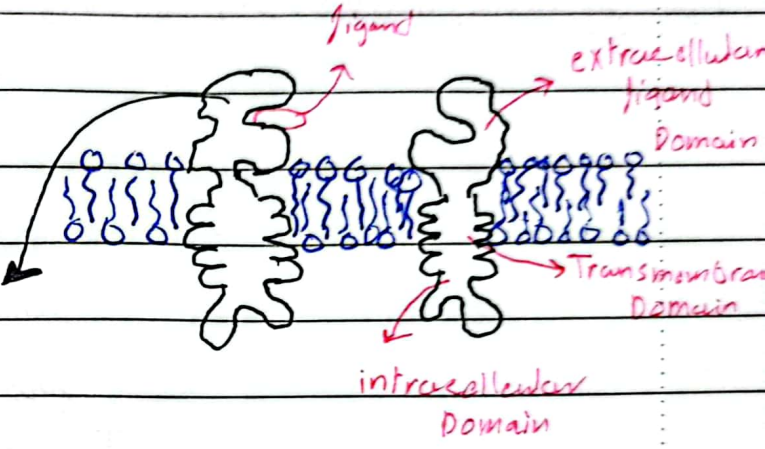
طبعًا هاي الـ Signal او الـ Ligand ممكن تكون على شكل "Growth factor" او "inhibitor factor" او حتى على اشكال اخرى مثل cell adhesive molecules (or) extracellular matrix component يعني هاي الإشارات ممكن تنتقل الخلية باشكال كثيرة زي ما شايفين

Subject Date No.

* طبعاً اشتغال هاي الاشكال محملة بال Signal راح داخل الخلية يكون كبر بروتينات موجودة على سطح الخلية تسمى Receptor



* وطبعاً كل Ligand يرتبط بـ Receptor خاص فيه ويتكون هذا الـ Receptor كاملاً من 3 اقسام



1) فارتباط الـ Ligand بالـ extracellular Ligand Domain يحفز Receptor اسموا Tyrosin-Kinase اللي بدورها يحفز بروتينات أخرى بإضافة (P_4) او الفسفرة على الـ Tyrosin A.A يعني يرتبط Ligand خارجياً يحفز الـ Tyrosin-Kinase داخل الخلية فيحفز بروتينات اخرى كنه طريق فسفرة هاي الـ Tyrosin داخل الخلية

← طيب اذا ارتبط Ligand بالـ Receptor الـ Signal تنتقل الـ intracellular Domain وتحفز انزيمات وتعمل زي إشارات (( )) للنواة من خلالها تأمر الخلية Nucleus بالنمو او الانقسام ...

* طيب اما الـ malignant cells (~~malignit~~) فهي تنتج الكثير من الإشارات الـ Signal الخلوية من خلالها هاي الخلايا السرطانية تسمح لها بالانقسام حتى بدون اي أمر او حافز خارجي (فيصير عندنا سرعة انقسام لها وسرعة تكوين لهاي الخلايا السرطانية)

الممسوحة ضوئيا بـ CamScanner

Subject Date No.

بعض الخلايا قادرة على انو تفرز Growth Factor من تلقاء نفسها وترتبط بال receptor الخاص وتكمل signal تحفز من خلالها نموها (وتسمى هاي الطريقة autocrine stimulation ← والتحفيز)

بعض الأورام على خلايا تفرز own growth factors

* Glioblastomas

هو عبارة عن ورم سبقي غالبًا ما يكون بالدماغ يفرز pD growth Factors من تلقاء نفسها...

* Sarcomas

هو عبارة عن ورم سرطاني نادر يحدث بال Bones وال (soft tissue) ← ويفرز tumor GF (TGF) الفا وايضًا EGFR من تلقاء نفسها...

لو نرجع ~~لل~~ ← normal cells فإنتاج ال Receptors على سطح الخلية يتم ~~تنظيمها~~ تنظيمها والتحكم فيه من خلال:-

(1) cellular restraints on gene expression.
(2) protein translation.

