

CANCER BIOLOGY

2023

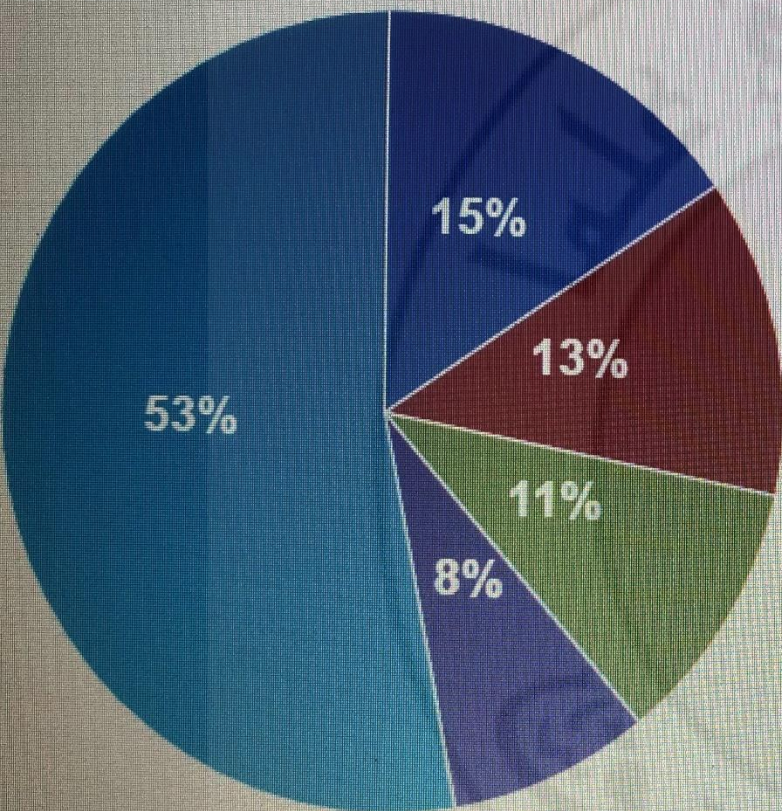
أ.د. ماهر صادق سيفو

Maher.saifo@yahoo.com

HISTORY

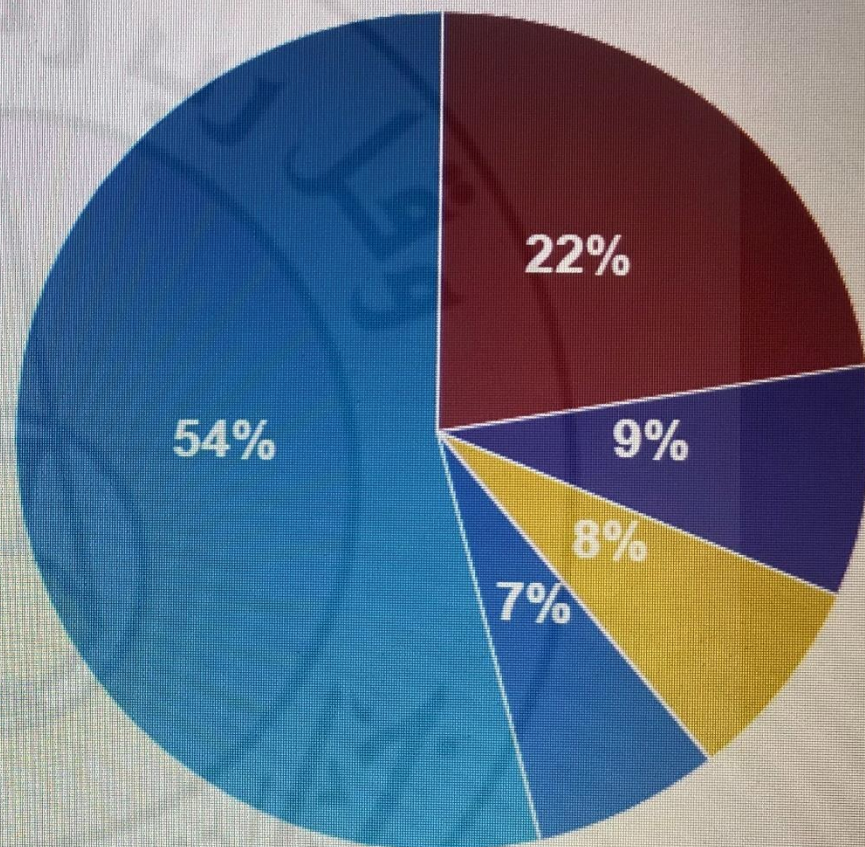
- Ancient Greeks, Hippocrates (460-370 BC), the first to recognize cancer and gave cancer its name, from the Greek term "carcinos" or "karkinos"
- The bones of a dinosaur that may have had cancer have been found from 150 million yrs ago
- 1932, Louis Leakey discovered a mandible in Kenya of Australopithecus or Homo erectus that George Stathopolous believes was a malignant tumor and may have been Burkitt's lymphoma, a common cancer of the jaw in contemporary east Africa.

New Cancer Cases, 2020



- Breast: 279,100 (15%)
- Lung and bronchus: 228,820 (13%)
- Prostate: 191,930 (11%)
- Colon and rectum: 147,950 (8%)
- Other: 958,790 (53%)

Cancer Deaths, 2020

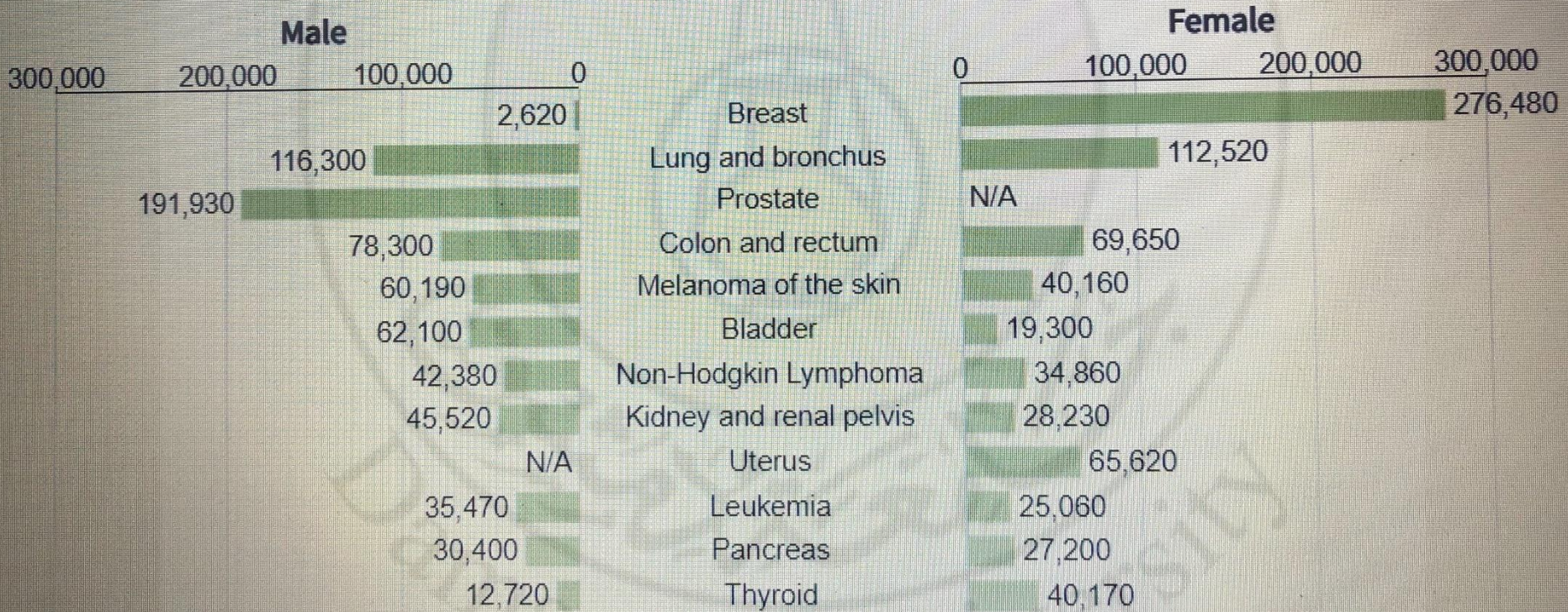


- Lung and bronchus: 135,720 (22%)
- Colon and rectum: 53,200 (9%)
- Pancreas: 47,050 (8%)
- Breast: 42,690 (7%)
- Other: 327,860 (54%)

How Many People Are Diagnosed with Cancer Each Year?

In 2020, roughly 1.8 million people will be diagnosed with cancer in the United States. An estimated 276,480 women and 2,620 men will be diagnosed with breast cancer, which makes it the most common cancer diagnosis. Lung and bronchus cancer is the second most common cancer diagnosis with an estimated 228,820 new cases. Prostate cancer is the leading cancer diagnosis among men and the third most common diagnosis overall with 191,930 expected cases.

The top 12 most common cancer sites, shown below, will account for more than three quarters of all new cancer cases.



DEFINATION

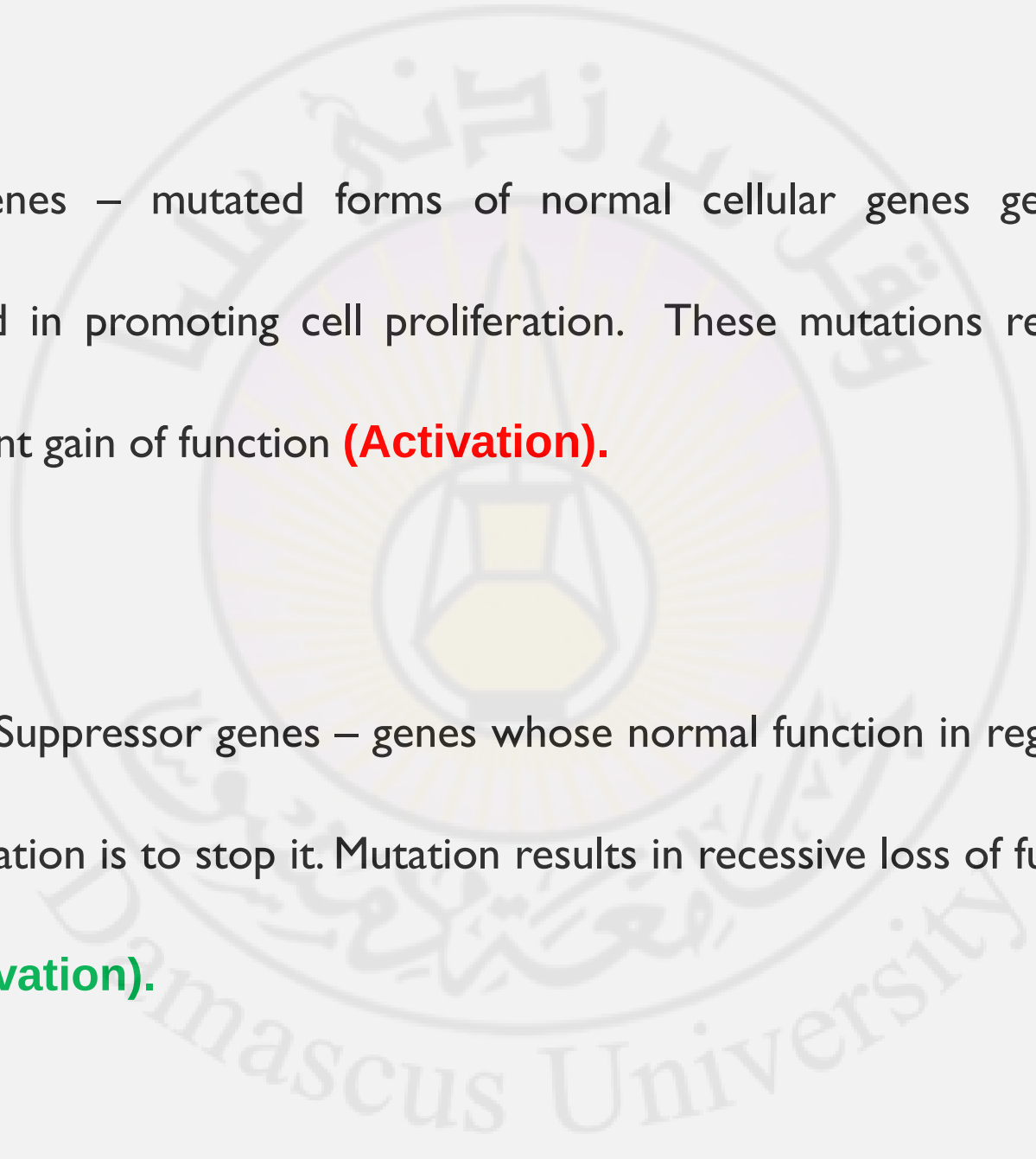
Diseases in which abnormal cells divide without control and can invade nearby tissues. Cancer cells can also spread to other parts of the body through the blood and lymph systems.

