**CELBIOLOGIE HOOFDSTUK 19: Kanker**

1. Algemeen

* Kanker
  + kan in elk weefsel ontstaan
  + Naargelang het celtype:
    - Carcinoom: kwaadaardig (maligne) epitheliaal neoplasie/tumor
    - Sarcoom: bindweefseltumor
    - Lymfoom: solide bloedtumor
    - Leukemie: circulerende bloedtumor
  + Naargelang groeipatroon:
    - Goedaardige tumor (benigne)
      * Groeien in wel omsloten omgeving en ongevaarlijk
    - Kwaadaardige tumor (maligne) = kanker
      * Kunnen in ander weefsel binnendringen en via de bloedstroom verspreid worden
* Gevaar kanker = combinatie van 2 eigenschappen
  + Ongecontroleerde celgroei/celprofileratie
  + Vermogen om zich te verspreiden doorheen het lichaam

2. Ongecontroleerde celgroei

2.1 Tumor tot stand door imbalans celdeling en celdood of differentiatie

* Kanker
  + Abnormale vorm van weefselgroei -> door een imbalans
  + Groeiend weefsel = tumor/neoplasie
* **Normale cellen**
  + Balans tussen celdeling en celdood
  + Voorbeeld: huid
    - Nieuwe cellen door celdeling in basale laag
    - Per deling
      * 1 cel blijft in de basale laag en behoudt haar delingscapaciteit (celdeling)
      * 1 cel differentieert en verliest delingspotentieel -> buitenste laag -> sterft na een tijd (celdood)
* **Kankercellen**
  + Imbalans tussen celdeling en differentiatie of celdood
    - Cellen groeien niet noodzakelijk sneller dan normale cellen, maar MEER
  + Voorbeeld: tumoren
    - Per deling
      * Soms aanleiding tot 2 cellen die blijven delen
        + Dit leidt tot een vermeerdering van cellen
        + Hierdoor zal de tumor groeien

2.2 Kankercellen ontkoppelen zich van de weefselcontext

* **Normale cellen** 
  + Hechtingsafhankelijke groei
    - Slecht substraat -> groeien niet goed
    - Hechten zich via integrines aan ECM
      * Als deze interactie wordt verstoord -> apoptose
  + Densiteitsafhankelijke groei
    - Groeien tot ze een monolaag vormen waarin alle cellen contact hebben
    - = contactinhibitie
* **Kankercellen** 
  + Hechtingsonafhankelijke groei
    - Groeien zowel op stevig als vloeibaar oppervlak
    - Zullen hierdoor apoptose omzeilen
  + Densiteitsonafhankelijke groei
    - Geen contact-inhibitie
    - Stoppen niet met groeien als de cellen contact met elkaar hebben -> stapelen zich op

2.3 Kankercellen zijn immortaal door telomeerstabilisatie

* **Normale cellen** 
  + Delen een beperkt aantal keer (limiet)
    - Hierbij gebeurt telkens een telomeerverkorting -> kritiek punt -> senescentie/ dood
* **Kankercellen** 
  + Hebben een onbeperkt delingspotentieel (geen limiet)
  + Oorzaak: telomeren
    - Telomeren worden gestabiliseerd door Telomerase of recombinatie (ALT)
    - Hierdoor zal het verlies van een telomeer bij elke deling gebufferd worden -> kritiek punt nooit bereiken -> immortaal & apoptose omzeilen

2.4 Kankers vertonen defecten in proliferatie controle

* Mechanismen om telomeerlengte te stabiliseren maken immortalisatie mogelijk,
  + Maar zorgen er niet zelf voor dat de cel zal delen
  + Celdeling door defecten in de proliferatiecontrole
* Defecten in proliferatiecontrole:
  + Signaaltransductie
    - **Normale cellen**: groeistimuli nodig om te groeien
    - **Kankercellen**: groeistimuli/ signalen wijzigen zodat ze gestimuleerd worden om te delen
  + Celcycluscontrole (checkpoints)
    - **Normale cellen**: blokkeren bij restrictiepunt
    - **Kankercellen:** 
      * blijven delen tot het echt extreem wordt -> random sterven
      * negeren DNA schade (intern checkpoint)
  + Apoptose vermijden/inhibitie
    - Door de ongevoeligheid voor groeistopsignalen (checkpoints) zullen ze minder zelfdoding/apoptose inzetten
    - Blijven dus delen

