

SINH HỌC PHÂN TỬ UNG THƯ

*TS.BS. HOÀNG ANH VŨ
MODULE UNG BƯỞU*

MỤC TIÊU HỌC TẬP

1. Phân tích được mối tương tác phân tử trong các đường dẫn truyền tín hiệu kiểm soát sự tăng sinh tế bào bình thường.
2. Xác định và phân tích được các bất thường thụ thể tyrosine kinase và các protein dẫn truyền tín hiệu trung gian thúc đẩy sự tăng sinh tế bào.
3. Giải thích được các đột biến mất chức năng ở gen ức chế có thể dẫn đến rối loạn chết tế bào theo lập trình.

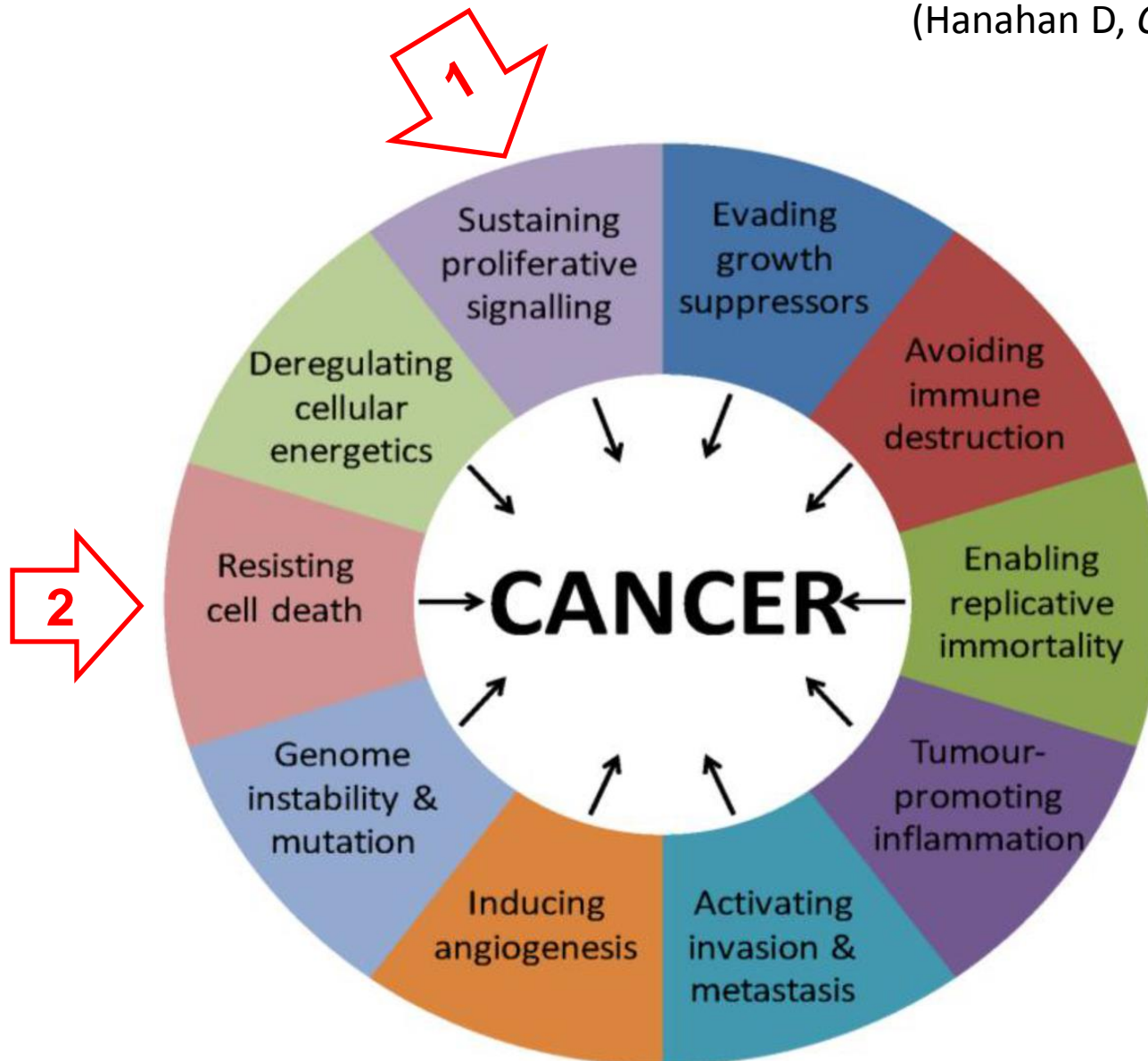
NỘI DUNG BÀI GIẢNG

1. Sự dẫn truyền tín hiệu gây tăng sinh tế bào.
2. Bất thường của thụ thể và protein dẫn truyền tín hiệu trung gian trong ung thư.
3. Cơ sở phân tử của sự chết tế bào theo lập trình.
4. Bất thường của chết tế bào theo lập trình trong ung thư.

PHẦN I: RỐI LOẠN TĂNG SINH TẾ BÀO TRONG UNG THƯ

CÁC ĐẶC TÍNH CỦA UNG THƯ

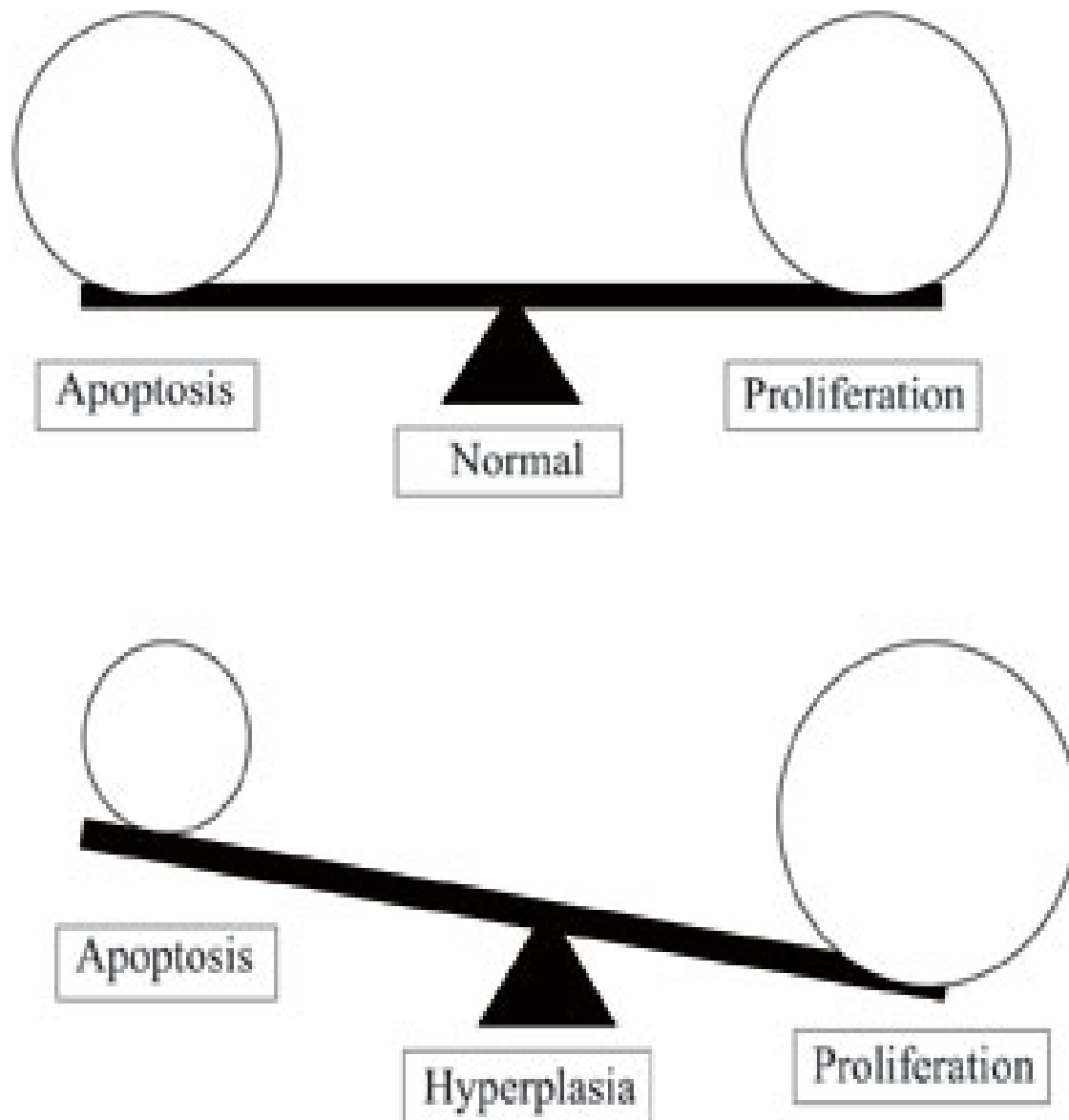
(Hanahan D, *Cell* 2011)



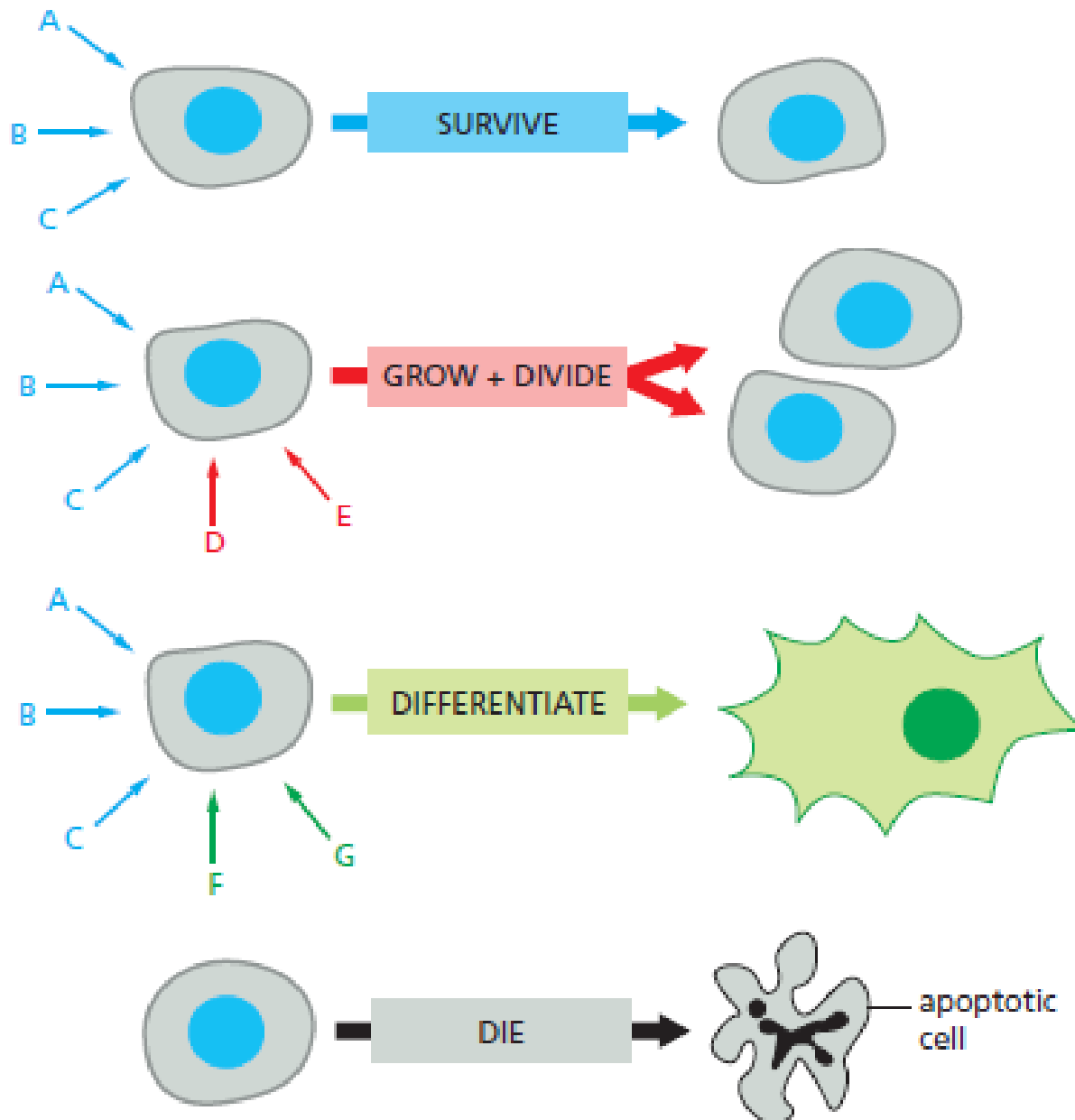
SỰ CÂN BẰNG CẤU TRÚC MÔ HỌC



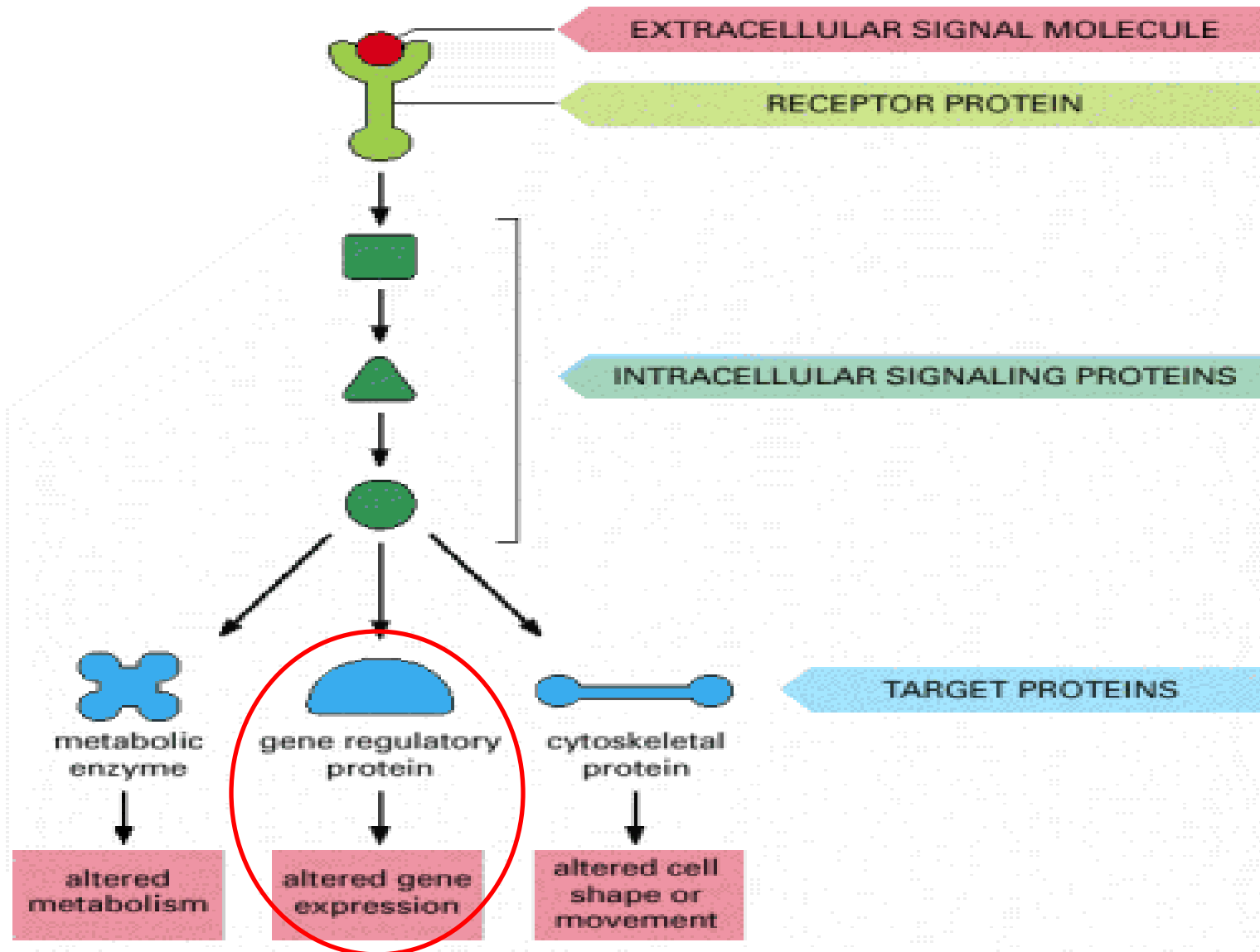
HIỆN TƯỢNG TĂNG SẢN



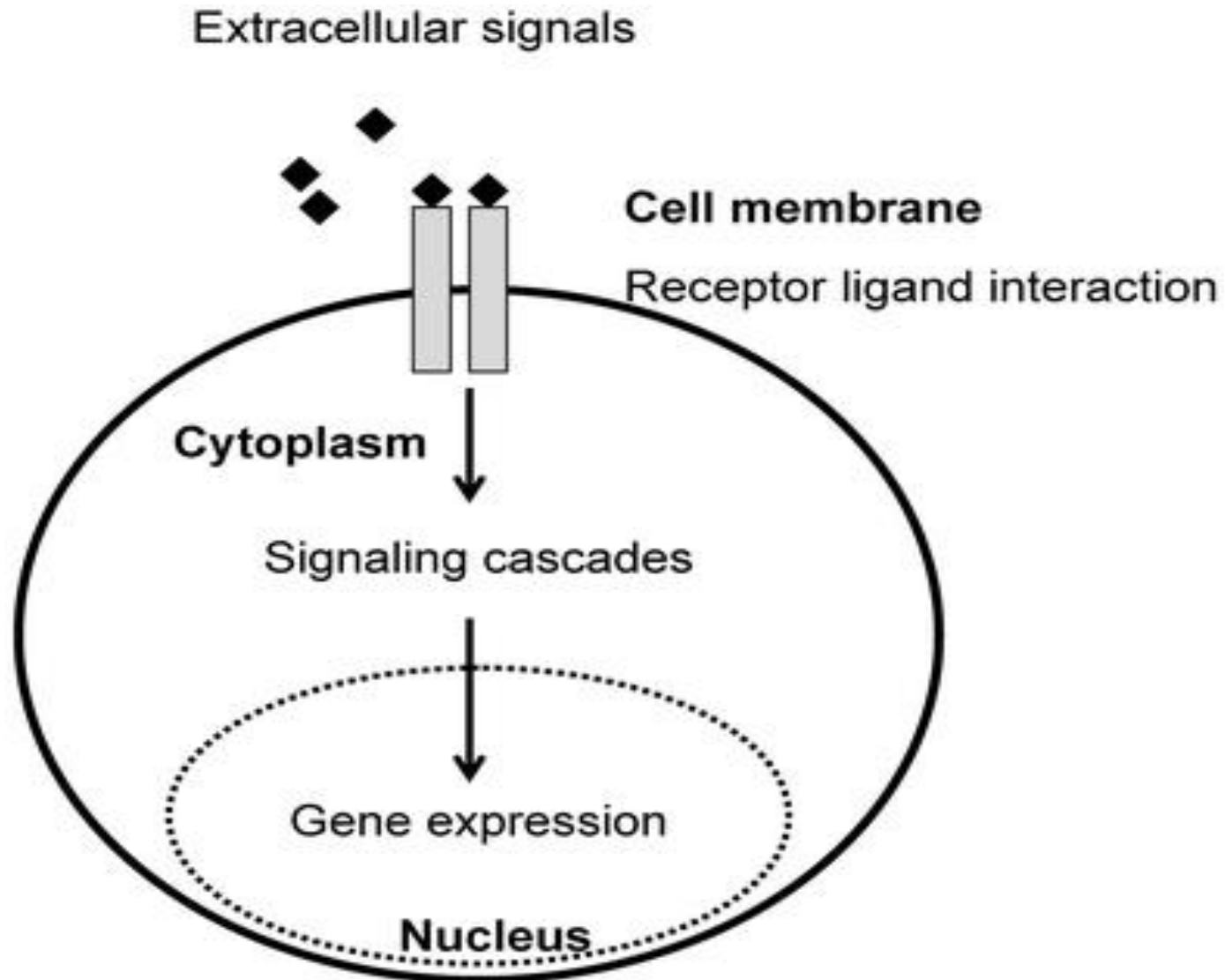
TÍN HIỆU NGOẠI BÀO QUYẾT ĐỊNH SỐ PHẬN TẾ BÀO