اشياء مرتبطة بالتعبير الجيني للخلية...

اما ال tumor cells يكون في طفرات على الجين coading وال genes تاع ال receptor وبالتالي التنظيم اللي كنا نشوفوا بالخلية ال normal خرب وتبرهيك تكرار وانتشار الخلية السرطانية ع يؤدي إلى انتشار الطفرة الجينية وهذا الشي بنسميه ← gene amplification

الممسوحة ضوئيا بـ CamScanner

Subject Date No.

Gene amplification ⟹ too many copys of certain gene proudced ....

* طيب نتيجة لذلك انتاج وافراز اكثر لـ receptor على سطح الخلية وبالتالي عدد اكبر من الموجودة بالـ normal cells وهذا الشي بنسميه ⟸ over expression لـ receptor في الخلايا السرطانية او الـ tumor cells

عدد Receptor اكبر يعني إمكانية اكبر للأرتباط الـ ligand فيها وبالتالي إنتاج signal بشكل اكثر لنمو الخلية بشكل اسرع واكثر

طيب الـ overexpression of receptors ممكن يخلي عدد الـ receptor جدًا كبير لدرجة ما يحتاج لأي ligand كثير يمر تحفيز

ايضًا سبب آخر لتحفيز الـ receptor بدون اي مؤثر خارجي هو بعض الخلايا بغيروا من الـ structure تاع الـ receptor بحيث بيهد activation وحتى بدون اي مؤثر خارجي

* وكل هاي الاشياء تحدث في الخلايا السرطانية .... ✓

الممسوحة ضوئيا بـ CamScanner

Subject Date No.

حلينا نشوف مثال :-

Truncated virsion of EGFR

حكينا كت الـ Sarcoma وانها ممكن تفرز EGFR من تلقاء نفسها
ممكن تكون مش مكتملة (مقطوعة) ⇐ EGFR بدون intracellular Domain
وهذا الـ receptor هو subfamily الـ type 1 receptor tyrosin Kinase
ويوجد كتير بالـ Soft tissue مثل الـ skin , lung , colon , Breast

طبعاً الـ EGFR role كتيرة فهو يلعب دور مهم جداً في الـ regulation لعدة اشياء :-

1. cell proliferation
2. Differentiation. يعني مسؤول كت تنظيم تجديد الخلية وتمايزها
3. survival وحتى حمايتها واستمرار حياتها.

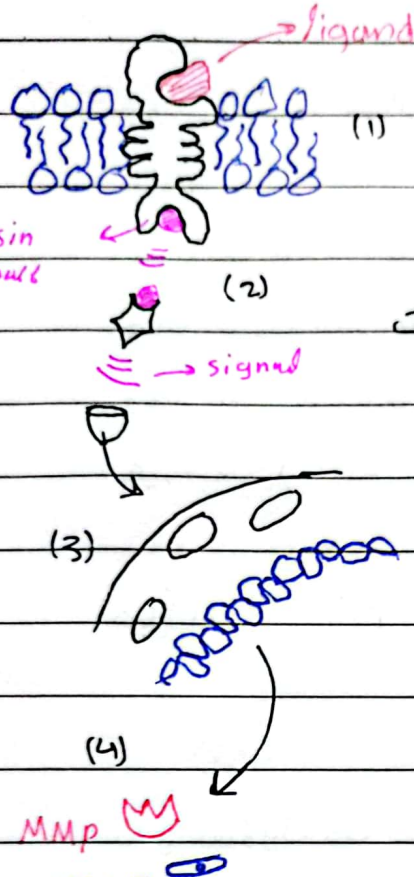
طبعاً فحصوت الـ receptor هذا الـ overexpressed في الخلية السرطانية
ممكن يحدث في الـ neck , Head , Rectum , colon

فارتباط الـ ligand بـ EGF receptor هذا يؤدي إلى تغيرات في الـ receptor
وترسل اشارات لداخل الخلية لوظيفة معينة :-

مثل كنا هو لما يرتبط الـ ligand بـ receptor tyrosin Kinase يحفز
ويعمل تحفيز سلسلة من الاشارات. وهاي الظاهرة اسمها
↳ signal transduction

الممسوحة ضوئيا بـ CamScanner

Subject Date No.