2.5 Apoptose

* Apoptose vermijden door:
  + Hechtingsonafhankelijke groei
  + DNA schade checkpoint / de groeistopsignalen vermijden

3. Verspreiding kankercellen: Tumorgroei en Metastase

* 2 kenmerken kanker
  + Ongecontroleerde celgroei
    - Zowel goedaardige als kwaadaardige tumoren
  + Verspreiding
    - Deze eigenschap maakt kanker zo gevaarlijk
    - Enkel kwaadaardige tumoren

3.1 Angiogenese is essentieel voor tumorgroei

* Angiogenese
  + = de vorming van nieuwe bloedvaten uit bestaande bloedvaten (vertakkingen)
  + 2 principes:
    - Groei bloedvatennetwerk
      * Via VEGF vascular endothelial growth factor en FGF fibroblast growth factor (groeifactoren)
        + Deze binden op de receptoren van endotheliale cellen
        + Deze stimuleren zo de organisatie van de endotheliale cellen in holle buizen -> nieuwe bloedvaten
    - Degraderen van ECM
      * Via MMP of matrix metalloproteïnasen
        + Enzymen die gesecreteerd worden door VEGF en FGF wanneer deze binden op de endotheliale cellen
      * Plaats maken voor nieuw bloedvatennetwerk/ vertakkingen

3.2 Verspreiding via invasie en metastase

* Angiogenese
  + Tumor is zelfvoorzienend
    - Kan nutriënten aanvoeren
    - Is de kiem voor de uitzaaiing/ verspreiding
* Invasie
  + = directe migratie en penetratie van kankercellen in naburig weefsel
  + 3 mechanismen
    - 1) Verlies cel-celadhesie
      * Afwezig of niet functionele celadhesiemoleculen

-> loskomen cellen van de primaire tumor

* + - * vb: E-Cadherine
    - 2) Verhoogde motiliteit
      * vb: Rho-GTPasen
    - 3) Afbraak barrières
      * Proteasen produceren die barrières (vb: basale lamina) afbreken
      * vb: Plasminogen activator
        + enzyme dat plasminogen omzet naar plasmine
        + na de invasie door basale lamina -> migreren naar bloed en lymfevaten -> circulati
* Metastase
  + = de mogelijkheid van kankercellen om in de bloedstroom te geraken en zo lange afstanden af te leggen om op een andere plaats nieuwe tumoren te vormen
  + Mechanisme
    - 4) Na invasie van de basale lamina -> bloedvaten of lymfevaten
    - 5) Cellen in lymfevat -> lymfeknopen -> kunnen in bloedstroom terecht komen (circulatie)
    - 6) Eigenlijke metastase/uitzaaiing bepaald door
      * Bloedstroom patroon
        + De celgrootte speelt hier een rol -> tumorcellen komen vast te zitten in capillairen -> zullen daar extravaseren -> verspreiden
      * Weefseltype: zaad-bodem
        + Als er stimulerende groeifactoren zijn -> tumorcellen op die plek extravaseren -> verspreiden
    - 7) extravasatie en kolonisatie

