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

اللهم إني أسألك علمًا نافعًا
ورزقًا طيبًا، وعملًا متقبلًا.

Introduction to Cancer Biology

(Common Charateristic of many Cancer)

① Un controlled 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 يتحفز ر

الي بدوره ر يحفز بروتينات أخرى ← وفي النهاية Signal يوصل النواة
عن طريق a.a: Tyrosin ال phosphorylation

من خلالها تأمر الخلية بالنمو أو الانقسام

Malignant Cells generate many of the wrong signals

من تلقاء نفسها ر تنتج signal من تنمو وتنقسم بدون أي عامل خارجي

autocrine stimulation
مثلاً في نوع من الاورام الي بنتج (own growth factors) وبتطلع برا الخلية
ومن تحفز Receptor من برا

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

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

Gen amplification
normal cell لو نرجع شوي لل
Receptor بتم التحكم في انتاج
عن طريق : قيود

① Cellular restraints on gen expression

② Protein translation
انتاج Receptors بكون
بكمية محدودة ومش بسهولة

أماني الاورام بكون في طفرة
Mutation on gene coding
of receptors

Produce many copy of the gen

وهاد هو معنى
Gen amplification
Receptors التالي انتاج العديد من
Over expression

زيادة عدد Receptors عندها
إتاحة أكثر لل ligands للارتباط
بس بعض الخلايا بتوصل لمرحلة
ما بتحتاج لوجود ligand حتى يحفزها

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

Structural changes in receptors result in ligand-independent activation.

EGFR
Subfamily
of type 1 Tyrosin Kinases

مثال عليه (Epidermal Growth factor Receptor) EGFR

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

وهو مهم ← Proliferation, Differentiation, Survival

* هيك حكينا انه Sarcoma ممكن يغزو EGFR (Tyrosin-Kinases) intracellular Domain

يعني بدون ligand ما رح يتحفز. بالتالي حتى لو ارتبط به يبين ممكن يغزوه غير مكتمل

* 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 توصل للنواة ← transcription of genes regulating cell cycle progression ← Proliferation

هيك لما يصير mutation ← Signals non stop

وهي أم Cascades اللي هم موجودين بـ Cancer cell + normal cell

① MAP Kinases Pathway
② PI3K/AKt/mTOR Pathway

(Others pathway = وفي Pathways كتير مربوطين ببعض) 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
حجمه بزيد بسرعة

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

ممكن نوقف ارتباط ligand
أو ممكن نفعل 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 FGF , PDGF , VEGF من الارتباط بـ Receptors

② ممكن نثبط receptors سواء بـ normalcell or tumorcell

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

③ ممكن نثبط ATP-Bindingsite عن طريق Small molecules مثل Eroltinib and Getitinib
بالتالي بمنع حدوث Tyrosion لـ phosphorylation
بالتالي no signal حتى لو 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 ← بتهي أحد Keys وراء Cancer

The genetic alteration (Mutation) in cancer cells

مش بس بسبب زيادة في cell growth لازمنو يقل loss of apoptosis

apoptosis مهمة في ① remove damged cell
② maintain constant number of cell
③ its important part of embryogensis (التكوين الجنيني)

• في adult person يحدث apoptosis لـ 50-70 bilion من الخلايا في اليوم الواحد

أولًا بصير Cell shrinkage بتتكمش الخلية بعدها الميتوكندريا (بتكسر مكونات الخلية) رح تتزز
small apoptosis bodies إلى Cell breakage وفي النهاية ، Fragmentation of cell DNA بصير بعدها بصير
(DNA بتتكسر)
and then cleared by phagocytosis

*** شو فهمنا بعد يتفعل apoptosis شو بصير ، طيب مين اللي بفعل apoptosis؟

There two pathway activate apoptosis :

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

activation of the tumor necrosis factor superfamily (Death Receptors)