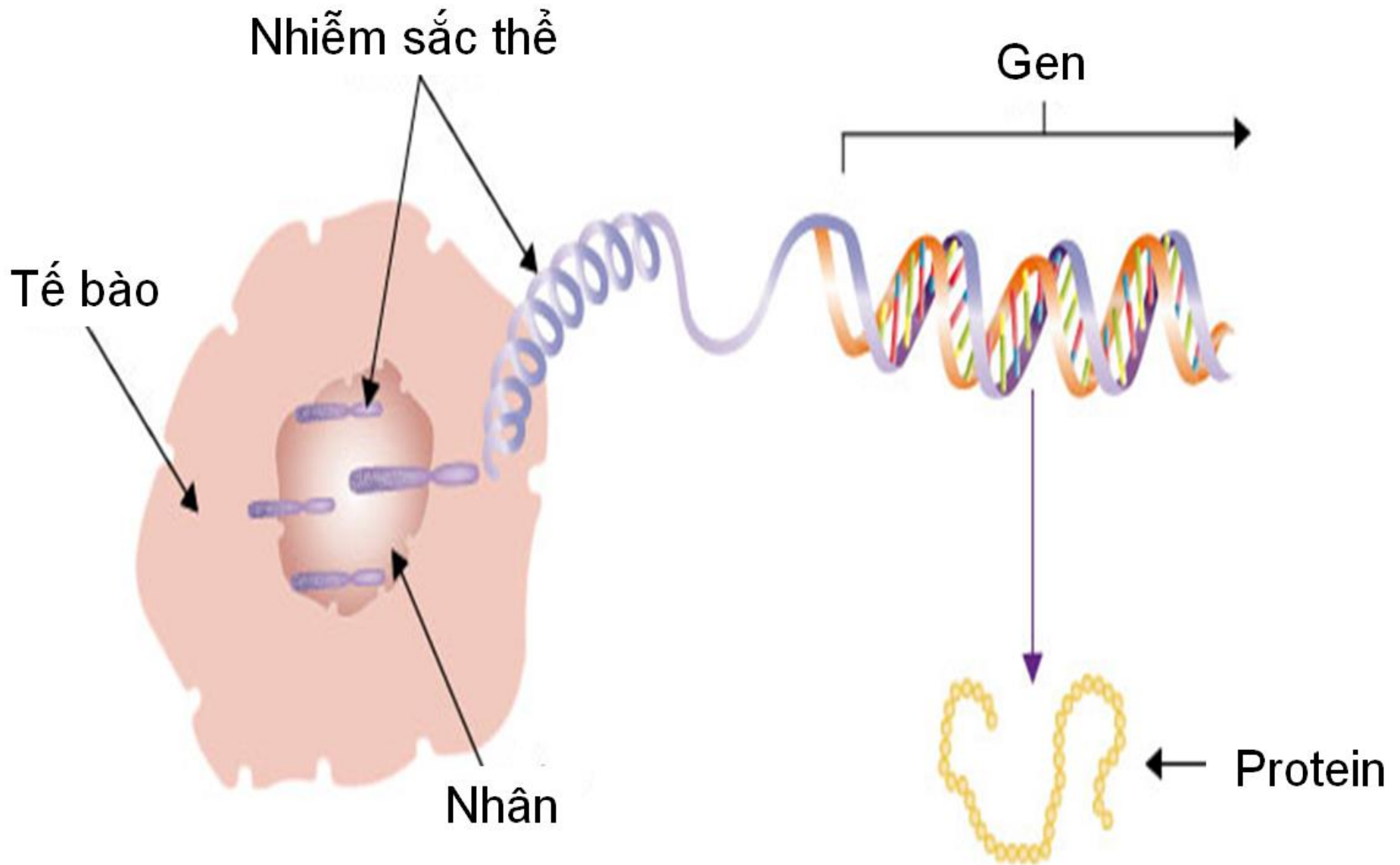
MÔ HÌNH TRUYỀN TÍN HIỆU TẾ BÀO



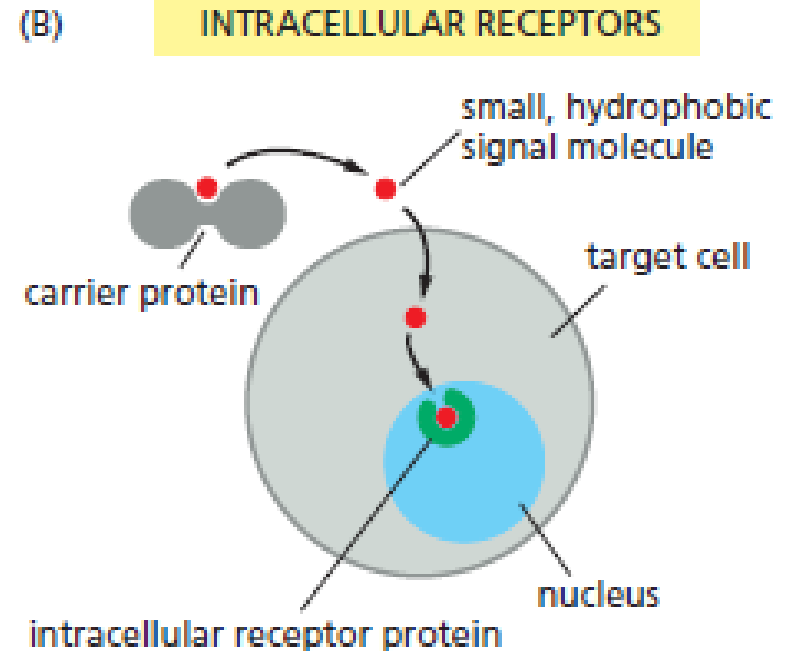
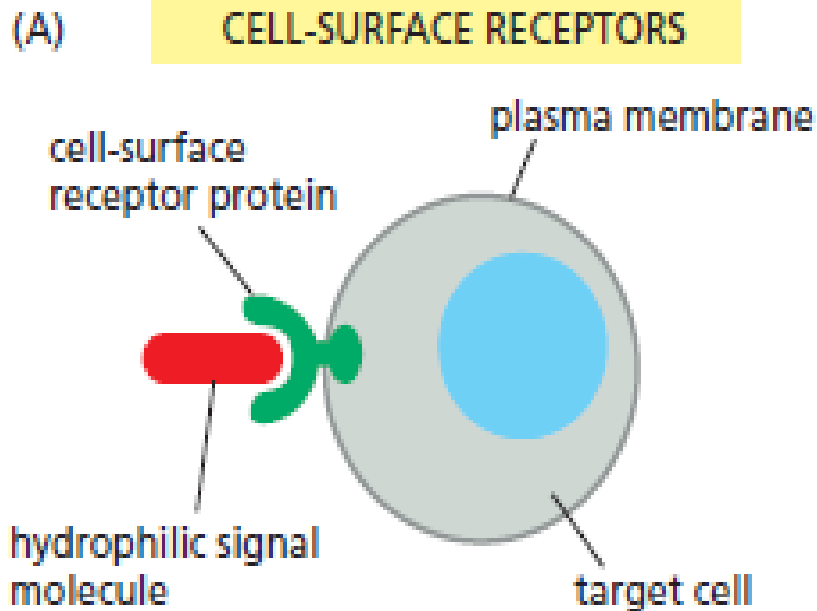
TÍN HIỆU NGOẠI BÀO LÀM THAY ĐỔI BIỂU HIỆN GEN



GEN VÀ PROTEIN

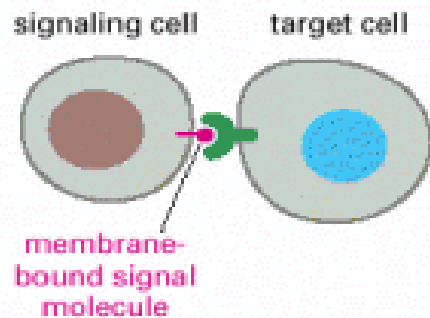


THỤ THỂ BỀ MẶT VÀ THỤ THỂ NỘI BÀO

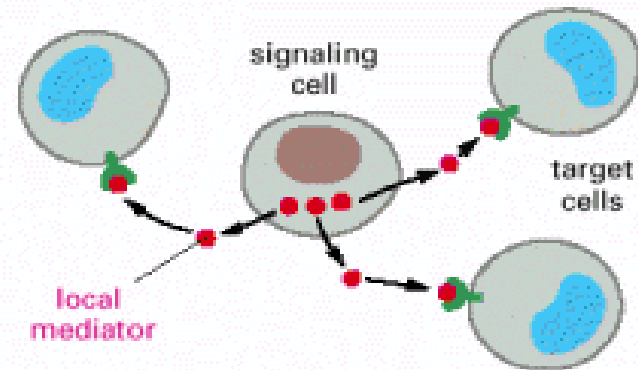


CÁC KIỂU TƯƠNG TÁC GIỮA LIGAND VÀ THỤ THỂ

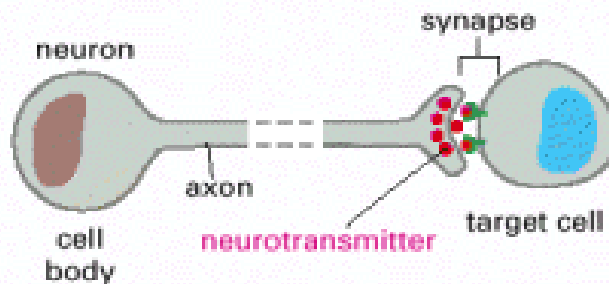
(A) CONTACT-DEPENDENT



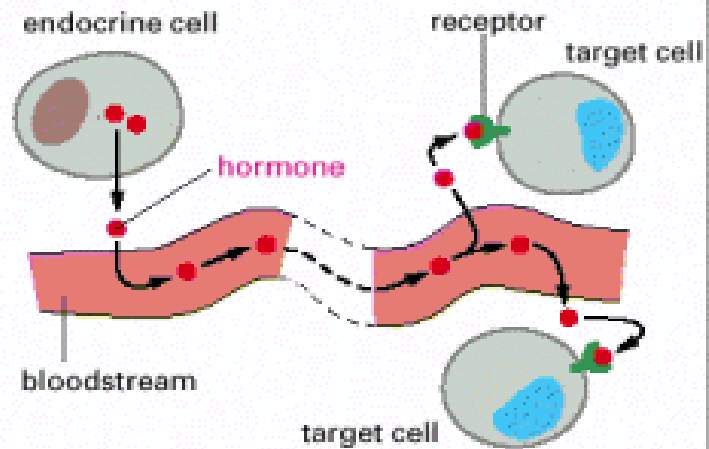
(B) PARACRINE



(C) SYNAPTIC

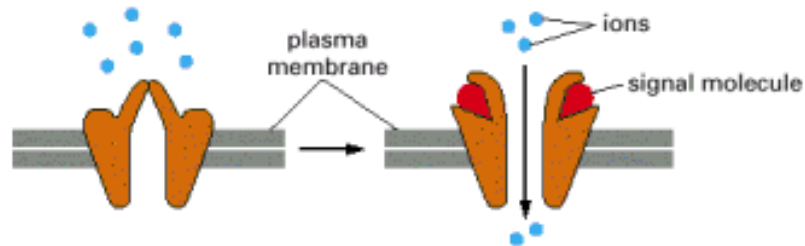


(D) ENDOCRINE

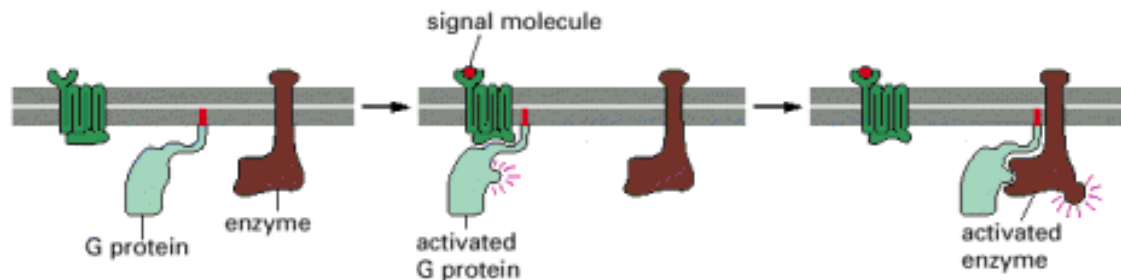


CÁC NHÓM THỤ THỂ BỀ MẶT

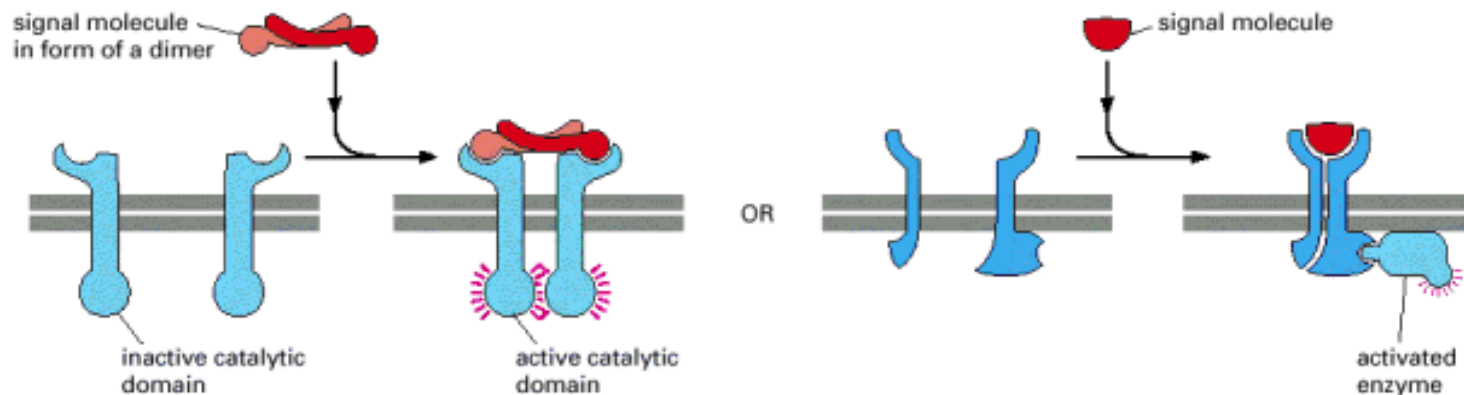
(A) ION-CHANNEL-LINKED RECEPTORS



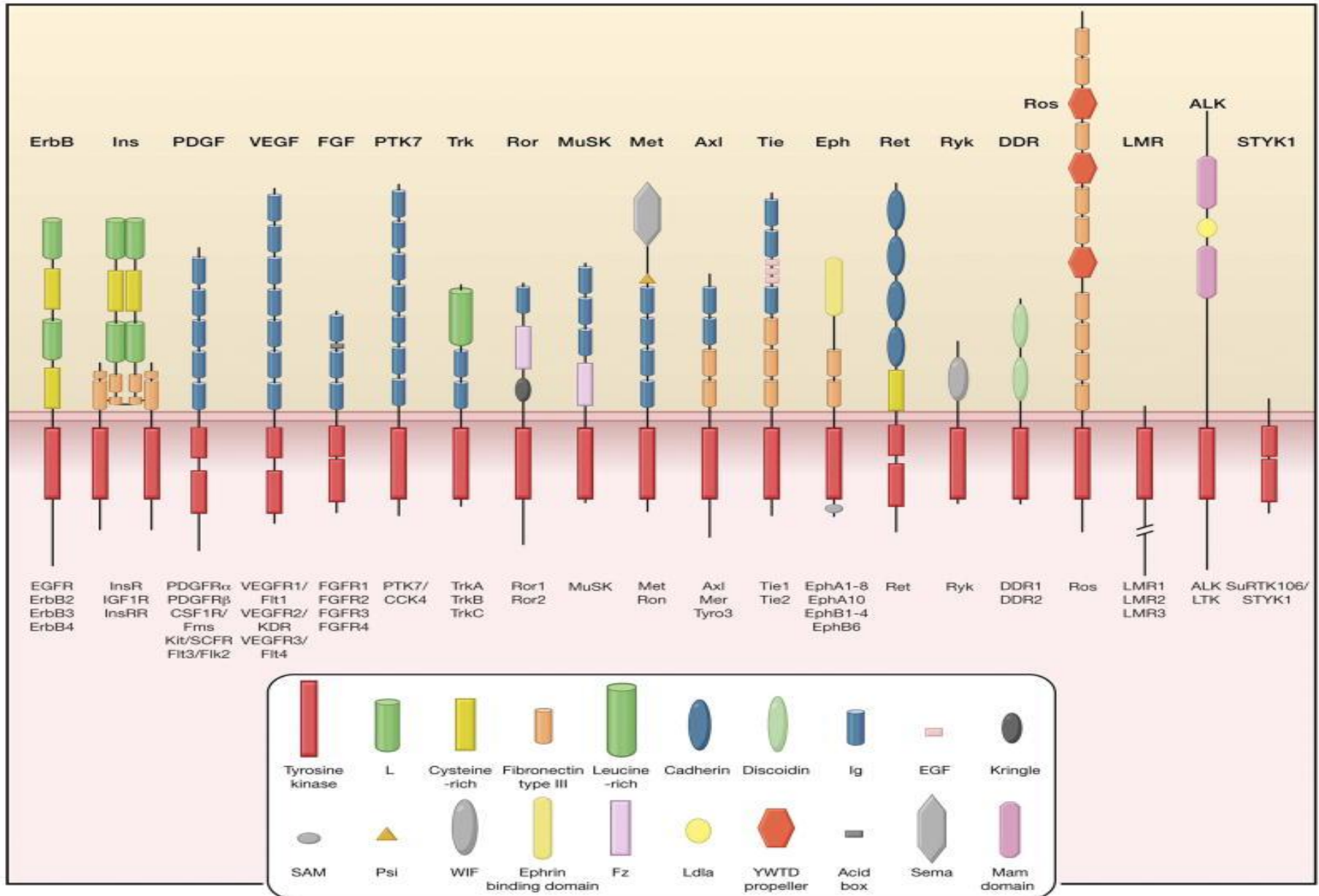
(B) G-PROTEIN-LINKED RECEPTORS



(C) ENZYME-LINKED RECEPTORS

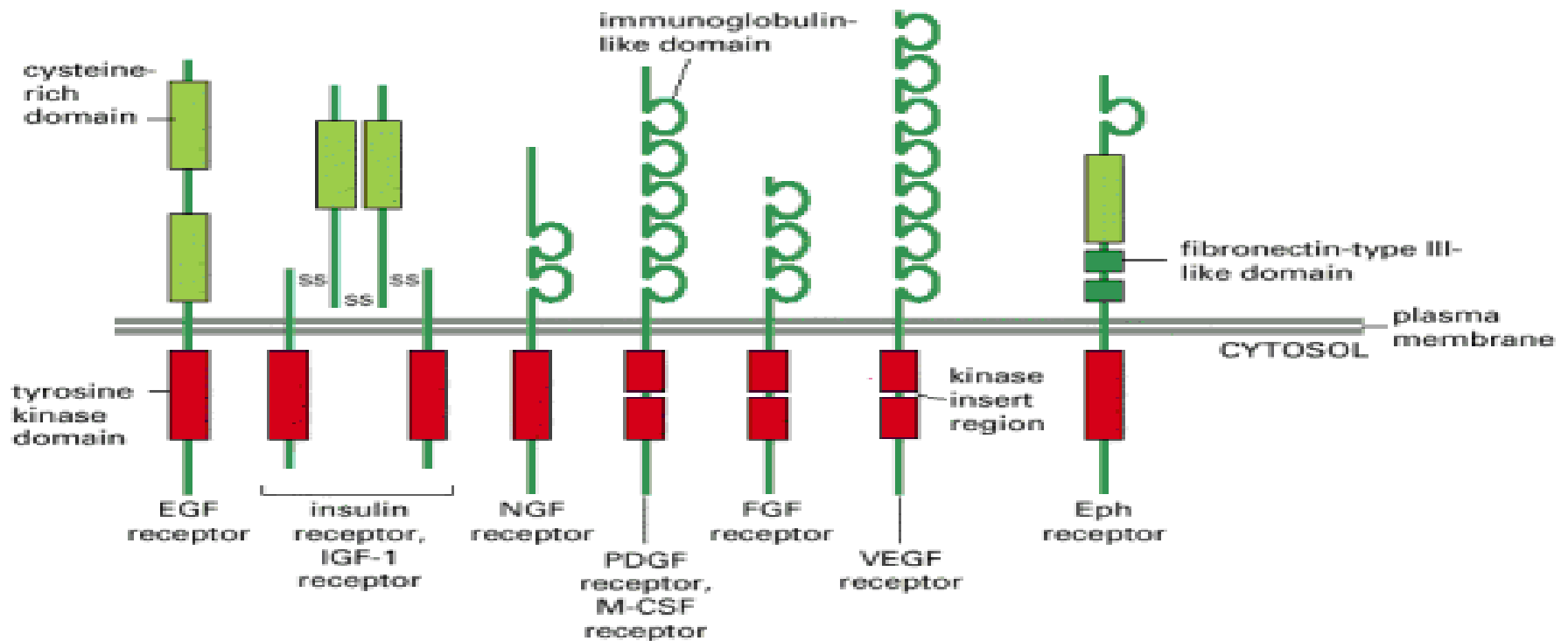


CÁC NHÓM THỤ THỂ TYROSINE KINASE



CẤU TRÚC THỤ THỂ TYROSINE KINASE

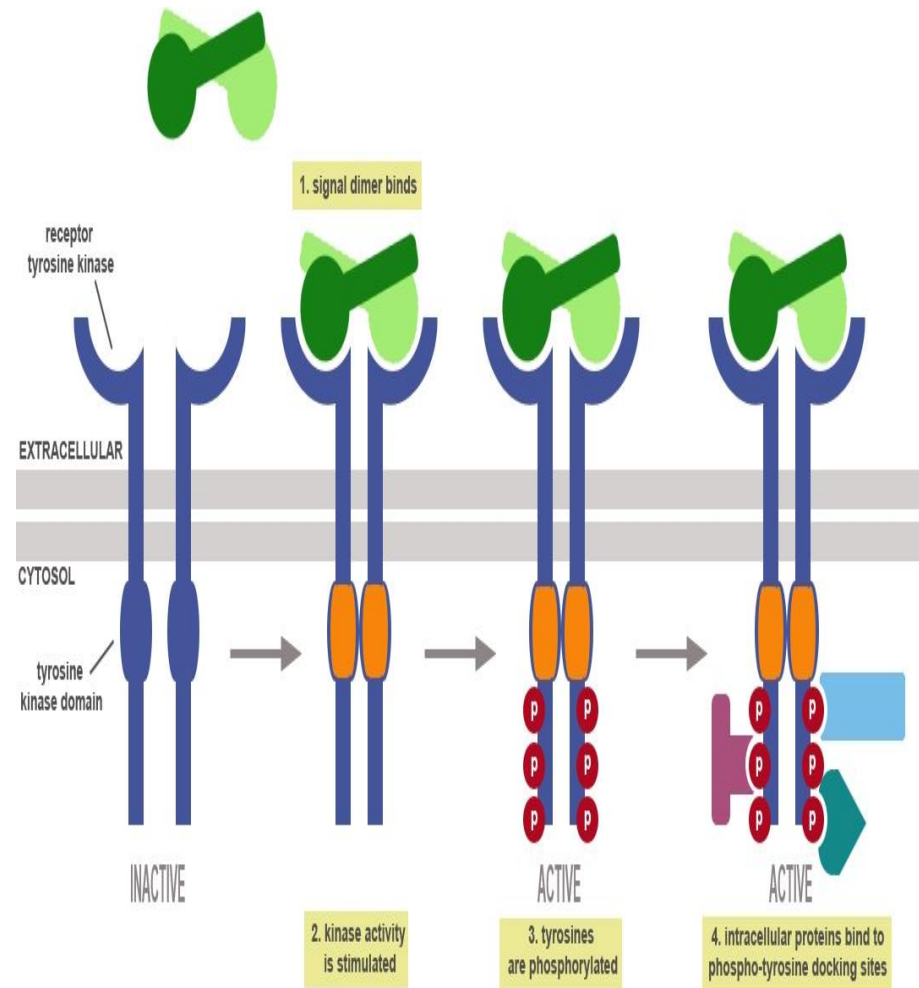
- Vùng ngoại bào (để gắn phối tử / ligand)
- Vùng xuyên màng
- Vùng cận màng (để điều hòa hoạt động)
- Vùng tyrosine kinase (có hoạt tính men)



(**EGF**: Epithelial growth factor; **NGF**: Nerve growth factor; **PDGF**: Platelet derived growth factor; **FGF**: Fibroblast growth factor; **VEGF**: Vascular endothelial growth factor; **Eph**: Ephrin)

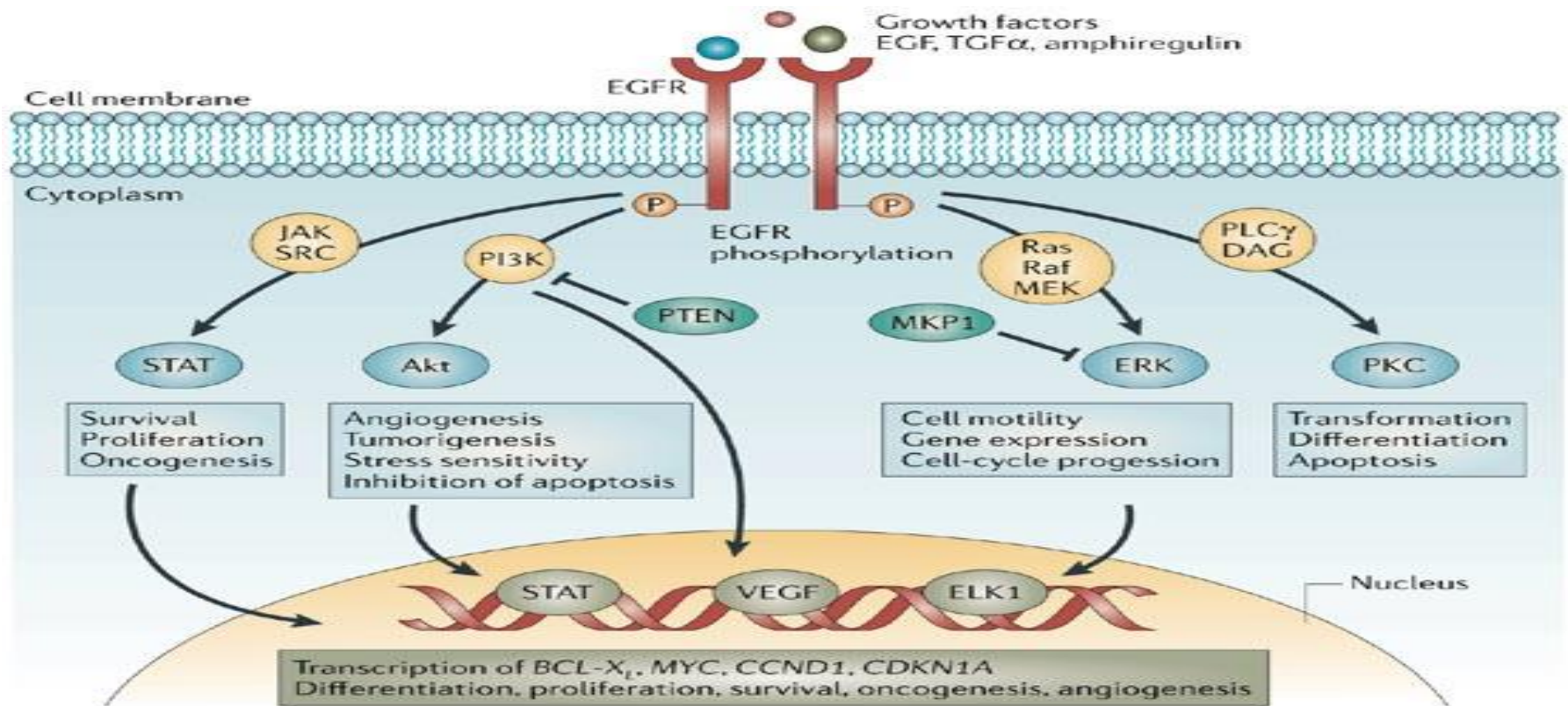
CƠ CHẾ HOẠT HOÁ THỤ THỂ TYROSINE KINASE

- Các **thụ thể** ở dạng đơn độc khi chưa gắn ligand.
- Sự gắn **ligand** làm cho thụ thể bắt cặp với nhau, từ đó tự phosphoryl hoá các vị trí tyrosine trong vùng nội bào.
- Thụ thể có hoạt tính men sẽ hoạt hoá các **yếu tố truyền tín hiệu** phía dưới, gần nhân tế bào hơn.
- Cuối cùng, các **yếu tố phiên mã** vào trong nhân để điều khiển sự phiên mã của các gen mục tiêu, tạo nên các protein đảm nhận chức năng gây tăng sinh tế bào.