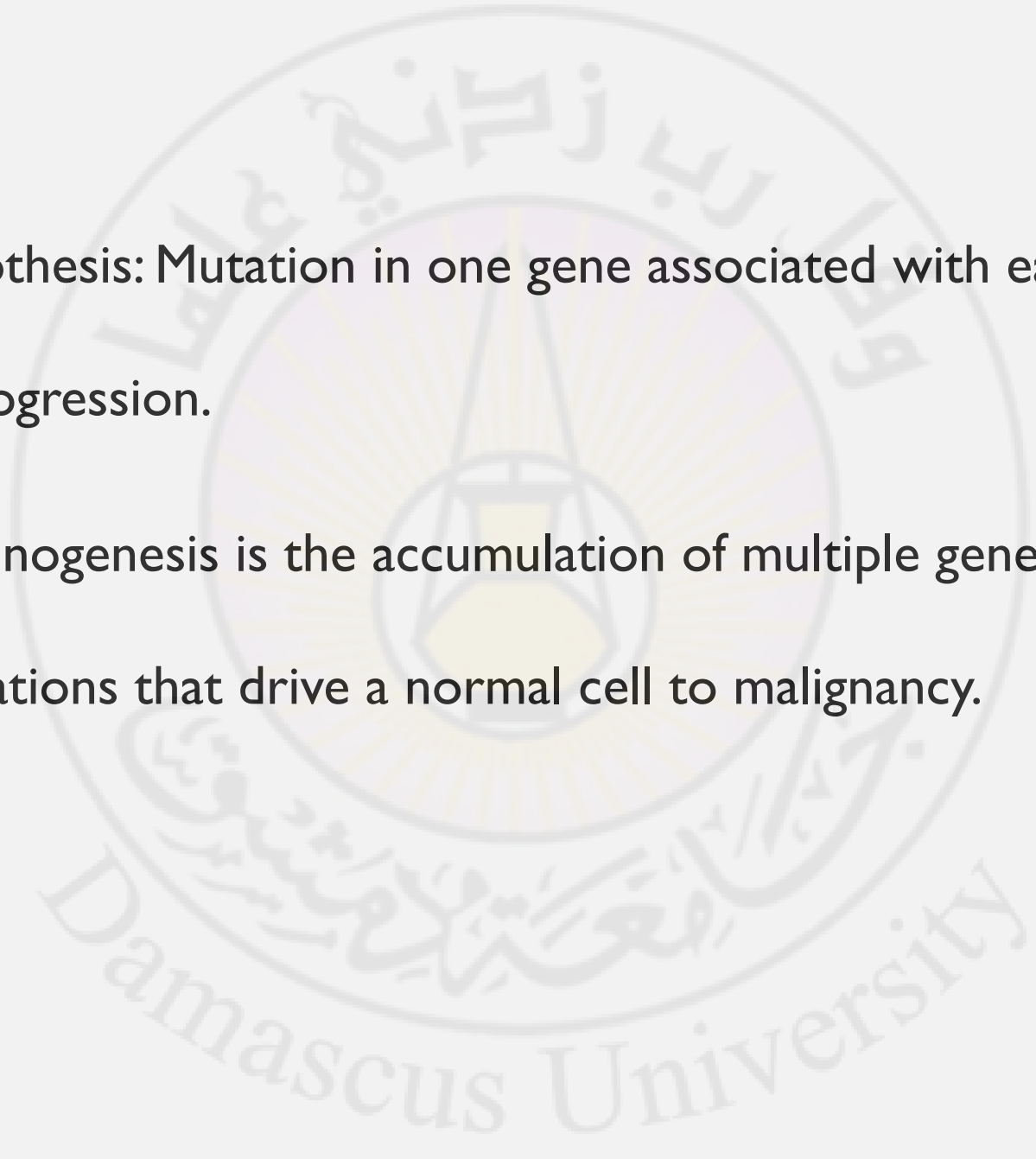
آلية نشوء الأورام

يمكن أن تنشأ الأورام:

Proto-Oncogene من خلال تنشيط بعض المورثات

أو من خلال تثبيط مورثات أخرى **Oncosuppressors**.

- 
- A large, faint watermark of the Damascus University seal is centered in the background. The seal is circular, featuring a central emblem with a sunburst and Arabic calligraphy. The words "Damascus University" are written in English at the bottom of the seal.
- Oncogenes – mutated forms of normal cellular genes generally involved in promoting cell proliferation. These mutations result in dominant gain of function **(Activation)**.
 - Tumor Suppressor genes – genes whose normal function in regulating proliferation is to stop it. Mutation results in recessive loss of function **(Inactivation)**.

- 
- The background of the slide features a large, faint watermark of the Damascus University logo. The logo is circular, with the university's name in Arabic 'جامعة دمشق' at the top and 'Damascus University' at the bottom. In the center is a shield with a sunburst design.
- Hypothesis: Mutation in one gene associated with each step in progression.
 - Carcinogenesis is the accumulation of multiple genetic alterations that drive a normal cell to malignancy.

STEPS LEADING TO COLON CANCER

1) **Loss of APC (a tumor suppressor gene)**

- leads to a small growth called a polyp

2) **Gain-of-function mutation in Ras (oncogene)**

- leads to a benign, class II adenoma

3) **Loss-of-function P53; loss of function DCC**

(tumor suppressor genes: DDC involved in cell-cell contacts; P53 is involved in a DNA checkpoint for DNA damage).

- Results in a “late” adenoma.



Other changes lead to metastasis (spreading) of cancer cells to other tissues

COLON CANCER

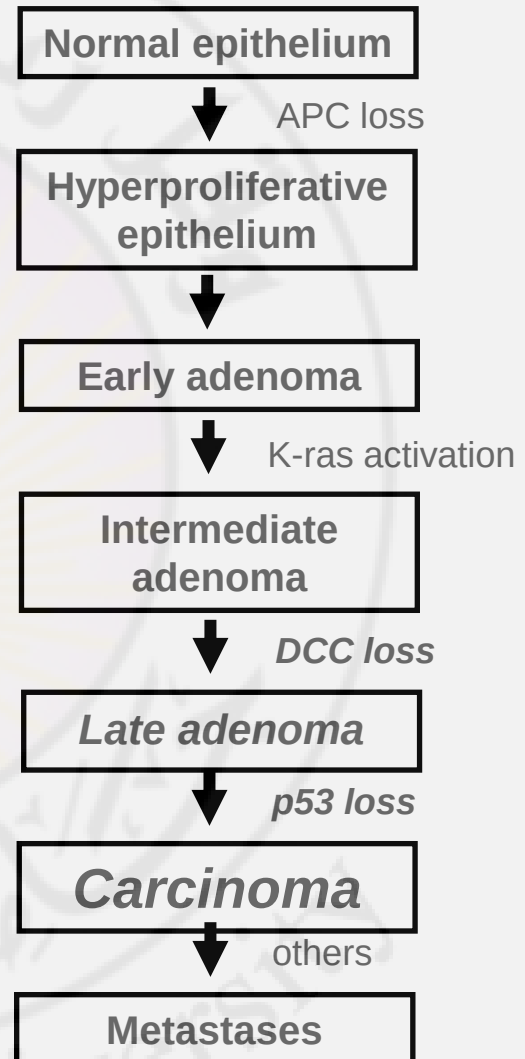
Genetic Abnormalities Detected in Colorectal Cancer Cells

Gene	% Tumors	Class
K-ras	~50	oncogene
neu	2	oncogene
myc	2	oncogene
APC	>70	tumor suppressor
DCC	>70	tumor suppressor
p53	>70	tumor suppressor
HNPCC	~15	tumor suppressor

APC: adenomatous polyposis coli;

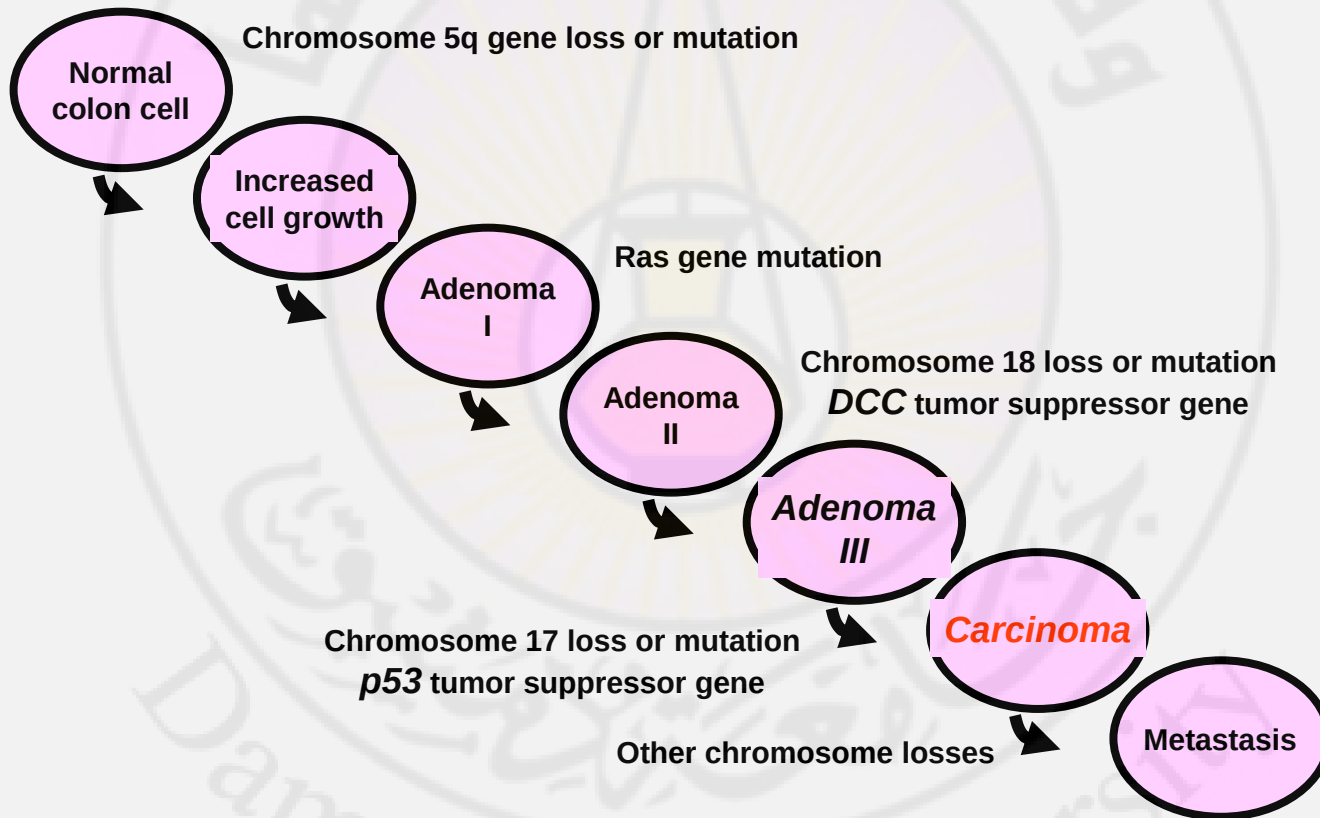
DCC: deleted in colon carcinoma;

HNPCC: hereditary non-polyposis colorectal cancer.