3.3 Het immuunsysteem beïnvloedt tumorgroei in metastase

* Immune surveillance theory
  + = Immuun systeem herkent kankercellen
  + Vernietiging van kankercellen is een routine proces voor het immuunsysteem
    - Maar tegelijk reflecteert kanker de dysfunctie van dit proces
    - Verhoogde kankerincidentie bij patiënten die immunosupressors krijgen
* Kankercellen ontwijken immuundestructie op 4 manieren
  + Heterogeniteit en selectie
    - Tumoren bestaan uit heterogene groepen van cellen met verschillende antigenen
      * Selectie maken van antigenen die minder sterke immuunrespons uitlokken
  + Immuun-targeting (aanval)
    - Kankercellen produceren moleculen die de immuuncellen aanvallen
  + Afscherming (micro-omgeving)
    - Tumoren inbedden in dens ondersteund weefsel dat hen afschermt van immuunaanvallen
  + Proliferatie
    - Sommige kankercellen delen zo snel dat immuunsysteem niet kan volgen om de groei in te perken

3.4 De tumor micro-omgeving

* Wisselwerking tussen kankercellen en de tumor-micro omgeving bepalen de tumorgroei en verspreiding
* Tumor micro-omgeving
  + = normale cellen + extracellulaire moleculen + componenten vd extracellulaire matrix
  + Vb: migratie en innesteling door signaal en groeifactoren gesecreteerd door normale cellen
  + Vb: angiogenese gestimuleerd door groeifactoren gesecreteerd door tumorcellen

4. De oorzaken van kanker

4.1 Epidemiologische studies tonen verband met exogene factoren

* Kankers worden meestal veroorzaakt door de levensstijl en omgeving factoren
  + Japan maagkanker en Amerika borstkanker
    - Japanse familie naar Amerika -> kanker patronen lijken op die van Amerika
    - Conclusie: kanker is omgeving/levensstijl gebondne
  + Grafieken
    - Rookfrequentie ~ risico op longkanker
    - Risico longkanker daalt gradueel met de tijd dat roker gestopt is
* 4 oorzaken kanker
  + Chemicaliën, straling, virussen, erfelijkheid => induceren mutaties => kanker

4.1 Chemicaliën

* Chemicaliën
  + Zijn kankerinducerende agentia of carcinogenen
  + Proces
    - Pre-carcinogenen worden omgezet naar carcinogenen door metabolisme
      * Metabolisme in lever door cytochroom P450 familie
    - Carcinogenen induceren DNA schade wat leidt tot mutaties -> kanker
  + Experiment: AMES test
    - Bacteriën die geen histidine meer aanmaken -> groeien niet op een bodem
    - Bacteriën blootgesteld aan chemische stof met mutagene werking -> mutaties -> bacteriën maken toch histidine aan -> groeien toch op substraat
    - Aantal individuele kolonies dat groeien op het substraat
      * = maat voor mutageen potentieel van een chemische stof
  + Grafiek
    - X-as: kolonies -> telkens minder van een stof nodig voor meer mutaties

4.2 Straling

* Ioniserende straling: DNA breuken
  + Lineair verband tussen de dosis en carcinogeen potentieel
  + X stralen, radioactiviteit
    - Kunnen elektronen verwijderen uit moleculen
    - Hierdoor reactieve ionen creëren -> DNA breuken veroorzaken = mutaties
* UV-straling (zon)
  + Huidkanker
  + Geen diepe penetratie, maar wordt geabsorbeerd door de huid
    - Hierbij covalente bindingen tussen pyrimidines veroorzaken
    - Pyrimidine dimeren verstoren de dubbele helix DNA -> mutaties

4.3 Virussen

* Experiment Peyton Rous
  + Oorzaak bindweefselkanker in kippen
  + Tumormateriaal vermalen -> filteren met een filter waar zelfs geen bacteriën -> injecteren in normale kippen -> toch tumoren ontwikkelen
    - Conclusie: de oorzaak is kleiner dan een bacterie cel = virus
* Oncogeen virus
  + Veroorzaakt chronische infecties en stimuleert celprofileratie in geïnfecteerde cellen