حكينا منشوف وقال على كيف يصير regulation للـ (cell proliferation)

(1) يرتبط الـ ligand بالـ EGFR فتنتقل إشارات للداخل ويتحفز Tyrosin Kinase

(2) وبعد يصير تحفيز لسلسلة من الإشارات داخل الخلية نسميها signal transduction
↳ create a complex chain of events in cytoplasme

(3) وبعد توصل الإشارة للـ nucleus هناك يصير تحفيز للـ transcription of (gene regulation cell cycle progression) ينتج عنو الـ cell proliferation

(4) موجودة بالخلايا السرطانية هما (one of the major cascade)
MAP Kinase pathway
↳ PI3K/AKT/MTOR pathway

هنول الـ pathway مربوطين ببعض وبـ Signal transduction pathway

واي مشكلة او loss of control بهاي الـ pathways ممكن يكون موجود بالـ tumor cells

الممسوحة ضوئيا بـ CamScanner

Subject Date No.

طبعاً صارت الخلية غير قادرة على التحكم بالـ Signal وحكينا انو صار (loss of control of these pathway) خصائص الـ tumor cells يعني انو صار وبالتالي وصلت الإشارة إلى النواة وعملت activation لـ Transcripted genes ... وبالتالي تسمح للخلية او ينتج عنها الـ proliferation الي ينتج عنها (tumor replication) ↳ rapid growth or reproduction of the cells ... وانقسام الخلية السرطانية

one tumor cells becomes 2 and then 4, 8, 16, 32 ... etc

وبالتالي لو طبقنا هالشي على مستوى الـ tissue رح يؤدي إلى زيادة حجم ونمو الـ tumor

فحكينا انو الـ tumor cells عندها Signal transduction pathway حكينا فيها (loss of control)

↙ وبالتالي تحضير تلقائي وعم قدرت انو نتحكم فيه

فبعض الـ Anti-cancer Drugs تحاول توقف او مكونات الـ ↳ signal transduction pathway (ligand, receptors ... etc)

ممكن توقف ارتباط ligand او receptor او intracellular او second messenger or nuclear transcription factors

الممسوحة ضوئيا بـ CamScanner

وثانياً الـ ligand ← يمكن انو نعملوا neutralized قبلما يرتبط
بالـ receptor وثال على ذلك هو الـ Bevacizumab , Avastin
↳ humanized monoclonal antibodys

ويواجهوا VE Growth Factor والـ pD growth factor والـ F Growth Factor

* ايضاً يمكن يهيب inhipit الـ receptor
مثلنا مثل cetuximab , erbitux
يرتبط مباشرة بالـ EGFR وبالتالي يمنعوا ارتباط اي ligand
سواء EGF او TGF-α او اي ligand اخوس.

* ممكن ايضاً ارتباط Small molecule داخل الـ pathways
مثل الـ Tyrosin Kinase يمكن يرتبط فيه ويعطلوا Blocked
مثل عنا Erlotinib , Gefetinib

الممسوحه ضوئيا بـ CamScanner

Subject "Loss of Apoptosis" Date No.

Appptosis : programmed cell death one of the mechanism by which cell or organisms limit the growth and replication of cell...

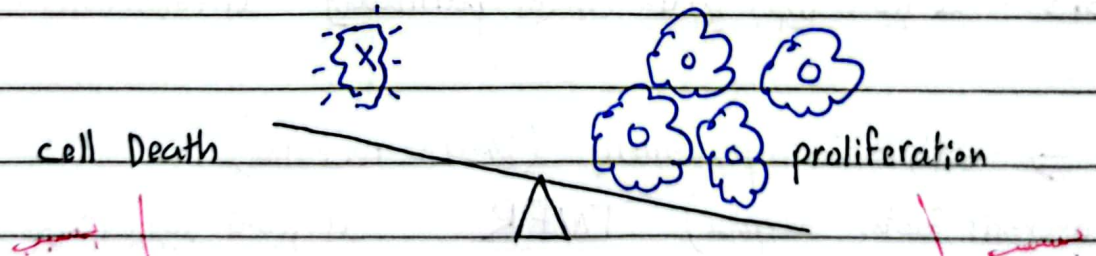
فيديو رقم 2

* هي عبارة عن عملية تقتل من خلالها الخلية نفسها من خلال الكد من نموها والكد من تكاثرها...