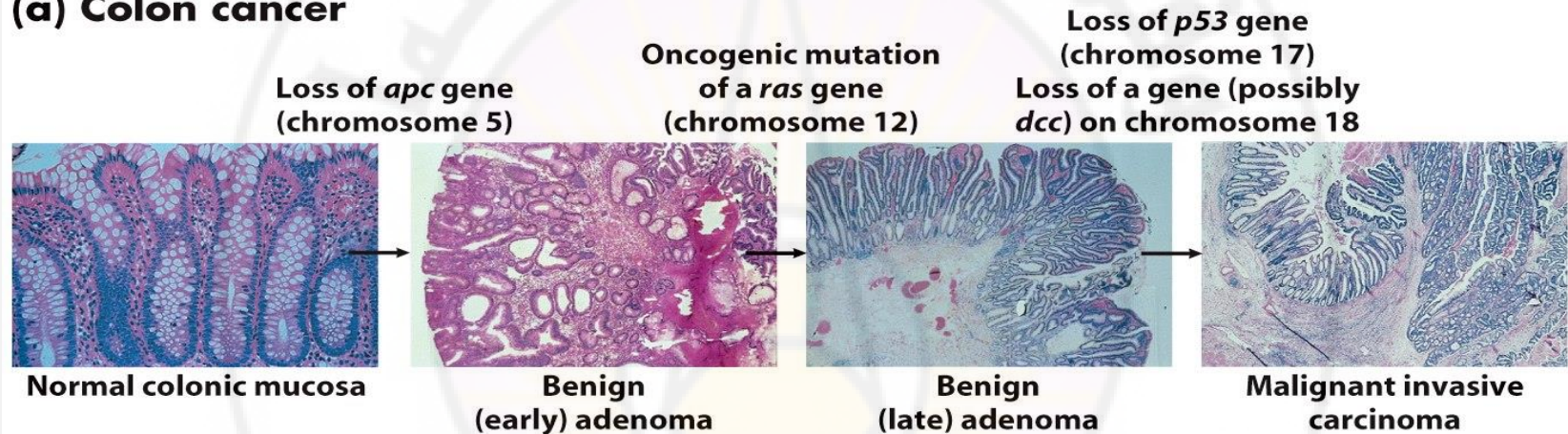
Multistep carcinogenesis

Stages in the evolution of colon cancer

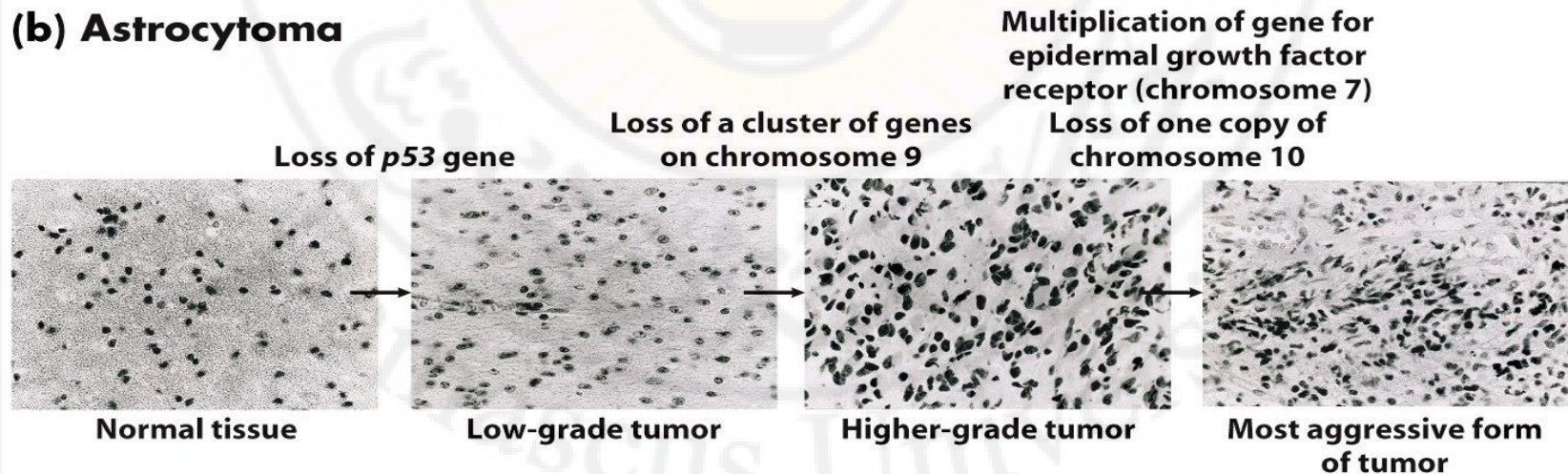


Cancer is a multistep process

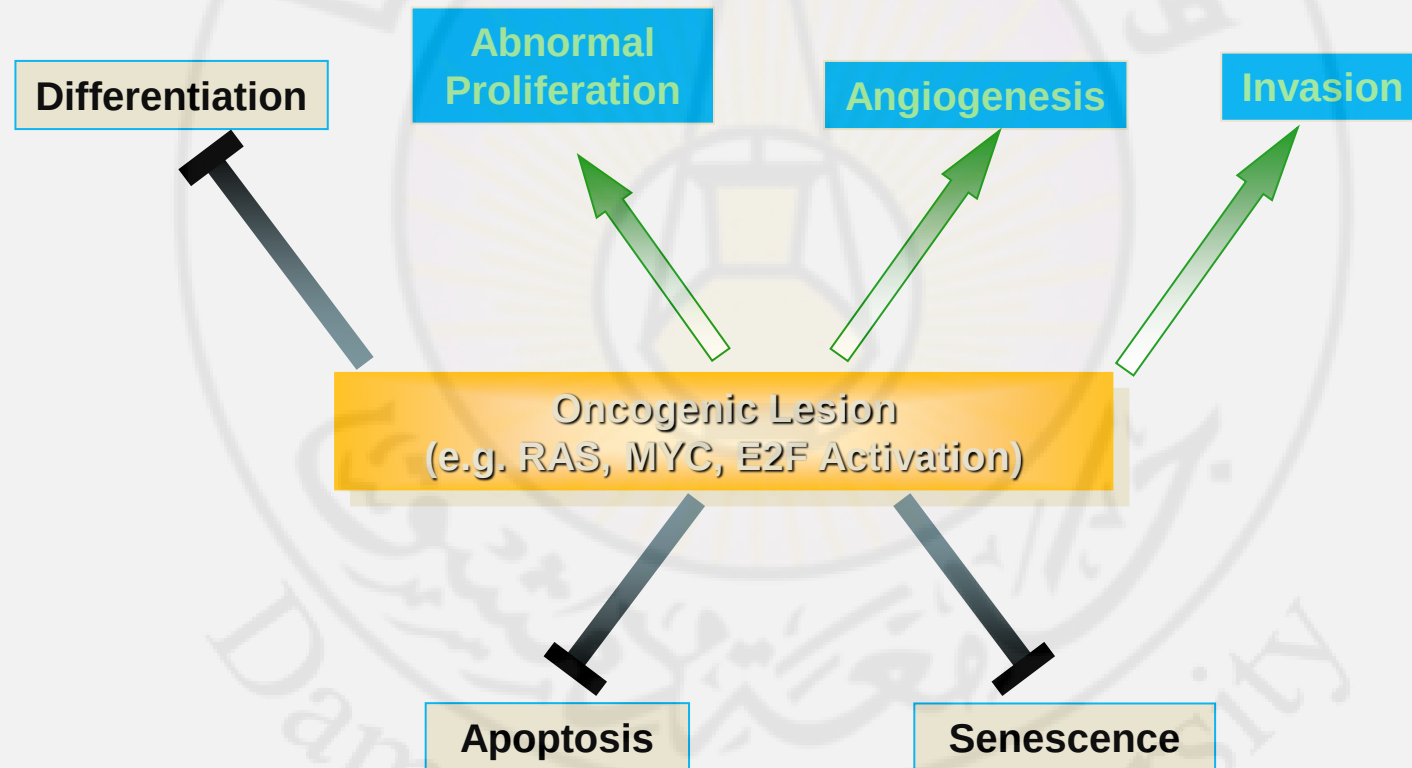
(a) Colon cancer



(b) Astrocytoma

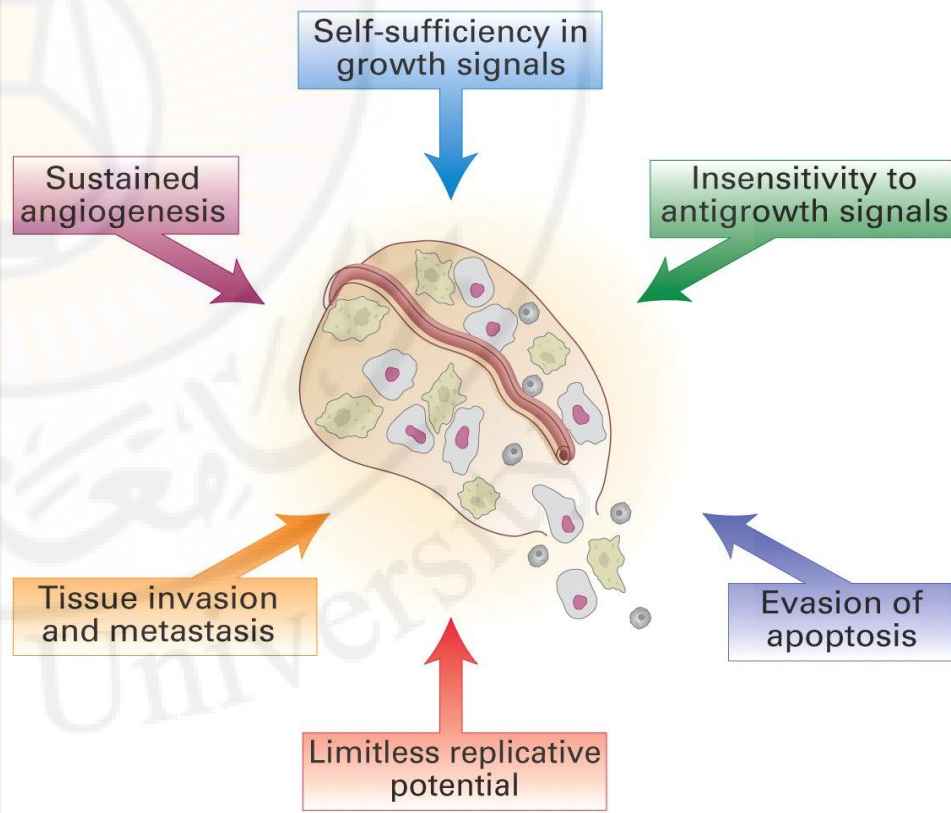


BASIC BIOLOGIC FEATURES OF NEOPLASMS



ACQUIRED CAPABILITIES OF A CANCER CELL

- Cancer Self sufficiency in growth signals
- Insensitivity to antigrowth signals
- Tissue invasion & metastasis
- Unlimited replicative potential
- Sustained Angiogenesis
- Evading Apoptosis
- Evading host immune response



TUMOR SUPPRESSOR GENES

تعمل المورثات الكابحة للورم بأربع طرق رئيسية هي :

- تثبيط التكاثر anti proliferation .
- إصلاح الـ DNA DNA- repair inducers
- الموت الخلوي و تثبيط عوامل البقاء anti survival factors
- التمايز differentiation - promoting agents

التكاثر الخلوي الطبيعي يمر بالمراحل التالية :

١- عامل النمو: الذي يرتبط بمستقبله الخاص على الغشاء الخلوي ويفعله.

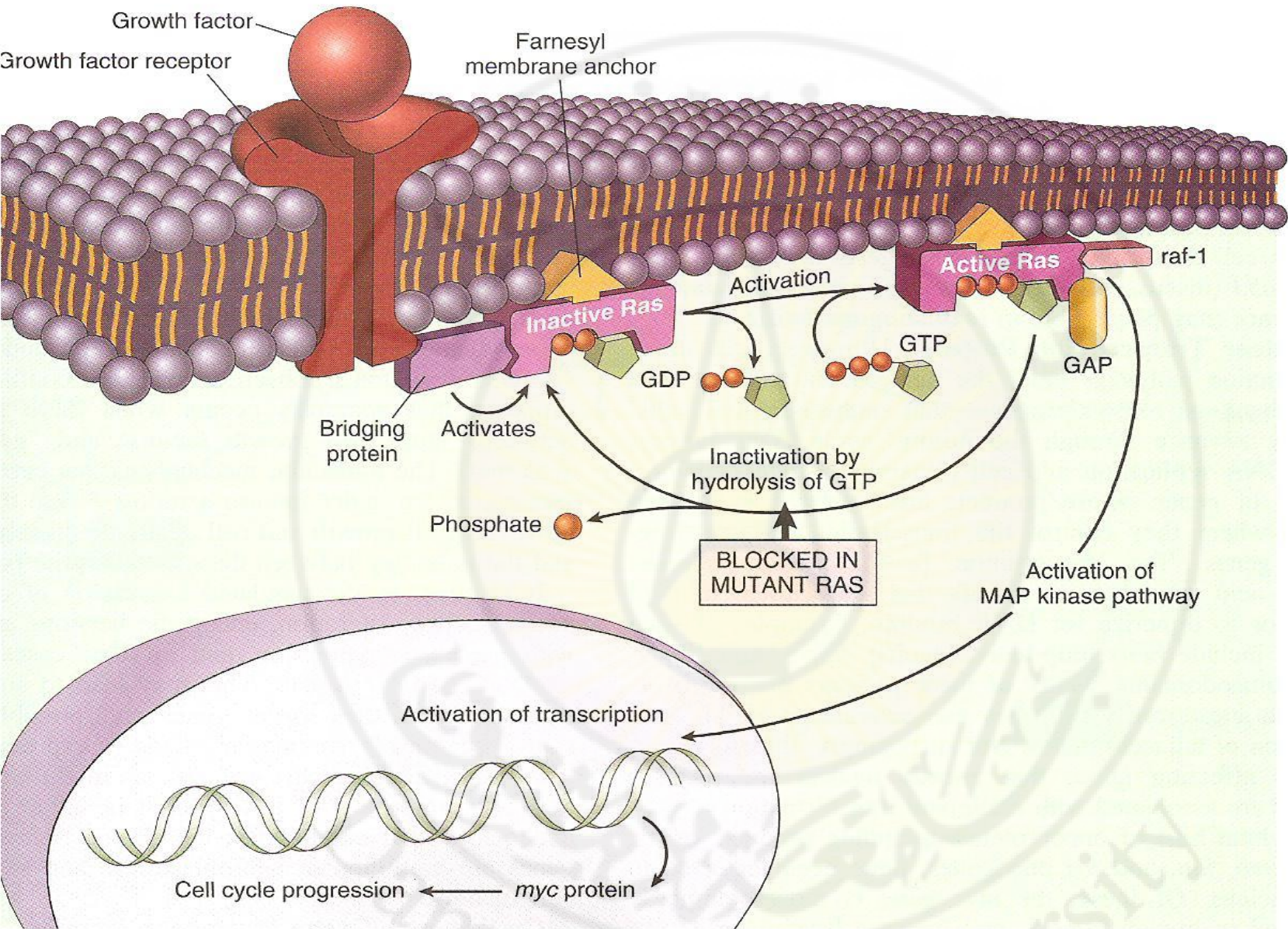
٢- مستقبل عامل النمو:

بدوره يفعل بروتينات ناقلة للإشارة موجودة على الوجه الداخلي للغشاء الخلوي.

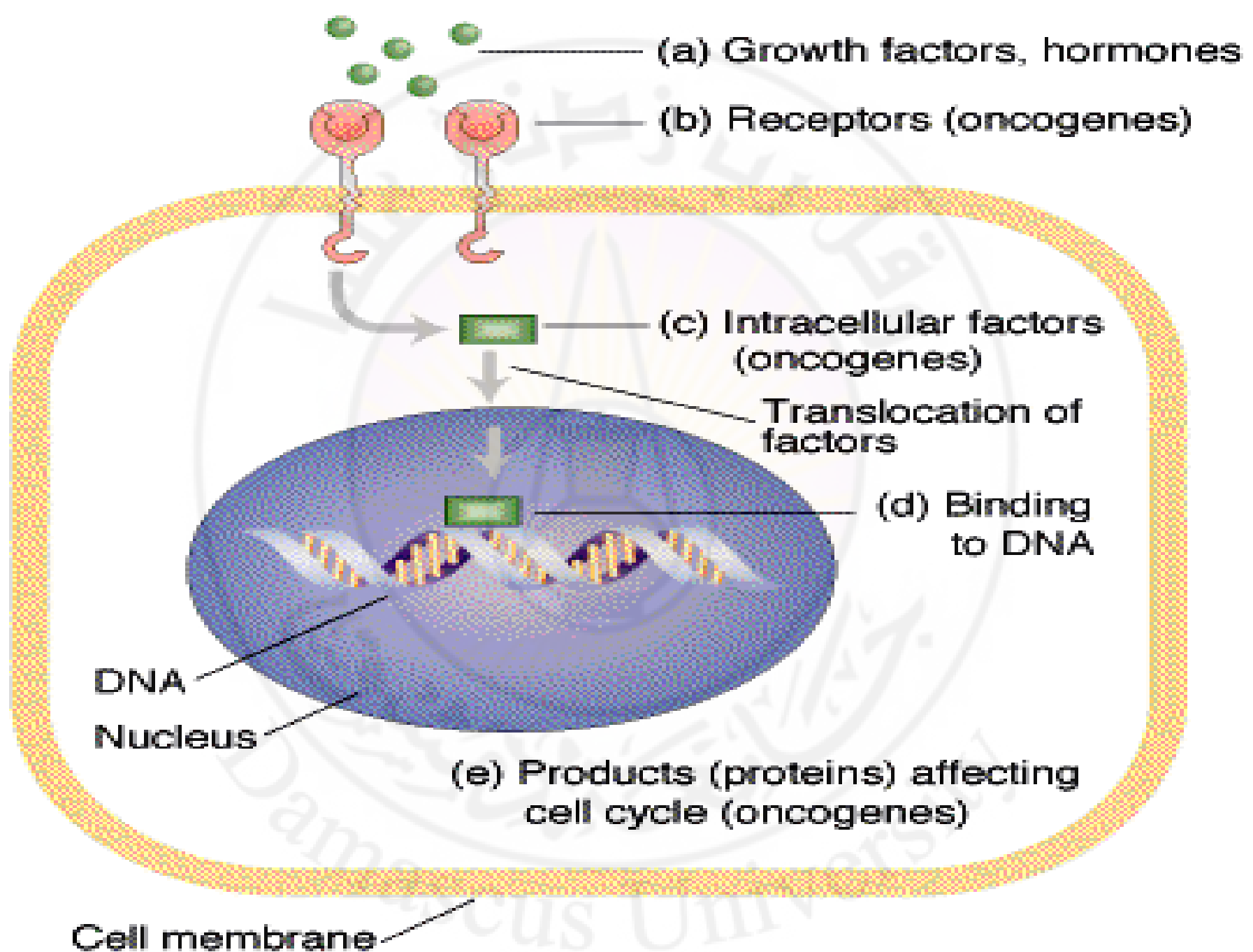
٣- البروتينات الناقلة للإشارة: عبر الهيولى إلى النواة.