NHIỀU ĐƯỜNG TÍN HIỆU TRUYỀN VÀO NHÂN TB

- Tín hiệu theo hướng từ ngoài tế bào vào trong nhân (yếu tố bên trên sẽ hoạt hoá yếu tố bên dưới).
- Trong tế bào bình thường, luôn có những yếu tố kiểm soát tín hiệu truyền vào nhân tế bào (**PTEN**, MKP1).



CLICKER 1

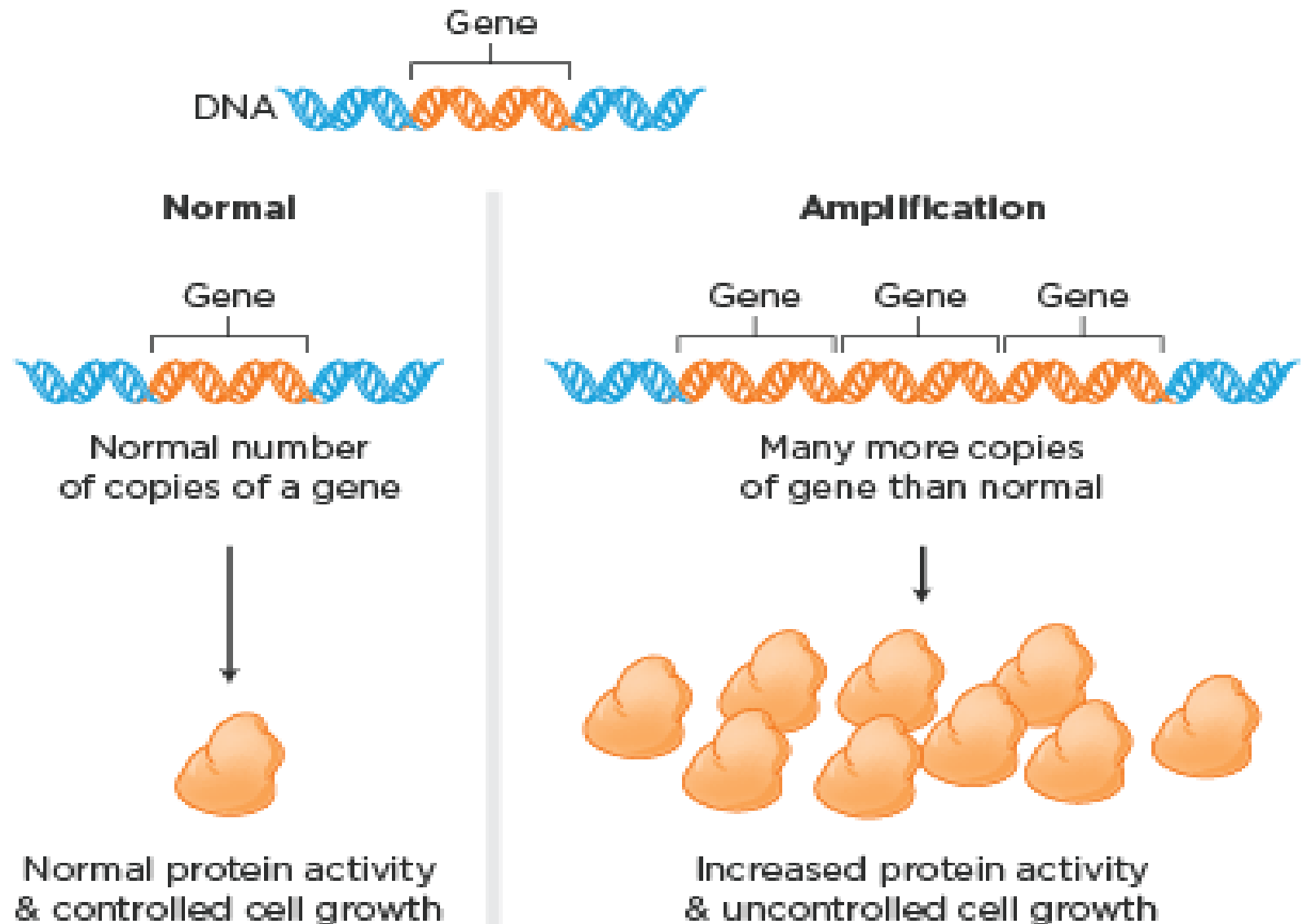
Thay đổi nào sau đây không gây nên sự tăng sản tế bào:

- A. Biểu hiện quá mức số lượng thụ thể tyrosine kinase trên bề mặt tế bào;
- B. Các thụ thể tyrosine kinase bị đột biến tăng chức năng dẫn truyền tín hiệu;
- C. Các phối tử giảm khả năng gắn vào thụ thể tyrosine kinase tương ứng;
- D. Các yếu tố truyền tín hiệu trung gian bị đột biến tăng chức năng.

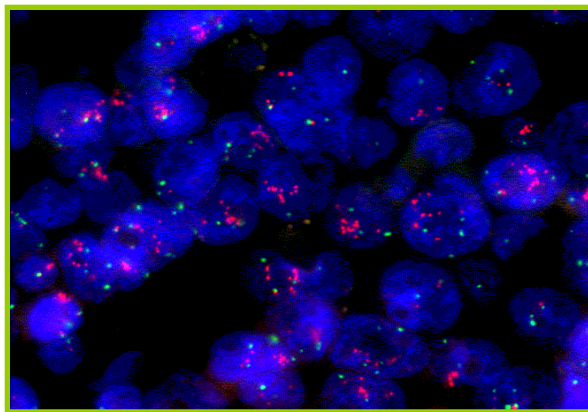
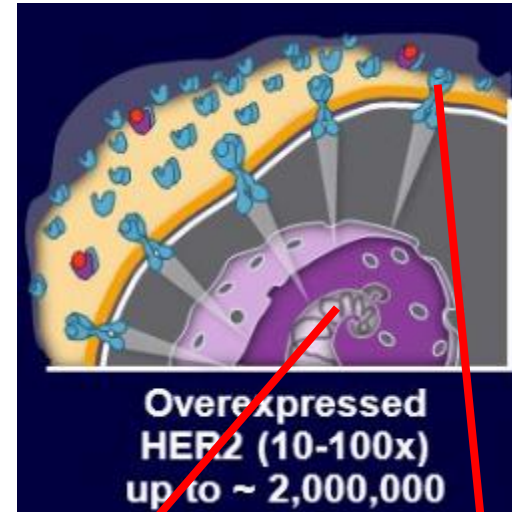
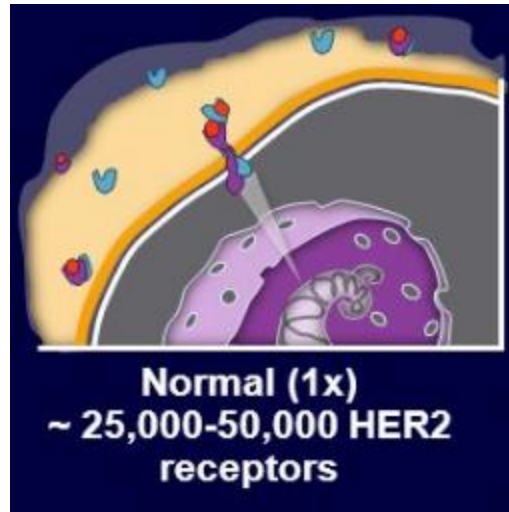
CÁC DẠNG BẤT THƯỜNG CỦA GEN TRONG UNG THƯ

- **KHUẾCH ĐẠI GEN** (gene amplification):
Gia tăng biểu hiện protein.
- **ĐỘT BIẾN GEN** (point mutations, insertions, deletions):
Thay đổi bản chất của cấu trúc protein.
- **TẠO GEN TỔ HỢP** (gene fusion): Tạo protein mới.
- **THAY ĐỔI NGOÀI GEN / BIỂU GEN** (epigenetic):
Thay đổi mức độ biểu hiện protein.
- ...

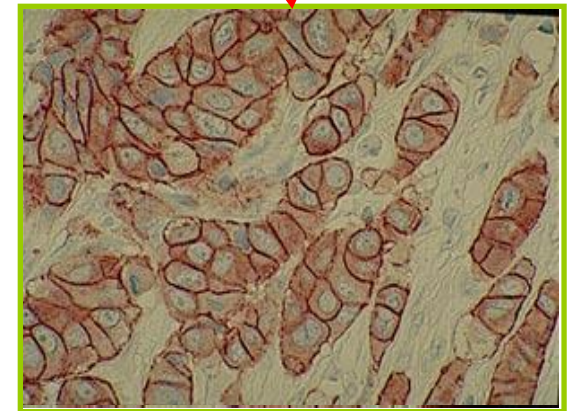
KHUẾCH ĐẠI GEN: TĂNG SỐ LƯỢNG BẢN SAO



KHUẾCH ĐẠI GEN HER2/ UNG THƯ VÚ

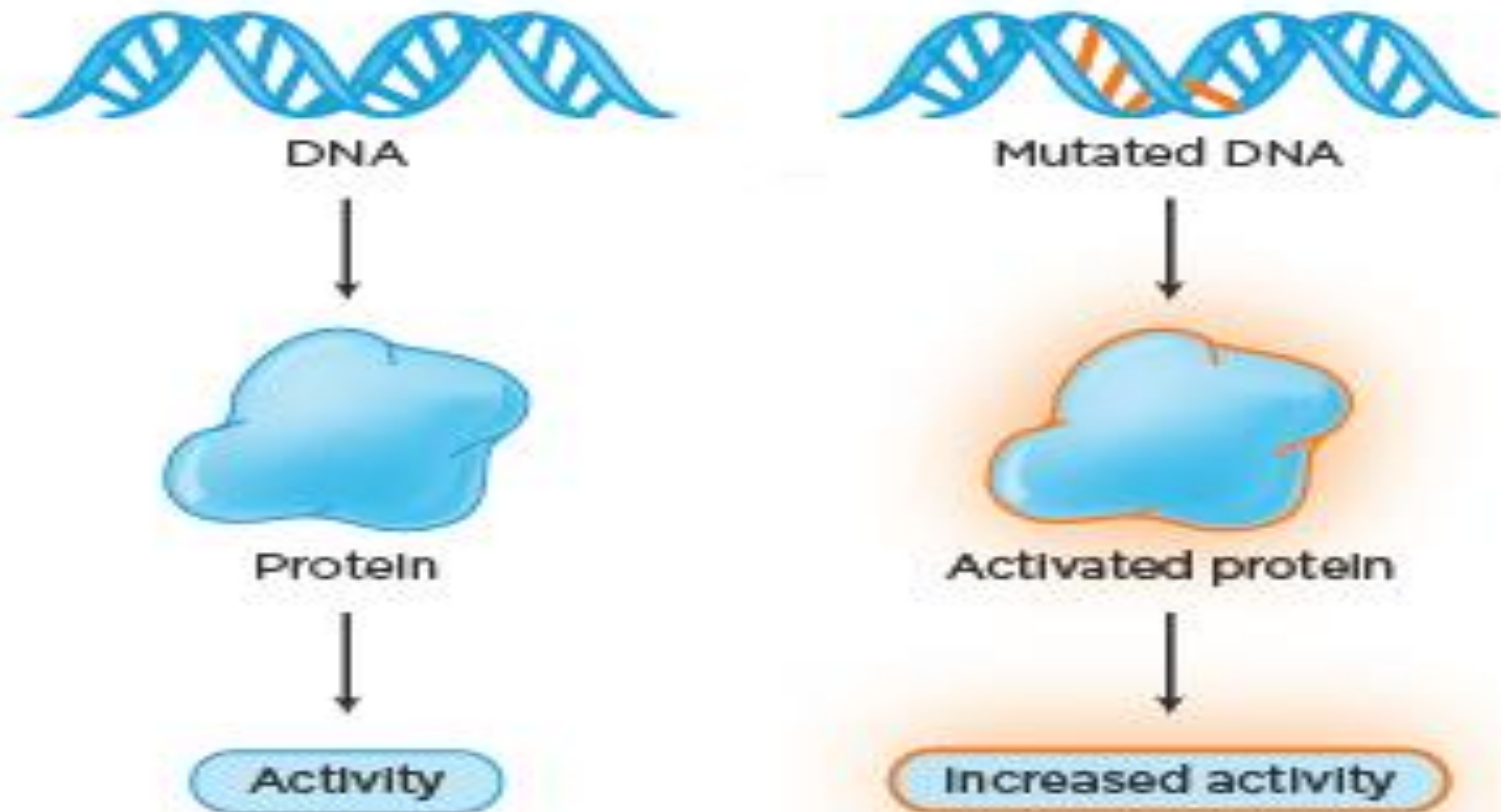


Lai tại chỗ gắn huỳnh quang
(FISH: fluorescence in situ hybridization)

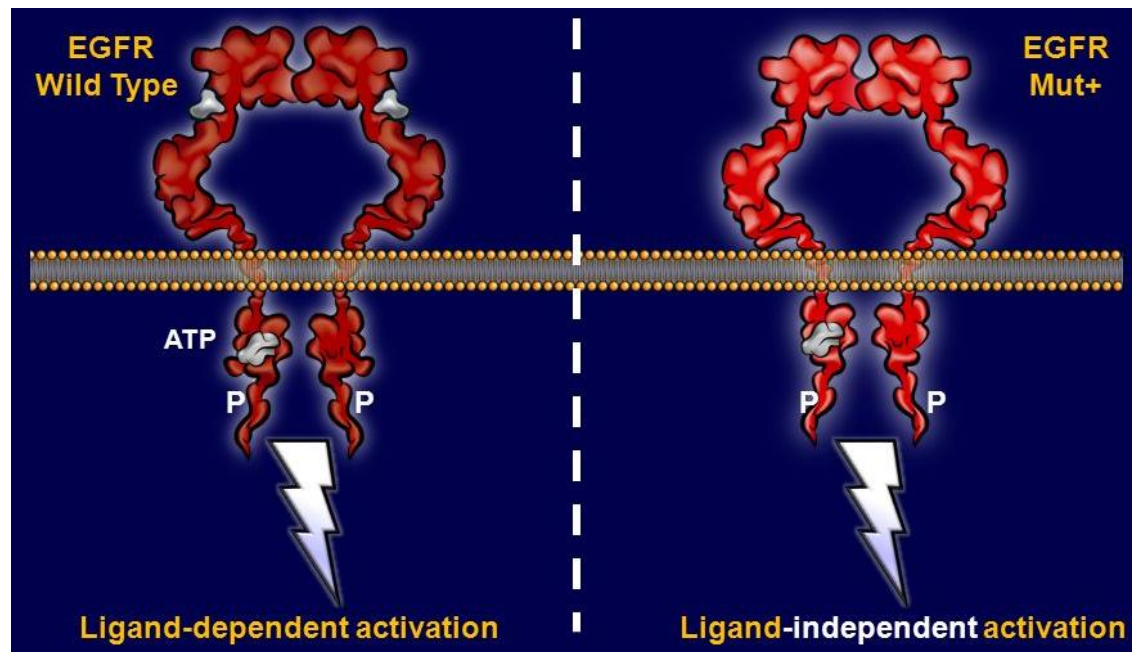
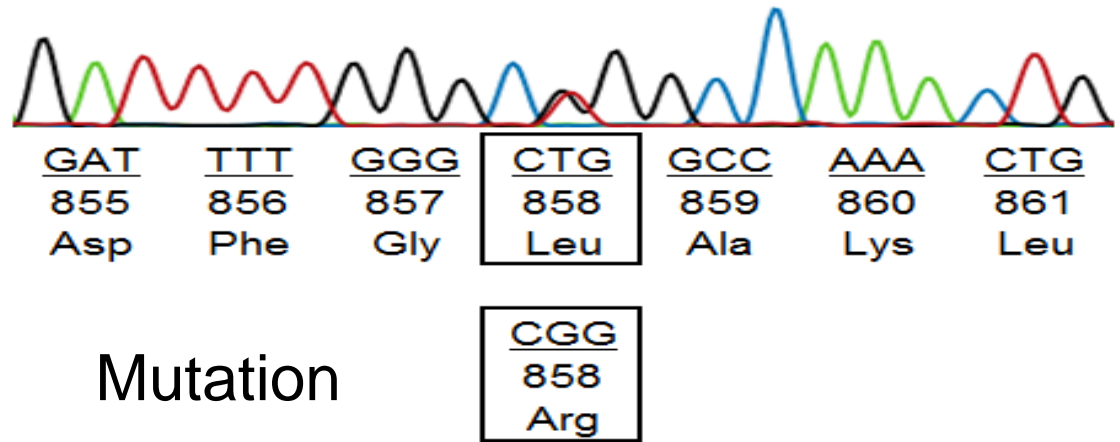
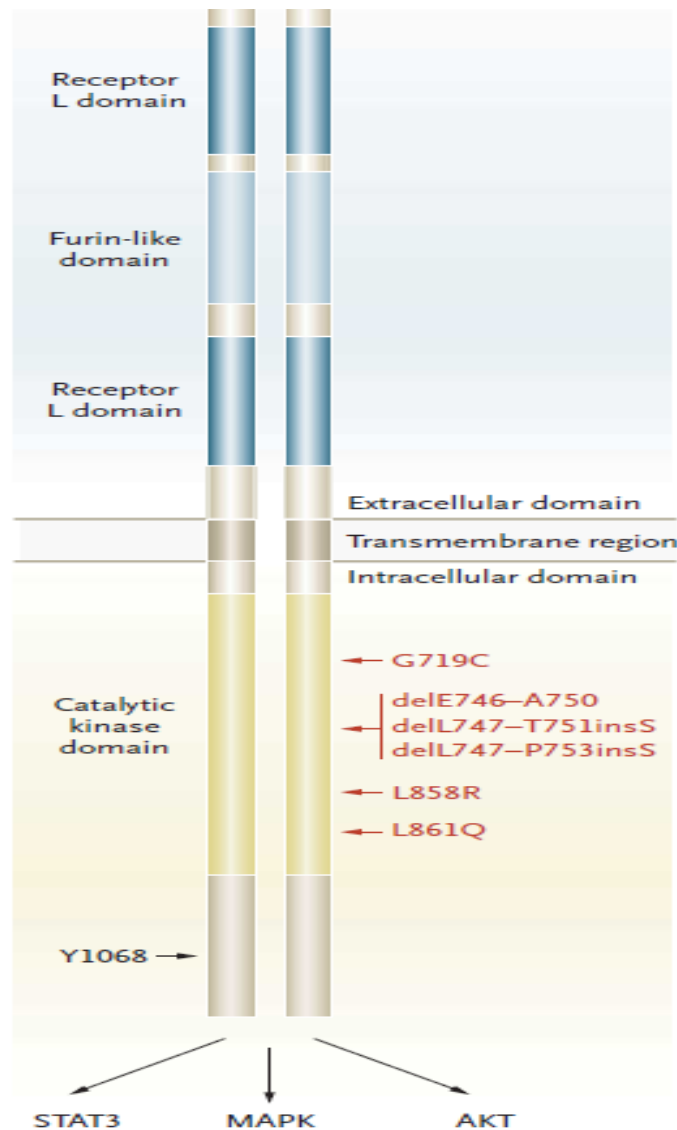


Hóa mô miễn dịch
(IHC: Immunohistochemistry)

ĐỘT BIẾN TĂNG CHỨC NĂNG (gain-of-function / activating mutation)



ĐỘT BIẾN GEN EGFR/ UNG THƯ' PHỔI: THỤ THỂ ĐƯỢC HOẠT HÓA KHÔNG CẦN PHỐI TỬ



ĐỘT BIẾN GEN *KRAS* TRONG UNG THƯ

Chromosome 12



KRAS gene



Codons

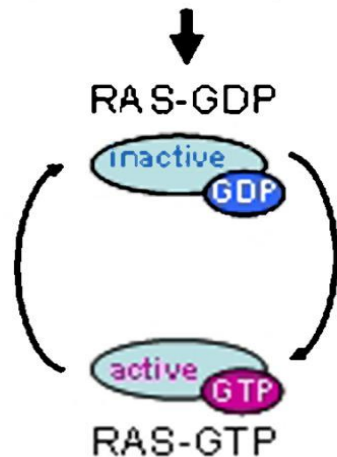
1.....10 11 **12** 13.....189

normal

mutant

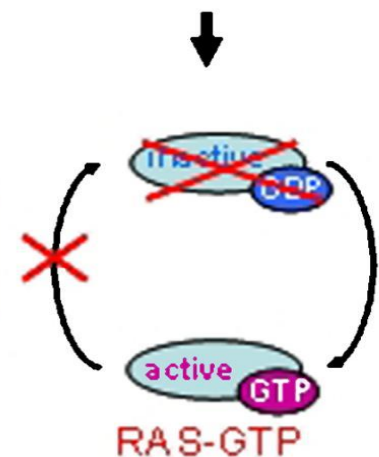
Codon	...	10	11	12	13	...
DNA	...	GGC	GCC	GGC	GGT	...
Protein	...	Gly	Ala	Gly	Gly	...