انا الـ Apoptosis مش موجودة او (didn't occure) ← طارح نقدر نتحكم (1) بنمو الخلايا والـ (2) tissue Homestaises

← الاستقرار مثبات للانسجة امام العوامل والتغيرات المختلفة

وبالتالي تكتبر الـ Apoptosis هي الـ Key mechanism behind cancer وبالتالي اي تغيير في الـ cancer cell طارح يؤدي فقط الى زيادة الـ proliferation بل ايضاً فحسب growth الى خسارة خاصية الـ (apoptosis)



no Apoptosis so a little cell Death

too much cell growth because of Activited cellular transducted pathway

NOTEBOOK

الممسوحه ضوئيا بـ CamScanner

Subject Date No.

وبالتالي تكمن اهمية الـ apoptosis في انها

1. remove Damged cells
2. maintain costant number of cell in tissue ...
3. it's imporiant part of embryogensis.
« التكوين الجيني »

في جسم الشخص البالغ كم خلايا اللي بهيرلها apoptosis هي ما بين
(50-70) billion cell Daily

الـ apoptosis هي بتقوم بتغييرات على الخلية منها ✓

1) cell shrinking
2) mitochondria c release
3) Fragmintation of cell DNA into multipule of base pairs
4) ultimate breakage of cells into small apoptosis bodies and then cleared by phagocytosis.

هسا بنا نشوف الـ pathway اللي من خلالها بهير تحفيز الـ apoptosis

First ⇒ extrinsic pathway (Death receptor)
بحيث بهير تحفيز الـ (tumor necrosis faetor receptor) TNFR
والـ supefamily/ اللي هي اعضاء من عائلة الـ TNFR من خلالها
بهير تغييرات على الخلية تؤدي الى الـ Death ...

الممسوحة ضوئيا بـ CamScanner

Subject Date No.

Second ⇒ Intrensic pathway (Mitochondrial)

من خلالها بصير تغييرات داخل النواة (intrensic trauma) بحيث

يصلوا DNA Damge

⇐ طب هسه الطريقتين يحفزوا مجموعة من الانزيمات بنسميهم Caspases enzymes بحيث يتفاعلوا مع الـ ApI او Apoptosis inhipitor وهي الـ bcl-2 family وبفوقفوهم وبالتالي نمنع تثبيت الـ apoptosis ويصيرلها تحفيز..

Intrensic pathway
extrensic path way
→ تحفيز انزيمات caspase → ApI bcl2 → Apoptosis Activation

انزيمات بثبطوا الـ apoptosis (نحنا هم بشتغلوا)

في الـ "malignant cells" (بعرفها)

⇐ بصير كتنا مقاومة لـ apoptosis بسبب الـ overexpression الي حكينا عنها سابقاً وبالتالي كميات كبيرة من الـ (anti Apoptic proteins)

⇐ نشوف مثلاً: "Survinin" هو عبارة عن inhiptor Ap يوجد في الكثير من السرطانات وهذا معناتوا استجابة سيئة لتثبيطها وبالتالي "poor outcome"

وايضاً لاحظنا تواجد الـ bcl-2 الي حكينا عنو انو يعمل ايضاً تثبيط لـ apoptosis موجود بكثرة في مواقع بنبه مواقعها

الممسوحة ضوئيا بـ CamScanner

Subject Date No.