DNA Damage, lack of growth factors

Mitochondrial

C تفرز

Stimulation of Caspases enzymes (Proteases)

apoptosis inhibitors بتفاعلوا مع IAP protein, Bcl-2 family

apoptosis بتغزوا

1 ⊛ بعض Tumorcells رح يصير عندن apoptosis inhibitors الـ overexpression بالتالي رح يثبطوا apoptosis ×

مثال: Survivin ← API ، بينشو منه بكثرة بـ melignan cell

apoptosis الـ ← Bcl-2 ، بعمل تثبيط بينشو منه بكثرة بـ gastric tumors + leukemia

Targeting apoptosis inhibitors ← anti cancer ⊛

مثال: Anti sense Oligonucleotides

بترتبطوا بـ mRNA و بوقفوا ترجمة وبكسره ← Bcl2 ↓↓↓

2 ⊛ في عنا نظام UPP (Ubiquitin-Proteasome Pathway) داخل normal cell
يعني انزع ubiquitin يرتبط بـ البروتين حتى يكون زي اشارة ليجي Proteasom يكسره
ومن الامثلة:
عنا Transcription factor (NF-κB) ، مرتبط فيه دايما inhibitor Kappa
ف دايمًا Kappa inactive بس يجي UUP ويرتبط فيه ويكسر inhibitor
رح يتحرر Kappa ويطلع ويفوت عال النواة ويشتغل شغله.

طيب شو شغله جوا النواة؟ بعمل Transcription لجينات ، من ضمنها apoptosis inhibitors
↳ API, Bcl-2

لهون الامور تمام (لكن) اذا حدث over expression الـ apoptosis inhibitors
رح نفقد apoptosis

∴ لذلك Bortezomib مثل Proteasome inhibitor هون رح تكون anticancer
رح يثبط UPP ← رح يثبط تكسير inhibitor الخاص بـ Kappa
نهيك رح يفل Bcl2, API وما رح يعمل عل زيادة inactive Kappa

Tissue Invasion and metastasis

normal cell → Tissue → Organ
تنمو بطريقة منتظمة

malignant cell → thier ability to invade (adjacent normal cell) غزو
and to be disseminated or metastasis
الانتشار

* can metastasis at any point → how?? كيف يتم السيطرة على الانتشار
→ by having cells break off from the main tumor
enter the blood stream and, or lymphatic channels
and travel to other parts of the body
to initiate anew tumor
- ببساطة بتنفصل عن cells الـ tumor الأصلي وبتتحرك الـ
وبتروح إلى أجزاء أخرى و بتبلش تعمل nortumor

→ thier ability to invade (affect the function of the normal tissue which they are going)
اذا تؤثر على وظيفة الـ normal cell اللي رح تنتبذ فيه

Metastasis: is a multifactorial process involving complex interaction between
tumor cells, vessels of the lymph, vascular system, Basment membrane surrounding those vessels
and the ECM which consist mainly collagen fibers

* Metastasis عملية معقدة بسيطة فيها عدة عوامل تتفاعل مع بعض

EGFR pathway → Tyrosin Kinase receptor يتحفز و
و ... و في النهاية تدخل الـ signal nucleus
و رح يجدون Transcription of genes تعمل على تنظيم نموها الخلية وانقسامها.

cell activation بدأ ← enzyme (MMP) رح ينتج
matrix metallo proteinase

when tumor cell metastasises it breaks off from the main tumor
ECM يروح لـ metastasis بدأ رح يطلع Protein اللي MMP يعني هو أحد

* tumor cell secrete MMP which degrades the collagenous extracellular matrix
breaking throng the basment membrane that surround the tumor
رح يكسر الكولاجين ← بالتالي بكسر basment membrane و بتتحرر tumor cell (migrate) الى Blood او lymph vessels

* When MMP reach the vessels → break the basment membrane surrounding the vessels

* MMP رح يكسر الـ basment membrane المحيط بـ vessels , tumor
بعد ما يكسره رح يقدر يعبر Blood خبر tight junction لـ epithelial cell