4.4 Erfelijkheid

5. Genetische basis van kanker

5.1 Kankerontwikkeling is een stapsgewijs proces

* 3 stadia kanker
  + Initiatie (snel)
    - Door mutatie: normale cellen -> pre-kankerstaat
  + Promotie (langzaam)
    - Door additionele mutatie -> selectie van cellen (op groeisnelheid,..) -> deze selectie gaat delen (celprofileratie)
  + Tumor progressie
    - Tumorcellen wijzigen -> meer abberant en agressief
* Kankerontwikkeling
  + Mutaties
    - Spelen een centrale rol
    - Veroorzaakt door
      * Exogene factoren: chemicaliën, straling, virussen
      * Overerving of spontaan

5.2 Twee grote groepen van getroffen genen bevorderen Carcinogenese

* **Proto-oncogenen** 
  + Gain-of-function
  + Activatie van 1 oncogen door mutatie -> kankerontwikkeling
* **Tumorsupressor genen**
  + Loss-of function
  + Verlies van beide genen door mutatie -> kankerontwikkeling

5.2.1 (Proto)- oncogenen

* Proto-oncogeen
  + = normaal cellulair gen
  + Staat in voor celgroei en overleving (celregulatie)
  + Gain-of-function
  + Activatie van 1 oncogen door mutatie -> bevordert celprofileratie -> kankerontwikkeling
* Oncogenen ontstaan uit Proto-oncogenen
  + Proto-oncogen -> mutatie -> oncogen -> 1 oncogen induceert kankerontwikkeling
  + Soorten mutaties
    - Puntmutatie
      * Substitutie van 1 enkel nucleotide in het gen
      * Vb: RAS oncogenen
    - Amplificatie
      * Leidt tot meerdere kopijen van hetzelfde gen
    - Translocatie
      * Deel van het chromosoom komt fysiek aan een ander chromosoom te zitten
      * Hierbij kan gen in actievere regio komen -> expressie verhoogt
      * Vb Burkitt lymfoma gen
        + Ontstaat door translocatie van MYC naar hyperactieve regio
    - Herschikking
      * Herschikkingen van sequenties lokaal op het chromosoom
      * Vb: TRK oncogen
        + Ontstaat door fusie van een tyrosine kiniase receptor (NTRK1) met niet-spier tropomyosine (TPM 3)
    - Insertionele mutagenese
  + Gevolg mutaties
    - Leiden tot hyperactieve of abnormale variant
    - Leiden tot excessieve productie normaal proteïne

=> dit leidt tot accumulatie delende cellen = bevordering celproliferatie => kankerontwikkeling

5.2.2 Tumor supressor genen

* Tumor supressor genen
  + Houden celprofileratie in bedwang
  + Experiment
    - Bestaan ontdekt door celfusie experimenten
    - Normale cellen + kankercellen vertoonden toch nog gedrag als een normale cel -> dus bestaan van genen die de tumorgroei onderdrukken
  + Moeten worden geïnactiveerd om te leiden tot kanker
    - <-> Oncogen
    - = Loss-of function
    - Verlies van beide genen door mutatie
      * 1 mutatie overgeërfd van de ouder -> verhoogd risico kanker
      * Andere mutatie zal voor verlies zorgen -> kankerontwikkeling
* RB tumor suppressor:
  + Functie:
    - Checkpointfunctie: transitie G1 naar S blokkeren in afwezigheid van de juiste groeifactoren
  + Verdwijnt via
    - Mutaties (deleties)
      * Vb: Retioblastoma = zeldzame oogaandoening die kinderen treft
        + Kinderen erven van een ouder een deletie in chromosoom 13
        + Deze deletie -> zorgt voor verhoging risico kanker in retina
        + Als 2de mutatie in zelfde regio op het andere chromosoom -> kanker in retina (lichtgevoelig weefsel vh oog)
    - Virussen
      * Papillomavirus -> bevat oncogen dat E7 proteïne produceert -> RB proteïne binden -> inhiberen
  + Gevolg:
    - Celprofileratie niet meer in bedwang + geen checkpoint controle
* P53 tumor supressor/ TP53
  + = meest gemuteerde tumor supressor gen in humane kankers
  + Aan de basis van het Li-fraumeni syndroom
    - = overerven van 1 p53 mutatie van een ouder -> verhoogd risico kanker
  + Functie:
    - Blokkeren vd celcycus en inductie van apoptose wanneer een cel DNA schade oploopt
  + Verdwijnt via
    - Mutaties
    - Virussen
      * Papilloma virus maakt proteïne E6 aan -> ubiquitineert p53 -> afgebroken
  + Gevolg:
    - Cellen met beschadigd DNA zullen overleven en blijven delen