وبالتالي عنا بعض الـ anti-cancer agents كملناهم كتار تعمل targeting Anti-apoptic molecule ومنع تنشيط هاي العملية :-

خلينا نشوف مثال :-

حكينا الـ Bcl-2 يعمل تنشيط لـ apoptosis فاحنا عملنا من الـ DNA لجزيئ الـ Bcl-2 بحيث قللنا من ترجمة البروتينات anti-apotosis (AIP) فيقل عدد البروتينات المكونة لـ Bcl-2 فيصير عندنا عملية الـ apoptoisis شغالة ... ✓

طيب في نقطة مهمة :-

احنا صار في عندنا activiation of transcription Factors ← بدوره يؤدي لـ Apoptic resistance

حكينا بصير بالخلية السرطانية (overexpression) فاحنا صارت لعدد من الـ transcription Faetors قبل الـ Kappa B والـ NF Kappa B عملية overexpressions بدوره يؤدي لـ زيادة عدد الـ anti-apoptic Agent ← IAP and bcl-2

يعني بزيد عملية الترجمة لـ RNA تاع هاي الـ anti-apoptic فبزيد عددهم و تشرك و ظا تفهم ....

فلازم نقلل او نمنع هاي الـ transcription factors فعندنا شي اسمو

ubiquitin-proteasome pathway

بتحكم بتنظيم هاي الـ transcription factors ← تقلل الـ NF-Kapp B والـ

الممسوحه ضوئيا بـ CamScanner

Subject Date No.

* بالاضافة الى انها تعمل inhipit tumor promotion

كنا قلنا هو الـ Brotozomb اظهر نتائج مباشرة على كبت NF -kappa B inhipitor المسرطنات بحيث يزيد من مستوى الـ

less Anti-apoptic protain → Activate Apoptoisis

فيديو 3 ع نحكي عن mechanism آخر موجود بالخلايا هو tissue invasion and metastasis

عما الخلايا الطبيعية تنمو بطريقة منظمة لتشكيل نسيج والنسيج يكمل organ اما الـ malignan cells الها القدرة على غزو (invadion) فتغزوا الخلايا المحيطة فيها (الخلايا الـ normal) بالإضافة على قدرتها على الانتشار والتوسع باماكن آخرى بما يسمى بالـ Metastasize

* كيف الـ malignant tumor بصير الها metastasize ..... ؟

طبعًا جزء من هاي الخلية السرطانية تدخل الدورة الدموية او القنوات اللمفاوية وتنتقل لجزء آخر من الجسم وتكون tumor جديد ...

* اكيد هاي الـ malignant cell وبسبب قدراتها على الغزو والانتشار فهي تؤثر على وظيفة النسيج اللي نمت فيه واللي انتشرت فيه ...

الممسوحة ضوئيا بـ CamScanner

Subject Date No.

طيب لو حكينا عن الـ metastasis فهي عبارة عن عملية فيها كتير Factors تتحكم بهاي العمليات سواء :

1) between tumor cells and vessel of the lymph and vascular system and the basement membrane suronding these vessels and extracellular Fluid....

يلي الـ "metastasis" عبارة عن عملية فيها multyfactors تتحكم فيها وهي عبارة عن عمليات كتير قتكون بين الـ tumor cells و vascular system و lymph system و basement mambran

~~metastasis عملية فيها EGFR~~

رح نحكي شو هي الـ EGFR وكيف بتحفز عملية الـ metastasis وكيف بتكون عليها !!

1) اول شي بتدخل signal على الخلية (لما يرتبط فيها الـ ligand)
2) سلسلة من الاحداث من خلالها تنتقل الـ signal على النواة (nucleus)...

