https://www.youtube.com/watch?v=jjfYQMW_nek

https://www.youtube.com/watch?v=8VSgOeJy4dQ

https://www.youtube.com/watch?v=bdWRZd19swg

https://www.youtube.com/watch?v=Ep_nCSEDeAE

https://www.youtube.com/watch?v=UbFjiWOBErA

Introduction to Cancer Biology

(Common Charateristic of many Cancer)

1. Uncontrolled cell proliferation
2. loss of apoptosis → فقدان الخلية القدرة على الموت المبرمج.
3. tissue invasion and metastasis
4. Angiogenesis *leading to enhance Blood supply of tumors*

Mechanism : Abnormal Signal Transduction

Normal: Cell usually require ligand (hormone) + Receptor.

ligand → Growth factor OR Inhibitor

ligand + Receptor → Tyrosine-Kinase يحفز

الي بدوره يحفز بروتينات أخرى (a.a: Tyrosin او phosphorylation عن طريق) ← وفي النهاية Signal يوصل النواة

من خلالها تأمر الخلية بالنمو أو الانقسام

Malignant Cells generate many of the wrong signals

من تلقاء نفسها بتنتج signal من تنمو وتنقسم بدون أي حافز خارجي

Gen amplification

لو نرجع شوي لل normal cell Receptor يتم التحكم في انتاج عن طريق : تثبيط

① Cellular restraints on gen expression

② Protein translation

انتاج Receptors يكون كمية محدودة ومش بسهولة

أما في الأورام يكون في طفرة Mutation on gene coding of receptors

Produse many copy of the gen

وهاد معنى Gen amplification

Receptors بالتالي انتاج العديد من Over expression

Overexpression of a gene can make the cell independent of the ligand."

زيادة عدد Receptors إتاحة أكثر للارتباط بين بعض الخلايا بتوصل لمرحلة ما بتحتاج لوجود ligand حتى يحفزها

autocrine stimulation

مثلاً في نوع من الأورام الي بينتج وبتطلع برا الخلية (own growth factors) حتى تحفز Receptor من برا

① Glioblastomas : مثال ورم خبيث جدًا في الدماغ يفرز PDGF من تلقاء نفسه

② Sarcoma Soft tissue, bone ورم خبيث في تفرز TGF-α و بتزيد عدد EGFR

Structural changes in receptors result in ligand-independent activation.

مثال عليه (Epidermal Growth factor Receptor) EGFR

موجودين (Soft tissue) Lung, Colon, Breast, Skin

وهو مهم ← Proliferation, Differentiation, Survival

EGFR Subfamily of type 4 Tyrosin Kinases

EGFR (Tyrosin-Kinases) intracellular Domain

+ هنا حكينا انه Sarcoma ممكن يفرز EGFR بس ممكن يفرزه غير مكمّل يعني بدون ligand بالتالي حتى لو ارتبط به ما رح يتحفز.

+ لو حدث Over expression رح يعمل tumors في Colon, Rectum, Head, Neck

ligand + EGFR → Tyrosin Kinases activity → (Cascades) Signal transduction create complex chains of events in cytoplasmic

رح تصل للنواة ← Proliferation ← transcription of genes regulating cell cycle progression

هنا لما يصير mutation ← Signals non stop

وهي أهم Cascades اللي هم موجودين في Cancer cell + normal cell

① MAP Kinases Pathway
② PI3K/AKt/mTOR Pathway

صار في Pathways مربوطين ببعض، (Others pathway) Tumor cell

loss of control of these pathways
↓
activation of transcripted gen
↓
Rapid growth or reproduction of the cells
↓
One tumor cell become 2 and then 4, 8, ...etc
↓
Tumor tissue
كتلة بتزيد بسرعة

* بعد ما فهمنا كيف تنمو Tumor cell
رح نفهم شو Targets of anti cancer

ligand ممكن نوقف ارتباطه
أو ممكن نعطل Receptors
أو " intracellular Second messengers
أو " nuclear transcription factors

① ممكن نعمل neutralized لـ ligand قبل ما يرتبط أصلًا

مثال : Bevacizumab (humanized mono clonal antibodies against GF)
رح يمنع ارتباط EGF, PDGF, VEGF من الارتباط بـ Receptors

② ممكن نثبط receptors سواء في normal cell or tumor cell

مثال : Cetuximab برتبط مباشر بـ EGFR ويمنع أي ligand من الارتباط
(Chimeric mono clonal antibody) ← مشتق

③ ممكن نثبط ATP-Binding site عن طريق Small molecules مثل Erolinib and Gefitinib
بالتالي يمنع phosphorylation لـ Tyrosin بدون signal بالتالي no signal من لما ارتبط ligand بـ Receptors.

بعد ما حكينا عن un controlled of growth
رح نحكي عن loss of apoptosis

apoptosis "موت الخلية المبرمج" ← في normall cell

أحد الميكانيزم اللي الخلية بتوقف نموها وانقسامها.