5.3 Inactivatie sommige tumor suppresoren leidt tot genetische instabiliteit

* Genetische instabiliteit
  + = een verhoogde mutatiefrequentie bij kankercellen
  + Veroorzaakt door
    - Dysfunctie DNA schade herstel
    - Chromosoomsortering
* Gatekeepers
  + = tumor supressors vb: p53, RB
  + Voorkomen excessieve celprofileratie rechtstreeks
  + Bij inactivatie
    - Excessieve celprofileratie en tumorvorming **rechtstreeks**
    - Genetische instabiliteit: breakage fusion bridge cycle
* Caretakers
  + = tumor supressor
  + Zorgen voor genetische stabiliteit / DNA herstel
  + Bij inactivatie:
    - genetische instabiliteit
      * DNA niet herstelt -> mutaties -> celprofileratie, tumorvorming -> kanker
      * Leidt dus **onrechtstreeks** tot tumorvorming
* Breakage-fusion-bridge-cycles
  + Als inactivatie van p53 gatekeeper
  + DNA schade -> geen apoptose -> cel met DNA schade zal blijven delen
    - Dubbelstrengig DNA breuk zal door een herstelmechanisme worden aangepakt door het te fuseren met een ander uiteinde
    - Bij mitose zullen dan de chromatiden verkeerd uit elkaar worden getrokken (zwakke plek) -> nieuwe breuk -> cyclus herstart
    - Brug-breuk-brug-breuk

5.4 Kanker is een stapsgewijs proces

* Kankerontwikkeling door inactivatie van tumorsupressors en activatie van oncogenen
  + Maw remmen van celgroei (tumor supressor) lossen en gaspedaal van celgroei (oncogenen) indrukken

6. Kenmerken van kanker: een samenvatting

* Oorzaak kanker 4 factoren
  + Chemicaliën
  + Straling
  + Virussen
  + Erfelijkheid

=> Deze 4 factoren zorgen voor mutaties of epigenetische wijzigingen

=> Dit leidt tot inactivatie van tumor supressors of activatie van proto-oncogenen naar oncogenen => kankerontwikkeling

=> geheel zorgt voor fenotype met 6 kenmerken: Hallmarks of cancer

* Hallmarks of cancer:
  + Zelfvoorziening van groeisignalen
    - Kankercellen omzeilen de noodzaak aan juiste groeifactoren voor de groei
    - Doordat **oncogenen** zorgen voor een overmatige productie al dan niet mutante proteïnen
  + Ongevoeligheid voor anti-groeisignalen
    - Transitiepunten (vb: restrictiepunt) beschermen voor excessieve proliferatie
    - Mutaties in gatekeepers als **RB** omzeilen dit beschermingsmechanisme
  + Ontwijking apoptose
    - Apoptose = essentieel om beschadigde cellen te elimineren
    - Kankercellen ontlopen apoptose door mutaties in tumor supressor **p53**
  + Onbegrensd replicatief potentiaal
    - Door activatie van **telomerase** of recombinatie kunnen kankercellen telomeerverlies bufferen -> blijven vermeerderen -> oneindig delen
  + Stabiele angiogenese
    - Bloedvoorziening voor de tumor
    - Door **VEGF, FGF** groeifactoren voor de aanmaak van bloedvaten
    - Door **MMP** voor de degradatie van ECM
  + Weefselinvasie en metastase
    - Vermogen om naburig weefsel binnen te dringen en uit te zaaien naar verafgelegen weefsel
    - 3 eigenschappen
      * verminderde cel-cel adhesie: **E-cadherine**
      * verhoogde mobiliteit: **Rho-GTPasen**
      * productie proteasen die ECM en basale lamina degraderen
        + **Plasmine**
* Genetische instabiliteit
  + Veroorzaakt deze 6 hallmarks
  + Kankercellen moeten meer mutaties opstapelen dan een gewone cel
    - Dus moet genetisch onstabiel worden voor deze 6 eig.
    - Hoe?
      * Door vb mutatie in p53 en caretakers -> geen DNA herstel