Codon	...	10	11	12	13	...
DNA	...	GGC	GCC	GTC	GGT	...
Protein	...	Gly	Ala	Val	Gly	...



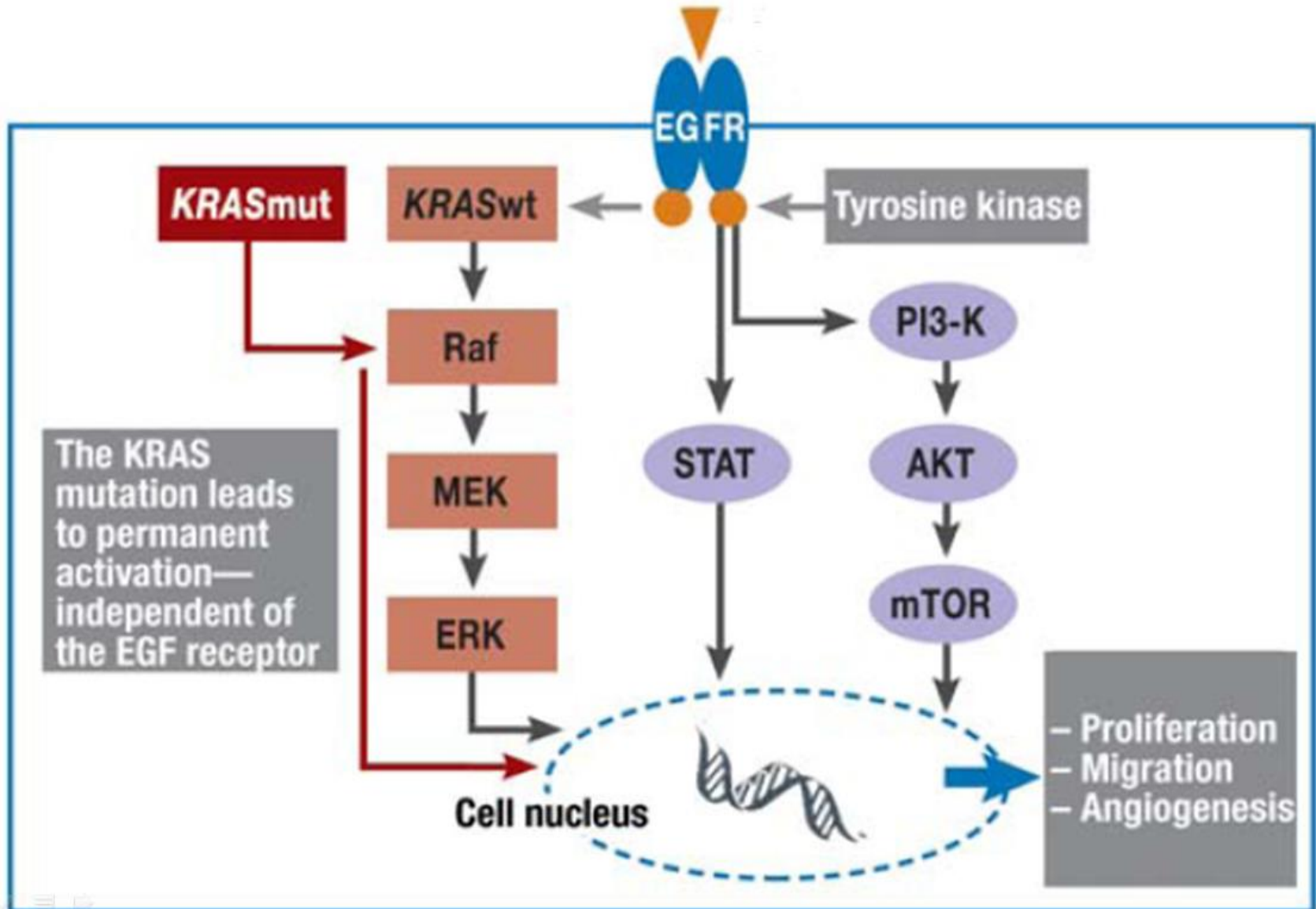
Normal growth, proliferation
and differentiation

KRAS mutations lead to
constitutively active RAS

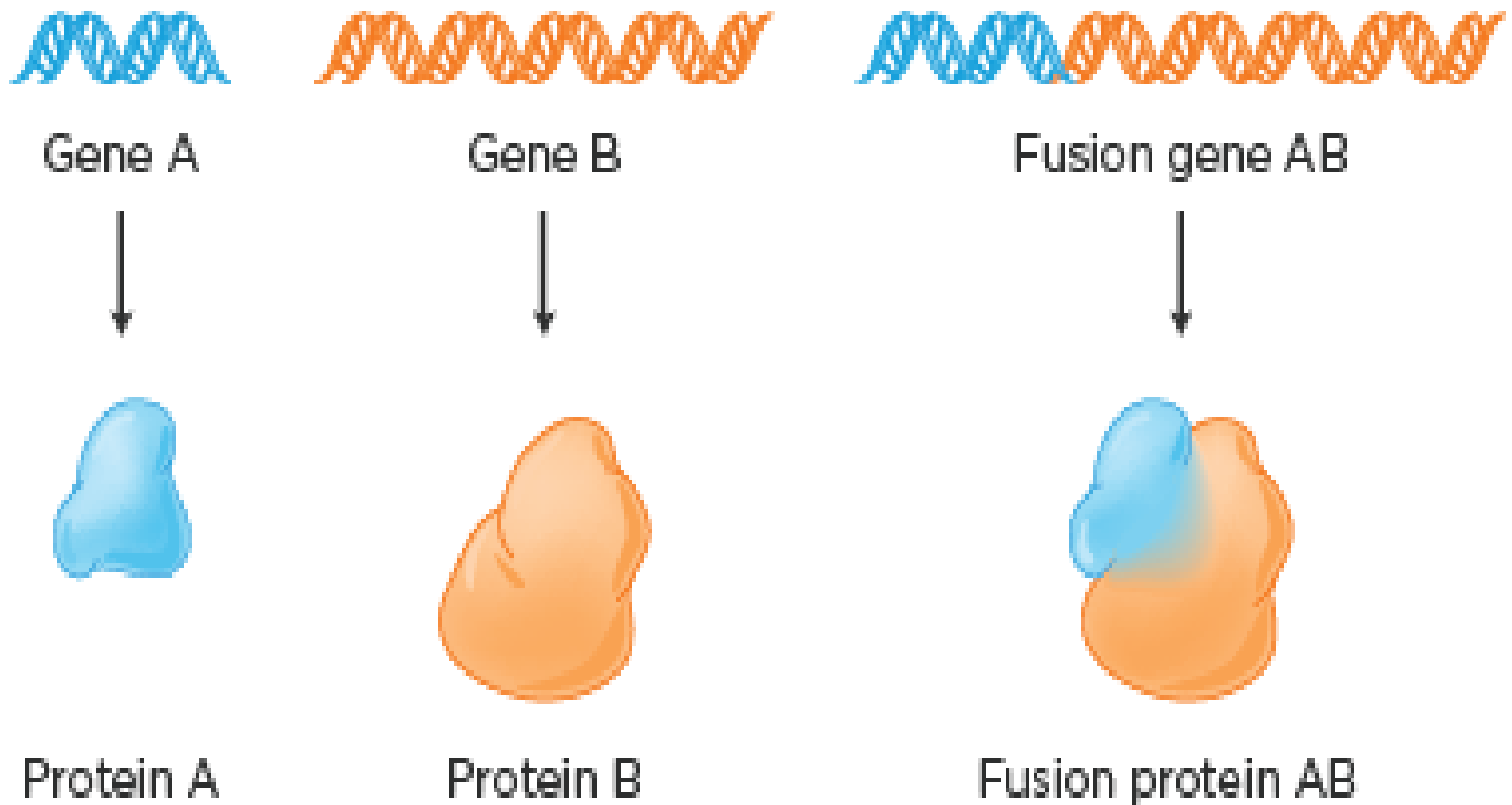


Abnormal growth, proliferation
and differentiation

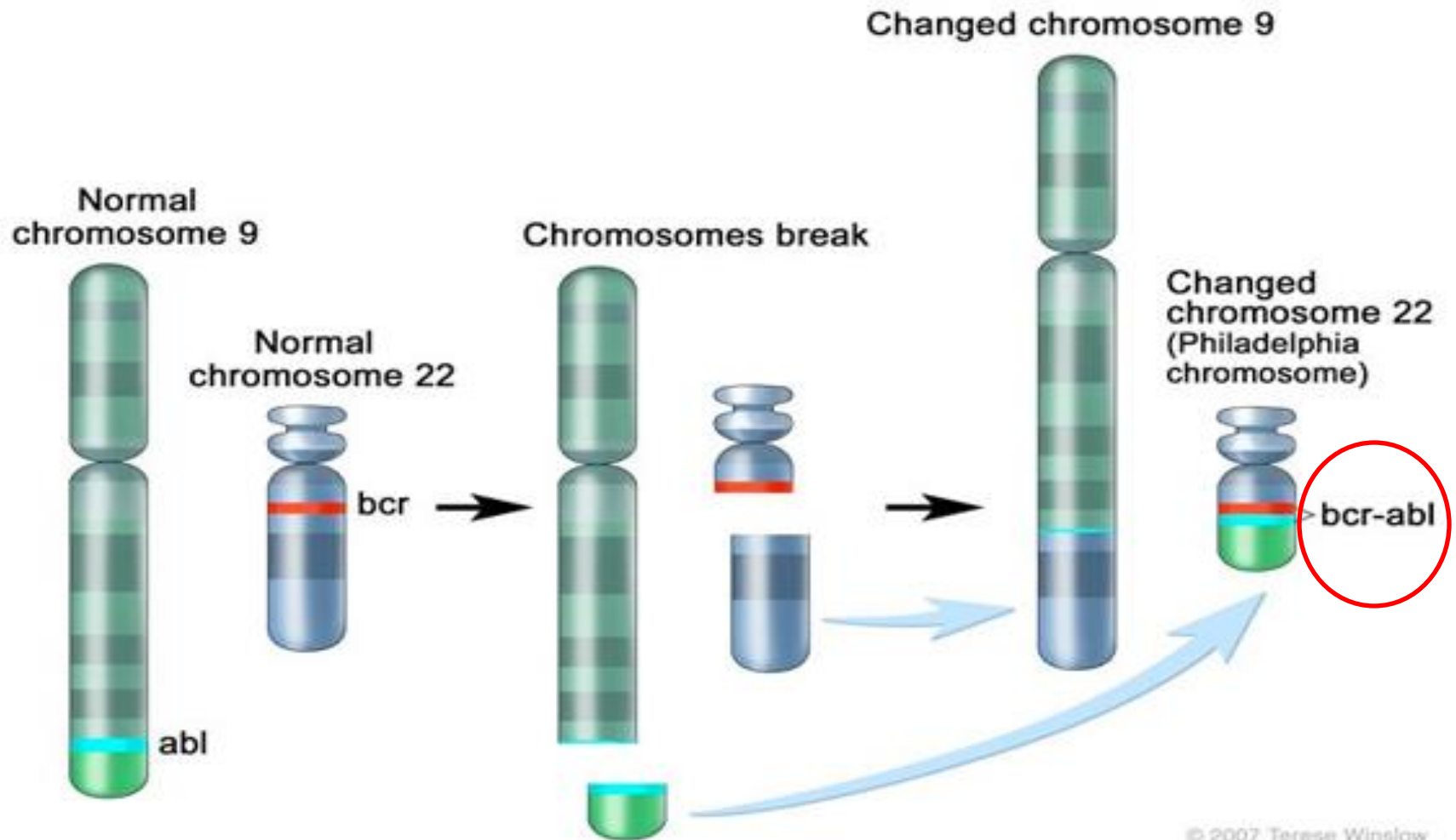
HOẠT ĐỘNG CỦA KRAS ĐỘT BIẾN KHÔNG PHỤ THUỘC THỤ THỂ



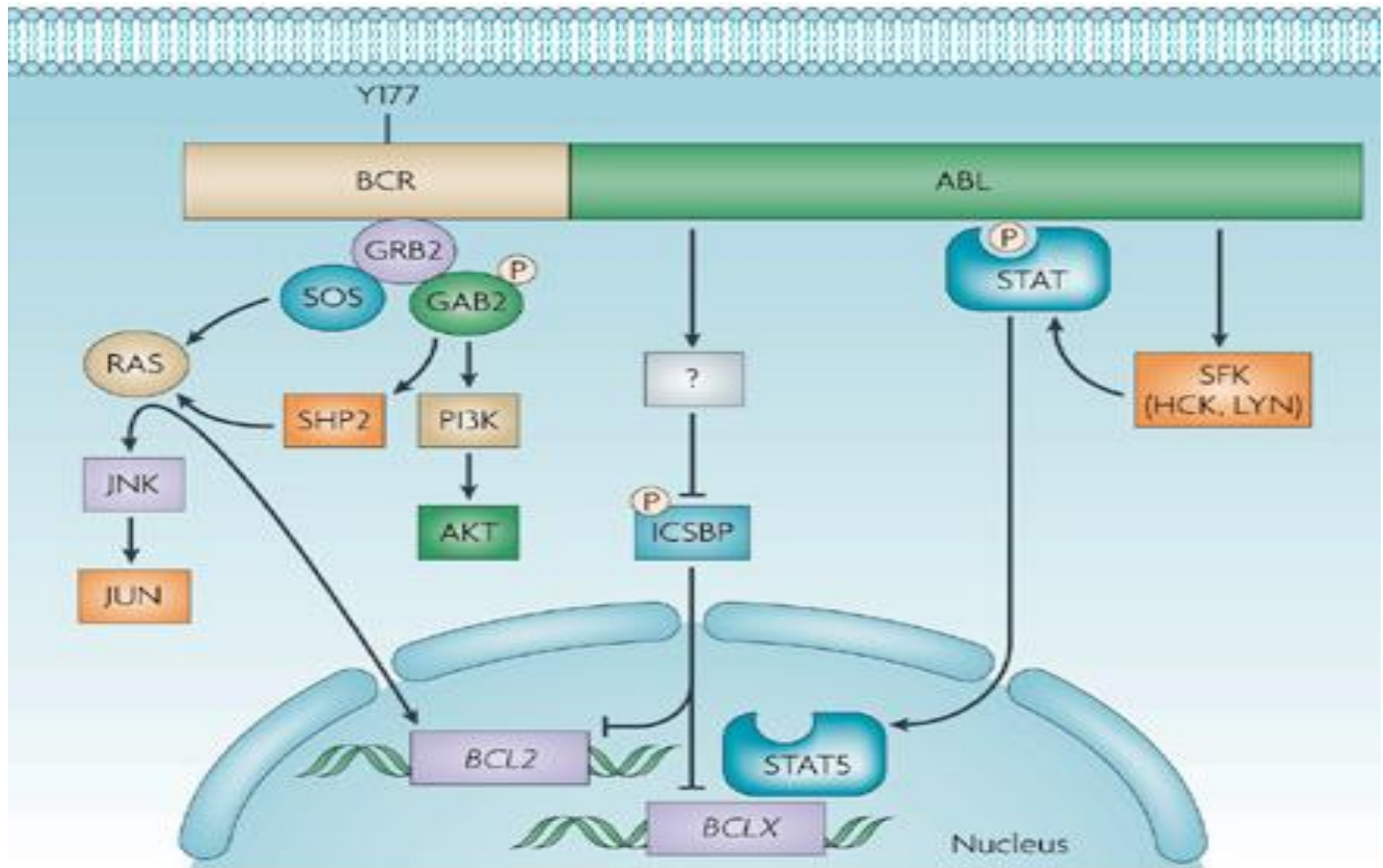
TẠO GEN TỔ HỢP (fusion gene)