٤- النواة: DNA

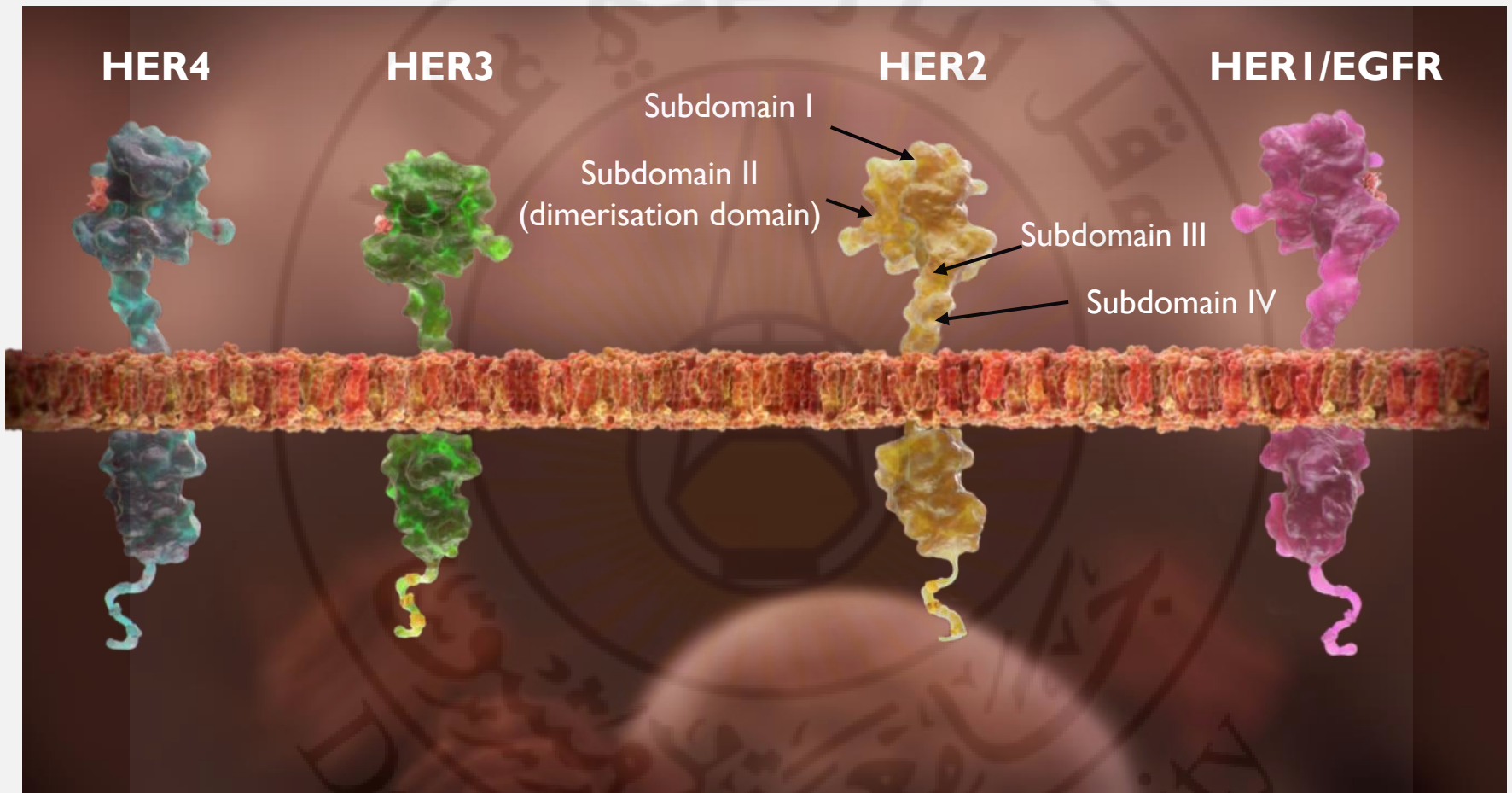
٥- الدورة الخلوية: ال CDKs



of *ras* genes. When a normal cell is stimulated through a growth factor receptor, inactive (GDP-bound) *ras* is activated to a GTP-bound state. Active *ras* recruits *raf-1* and stimulates the MAP-kinase pathway to transmit growth-promoting signals to the nucleus. The mutant *ras* protein is constitutively active because of inability to hydrolyze GTP, leading to continuous stimulation of cells without any external trigger. The anchoring of *ras* to the membrane by the farnesyl moiety is essential for its action.



THE HER RECEPTORS FAMILY



Receptors are able to homo - and heterodimerise

EGFR, epidermal growth factor receptor; HER, human epidermal growth factor

•Yarden Y & Sliwkowski MX. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2001; 2:127–137.

EXPERIENCE

INNOVATION

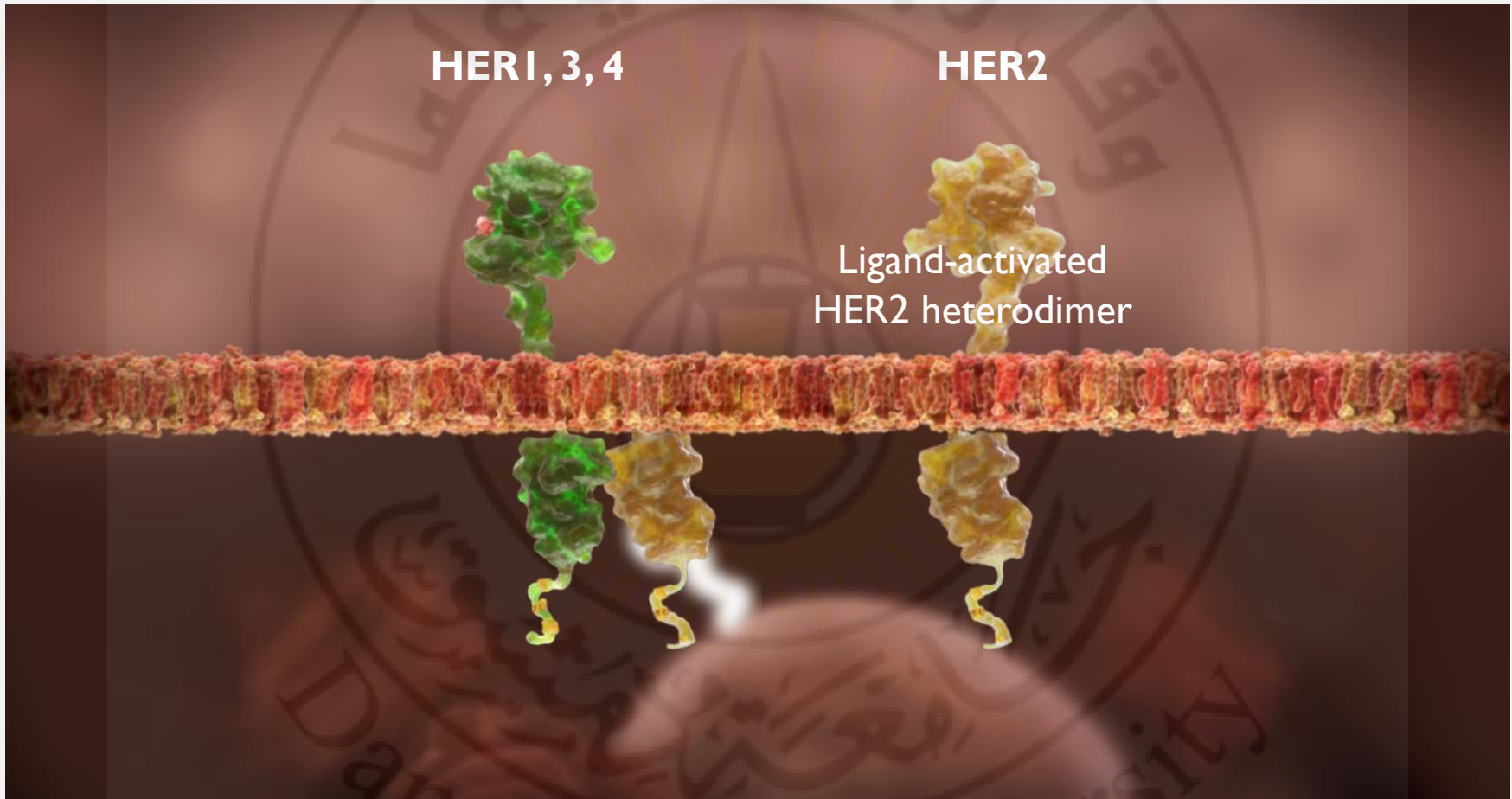
OUTCOME

 **Herceptin®**
trastuzumab
Precision • Power • Promise

 **PERJETA®**
pertuzumab
strengthen HER2 suppression

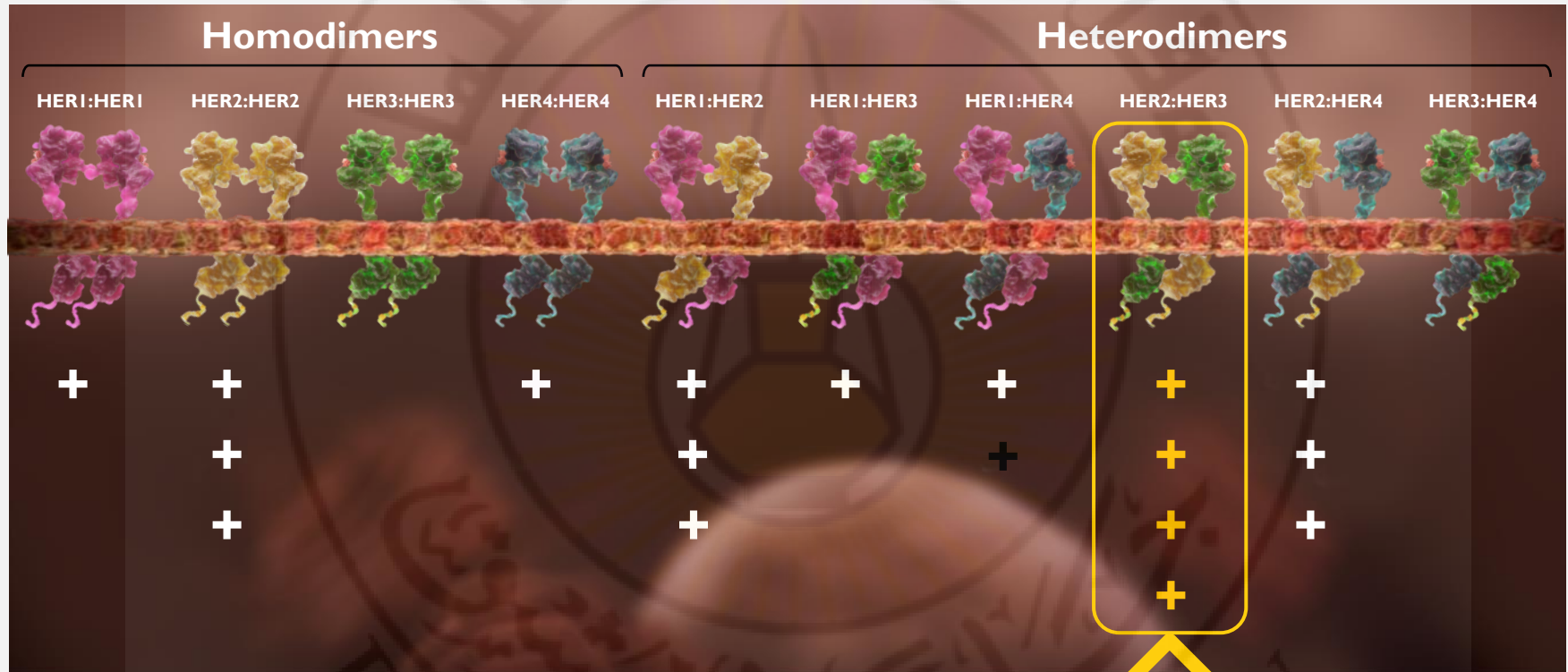
 **Kadcyla®**
trastuzumab emtansine

HER2 DIMERIZATION: DOWNSTREAM SIGNALLING



- 1. Baselga J & Swain SM. *Nat Rev Cancer* 2009; **9**:463–475; Yarden Y & Slivkowski MX. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2001; **2**:127–137;
- 2. Tzahar E, et al. *Mol Cell Biol* 1996; **16**:5276–5287.

HER2-CONTAINING DIMERS: INDUCE POTENT MITOGENIC SIGNALLING RESULTING IN CELL SURVIVAL AND PROLIFERATION

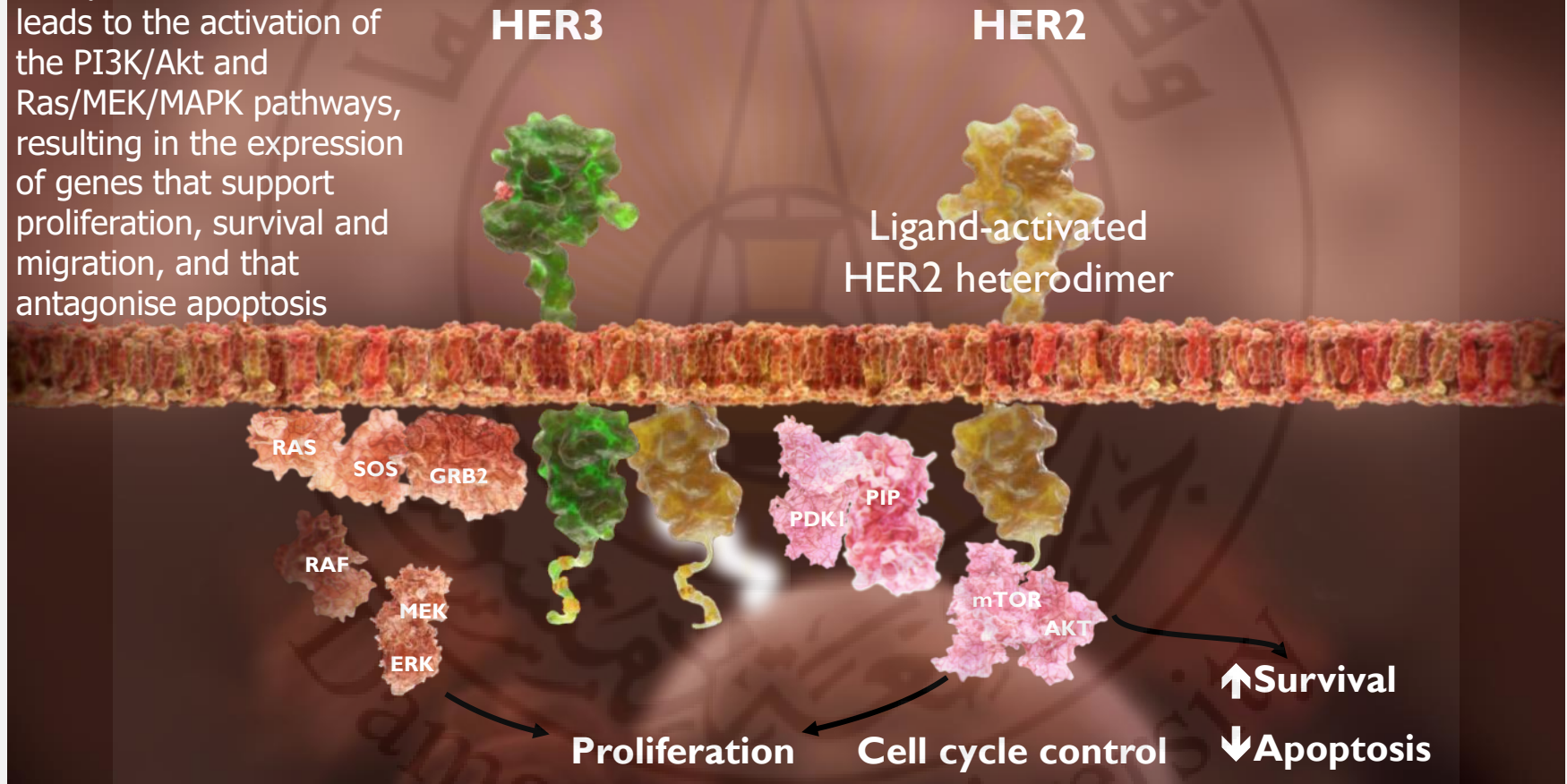


Signalling activity

Most common and most potent
oncogenic dimer in
HER2-positive breast cancer

HER2:HER3 DIMERIZATION: INITIATES MULTIPLE SIGNALING PATHWAYS, INCLUDING INCREASED TUMOR CELL PROLIFERATION

Receptor dimerisation leads to the activation of the PI3K/Akt and Ras/MEK/MAPK pathways, resulting in the expression of genes that support proliferation, survival and migration, and that antagonise apoptosis



1. Yarden Y & Slivkowski MX. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2001; 2:127–137;
2. Baselga J & Swain SM. *Nat Rev Cancer* 2009; 9:463–475.