بالتالي اذا الخلية فقدت apoptosis ← فهي أحد keys وراء Cancer

The genetic alteration (Mutation) in cancer cells
← مش بس بسبب زيادة في cell growth لا برضو بسبب loss of apoptosis

apoptosis في مهمة ←
① remove damged cell
② maintain constant number of cell
③ its important part of embryogenesis التكوين الجنيني

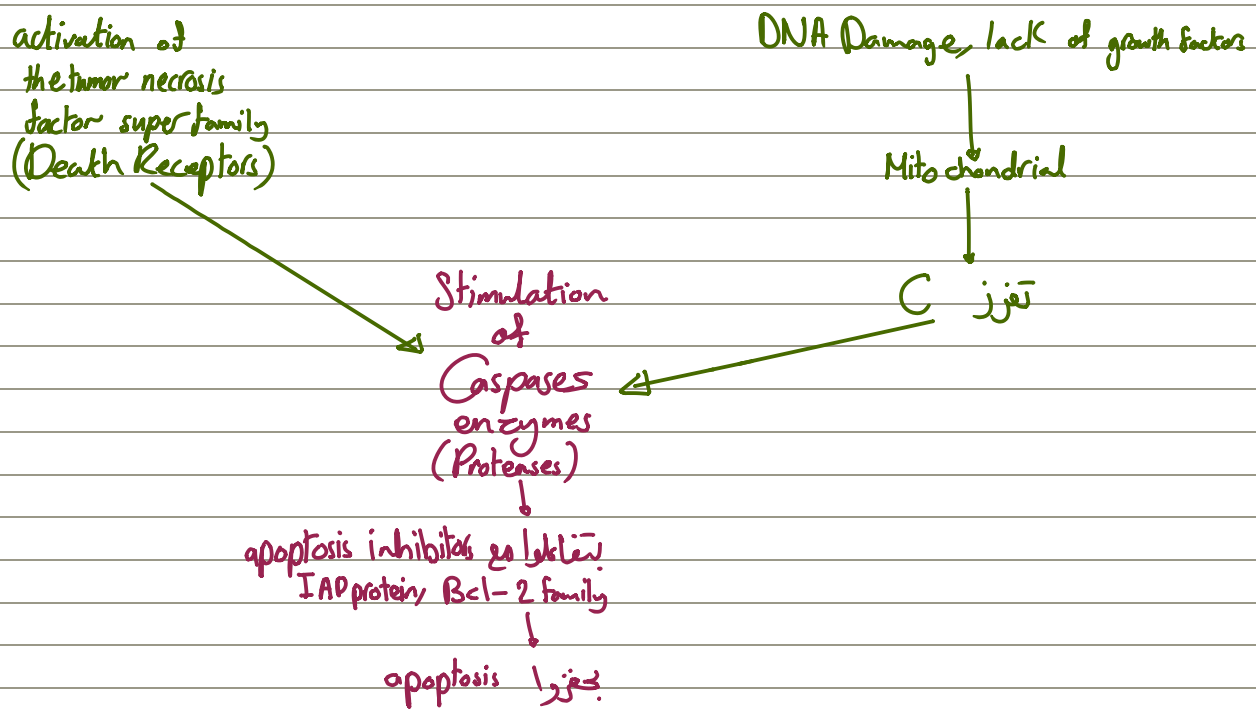
* في adult person يحدث apoptosis لـ 50-70 billions من الخلايا في اليوم الواحد

أولًا بصير Cell shrinkage بتنكمش الخلية بعدها الميتوكندريا رح تتزز (رح يتكسر مكونات الخلية)
بعدها بصير Fragmentation of cell DNA (DNA بتتكسر)
و في النهاية Cell breakage إلى small apoptosis bodies
and then cleared by phagocytosis

*** مش فهمنا بس يتعمل apoptosis شو بصير ، طيب مين اللي بعمل apoptosis أصلًا؟

There two pathway activate apoptosis :.

① Death receptor (Extrinsic pathway)
② Mitochondrial (Intrinsic pathway)
→ Caspases enzymes



١ ⊛ بعض Tumor cells ي ر يصير over expression لـ apoptosis inhibitors
بالتالي ر يثبطوا apoptosis ×

مثال: Survivin ← API ر بنشوفه بكثرة ي melignan cell

ر Bcl-2 ← بعمل تثبيط لـ apoptosis
بنشوفه بكثرة ي gastric tumors + leukemia

Targeting apoptosis inhibitors ← anti cancer ←

مثال: Anti sense Oligonucleotides
↓ بترتبطوا بـ mRNA و بوقفوا ترجمته وبكسروه ← ↓↓↓ Bcl2

٢ ⊛ ي عنا نظام UPP (Ubiquitin-Proteasome Pathway) داخل normal cell
يعني ازيه ubiquitin برتبط ب البروتين حتى يكون زي اشارة ليجي Proteasom يكسره
ومن الامثلة: Kappa
عنا Transcription factor ← (NF-κB) ومرتبط فيه دايما inhibitor
ف دايمًا Kappa inactive بس يجي UUP ويرتبط فيه ويكسر inhibitor
ر يتحرر Kappa ويطلع ويفوت عال النواة ويشتغل شغله.

طيب شو بشغله جوا النواة؟ بعمل Transcription لجينات و من ضمنها apoptosis inhibitors
↓ API, Bcl-2
لهون الامور تمام (لكن) اذا حدث over expression لـ apoptosis inhibitors
apoptosis ر نفقد

∴ لذلك Bortezomib مثل Proteasome inhibitor ر تكون دوره anticancer
ر يثبط UPP ← ر يثبط تكسير inhibitor الخاص بـ Kappa
نهيك ر يخلي inactive Kappa وما ر يعمل عال زيادة Bcl2, API