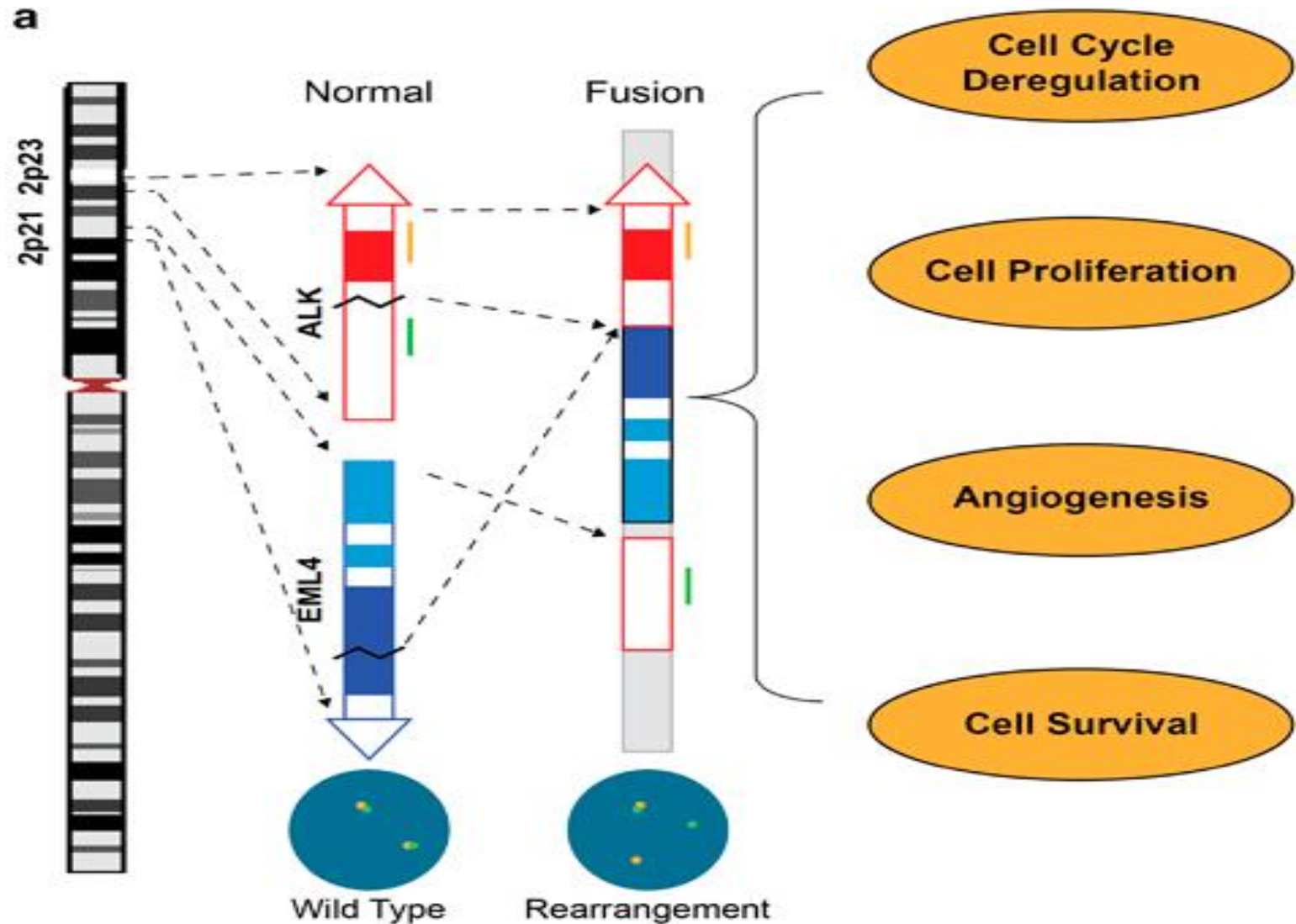
GEN TỔ HỢP BCR-ABL TRONG BỆNH BẠCH CẦU MẠN TÍNH DÒNG TỬ



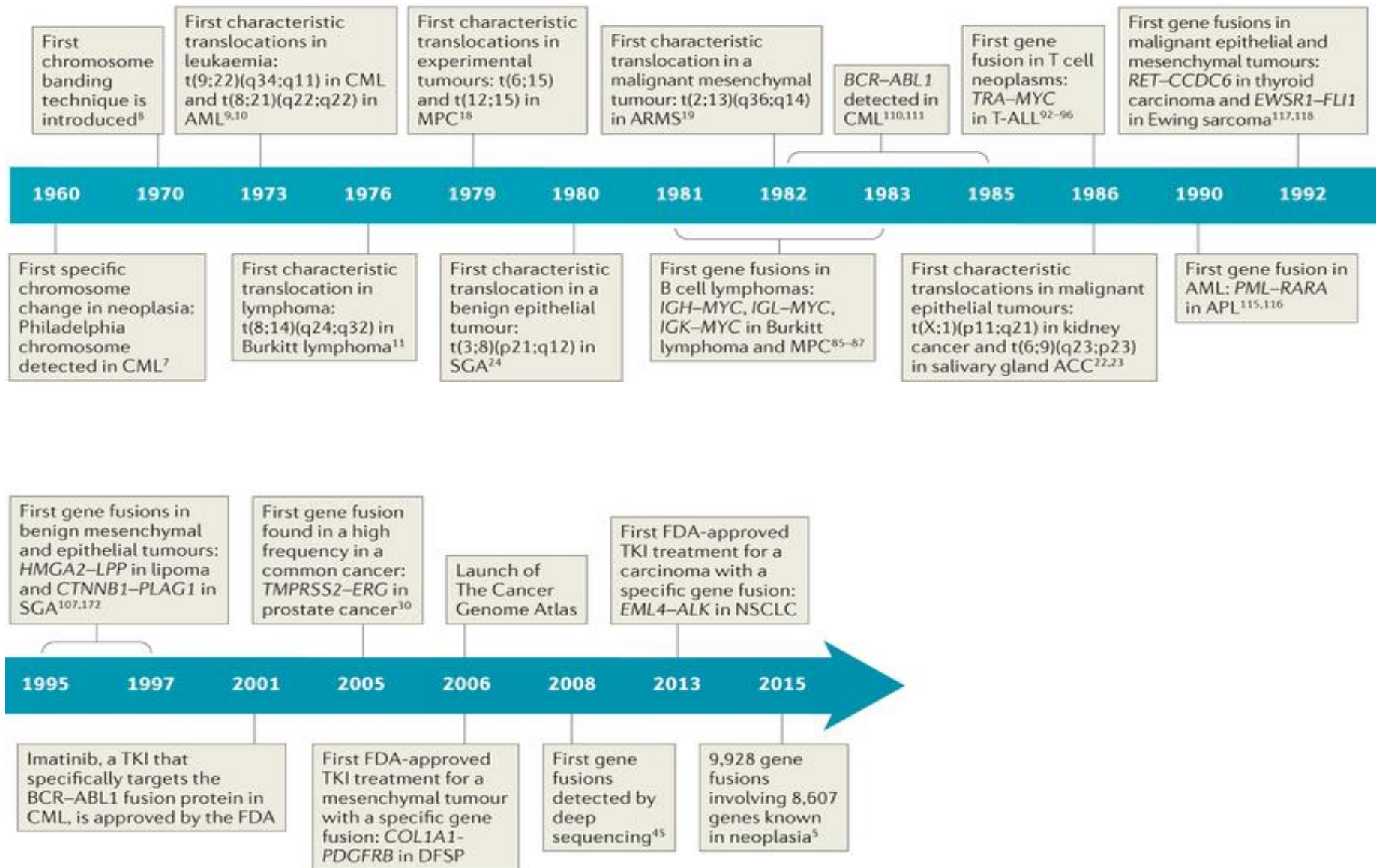
ĐƯỜNG TÍN HIỆU CỦA BCR-ABL TRONG TẾ BÀO UNG THƯ



GEN TỔ HỢP EML4-ALK TRONG UNG THƯ' PHỔI



GEN TỔ HỢP TRONG UNG THƯ

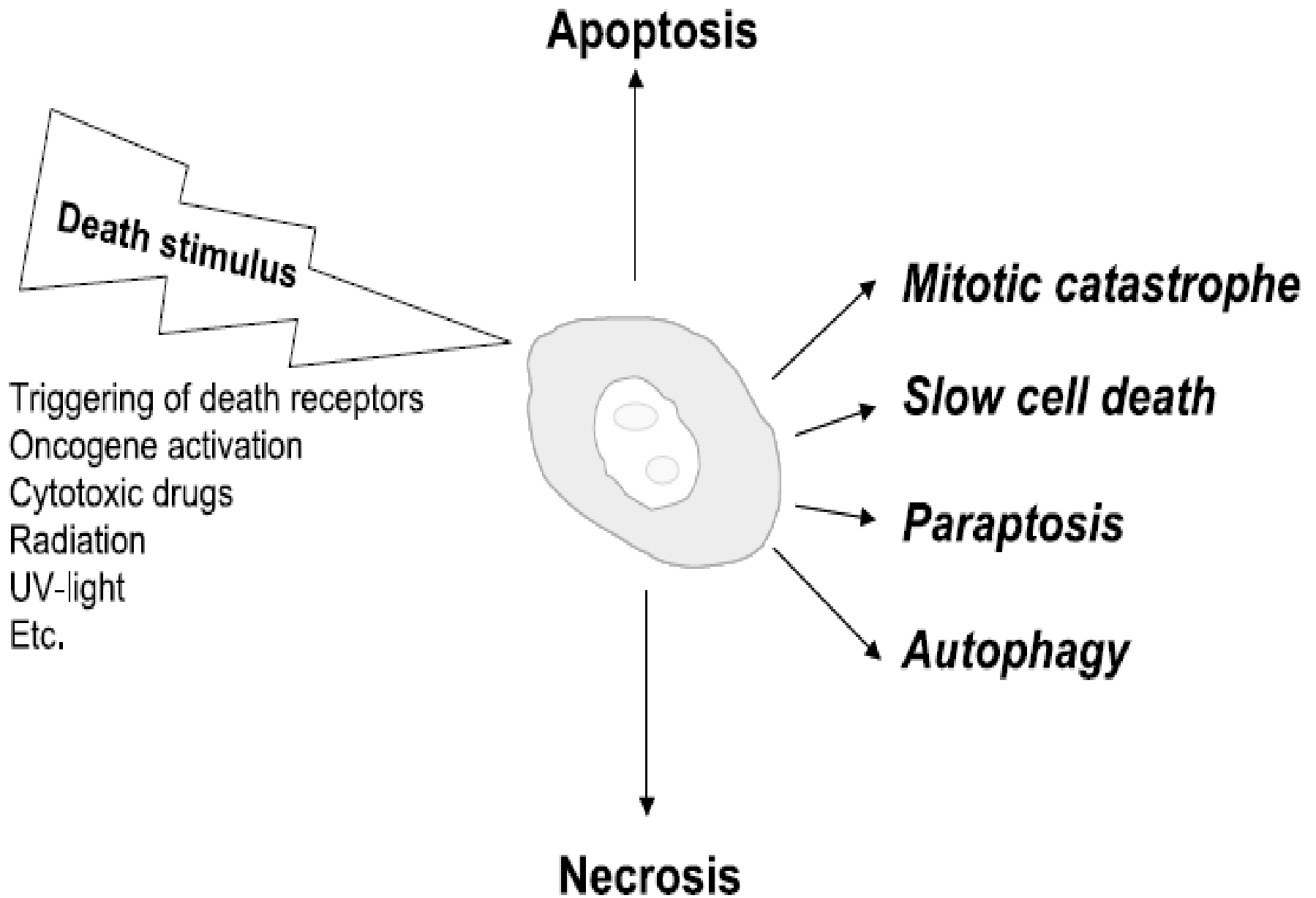


CLICKER 2

Ngăn chặn gắn phối tử vào thụ thể có thể ức chế sự tăng sinh tế bào hiệu quả nhất trong trường hợp nào:

- A. Có biểu hiện quá mức số lượng thụ thể tyrosine kinase trên bề mặt tế bào;
- B. Các thụ thể tyrosine kinase bị đột biến tăng chức năng ở vùng có hoạt tính men tyrosine kinase nội bào;
- C. Tăng hoạt tính tyrosine kinase do tạo gen tổ hợp;
- D. Gen *KRAS* bị đột biến tăng chức năng ở codon 12.

PHẦN II: RỐI LOẠN SỰ CHẾT TẾ BÀO TRONG UNG THƯ



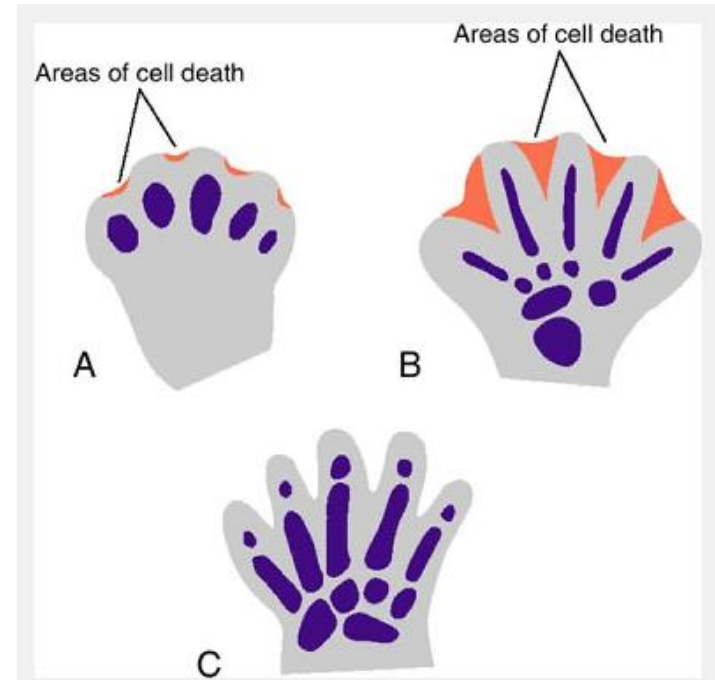
CÁC KIỂU CHẾT CỦA TẾ BÀO

1. HOẠI TỬ (NECROSIS)
2. CHẾT THEO LẬP TRÌNH TYPE I
(PROGRAMMED CELL DEATH: **APOPTOSIS**,
ANOIKIS)
3. CHẾT THEO LẬP TRÌNH TYPE II (AUTOPHAGY:
TỰ TIÊU)
4. MITOTIC CATASTROPHE
5. ...

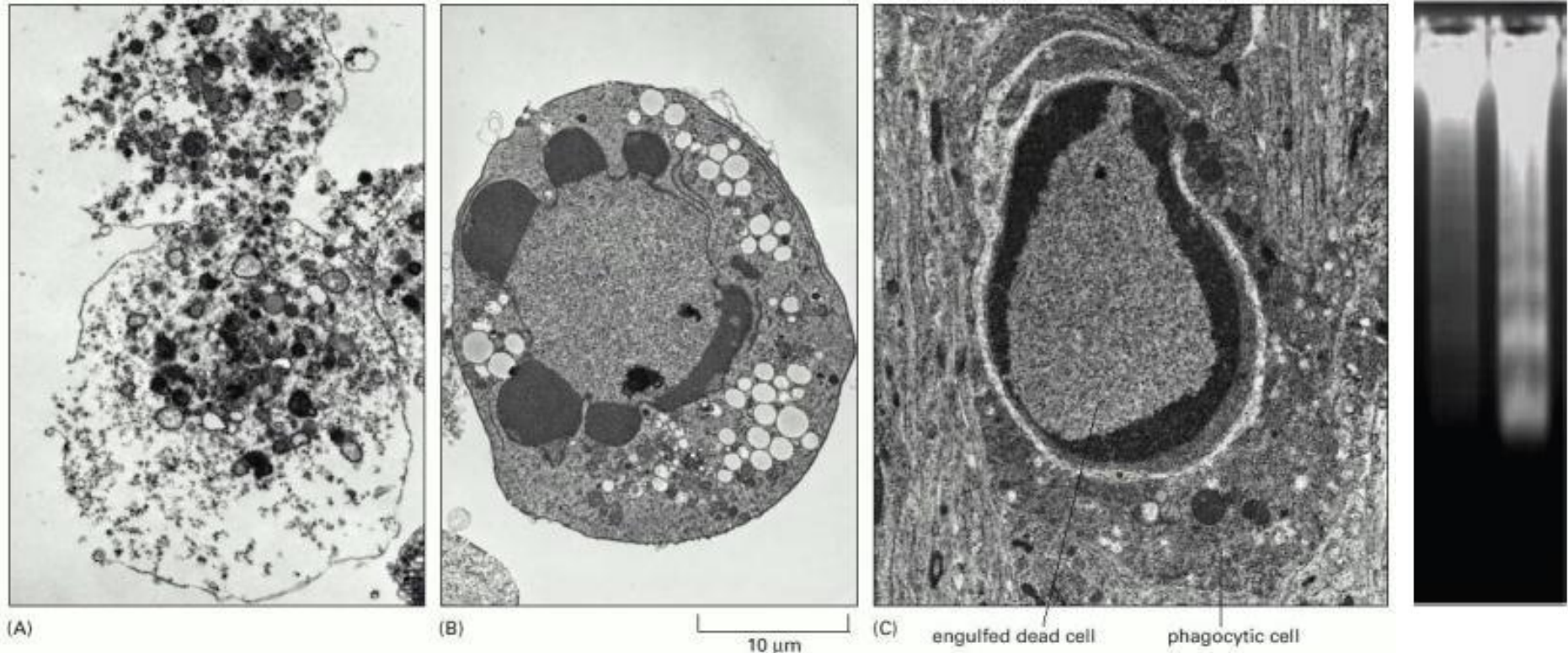
CHẾT TẾ BÀO THEO LẬP TRÌNH (APOPTOSIS)

Trong quá trình phát triển phôi, một lượng lớn tế bào và mô cuối cùng sẽ được tiêu đi nhờ apoptosis.

- Cân bằng sự tăng sinh tế bào
- Tạo ra các khe ngón ở bàn tay và bàn chân (bắt đầu từ ngày 45 của phôi), loại bỏ các neuron không cần thiết trong quá trình phát triển của hệ thần kinh.



NECROSIS VÀ APOPTOSIS



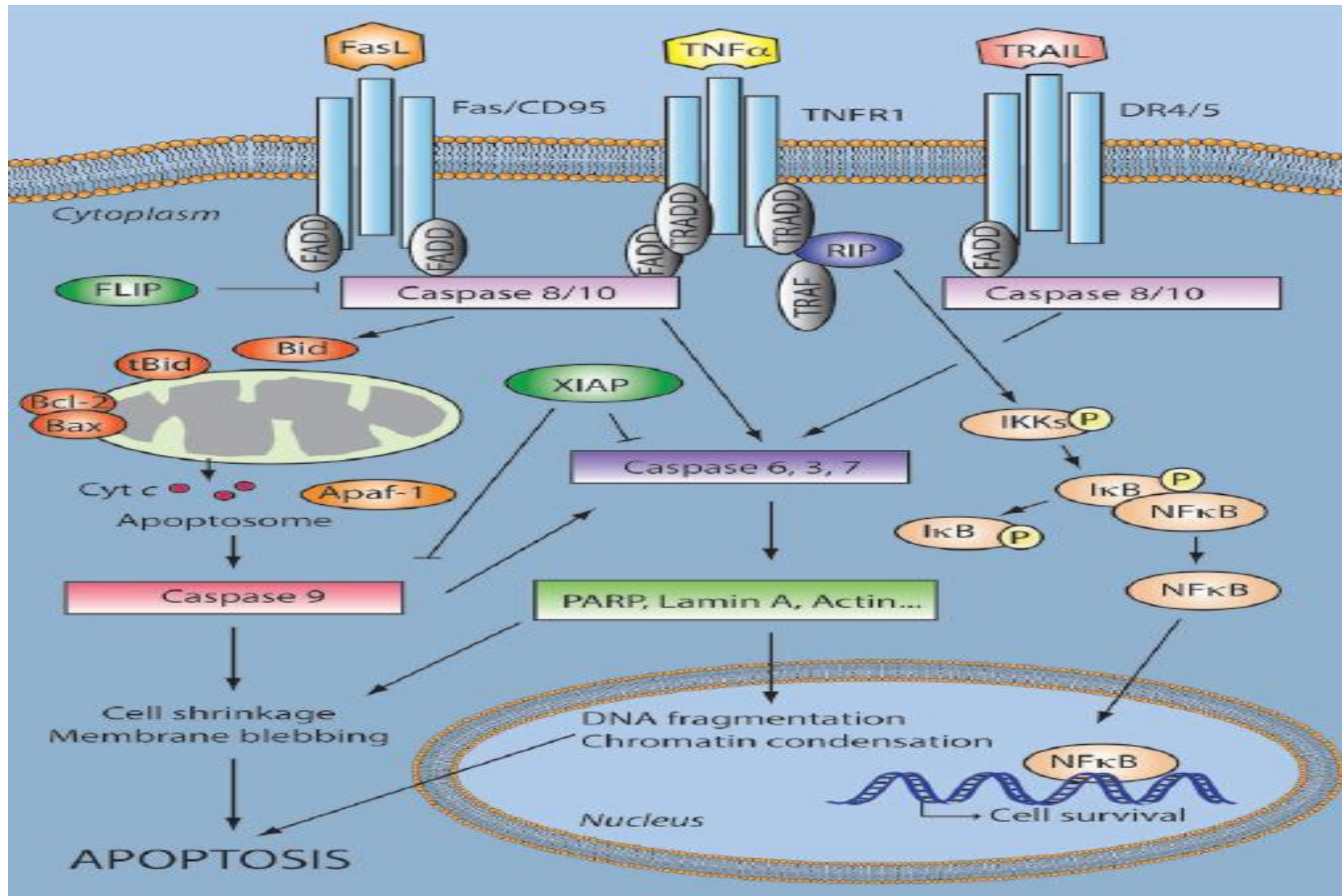
(A) Necrosis:

















- Do tổn thương cấp tính
- Tế bào phồng và vỡ
- Phóng thích chất gây viêm

(B) Apoptosis: FALLING OFF

- Đã được lập trình
- Tế bào co nhỏ, khung tế bào sụp đổ, nhiễm sắc chất cô đặc, DNA nhân bị gãy vụn
- Không gây tổn hại xung quanh

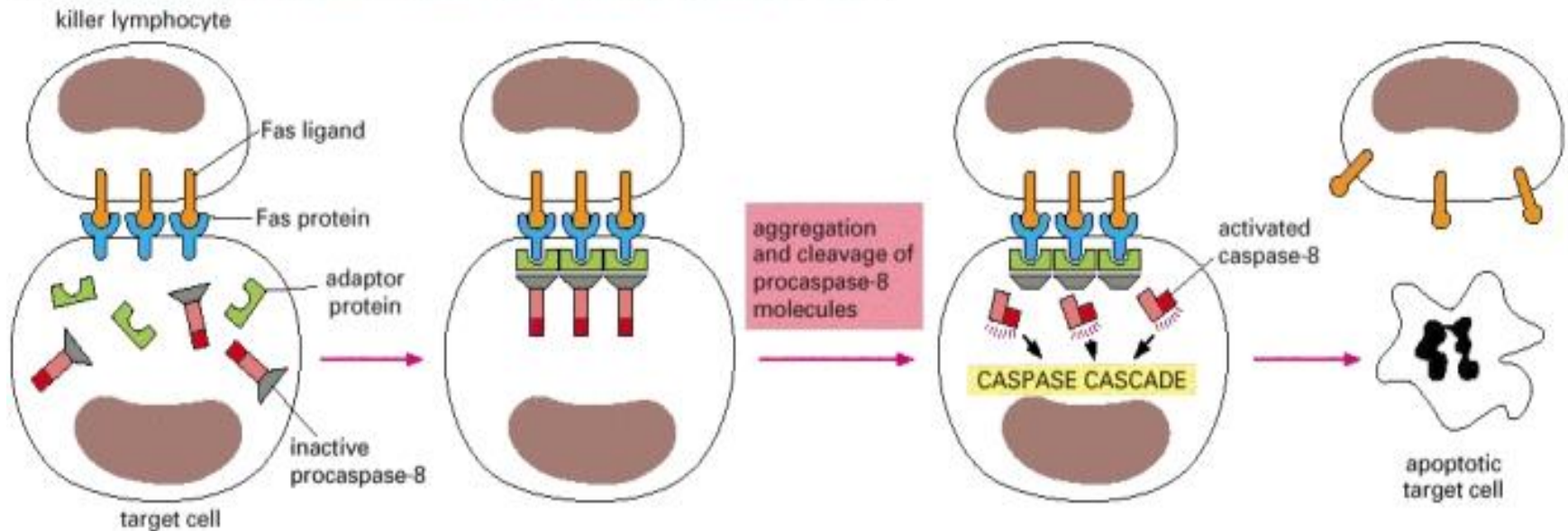
MẠNG LƯỚI TÍN HIỆU PHÂN TỬ GÂY APOPTOSIS



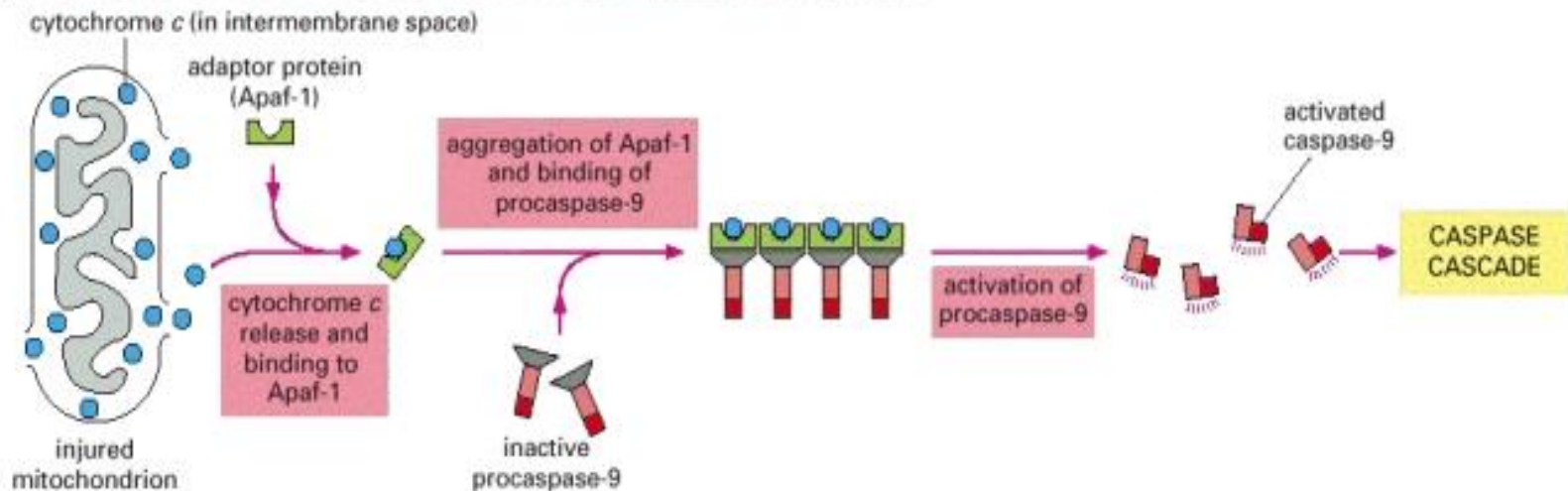
		Function		
Caspase-1		Inflammation		
Caspase-2		Apoptosis		DED
Caspase-3		Apoptosis		CARD
Caspase-4		Inflammation		Large subunit
Caspase-5		Inflammation		Small subunit
Caspase-6		Apoptosis		
Caspase-7		Apoptosis		
Caspase-8		Apoptosis		
Caspase-9		Apoptosis		
Caspase-10		Apoptosis		
Caspase-12		Inflammation		
Caspase-14		Skin differentiation		

HAI CON ĐƯỜNG HOẠT HÓA CASPASE: NỘI SINH VÀ NGOẠI SINH

(A) ACTIVATION OF APOPTOSIS FROM OUTSIDE THE CELL (EXTRINSIC PATHWAY)