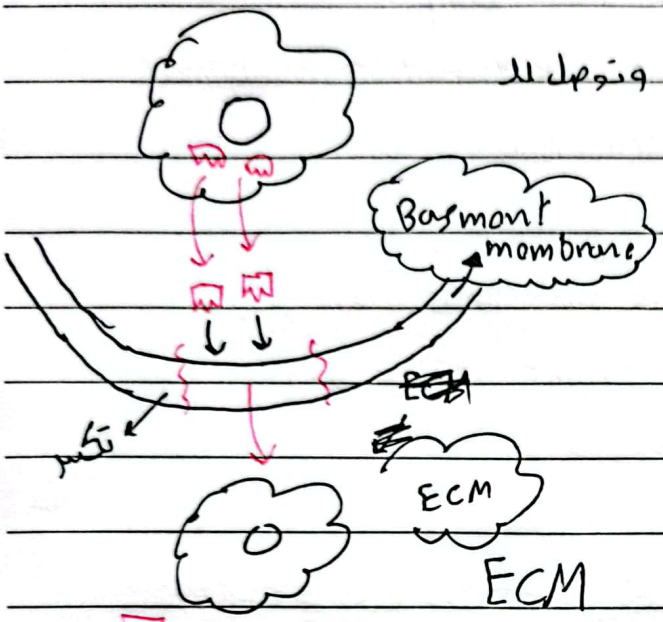
3) داخل النواة بتعرف لما يوصلها "اشارة" بهيب استنساخ و Transcription الـ genes بحيث يهيب (تنظيم لدورة حياة الخلية و نموها وهيك) من هاي العمليات

واحد من البروتينات اللي بتفرز عندنا هو الـ "MMP"

الممسوحة ضوئيا بـ CamScanner

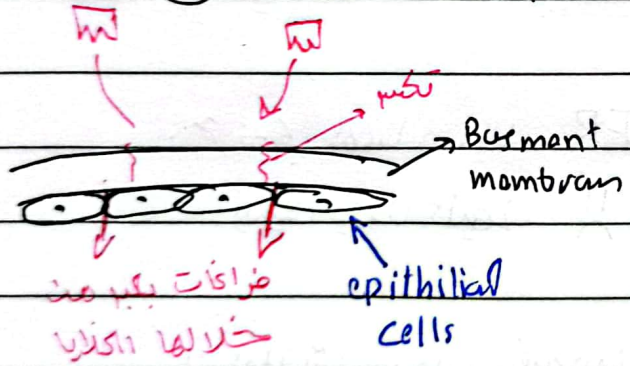
Subject Date No.

فلما يصير metastasised لل tumor cells جزيئات ال MMP الناتجة تخرج لل extracellular space وتحطوا...



بحيث تفرز الخلية السرطانية هاي ال MMP وتوصل لل extracellular space بحيث تكسر ال collagens (extracellular matrix or ECM)

وبالتالي الخلايا اللي حولها Broak off عن الخلية وح تدخل داخل ال ECM بعد ما كسرت الكولاجين اللي حاطط فيها...



ثم هاي ال MMP تستمر وتكسر ال Basmont membran اللي يحيط بالاوعية الدموية والاوعية اللمفاوية...

لما توصل لل epithilial cells اللي موجودة تحت ال Basmont membran وتحيط بال Vissels

بين ال epithilial cells في فراغات "tight junction" بتدخل من خلالها الخلية السرطانية وتوصل للدم والجهاز الليمفاوي.

بنفس طريقة دخولها بتخرج إلى الانسجة الاخرى وتنتشر...

الممسوحة ضوئيا بـ CamScanner

Subject Date No.

طبعاً انتقال الخلايا السرطانية يشبه الى كبير انتقال خلايا الدم البيضاء لما يصير injury او infiction او دخول جسم غريب

ايضاً بسبب الـ Adhesion الضعيف بين الـ Tumor cells والـ endothilial cells تتحرك الكتلة السرطانية بسهولة وبدون إعاقة واضحة...

فيديو 4 آخر فيديو بحكي عن "Angiogenesis"

هيدا الورم "tumor" بكبر وينمو اكتر ما يوصل لحجم من خلالوا يحتاج إلى اوعية دموية إلها فيه تغذية كمان يستمر بالنمو...