HER2 OVEREXPRESSION IS A NEGATIVE PROGNOSTIC FACTOR IN BREAST CANCER

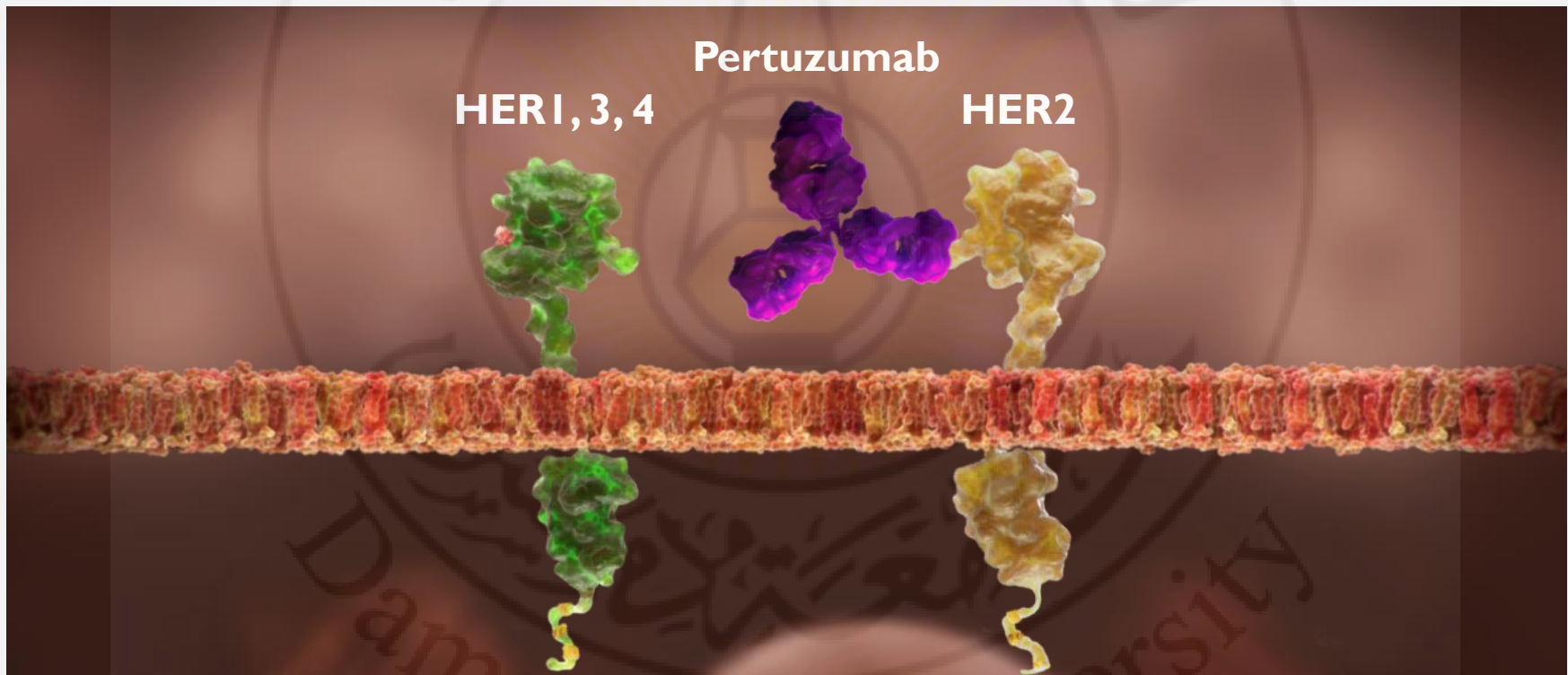
- ❑ HER2-positive tumours and high serum HER2 levels correlate with aggressive breast tumour behaviour¹
 - Disease recurrence
 - Metastasis
 - Shortened survival
 - Rapid tumour development
 - High nuclear grade
 - Ductal versus lobular status
- ❑ HER2 overexpression/*HER2* gene amplification occurs in around 18–20% of breast cancers²

1. Ross JS, et al. *Oncologist* 2003; **8**:307–325;
2. Wolff AC, et al. *Arch Pathol Lab Med* 2007; **131**:18–43.

PERTUZUMAB: THE FIRST IN A NEW CLASS OF HER2 DIMERIZATION INHIBITORS

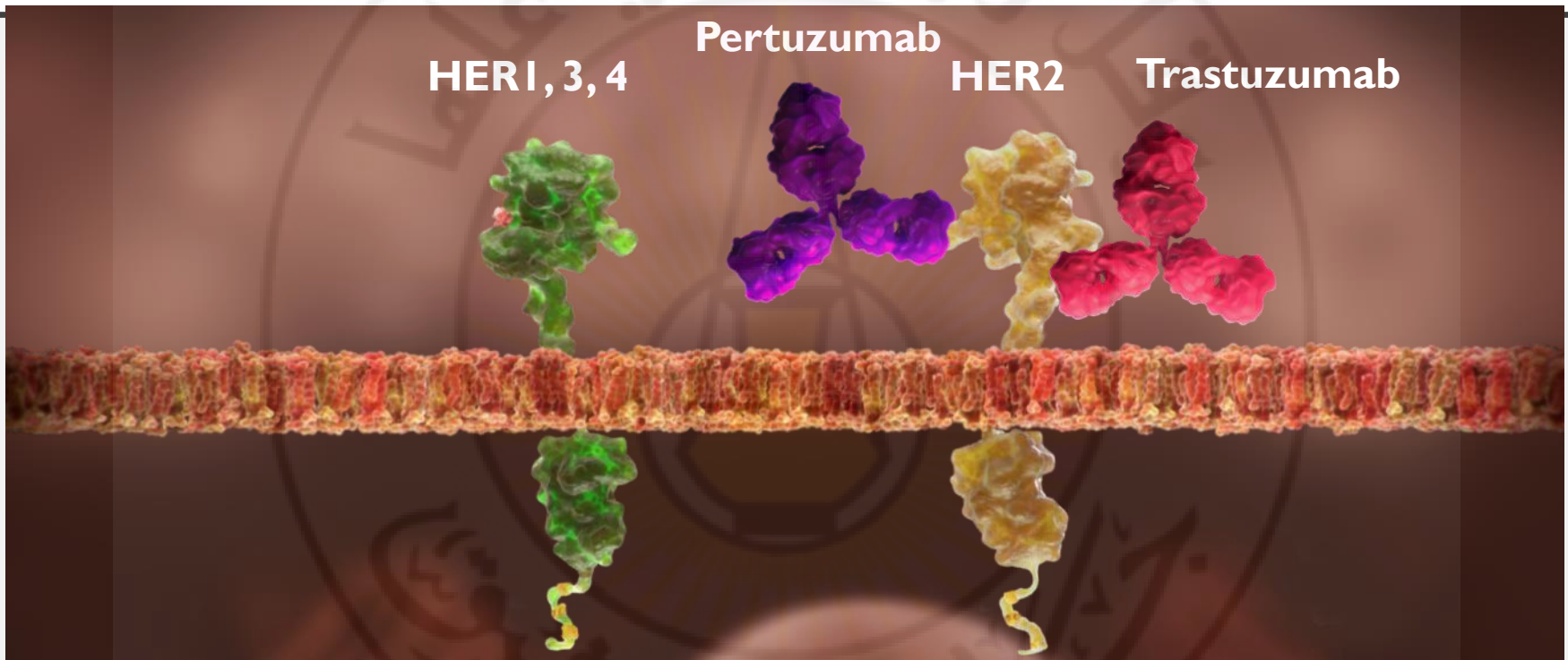
Key HER signalling pathways that mediate cancer cell proliferation & survival are inhibited by pertuzumab blockade of HER2 dimerisation¹⁻⁴

In addition, Pertuzumab can activate antibody-dependent cellular cytotoxicity⁵



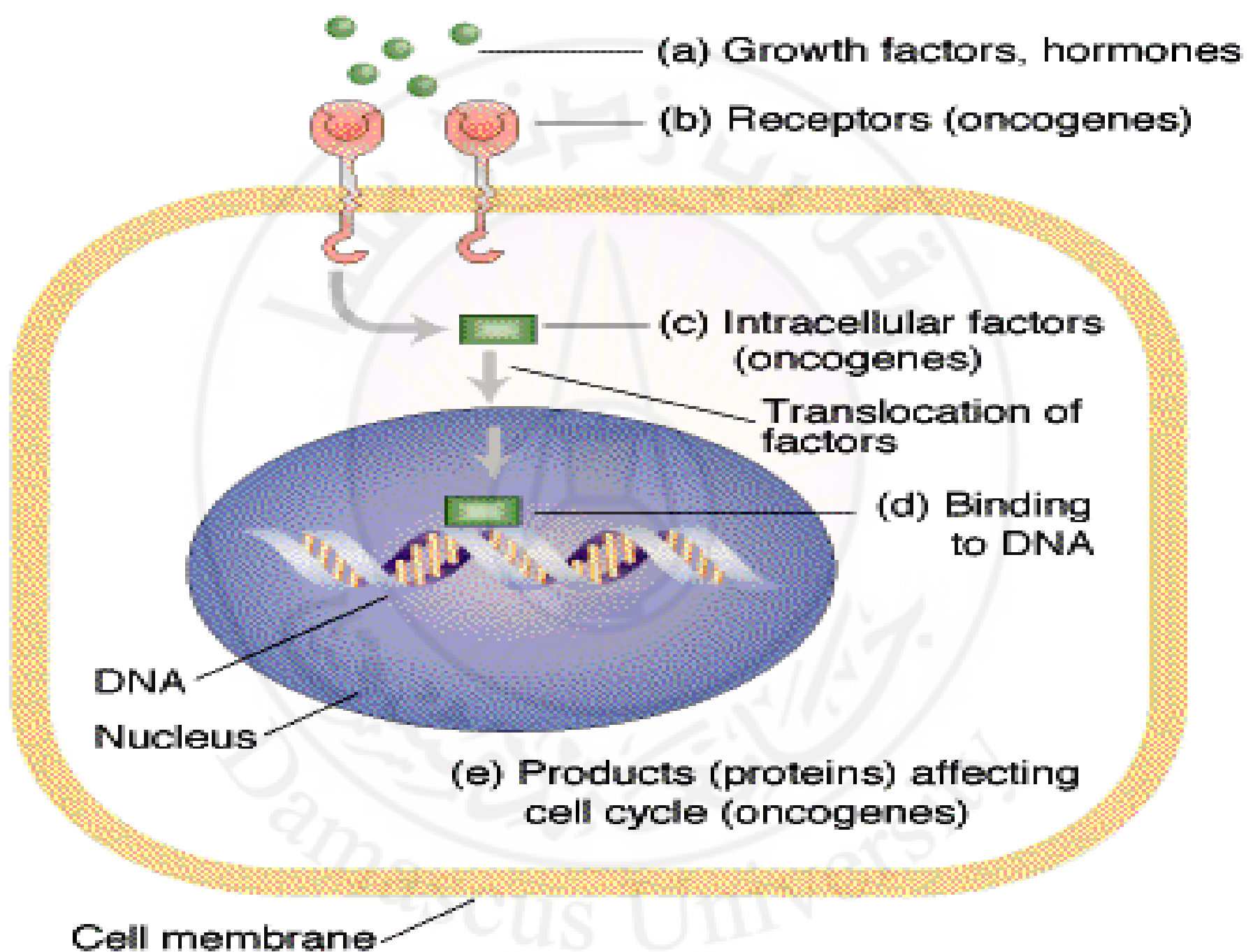
¹. Agus DB, et al. *Cancer Cell* 2002; **2**:127-137; ². Hughes JB, et al. *Mol Cancer Ther* 2009; **8**:1885-1892;
³. Baselga J. *Cancer Cell* 2002; **2**:93-95; ⁴. Franklin MC, et al. *Cancer Cell* 2004; **5**:317-328;
⁵. Scheuer VW, et al. *Cancer Res* 2009; **69**:9330-9336.

PERTUZUMAB & TRASTUZUMAB: BIND TO DIFFERENT DOMAINS ON HER2 AND HAVE COMPLEMENTARY MECHANISMS OF ACTION



Pertuzumab binds to subdomain II and inhibits ligand-dependent signalling¹
Trastuzumab binds to subdomain IV and inhibits ligand-independent intracellular signalling²
The pertuzumab–trastuzumab combination offers a more comprehensive HER2 blockade^{3,4} (The same MOA principles apply to pertuzumab–T-DM1 combination⁵)

1. Franklin MC, et al. *Cancer Cell* 2004; **5**:317–328; 2. Junttila TT, et al. *Cancer Cell* 2009; **15**:429–440;
3. Nahta R, et al. *Cancer Res* 2004; **64**:2343–2346; 4. Scheuer W, et al. *Cancer Res* 2009; **69**:9330–9336;
5. Fields C, et al. AACR 2010. Abstract 5607.