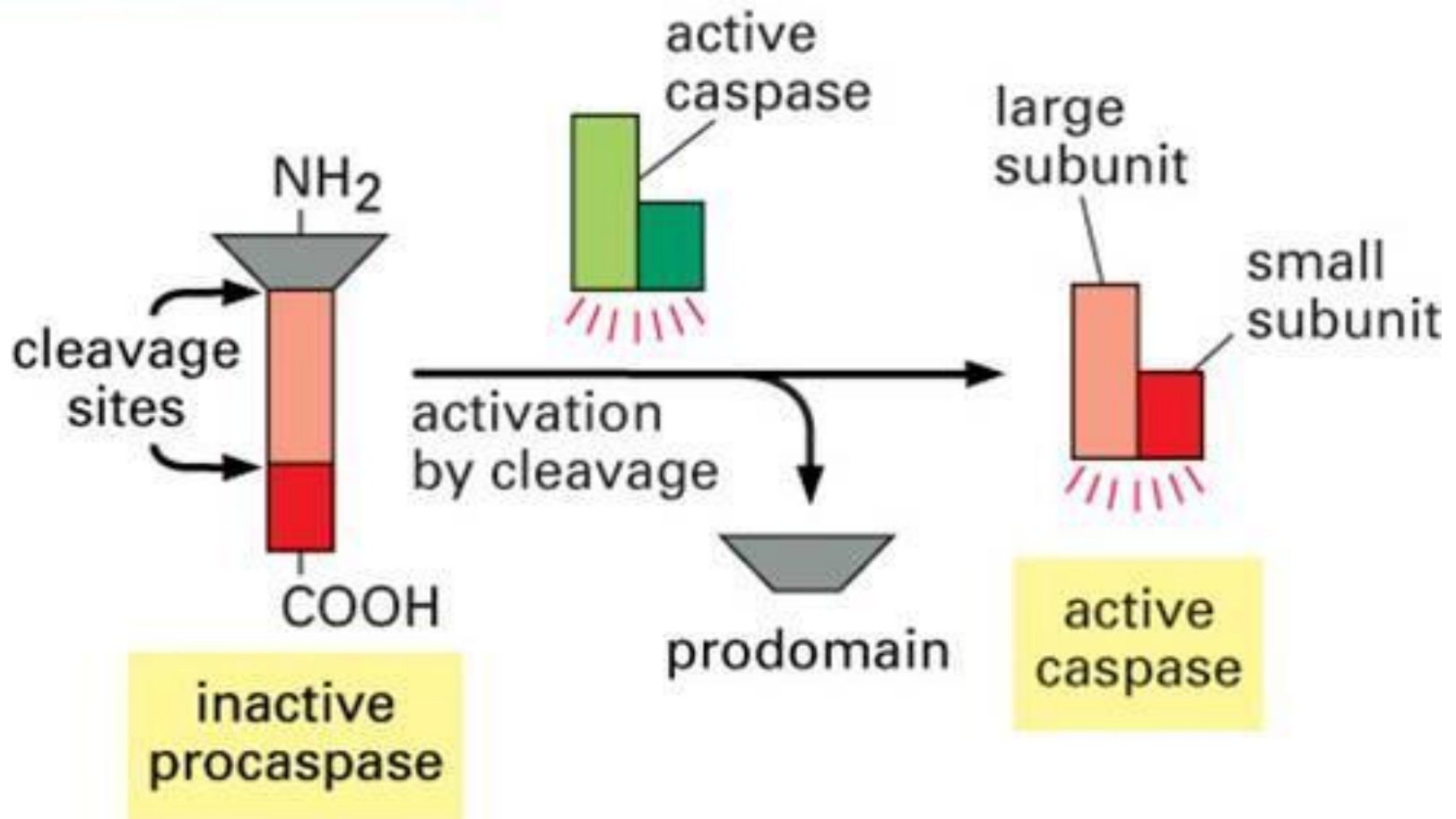
(B) ACTIVATION OF APOPTOSIS FROM INSIDE THE CELL (INTRINSIC PATHWAY)



HOẠT HÓA CASPASE

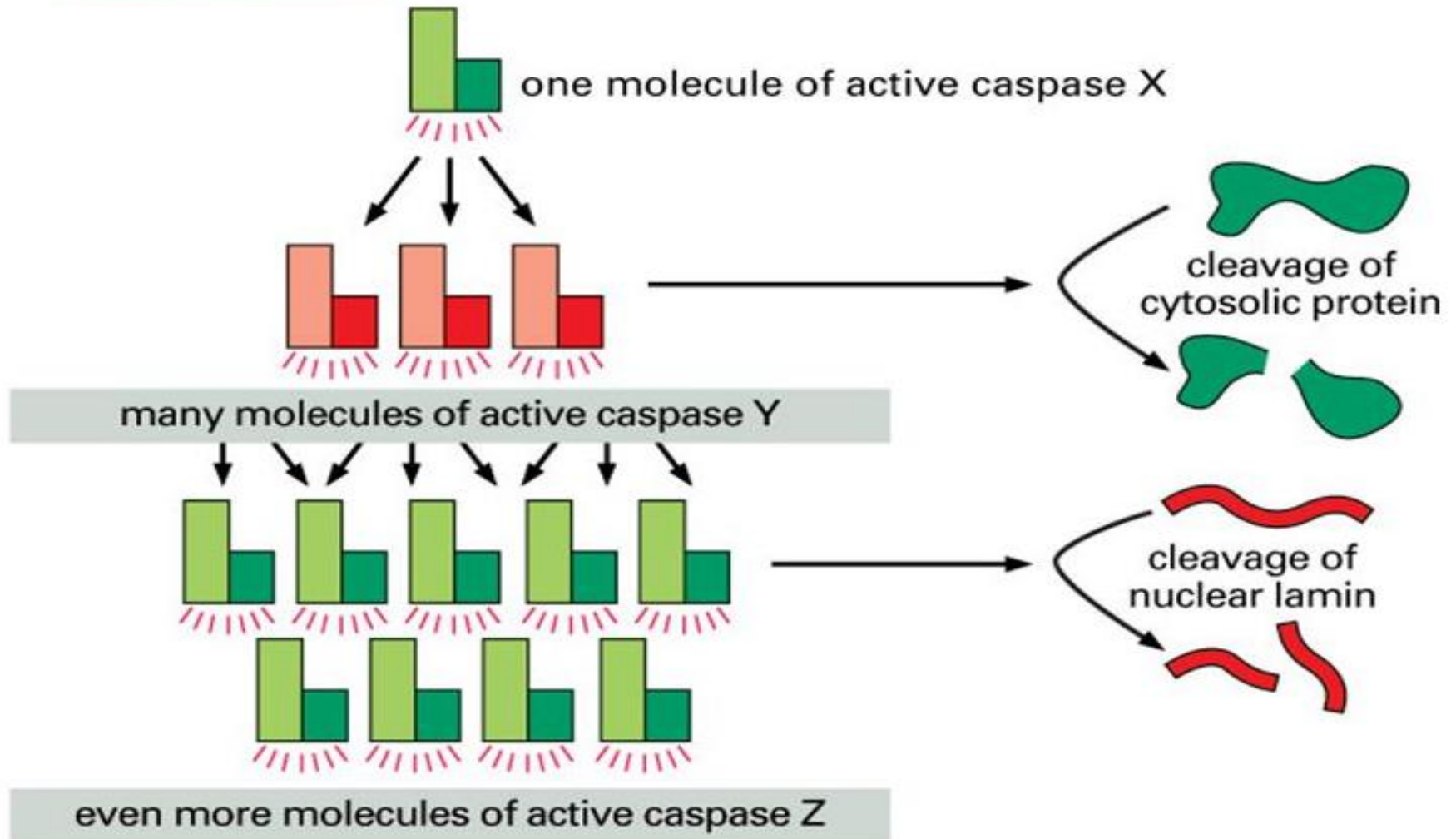
CASPASE: Protease có cysteine tại điểm hoạt động và ly giải protein đích tại vị trí aspartic acid

(A) procaspase activation



HOẠT HÓA CASPASE

(B) caspase cascade



Apoptosis and cancer: mutations within caspase genes

Table 1 Summary of caspase-8 somatic mutation in gastric cancer

Tumour type	Total case numbers	Total cases with caspase-8 mutation	Cases with specific caspase-8 mutation	Mutation site	Mutation type	Nucleotide change (predicted amino acid change)
Gastric carcinoma ⁹⁴	162	15	1	Exon 1 (DED)	In-frame (deletion)	249_251 delGGA (E84del)
			1	Intron 2	Substitution	IVS2 + 1G >A (Unknown)
			1	Exon 1	Insertion	1_2insT (Unknown)
			1	Exon 1	Substitution	1A >G (Unknown)
			1	Exon 2 (DED)	Substitution (missense)	409A >C M137L
			2	Exon 3 (DED)	Deletion (frameshift)	492_493delTG (Frameshift after codon164 and stop at codon 178)
			1	Exon 3 (in between DED/p20)	Substitution (missense)	491G >A (C164Y)
			1	Exon 7 (p10)	Insertion (frameshift)	1223_1224 insT (Frameshift after codon 408 and stop at codon 438)
			1	Exon 6 (p20)	Deletion (frameshift)	698delG (Frameshift after codon 233 and stop at codon 237)
			2	Intron 6	Insertion	IVS6 + 47 insT (Unknown)
			1	Exon 7 (p20)	Deletion (frameshift)	969_972 delCTAT (Frameshift after codon 323 and stop at codon 335)
			1	Exon 8	Substitution (missense)	1427T >C (F476S)
			1	3'-Untranslated region	Insertion	*43 insT (Unknown)

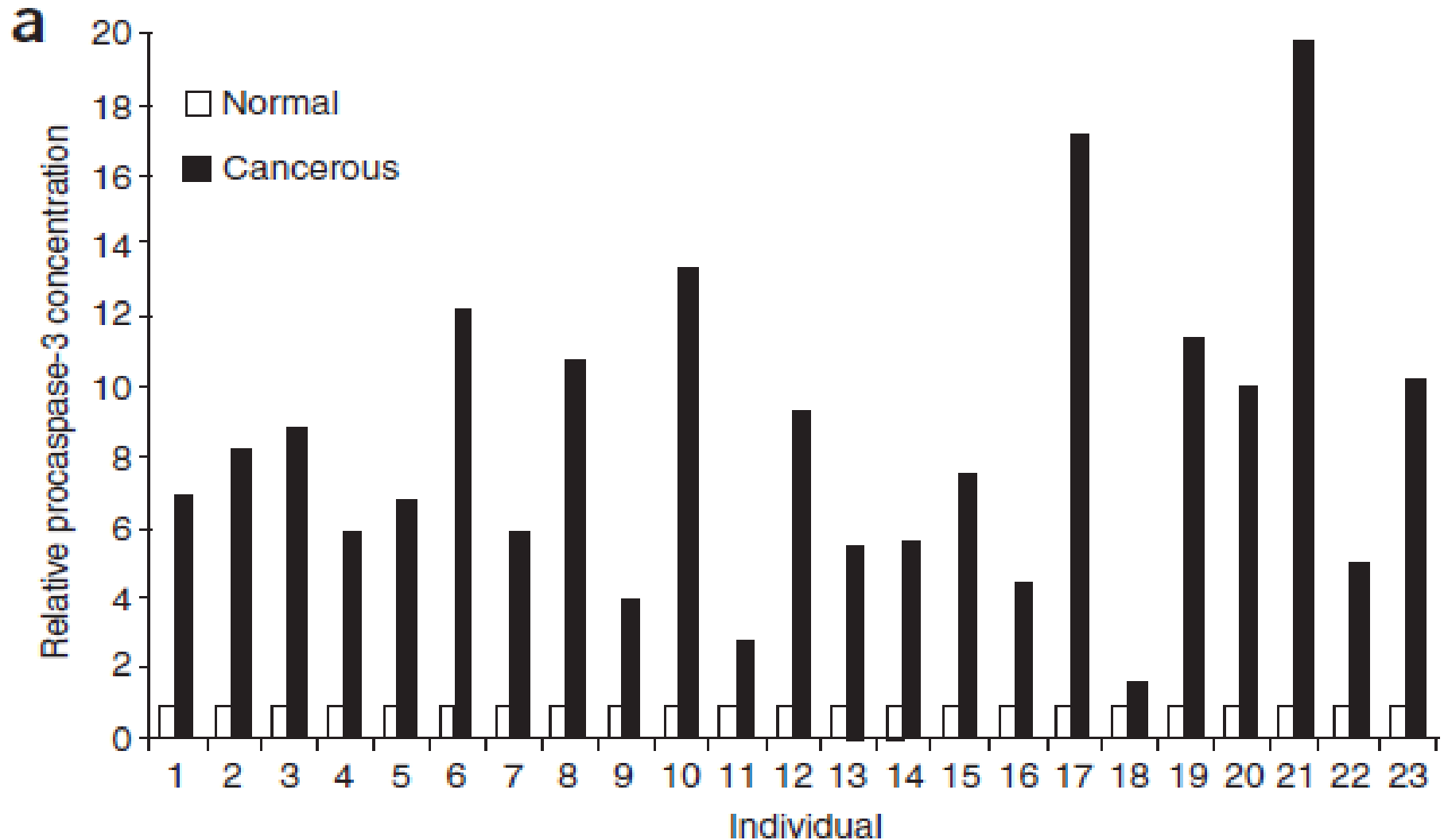
(Ghavami S, *J Med Genet* 2009)

Apoptosis and cancer: mutations within caspase genes

Table 3 Summary of caspase-3 somatic mutation in different cancer

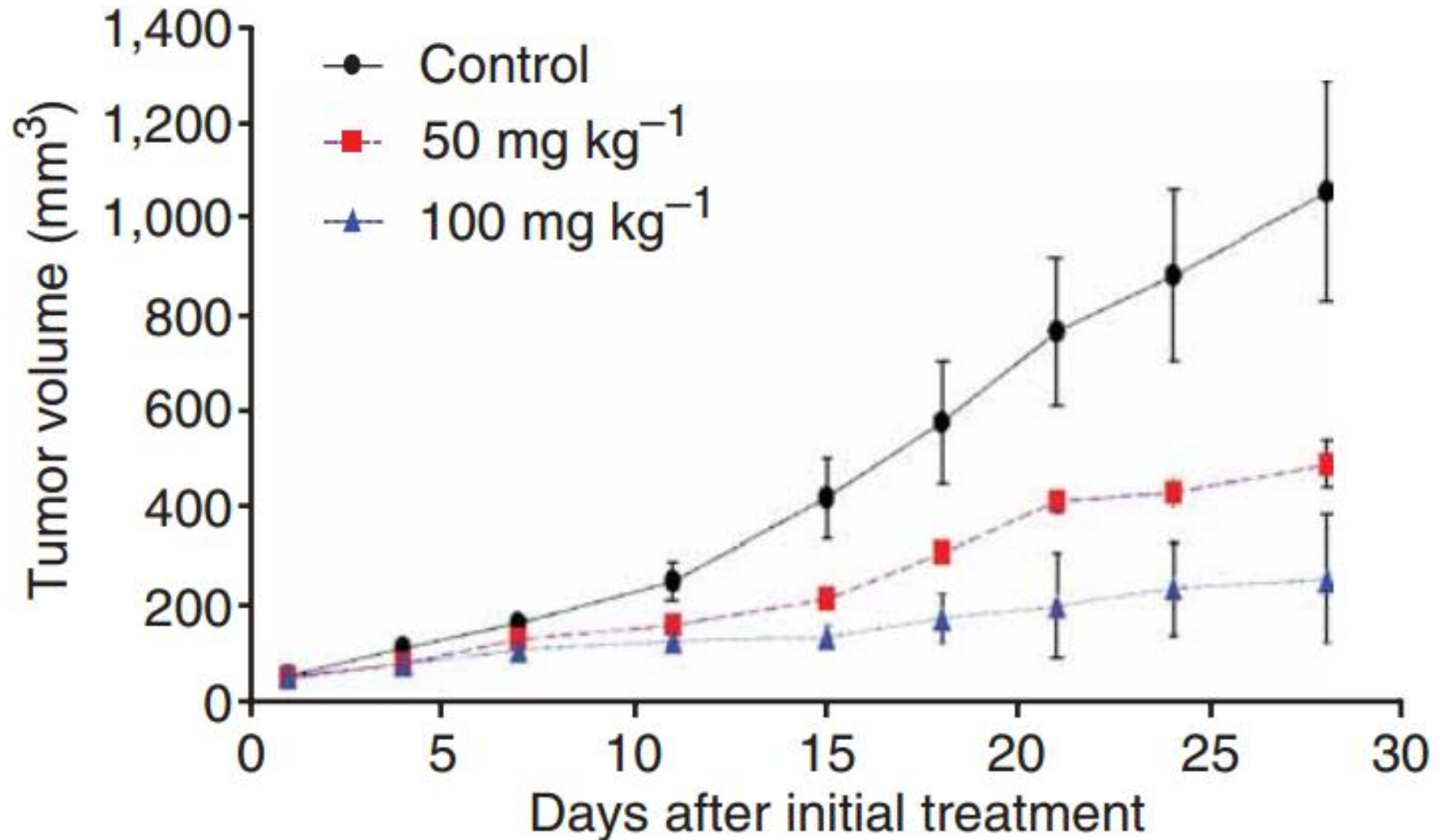
Tumour type	Total case numbers	Cases with caspase-3 mutation	Mutation site	Mutation type	Nucleotide change (predicted amino acid change)
Adenocarcinoma-stomach ¹³³	165	2	Exon 6 (p12 protease subunit)	Silent	667C→T (no change)
			Intron 4		IVS4 -64del A (no change)
Squamous cell carcinoma-lung and lung adenocarcinoma ¹³³	181	4	Exon 6 (p12 protease subunit)	Silent	667C→T (no change)
			Exon 6 (p12 protease subunit)	Missense	674A→T (Q225L)
			Exon 3 (p17 protease subunit)	Missense	278G→T (R93L)
			Exon 5 (p12 protease subunit)	Missense	553C→A (H185 N)
Adenocarcinoma- ascending colon	95	4	3'-untranslated region		*26del A (no change)
Adenocarcinoma- rectum			Exon 4 (p17 protease subunit)	Missense	469C→A (L157I)
Adenocarcinoma- descending colon			Exon 4 (p17 protease subunit)	Silent	579C→A (F193L)
Adenocarcinoma- descending colon ¹³³			Exon 6 (p12 protease subunit)	Silent	654G→A (no change)
Hepatocellular carcinoma ¹³³	80	1	5'-untranslated region		-7C→T (no change)
Multiple myeloma ¹³³	28	1	Intron 5		IVS5 +8C→T (no change)

NỒNG ĐỘ PROCASPASE-3 TĂNG CAO TRONG UNG THƯ ĐẠI TRÀNG



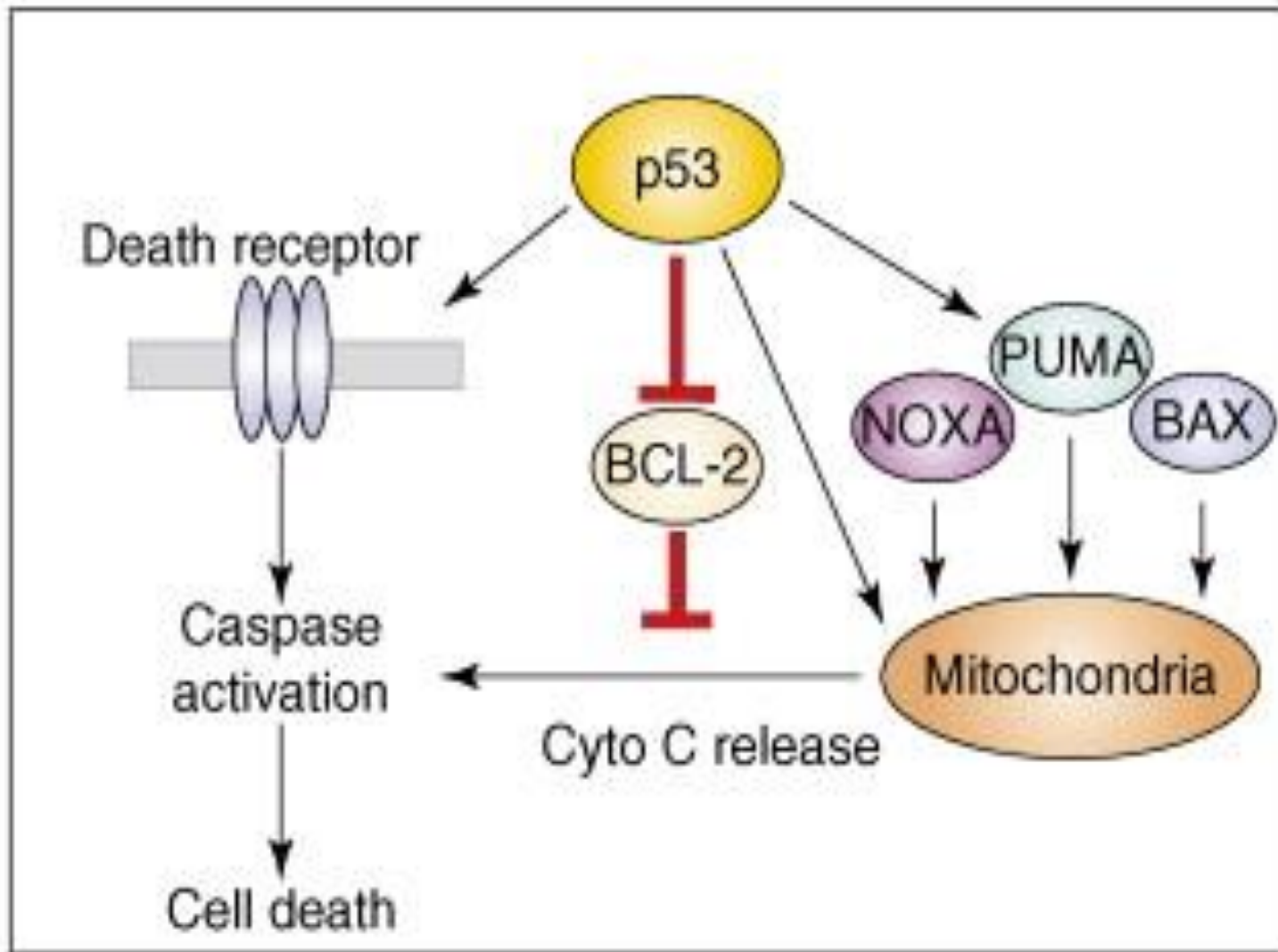
(Putt KS, *Nat Chem Biol* 2006)

Small-molecule activation of procaspase-3 to caspase-3 as a personalized anticancer strategy



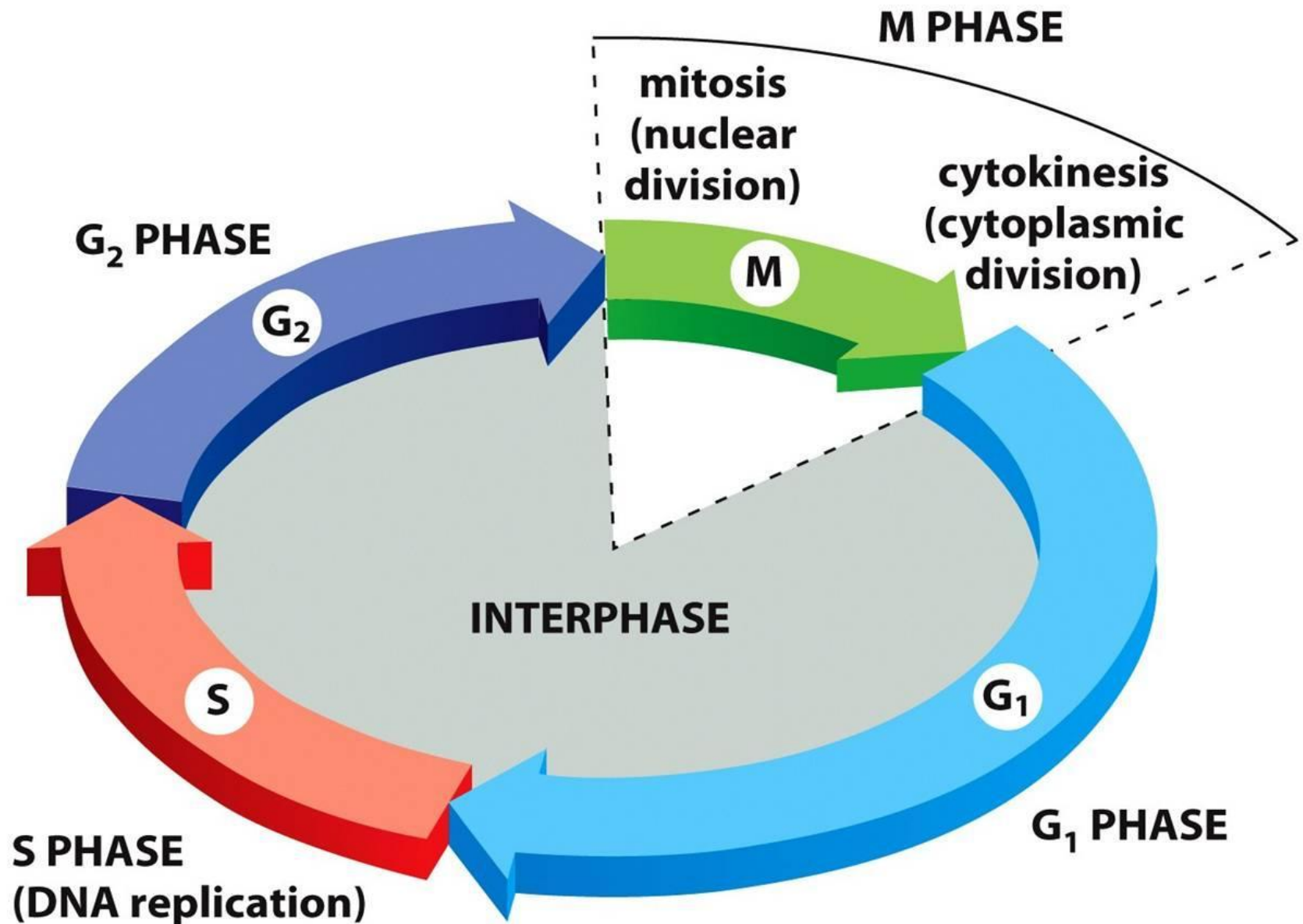
(Putt KS, *Nat Chem Biol* 2006)