7. Diagnose en therapie

7.1 Kankerdiagnose en screening

* + Tumor grading
    - Ernst van de tumor microscopisch bekijken
  + Pap smear
    - Screeningprocedure

7.2 Behandeling

* Standaardtherapie
  + Primaire tumor -> chirurgisch verwijderen, gevolgd door bestralingstherapie en/of chemotherapie om achterblijvende kankercellen te vernietigen
    - Bestralingstheorie: X stralen -> DNA schade -> cellen sterven
    - Chemotherapie: idem -> cellen sterven
  + Probleem: Ook gezonde cellen sterven door deze therapie
* Immunotherapie
  + Aggresieve tumoren in laat stadium moeilijk te verwijderen
  + Via immuunsysteem -> selectief kankercellen vinden en vernietigen
    - Door vaccins -> antigenen binnenbrengen -> immuunsysteem stimuleren -> selectief kankercellen aanvallen
    - Door antilichamen -> herkennen en binden met bepaalde moleculen -> worden aantrekkelijke carriers voor targeting van kankercellen
  + Moleculaire therapie
    - Kankercellen aanvallen door drugs te ontwikkelen die zich specifiek richten op hun genproducten
    - Alternatieve manier: rational drug design
      * = methode waarbij men moleculen synthetiseert die doelwitten inactiveren
  + Anti-angiogenese therapie
    - Inhibitoren van angiogenese
  + Personalized mecidine
    - Kankertherapie richten naar de individuele eigenschappen van de patiënt
      * Identieke kanker -> toch andere genezingsprofielen
      * Tumoren gedragen zich anders bij verschillende mensen -> expressiepatronen waarnemen -> gebruiken voor voorspellingen te doen omtrent het gedrag van bepaalde tumoren

8. Kernpunten

* Tumoren ontstaan door imbalans tussen celdeling en celdood of differentiatie
* Kankercellen ontkoppelen zich van hun weefselcontext door hechting en densiteit onafhankelijke groei
* Kankercellen zijn onsterfelijk door telomeerstabilisatie en vertonen defecten in proliferatiecontrole (zelfvoorziening groeisignalen, ongevoeligheid jegens anti-groei signalen, ontwijking apoptose)
* Tumorgroei is enkel mogelijk door angiogenese; metastase door invasie, ECM degradatie en kolonisatie van andere weefsels (zaad bodem)
* Kankercellen ontwijken het immuunsysteem of lokken net een tumor bevorderende onstekingsreactie uit
* De tumor micro omgeving is heterogeen en wordt gekenmerkt door verschillende celtypes en ECM componenten
* Kanker is stapsgewijs proces dat ontstaat door activatie van (proto) oncogenen en veel vaker door inactivatie van tumor suppressor genen zoals Rb en p53 Dit leidt vaak tot verhoogde genomische instabiliteit
* De meeste kankers worden veroorzaakt door exogene, mutagene factoren zoals chemische stoffen, straling en virusinfecties
* Kankerdiagnostiek en behandeling worden meer gepersonaliseerd dankzij de moleculaire behandelingen