الفعاليات الخلوية الرئيسية التي تضمن استقرار المجين

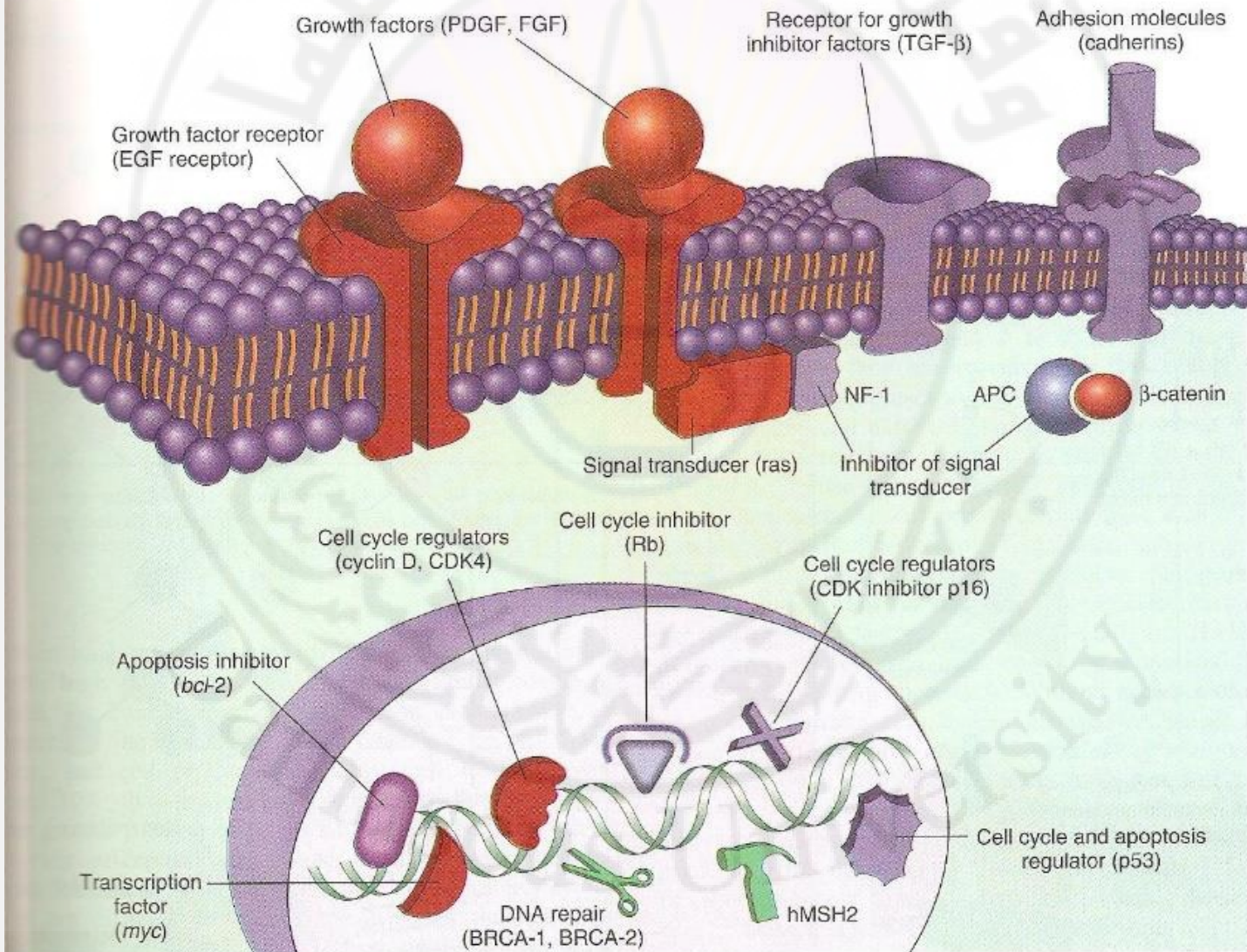
١. اصلاح الحمض النووي الريبى DNA .

٢. الموت الخلوي المبرمج Apoptosis.

٣. التحكم في سير الدورة الخلوية Cell Cycle .

APC CHR5

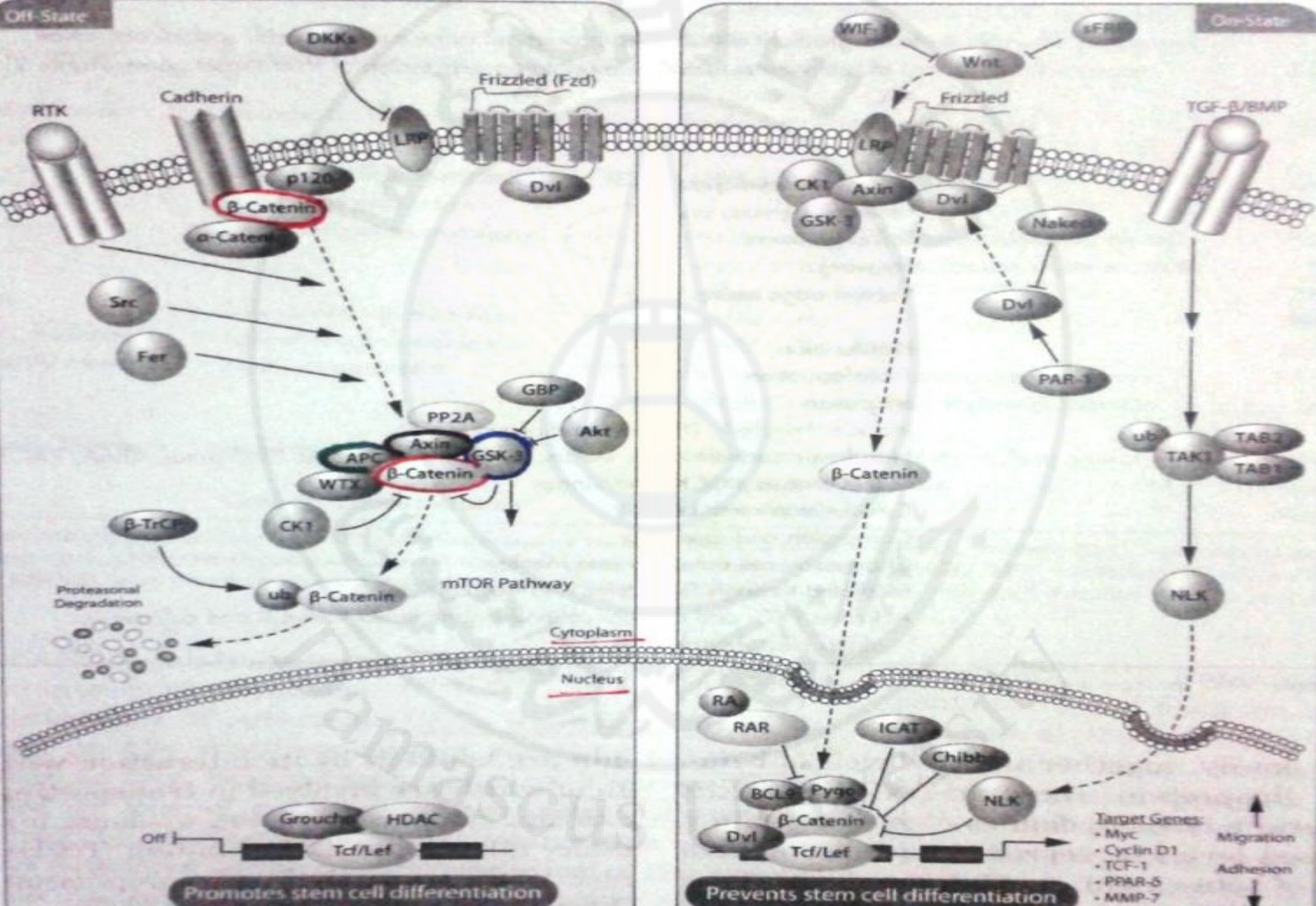
Chapter 8 NEOPLASIA

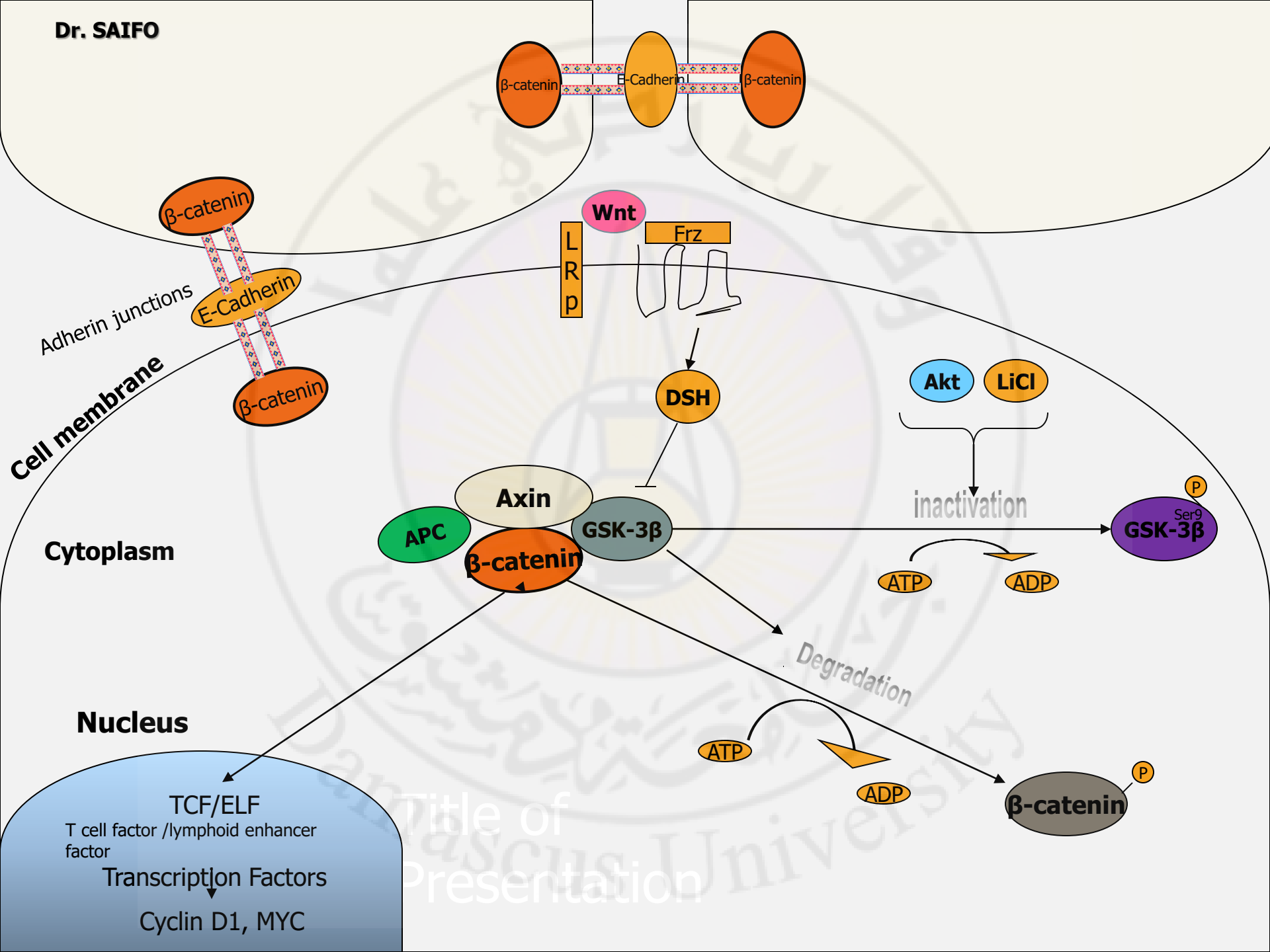


APC CHR5

- مورثة كابحة.
- في الحالة الطبيعية: يتوضع بروتين الـ APC في السيتوبلاسما، حيث يتداخل مع عدة بروتينات داخل خلوية مثل (β -catenin)
Negative regulator of β - catenin signaling
- أما عند تثبيطها يتحرر الـ β -catenin و يدخل إلى النواة ويحرض التكاثر.

Wnt/ β -Catenin Signaling





RESEARCH

Open Access

Targeting the oncogenic protein beta-catenin to enhance chemotherapy outcome against solid human cancers

Maher S Saifo^{1,2}, Donald R Rempinski Jr¹, Youcef M Rustum¹, Rami G Azrak^{1*}

Author details

¹Department of Cancer Biology, Roswell Park Cancer Institute, Buffalo, New York, USA. ²Department of Oncology, Albairouni University Hospital, Damascus University, Damascus Syria.

RB(P105) CHR13Q14

pRb ,the product of the **Rb gene**, is a **nuclear phosphoprotein** that plays a key role in cell cycle

المفعول الخلوي الحيوي لبروتين ال RB:

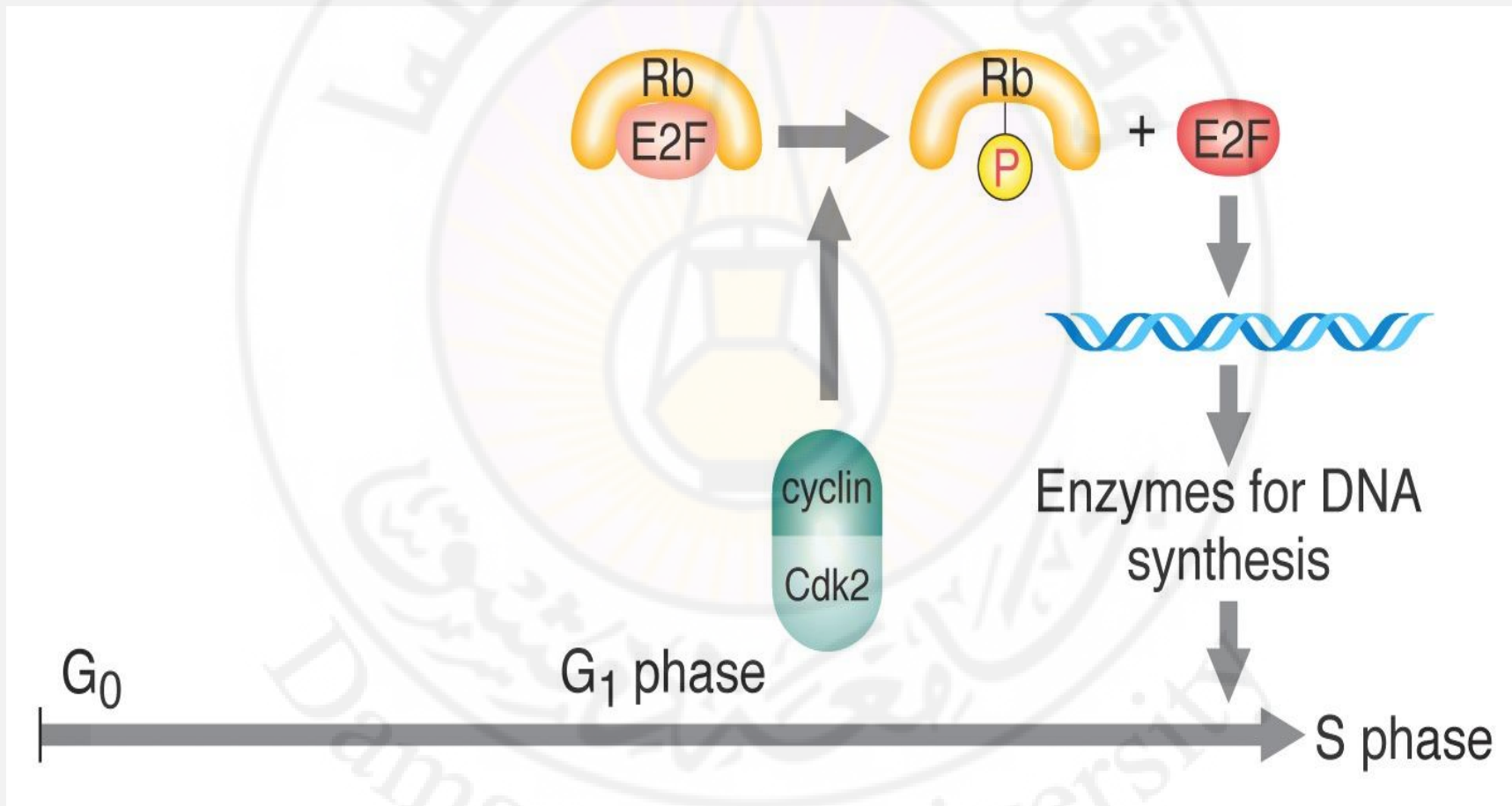
١. تنظيم الدورة الخلوية

٢. الإستموات Apoptosis

٣. التمايز الخلوي : +

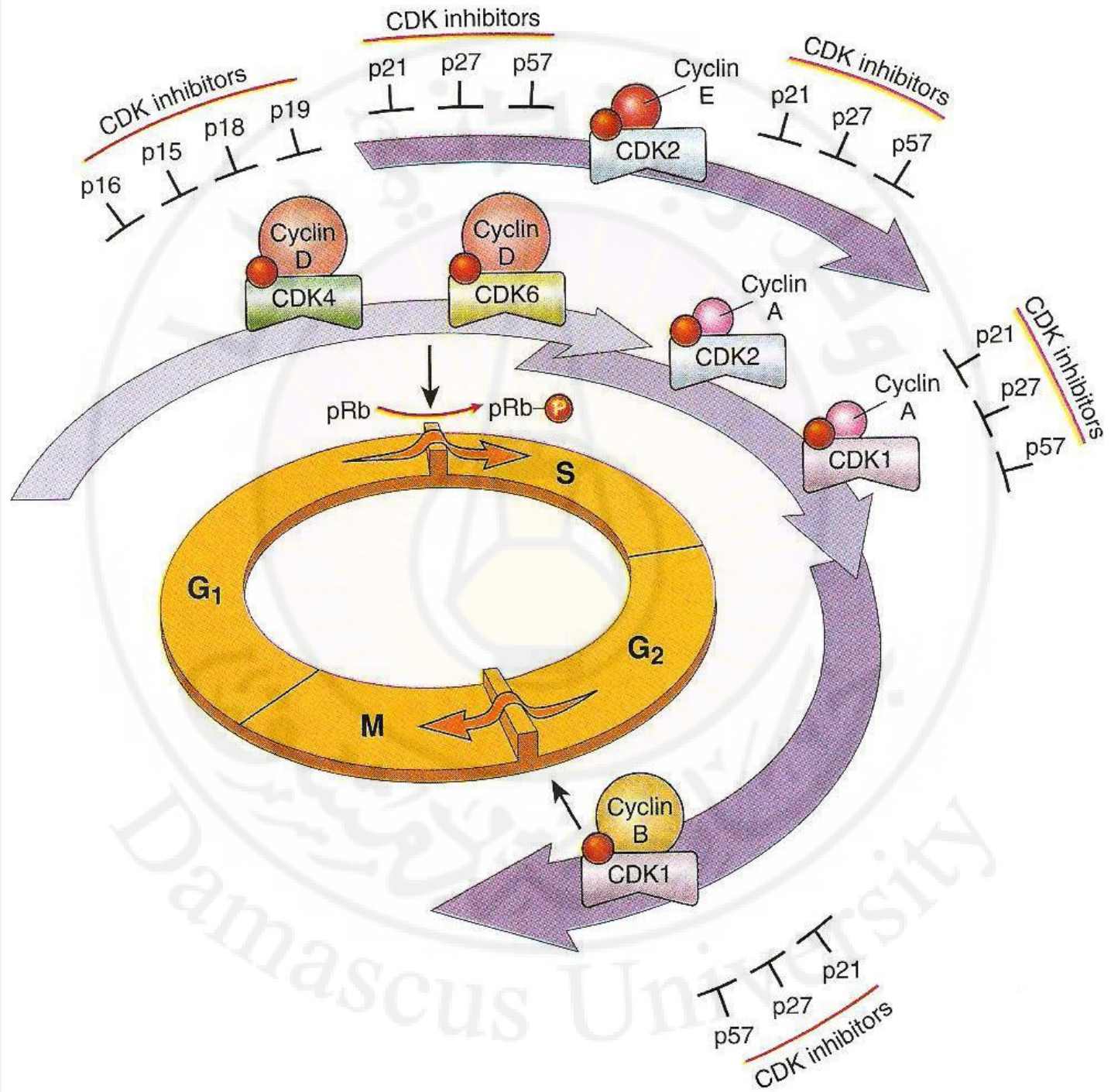
٤. الإستحالة الورمية: -

- يضبط الخلية الطبيعية ، أما الـ **P53** فهو يضبط الخلية عند حدوث طارئ.
- مورثة مقهورة recessive.
- إن بروتين الـ **pRb** هو مقيد لعمل عوامل نسخ الـ DNA مفتاح التشغيل في الدورة الخلوية.
- عند تحريض الخلايا في الـ G1 بواسطة عوامل النمو يرتفع **السكلين D** و الكيناز المعتمد على السكلين، وهذا يقود إلى فسفرة **pRb** وبالتالي تحرر **عوامل النسخ (E2F)** ومن ثم تحريض تركيب الـ DNA.



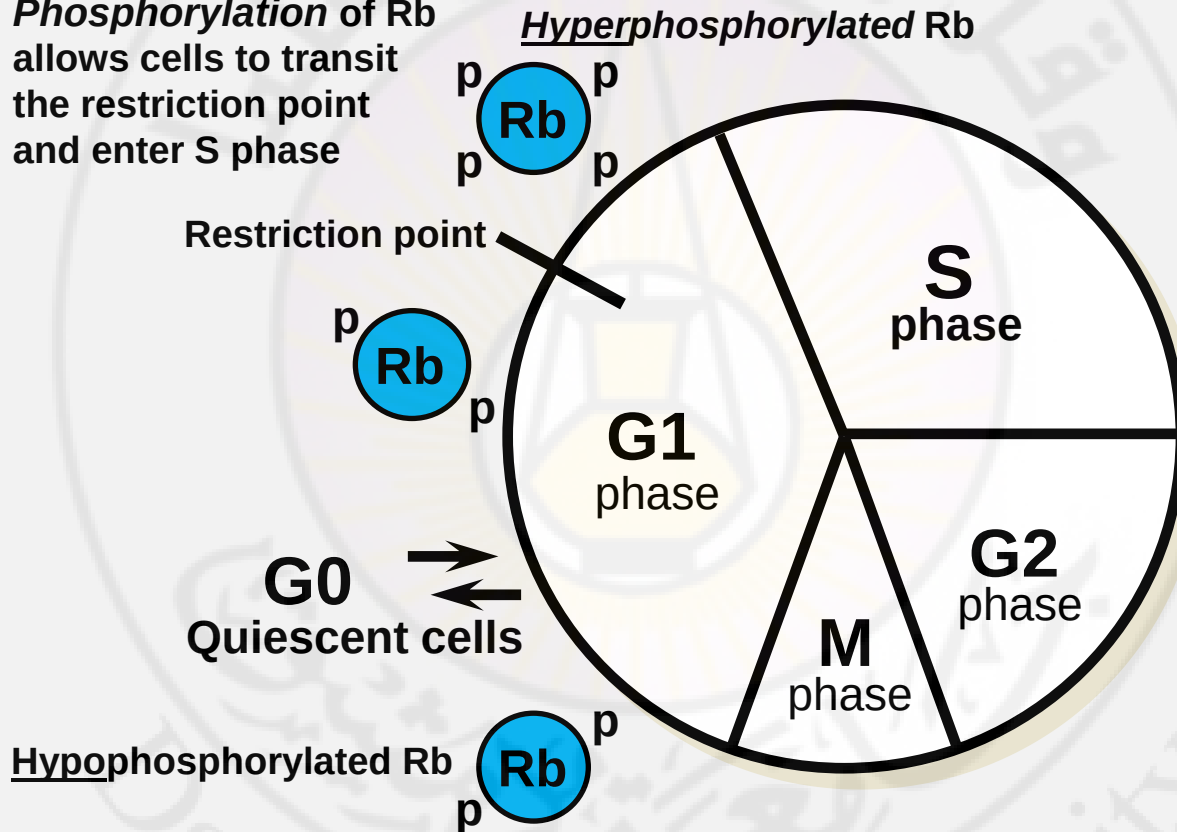
E2F عامل النسخ

- ضروري للدخول بالـ S phase.
- يكون غير فعال عندما يكون مرتبطا بـ RB.
- فسفرة الـ RB يؤدي إلى تثبيطها وبالتالي تحرر الـ E2F



Cell-cycle dependent phosphorylation of Rb

Phosphorylation of Rb
allows cells to transit
the restriction point
and enter S phase



P53 حارسة المورثات **CHROMO 17 P13**

المفعول الخلوي الحيوي لبروتين P53 :

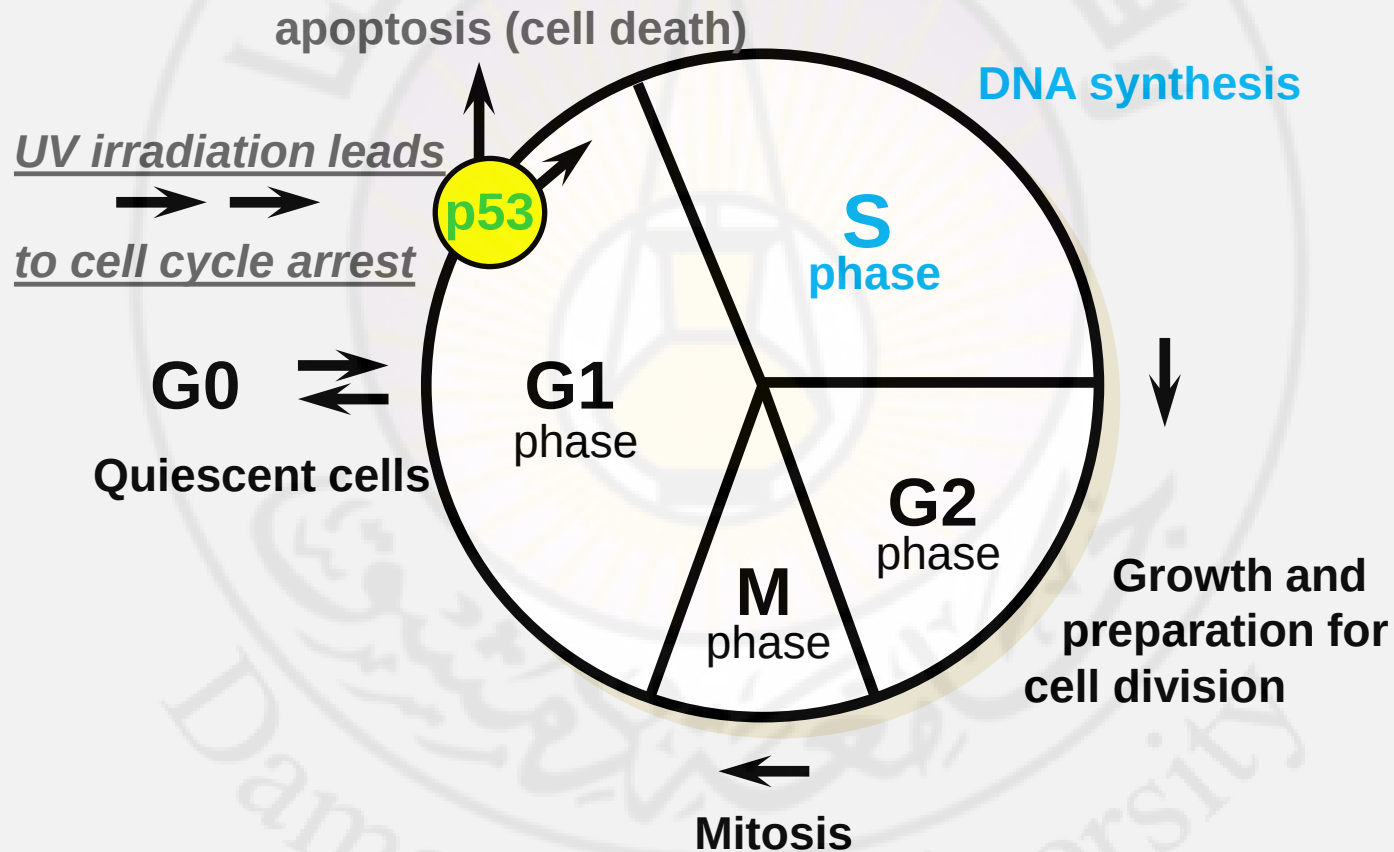
١. الرقابة على المجين
٢. التحكم بالدورة الخلوية عند حدوث طارئ.
٣. الموت الخلوي المبرمج