GEN ĐÈ NÉN BƯỞU: P53

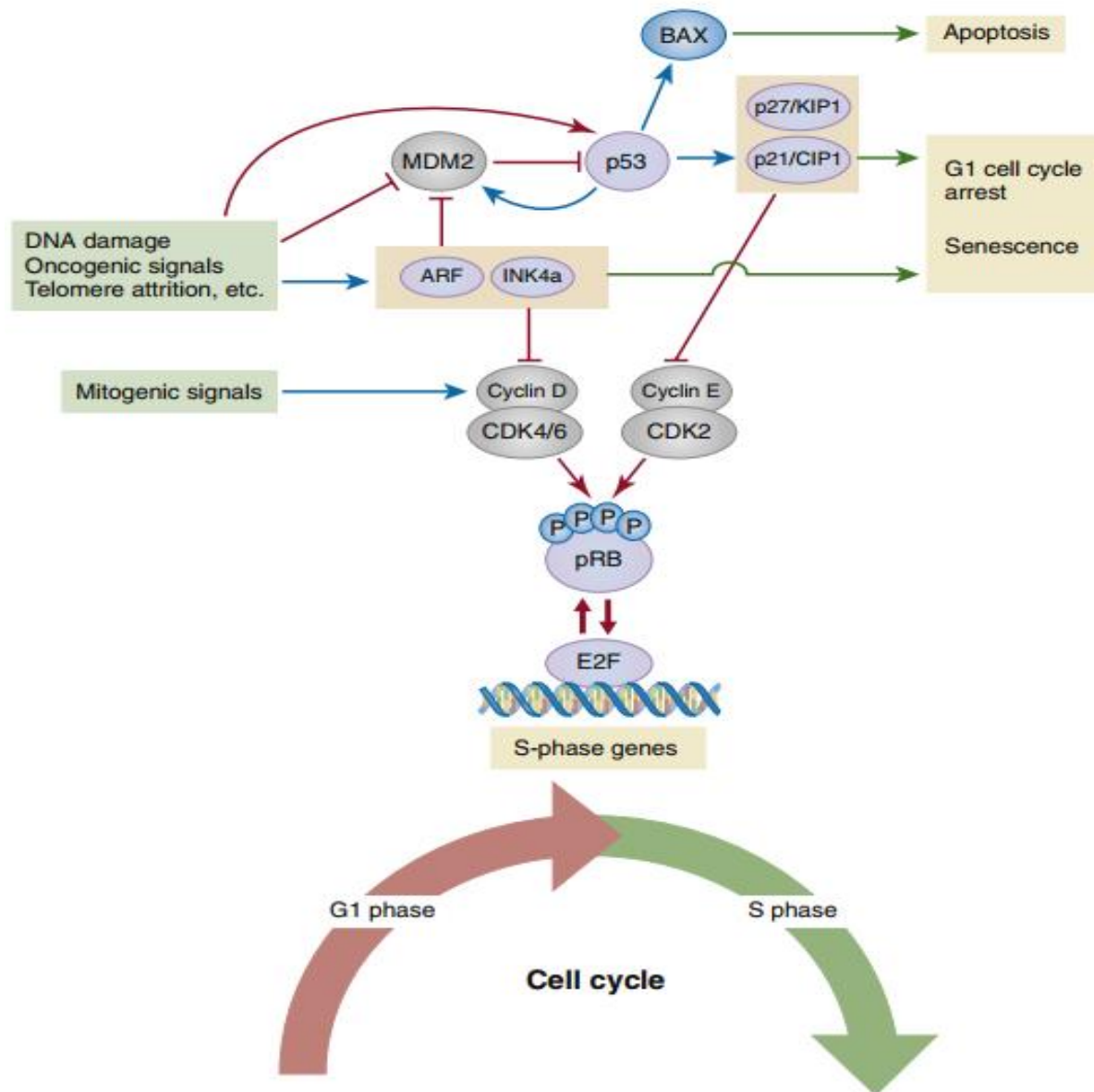


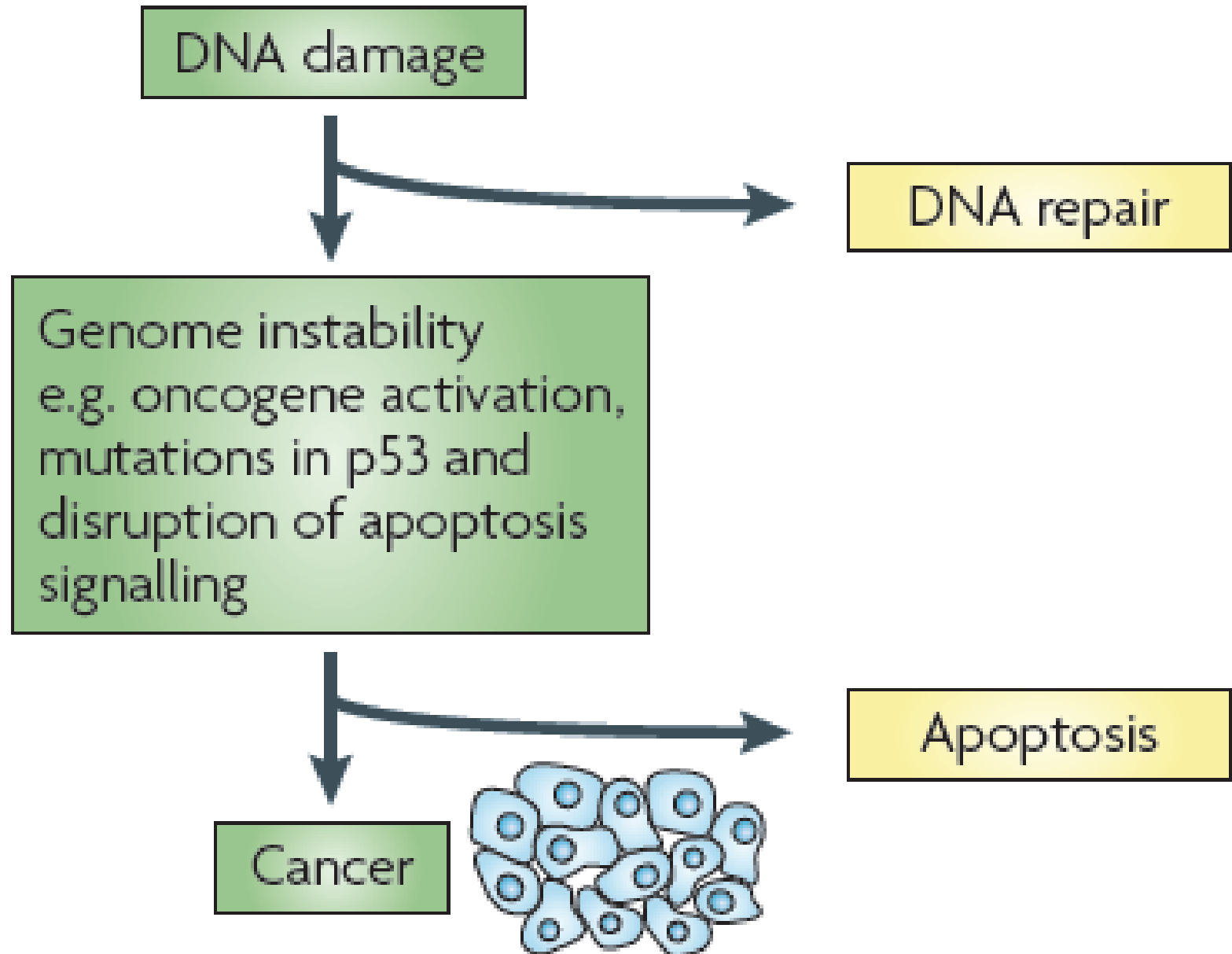
Apoptosis

CHU KỲ TẾ BÀO (CELL CYCLE)

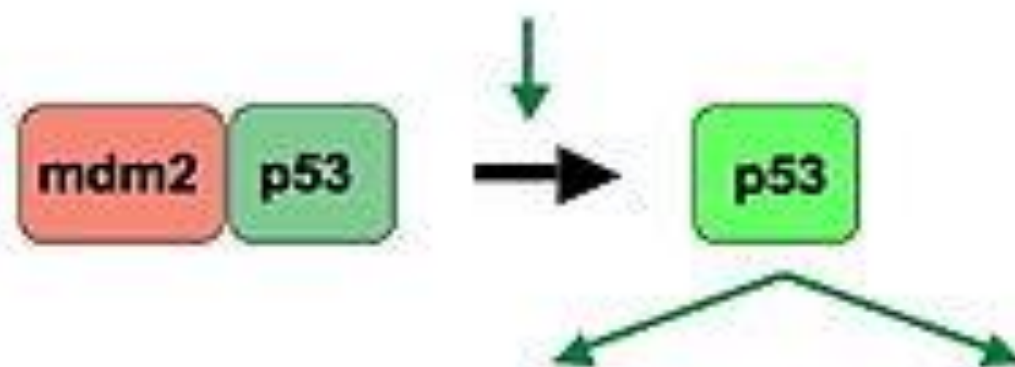


P53 VÀ RB KIỂM SOÁT CHU KỲ TẾ BÀO





DNA damage
Cell cycle abnormalities
Hypoxia



Cell cycle arrest

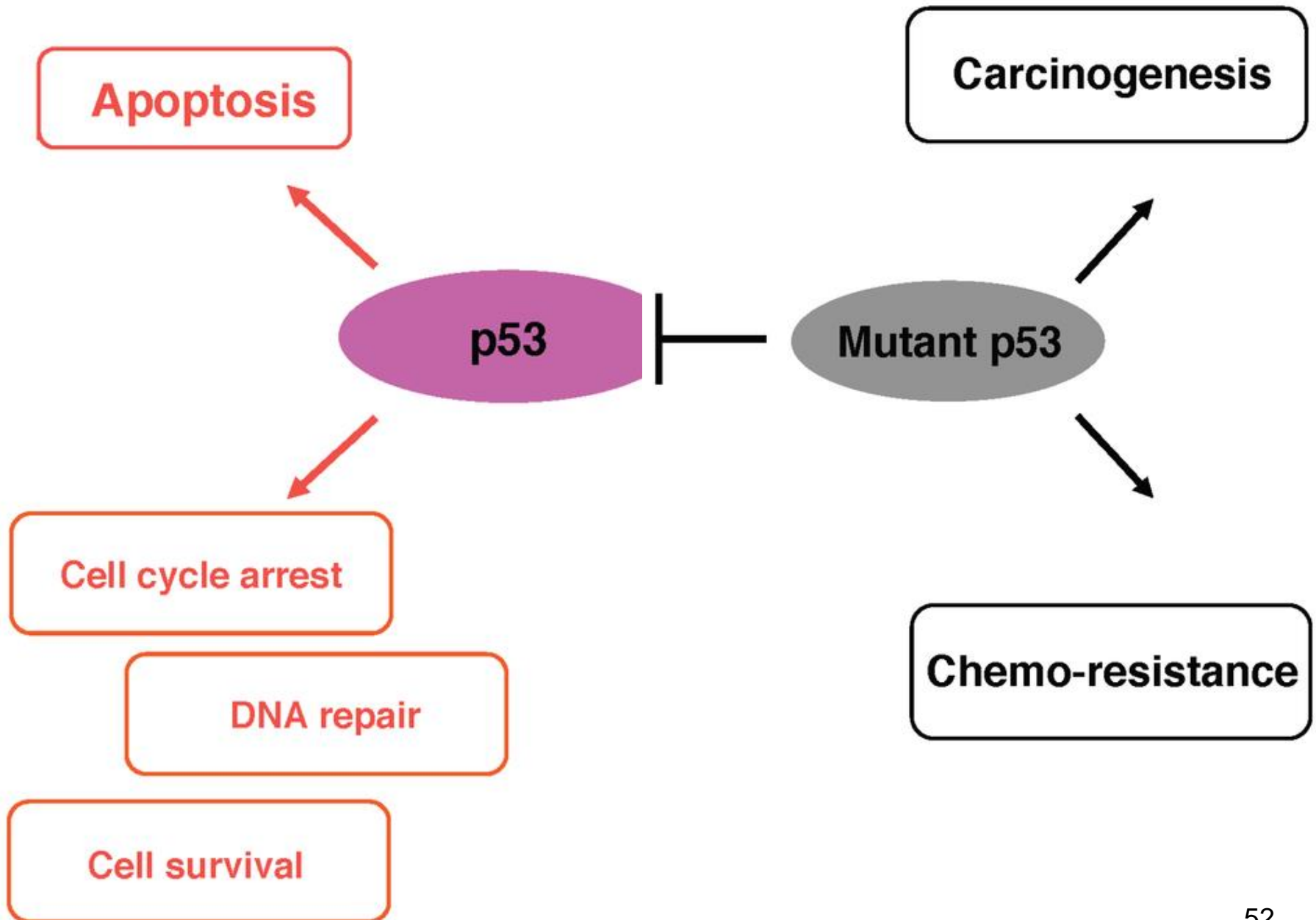
DNA repair

Cell cycle restart

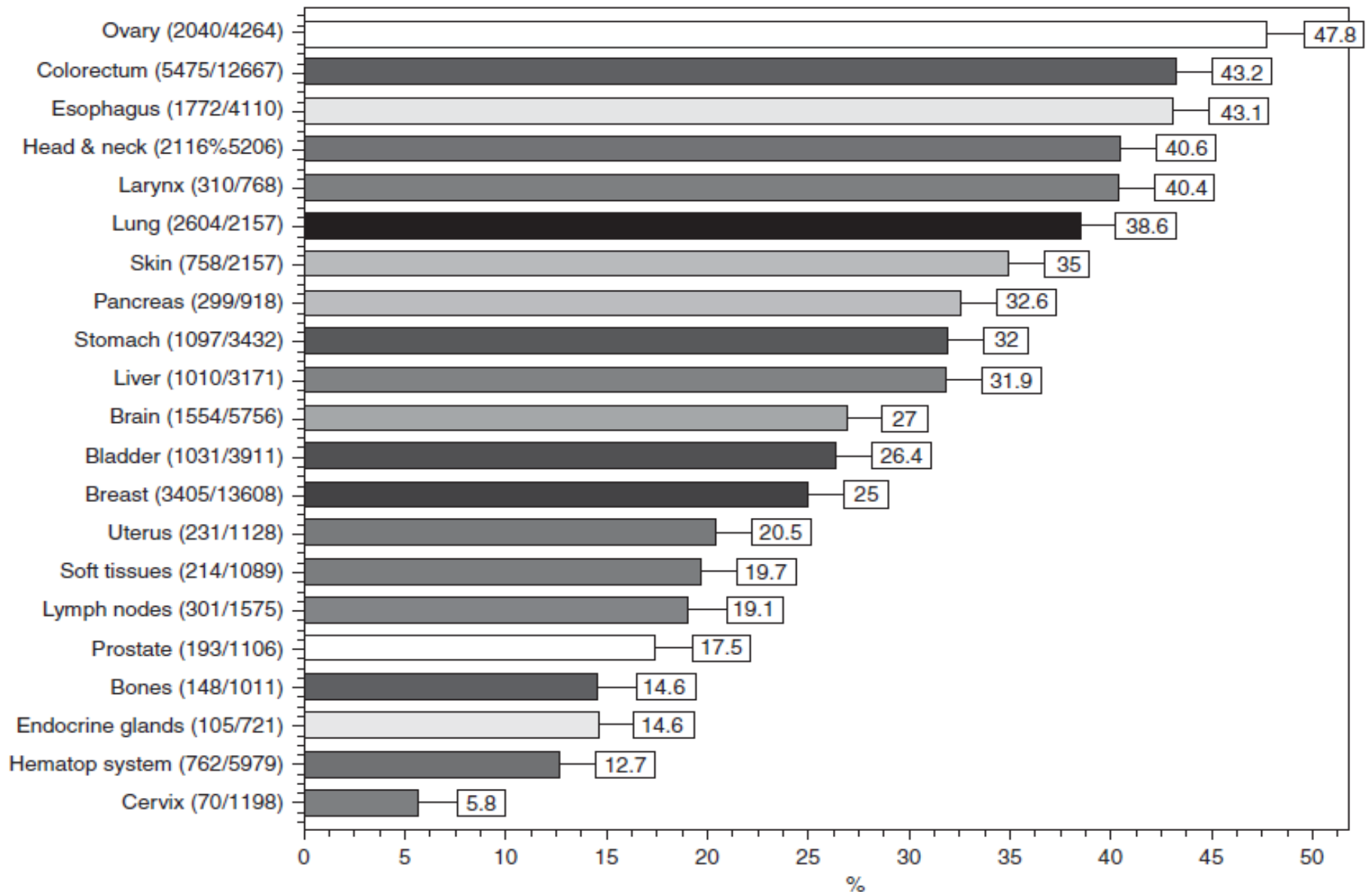
Apoptosis

Death and elimination of
damaged cells

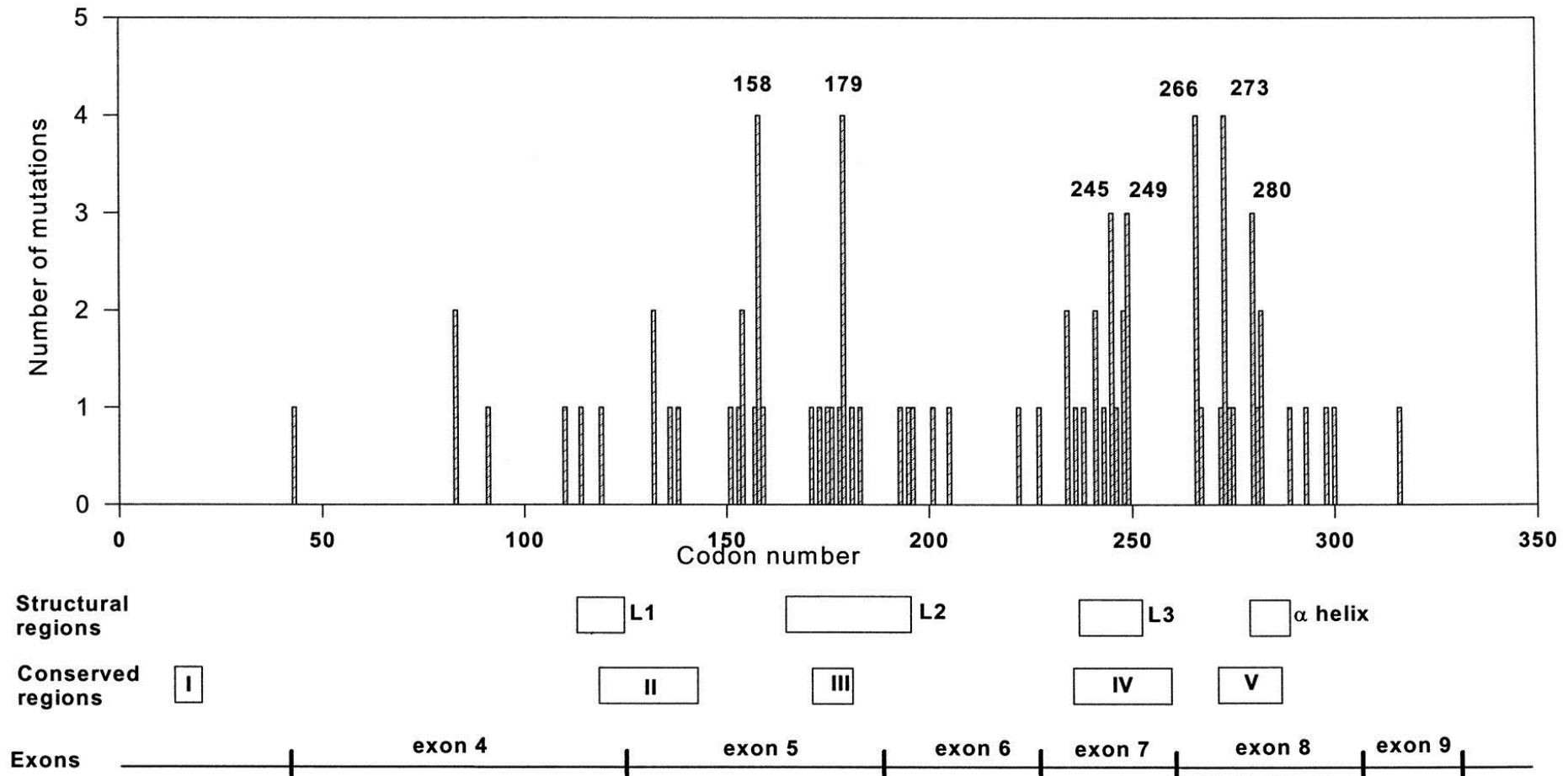
CELLULAR AND GENETIC STABILITY



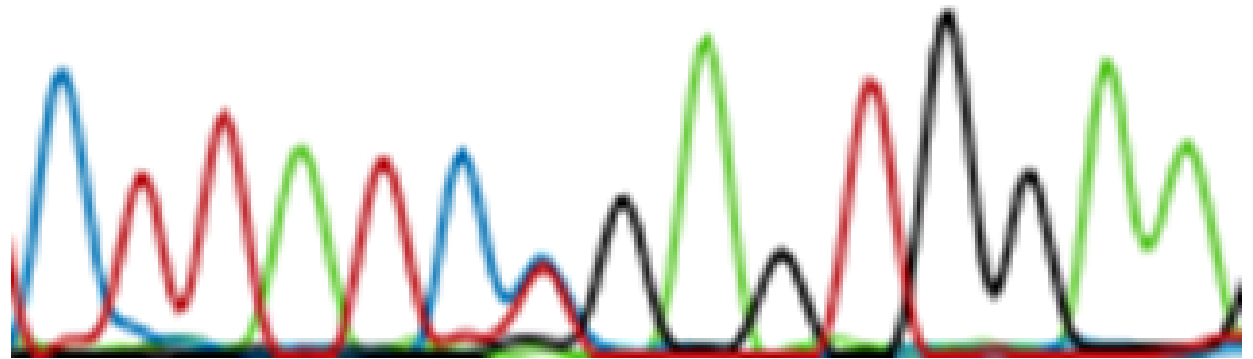
ĐỘT BIẾN MẤT CHỨC NĂNG GEN *P53* TRONG UNG THƯ