فكيف يصير الـ additional Vasculature

هيدا الـ tumor يفرز عدة بروتينات هاي البروتينات تحفز نمو اوعية دموية حول الـ tumor تعملية نسميها Angiogenesis

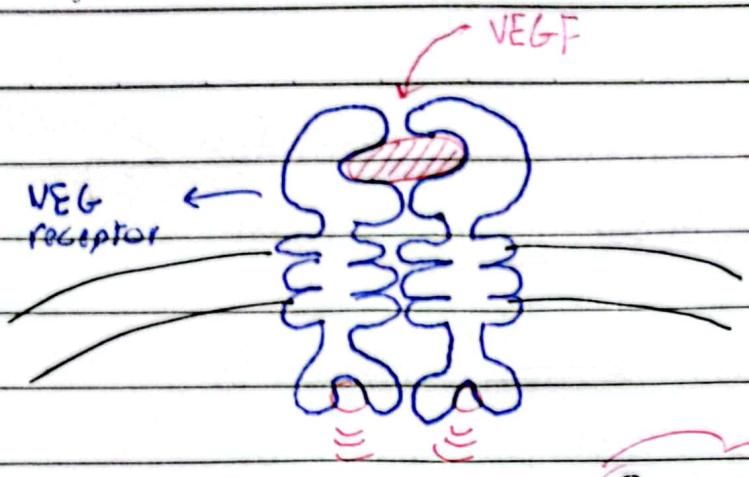
ومن اهم الـ "pathways" الرئيسية لهاي الاوعية هي VE growth factor

VEGF قادر على التأثير على الـ endothelial cells الي تحيط الاوعية الدموية بعدد من الطرق

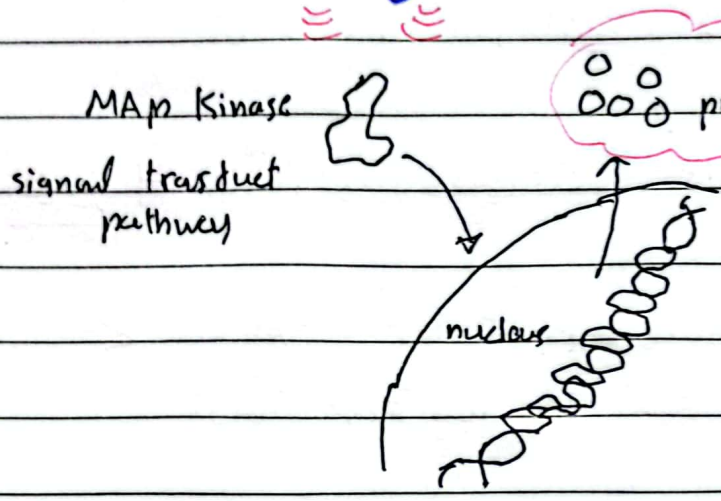
في عندنا 7 انواع او Subtype لـ VEGF و 3 مستقبلات فادرات انو يرتبطوا فيهم ✓

يمكن انو يكمل proliferation عن طريق تحفيز extracellular Kinase signal transduct pathway الي حكينا عنو سابقاً

الممسوحة ضوئيا بـ CamScanner



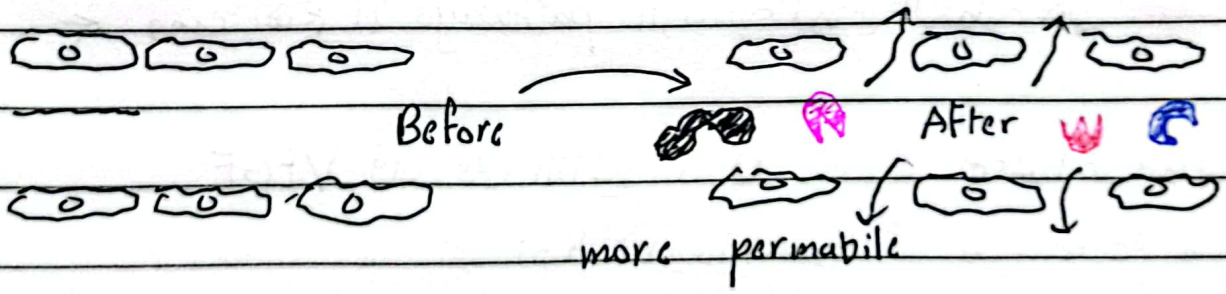
* وح تؤدي إلى افراز بروتينات تكسر basement membrum بـ Break Down زي ما شرحنا بفيديو 3 عشان يصير invade وانتشار للخلية السرطانية