* Metastatic tumor cells tend to target some organs than others although
the reason why is poorly understood
* The migration of tumor cells to the Blood is much like the rearuitment of WBCs
to tissues after injury:
* there is weak adhesion of the tumor cell to the endothelial cell which allow the cell to roll along the vessel lining
until stronger bonds are formed once the metastatic cells are securely attached to the endothelial lining
they leave the vessels and enter the tissue
they also leave an open pathway that aggressive tumor cells to invade the tissue and grow

* شبه حرر tumor cell بـ WBCs كيخرج تتنقل بين يعبر injury
أول weak adhesion مارح تلتصق بـ endothelium cell
وتتنقل بالدم (الاه) بتروح على طول vessels

recruitment هالرحلة مشابهة لـ WBCs وفت

ثانيًا organs تفرز chemokin (هدفها استدعاء WBCs للمكان اللي فيه infection أو ..
+ تساعد الخلايا الوصول للمكان الصحيح حتى تقل repair لـ organ لـ حتى)

Cancer بستغل هاي chemokin لتفهم منهم receptors الها
ف Cancer cell بمشي بالدم باتجاه أعلى تركيز لـ chemokin (gradient)
ف بعد توصل هناك Cancer cell رح تستخدم adhesion molecules على سطحها ← attached to endothelium cell

ثالثًا تكسر basment membrane وبتوغل لـ organ وبتنتشر

وأخيرًا بتترك Pathway وراها مفتوح حتى يسهل على other Cancer cell الدخول

Angiogenesis

as the tumor grows, it will eventually reach size where it will need to have additional vasculature to sustain continued growth

how!? / بتوصل لحجم معين بتتطلب تروية دموية اضافية

to achieve this the tumor cells excrete certain proteins to stimulate Blood vessels growth into and around the tumor

رح تفرز بروتينات تحفز نمو vessels

vascular endothelial growth factor (VEGF)
and its family of receptors

↓

there are 7 suptypes of VEGF + 3 receptors that bind differently.

VEGF affects the endothelial cells that line the blood vessels in a number of ways

✓ it can cause them to proliferate by activating the extracellular Kinesis and MAP Kinase

✓ it can induce (proteins) that break down the basement membrane to allow endothelial cells to migrate and invade, these proteins include:
MMP, uPA, uPAR, Plasminogen activator

it make vessel more permeable allowing molecules and fluids to leak out

* vascular لـ هو Pro-angiogenic factors عنا basment membrane بتكسر ؛ MMP لـ
VEGF منهم

VEGF + receptors → angiogenic signal in the vessel
* VEGF also help the new endothelial cell survive by upregulating inhibitors of apoptosis
* VEGF also help the endothelial cell to express the protein necessary to allow the new blood vessels to form the end result is the growth of new blood vessels into the tumors
تغذية زيادة ← نمو أكثر لـ tumor

* Strategies targeting VEGF and its receptors

1. (Bevacizumab) → VEGF يرتبط مع ويمنعه من الارتباط

2. (Sunitinib) → small molecule inhibitor with high binding affinity for VEGF + PDGF receptors

EGFR أيضًا بترتبط Cetuximab

Immunotherapy

immune system → T cells, b cells → rid of four invaders like virus and bacteria

- T cells release toxins against the foreign invaders.
- B cells make antibodies to neutralize them.

* The organs of our body are composed of billions of cells تحتوي كل الاعضاء من proteins
MHC or HLA ← بعض منهم يطلع الى السطح ← peptides الى Protein تتكسر

* Tcell receptors بتتدرتقل Scan باستمرار لسطوح الخلايا عن طريق Tcell

TCR → MHC ← بتتوا barcode لكل شو طبيعي و لا يوجد foreign

→ Surveillance
↳ function of T cells

- if these peptides as normal → Tcell move on
- but if the peptide come from foreign invader proteins → Tcell activated to attack the invader cell

cytokines ← chemicals بروتينات تفرز Tcells ← with weapons حتى تتخلص منها

↳ these molecules punch holes into the cells that contain invading.
تخترق

Protein → basic building blocks ← تؤدي وظيفتها طبيعي
they allow yourselves to divid rest and function Proply
But sometimes these proteins get changed or mutated ← لكن

for example: Smoking leads to mutation that make abnormal proteins in our lung cell.