PHỔ ĐỘT BIẾN GEN P53 TRONG UNG THƯ



ĐỘT BIẾN EXON 6 TRÊN GEN P53



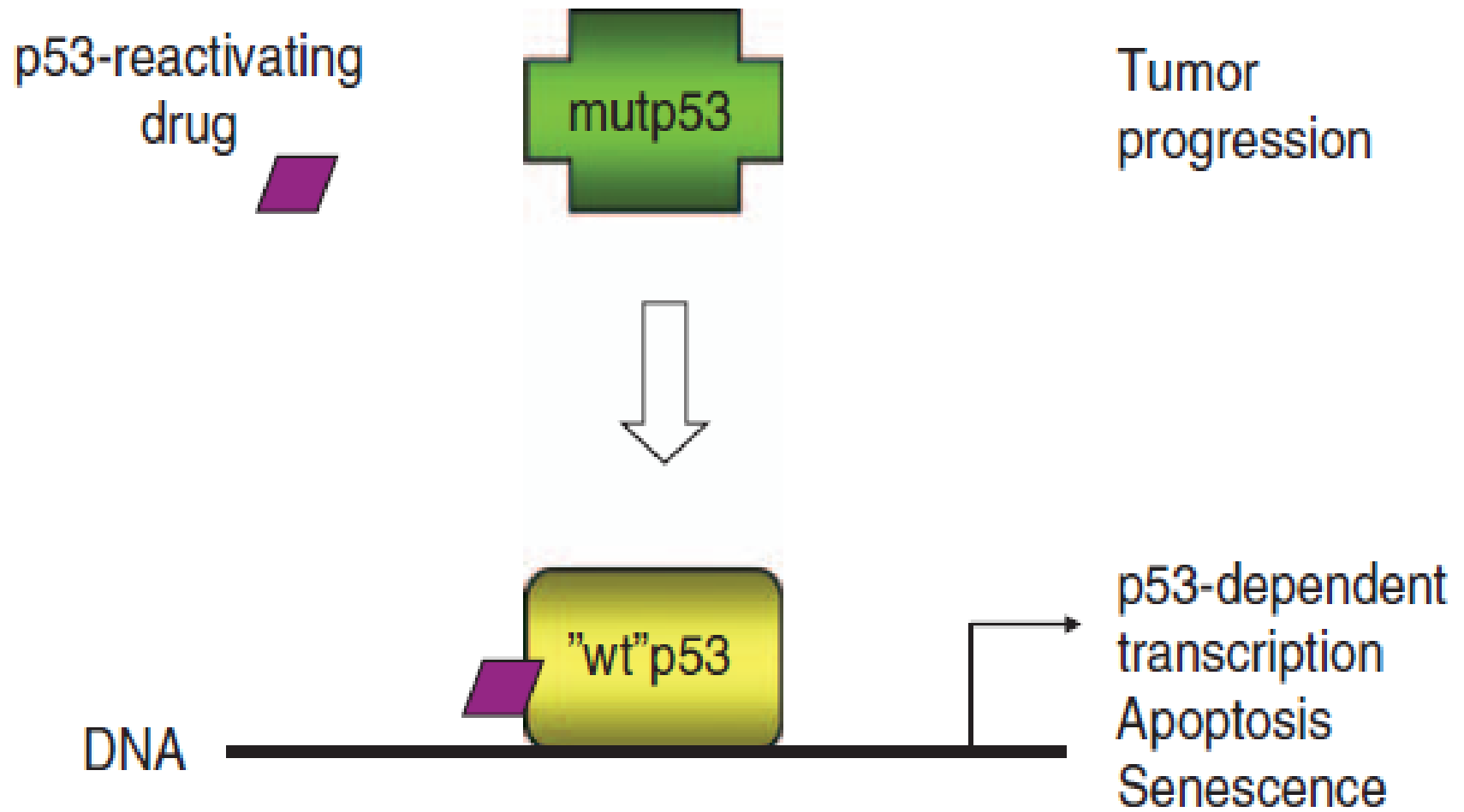
Bình thường	<u>CTT</u> 194 Leu	<u>ATC</u> 195 Ile	<u>CGA</u> 196 Arg	<u>GTG</u> 197 Val	<u>GAA</u> 198 Glu
Đột biến	<u>CTT</u> 194 Leu	<u>ATC</u> 195 Ile	<u>TGA</u> 196 Stop	<u>GTG</u>	<u>GAA</u>

CLICKER 3

Chọn câu đúng khi nói về gen *P53* trong bệnh ung thư:

- A. Đột biến gen *P53* đặc trưng cho ung thư buồng trứng
- B. Các đột biến gen *P53* làm tăng chức năng gen này
- C. Các đột biến gen *P53* làm giảm hoặc mất chức năng gen này
- D. Đột biến gen *P53* làm tế bào dễ chết theo lập trình hơn

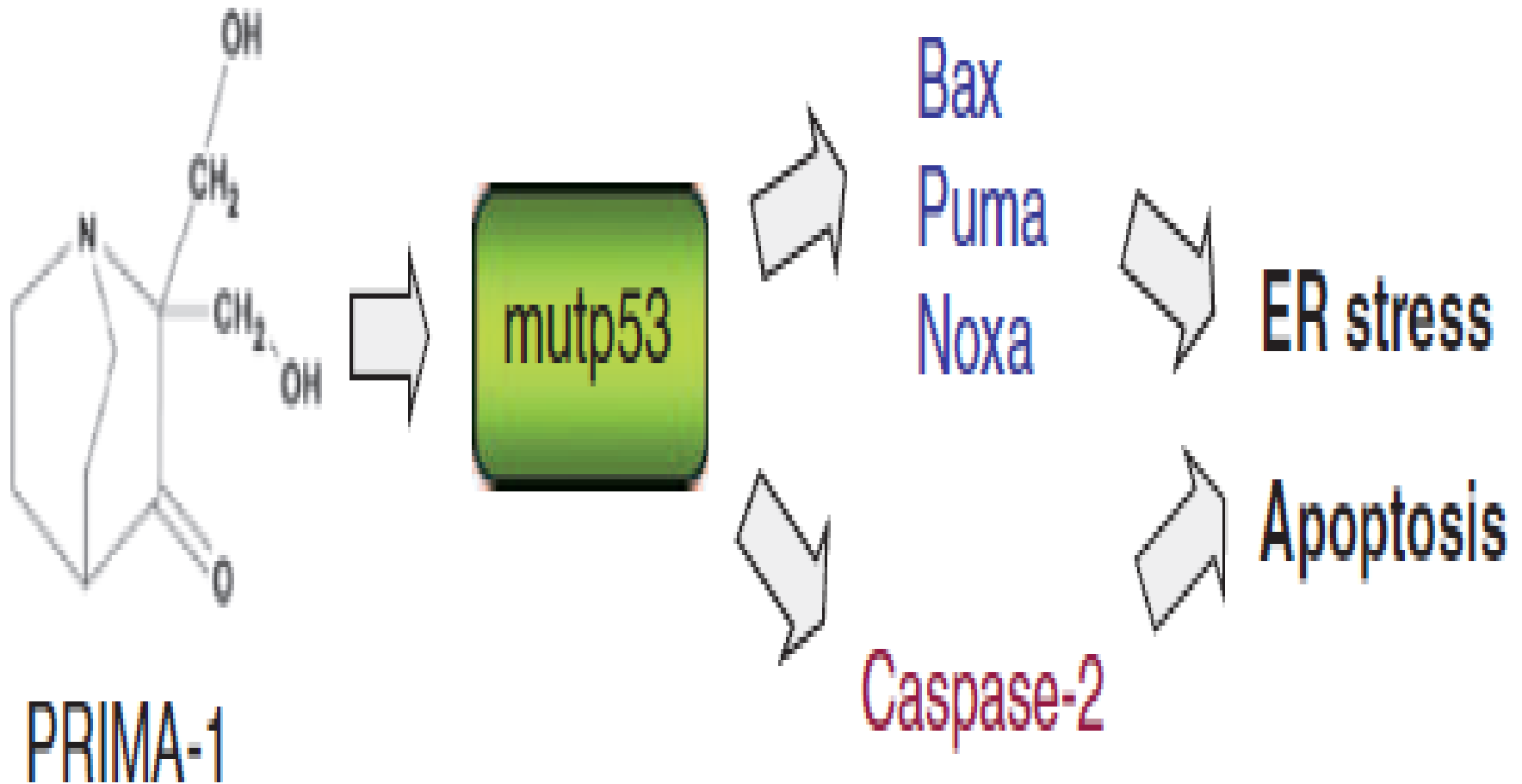
CHIẾN LƯỢC ĐIỀU TRỊ DỰA TRÊN P53

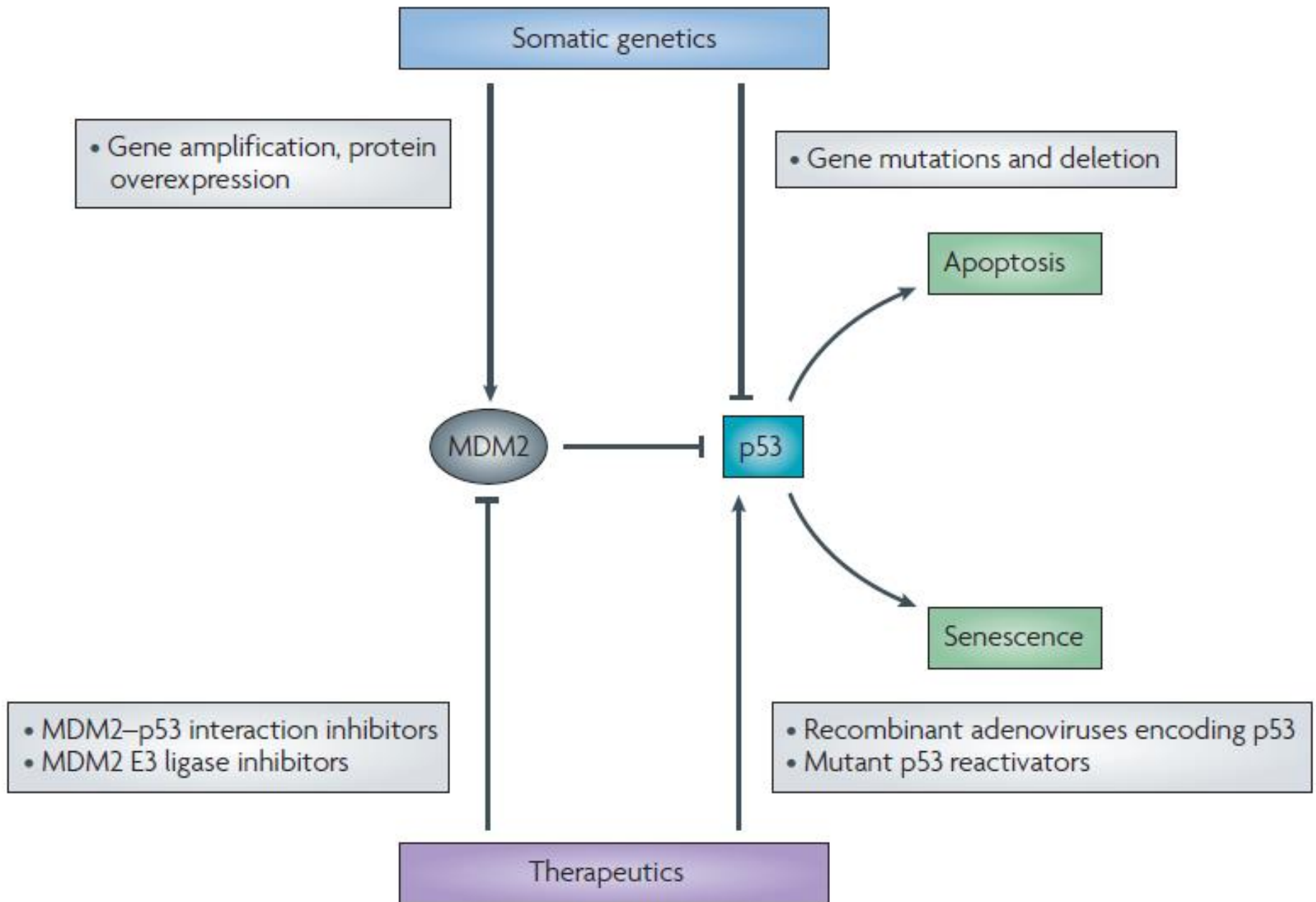


(Wiman KG, Oncogene 2010)

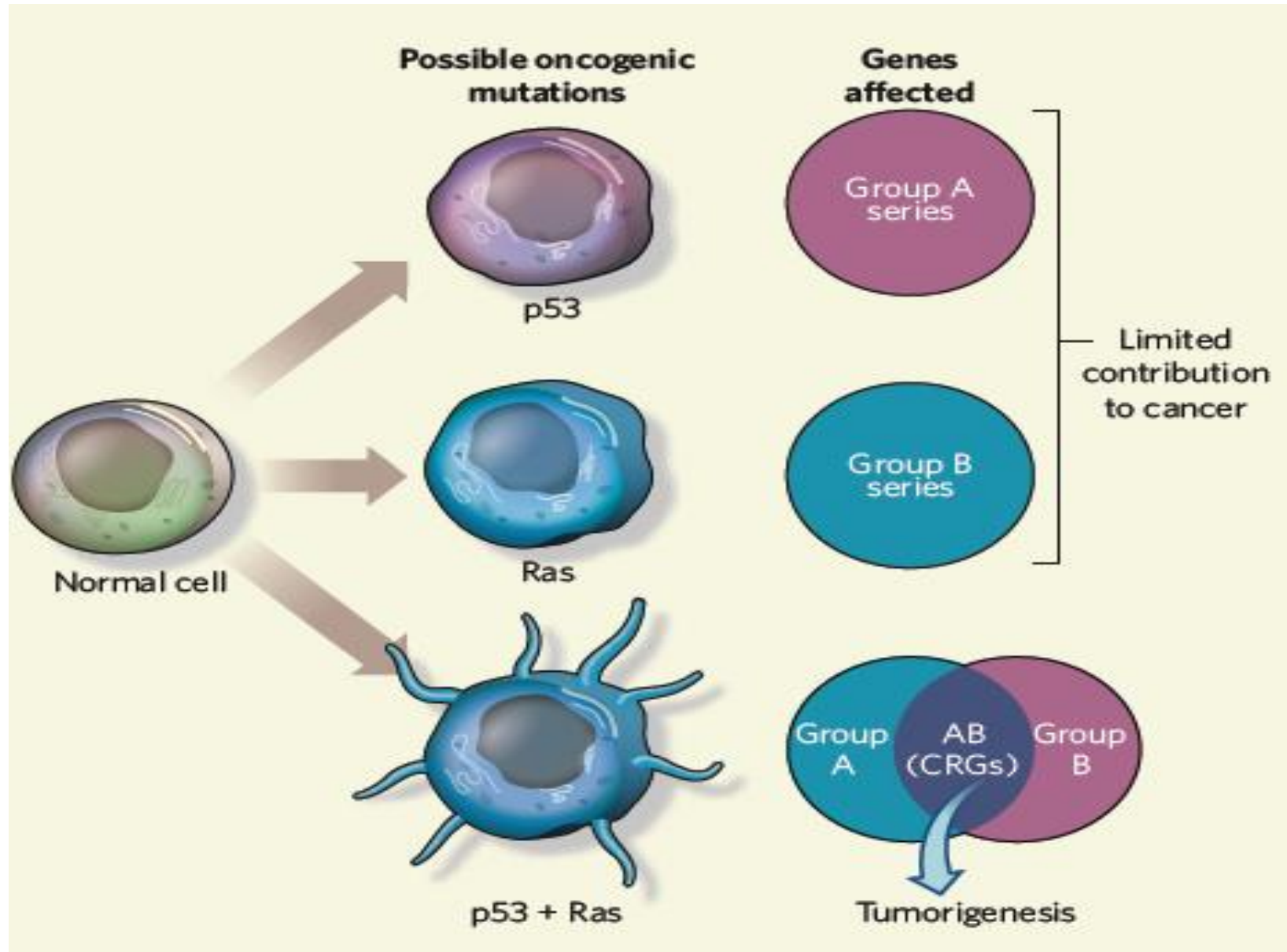
CƠ CHẾ TÁC ĐỘNG CỦA PRIMA-1

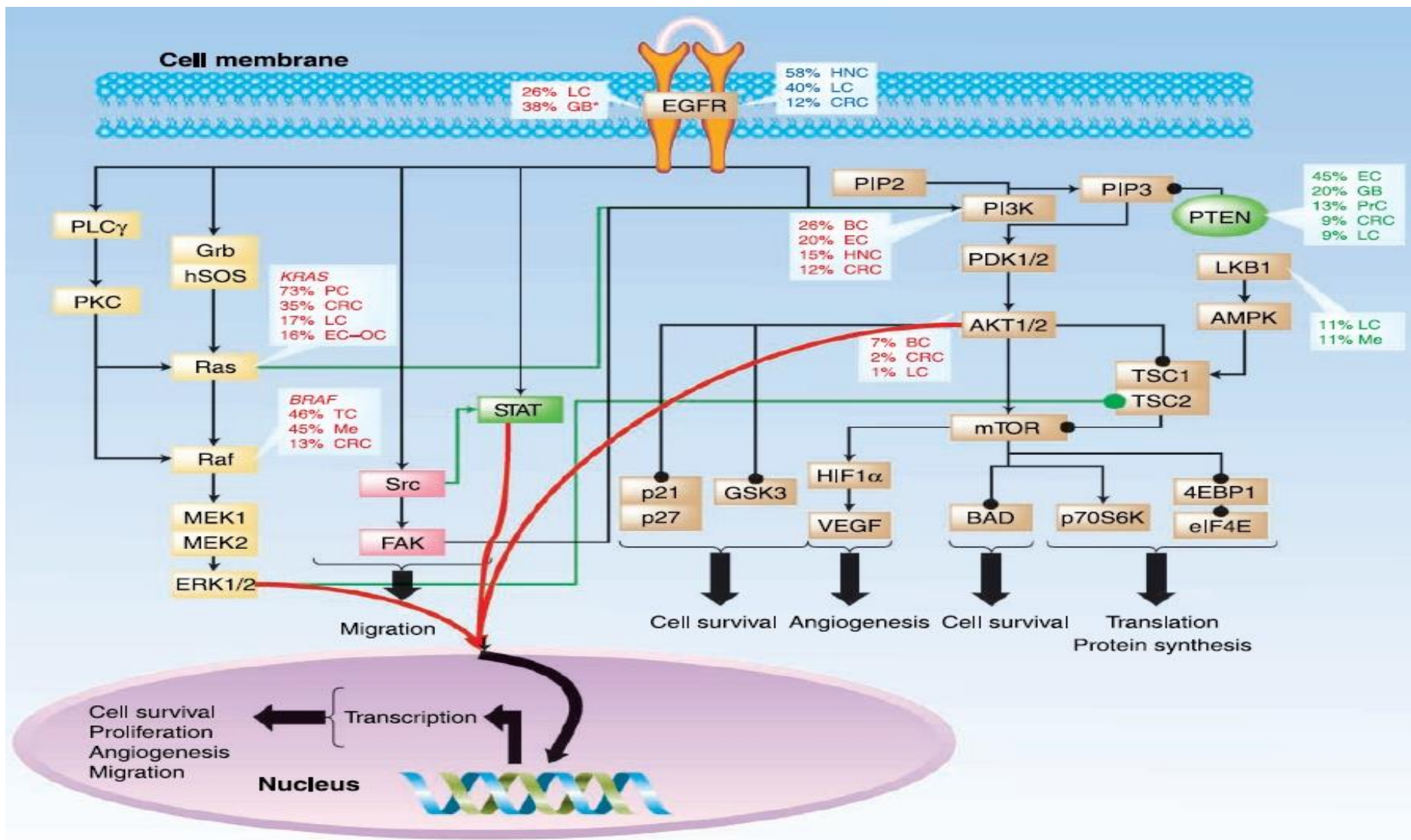
(P53 reactivation and induction of massive apoptosis)





NHIỀU GEN CÙNG BẤT THƯỜNG ĐỂ TẠO BƯỚU





Đỏ: đột biến thêm chức năng; xanh lá: đột biến mất chức năng; xanh dương: tăng biểu hiện gen. BC: breast cancer; CRC: colorectal cancer; EC: endometrial cancer; GB: glioblastoma; HNC: head and neck cancer; LC: lung cancer; Me: melanoma; OC: ovarian cancer; PC: pancreatic cancer; PrC: prostate cancer; TC: thyroid cancer (Laurent-Puig P, *Clin Cancer Res* 2009)

CLICKER 4

Theo hiểu biết hiện nay, ung thư được xem là bệnh của gen. Phát biểu nào sau đây không đúng:

- A. Ung thư là bệnh đa gen
- B. Ung thư có thể di truyền
- C. Ung thư là bệnh đơn gen
- D. Đa số ung thư không di truyền

New Approach to Cancer Therapy Based on a Molecularly Defined Cancer Classification

Javier Cortés, MD, PhD^{1,2}; Emiliano Calvo, MD, PhD³; Ana Vivancos, PhD⁴;
Jose Perez-Garcia, MD⁵; Juan Angel Recio, PhD⁶; Joan Seoane, PhD⁷

A Novel Classification of Cancer

Following this rationale, we propose a different approach to the classification of cancer that may have important implications for treatment and research. If driver mutations present in tumors determine the treatment of cancer, then we should study and classify cancer based on its molecular features rather than by the organ of origin of the tumor.

Thus, comparisons between different tumor types with common molecular characteristics not only could help us understand the biology of these diseases but also would have crucial research and therapeutic implications. New clinical trials should include patients with similar tumors, as defined at the molecular level, independent of the organ of the tumor. Some examples are discussed below.

TÓM TẮT

1. Trong bệnh ung thư, các bất thường của gen thúc đẩy tăng sinh tế bào và giảm chết tế bào theo lập trình.
2. Nghiên cứu ung thư ở mức phân tử giúp ích cho công tác chẩn đoán, tiên lượng và điều trị nhắm trúng đích phân tử.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. John Mendelsohn, 2015. *The Molecular Basis of Cancer*. 4th ed. Philadelphia: Saunders, an imprint of Elsevier Inc, Ch. 2 & 3
2. Tom Strachan, 2011. *Human Molecular Genetics*. 4th ed. New York: Garland Science, Ch.17