هاي البروتينات هي :-

1) MMp
2) upA
3) upAR
4) plasmonigen Activitor

طبعاً هاي البروتينات تنشر وتعمل الاوعية الدموية وتجعل منها permable ⇐ تسمح للجزيئات والسؤال تمر من خلالها



1) لما الـ MMp تفرز من الـ (Tumor cells) زي ما حكينا بتحطم الـ ECM المحيط بالـ vissels لتسمح لـ pro angiogenic Factor to reach the Blood vessels

الممسوحه ضوئيا بـ CamScanner

Subject Date No.

* اذا بكه ما تكسر الـ ECM المحيط بالـ Vessels صار الطريق الـ VEGF مفتوح فتوصل الـ receptor تبعها على سطح الـ endothelial cells المحيط بالورم ويفرز اشارات Signal داخل الـ Vessels واوامر لتحفيز الـ Angiogenisis (بناء اوعية دموية)

* ايضاً تنشيط الـ VEGF يساعد الـ endothelial cells انو تبقى عايشة لانه ايضاً يثبط الـ (Apoptite inhipitor)

* ايضاً الـ VEGF يساعد على افراز بروتينات جديدة (نرجع لصفحة 1) ورا) سترجنا كيف انو يصير تنشيط الـ (MAP signal transduct pathway) وكيف صنعنا بروتينات مهمة لتكوين اوعية دموية جديدة ... ✓

VEGF
1) Activation Angiogenisis Signal
2) inhipit (Apoptite inhipitor) in endothelial cell
3) Activate the nucleus to produce proteins to create vissels.

← طيب زيادة انتاج ونمو اوعية دموية جديدة قريبة من الـ tumor رح يؤدي الى زيادة وصول الغذاء والتروية للخلية السرطانية ...

← فهدفنا كعلاج انو نستهدف الـ VEGF

الممسوحه ضوئيا بـ CamScanner

Subject Date No.

Bivacizumab و Avastine وقال حلو وهي عبارة عن Antibody
ترتبط بال VEGF وتمنع انها تربط بال receptor تبعها ✓
فيثبط عملية ال (Angiogenesis)

Sunitinib or Sutent ← جزيئات جدًا صغيرة تثبط ال VEGF بحيث
تربطهم برابطة تفكهم من القيام بعملهم...

* ال receptor نفسها يمكن تنشط عن طريق قبل ال cetuximab
حكينا سابقًا عنو ← يربط بال (VEGF Receptor) ويمنع
انو يرتبط بأي شي سواء VEGF او حتى TGF-α
(اللي حكينا كلها كمان) ← ال

مراجعة ال "Tumoriogenesis"
complex multystep process

تكون الورم عملية معقدة فيها كتير خطوات تصير بسبب التغيرات الجينية
وتسبب تحول الخلية السرطانية إلى سرطانية
قصير الطبيعية (بس تعبت ال)

الممسوحة ضوئيا بـ CamScanner

Subject Date No.

ملخص كل شي شو اهم خصائص الخلايا السرطانية

1) Abnormal signal transductions resulting in uncontrolled cell proliferation

2) loss of apoptoisis

3) tissue invasion and matestasis promoting spread of cancer

4) Angiogensis :- inhanced ~~blood~~ blood supply of tumors.

⇐ وحكينا عشان نعالج الخلايا السرطانية نستهدف مكونات هذه الخصائص او الـ (mechanism) اللي اشتغلت عليها سواء بروتينات

وغيرها NF-Kappa B , VEGF , IAp ✓

او Receptor او غيرها من الاشكال زي ما نشرحت

وبالتوفيق

دعاء حلو

11

الممسوحة ضوئيا بـ CamScanner