لما البروتينات تتغير أو يحدث لها طفرة بتبطل تشتغل وظيفتها بشكل طبيعي

بالتالي ممكن يخلي cell ← Cancerous

فهاي Protein بتنقسم و بتطلع عال surface of cell ف Tcell رح تتعرف عليها وتتفعل حتى تقتل Cancer cell

⊛ طالما Tcells قادرة عال التخلص من Cancer cells ليش بتطور ؟!؟

لانه مش دايمًا immune system ينجح X

Maybe the immune response against cancer
may not be strong enough
or cancer cell may evade
the immune system

① ممكن يبدؤوا شبكة دفاعية ضد Tcell وينجحوا عال إضعافها

② وممكن Cancer يطور attack molecules عال Tcell حتى ترتبط بـ Killing activity وتثبط ال

CheckPoint اسمها molecules
→ PD1 or
→ CT2a-4

③ ممكن Cancer ايضا يفرز بروتينات cytokines حتى تمنع Tcell من الهجوم عال cancer

④ وممكن ايضا Tumor يخلي Tcell اضدادا عال Tcell من طريق انه يسبب تفعيل deactivate ل Tcell (موازنة) تروح تثبط فيها

Tcell ← Tcell ← Cancer
(هاي بتثبطها)

immuno therapy

→ By inhancing the immune system + making it stronger

→ By using drugs that help inhibit the supperssive immune enviroment of tumors

+ One enhancement method is to create vaccines foreign antigens can be identified by identifying mutated protein in the tumor.
+ these mutated protein called → neo antigens → can be given as Cancer vaccine

(The patient own t-cells, against the foreign antigen) يعني كيف يمكن يطور

+ Now the T cells are trained by the neo antigen vaccine they go around the body to find those specific mutated antigens and will locate them on the tumors

(vaccines) ⊛

لانه بتعمل الريفه لقاح الخاصة بـ Tumor antigen ف Tcell بتتعرف عليه ويصير عندها activation تجاهه بكل سهولة

* another enhancement approach is adoptive T cells transfer
where t cell are taken out of the patient's body grown in laboratory and educated to recognize cancer or even modified become much stronger, these fighter cells are transferred back into the patient

* نوخذ Tcell من المريض و نعلمها نِ الاب إما نجعلها أقوى أو نتعرف على neo-antigen
وبعدها نرجعها للمريض.

* a third enhancement approch is using stimulating factors called CytoKines
✓ CytoKines stimulate proteins like interleukin 2, 7, 12, 15 that cause Tcell to significantly multiply and get stronger

* استخدام CytoKines حتى تحفز Tcell وتتضاعف وتصبح أقوى

* a fourth enhancement approch uses agonist antibodies such as
- ANTI-Ox40
- ANTI-41BB
- ANTI-GITR
and others

to cause the Tcell to grow and strengthen
this allows the enhanced Tcell to overwhelm the cancer cell

* استخدام agonist antibodies حتى تحفز Tcell ضد Cancer

By using drugs that help inhibit the supperssive immune enviroment of tumors
(Cancer defense mechanism) عن طريق drugs نحكي عن 2

1. antibodies that neutralize the inhibitory factors and cytoKines
such as Anti-IL10 — 1
Anti-TGF Beta — 2
IDO inhibitors — 3
(اللي بتعزز الـ Tumors)

Anti PD1 + Anti-CLT4 ✓ approved by FDA

* في دراسة اثبتت انه PD1 , CTLA-4 antibodies encourage Tcells to fight cancer

these therapies also have some SE that need to be monitored: (not very common)
(they could be life threatening if not treated)
1. Diarrhea (because inflammation in the intestine)
2. Some endocrine diseases that lead to weakness.
3. Thyroid dysfunction or diabetes
and others SE