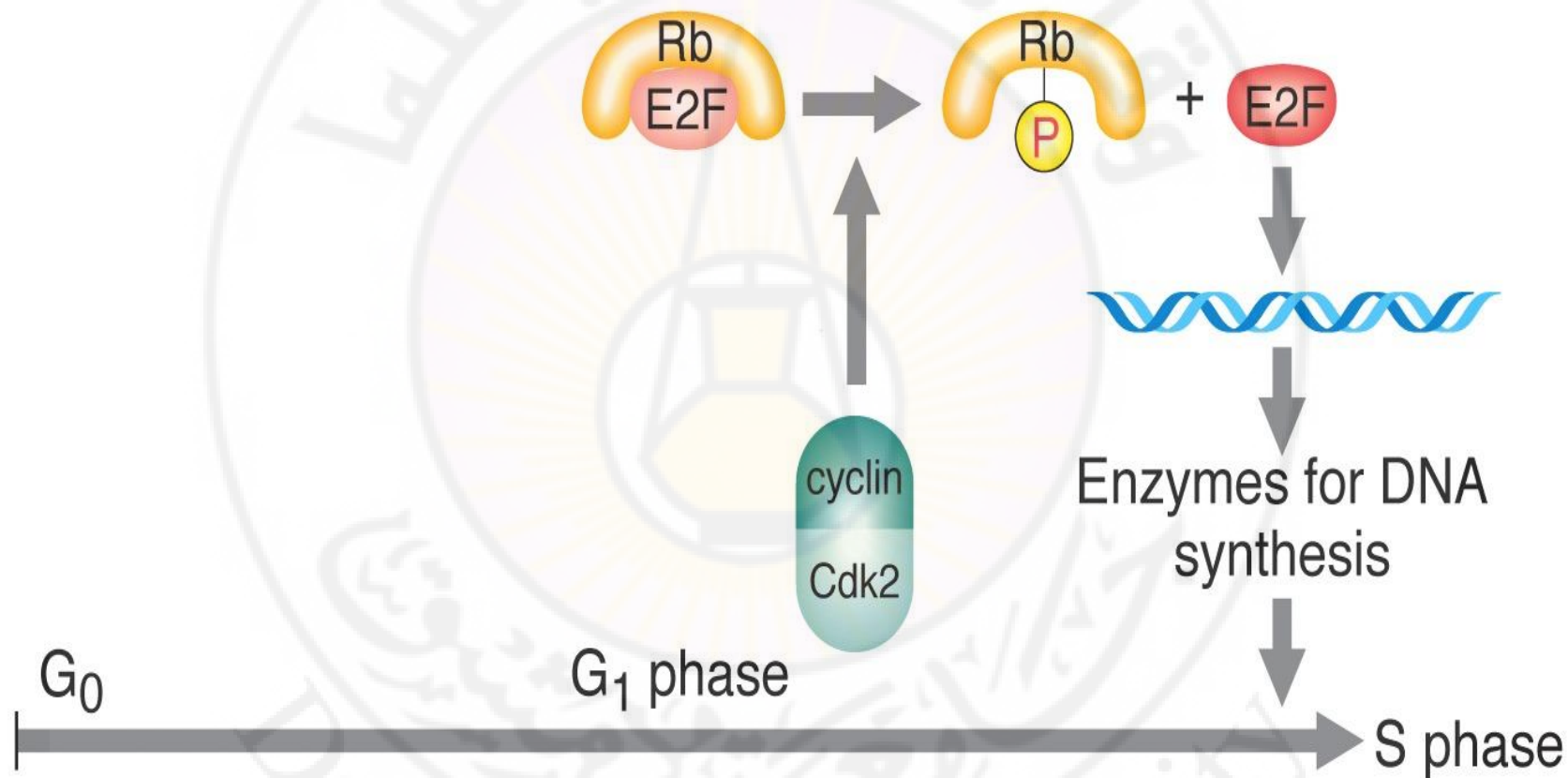
ان دور ال**P53** الأساسي هو ضبط الخلية عند حدوث طارئ أو أذى حيث

يتجمع البروتين **P53** الطبيعي ويوقف الخلية في **G1**.

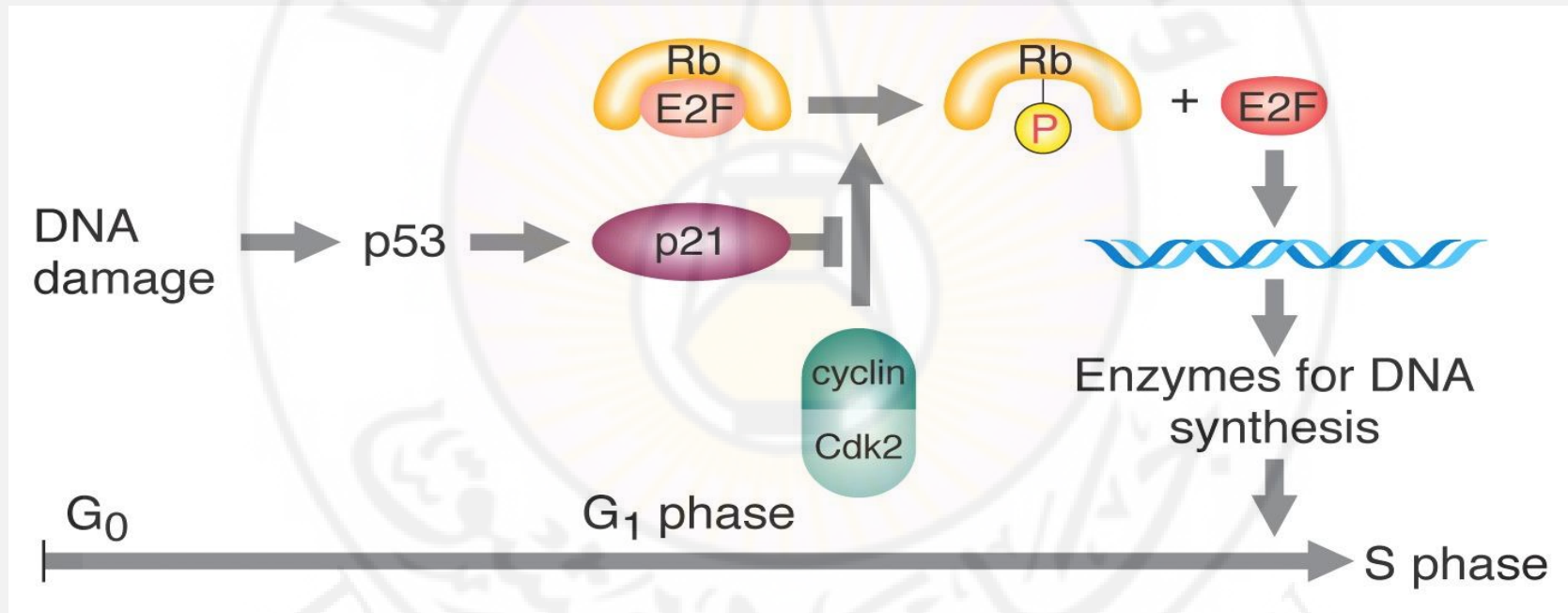
ويتم انجاز هذه المهمة بتفعيل **P21** وهو مثبط ل**CDK**.

The role of p53 in the cell cycle





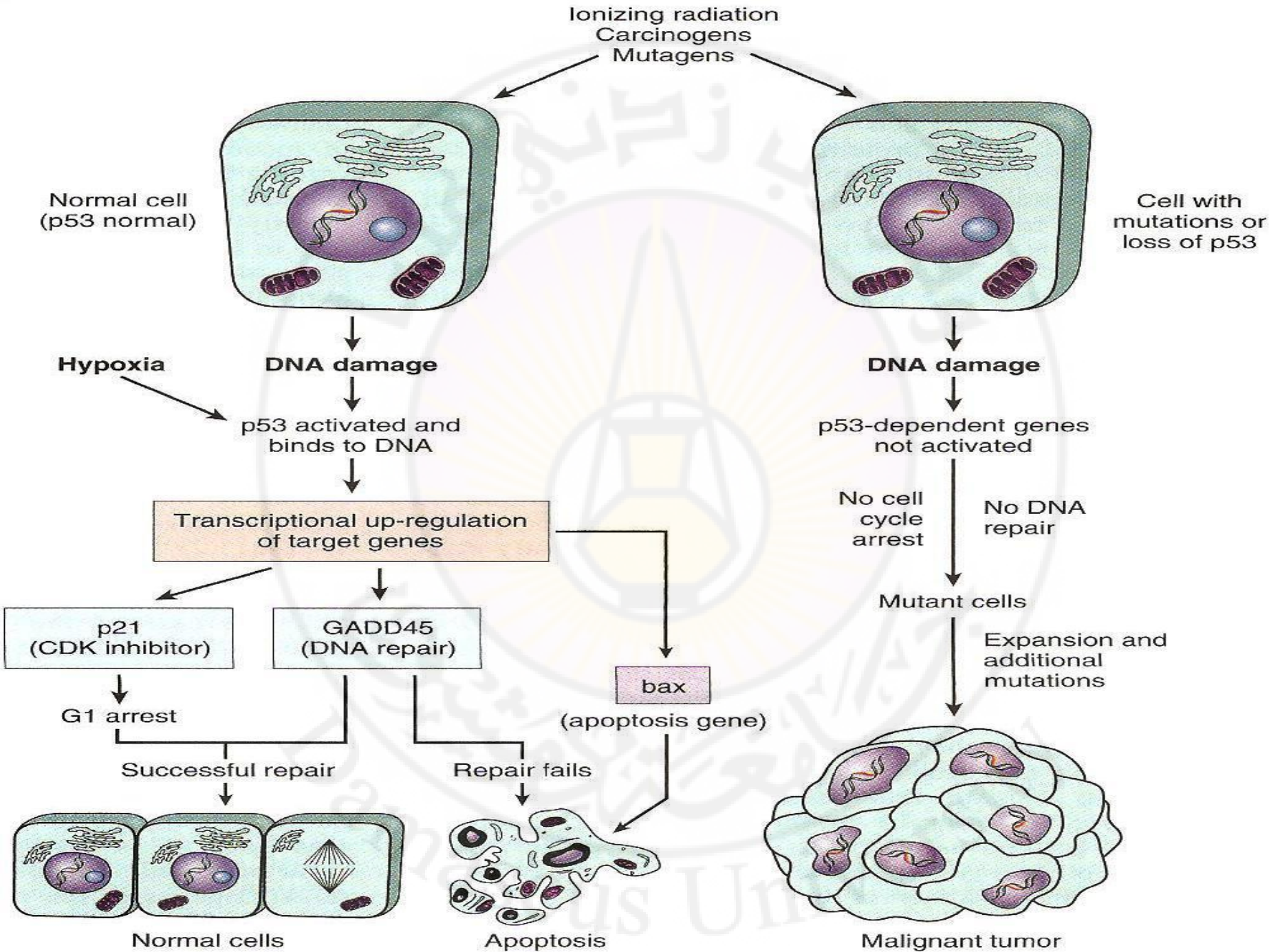
p53 activates p21. p21 inhibits cyclin/cdk2 activity



p53 mutant in > 50% of cancers.
Blocks cell cycle progression and initiates cell death!

LI-FRAUMENI متلازمة

- نادرة ، تصاب مورثة الP53 ، على الصبغي ١٧ ، بGermline mutation.
- تورث بسيطرة صبغية ذاتية (autosomal dominant) ، مع نفوذ ٥٠% على الأقل بعمر ال ٥٠.
- تتميز بسرطان ثدي قبل سن الضهي ، بالإضافة إلى ساركوما في الطفولة ، أورام دماغ ، إبيضاض ولفوما ، وكارسينوما قشر الكظر.

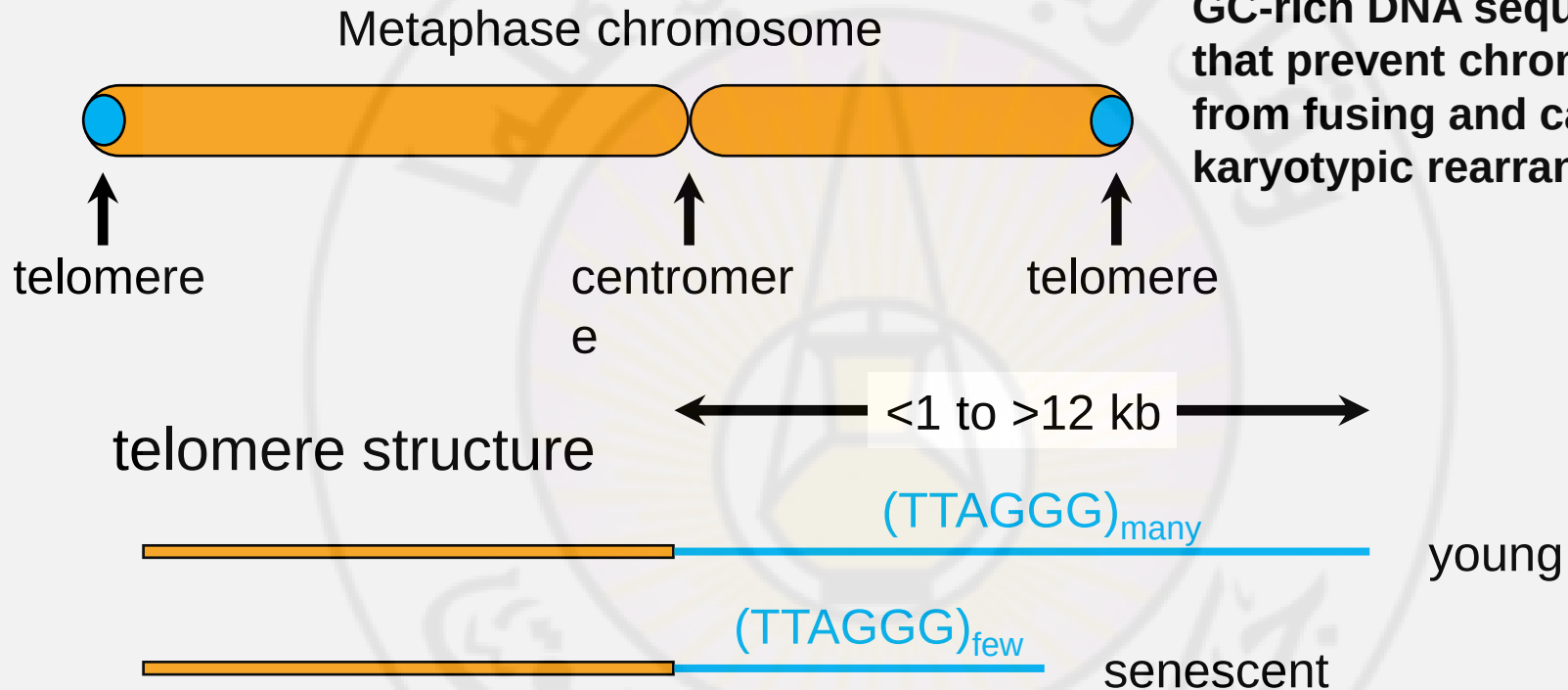


AGING AND SENESCENCE

- Cells dividing in cell culture divided about 50 times before dying. As cells approach this limit, they show more signs of old age.
- Senescence: the limited capacity of cells to divide.
- Cells no longer divide because of DNA damage or shortened telomeres.

Telomeres and aging

Telomeres are protective “caps” on chromosome ends consisting of short 5-8 bp tandemly repeated GC-rich DNA sequences, that prevent chromosomes from fusing and causing karyotypic rearrangements.



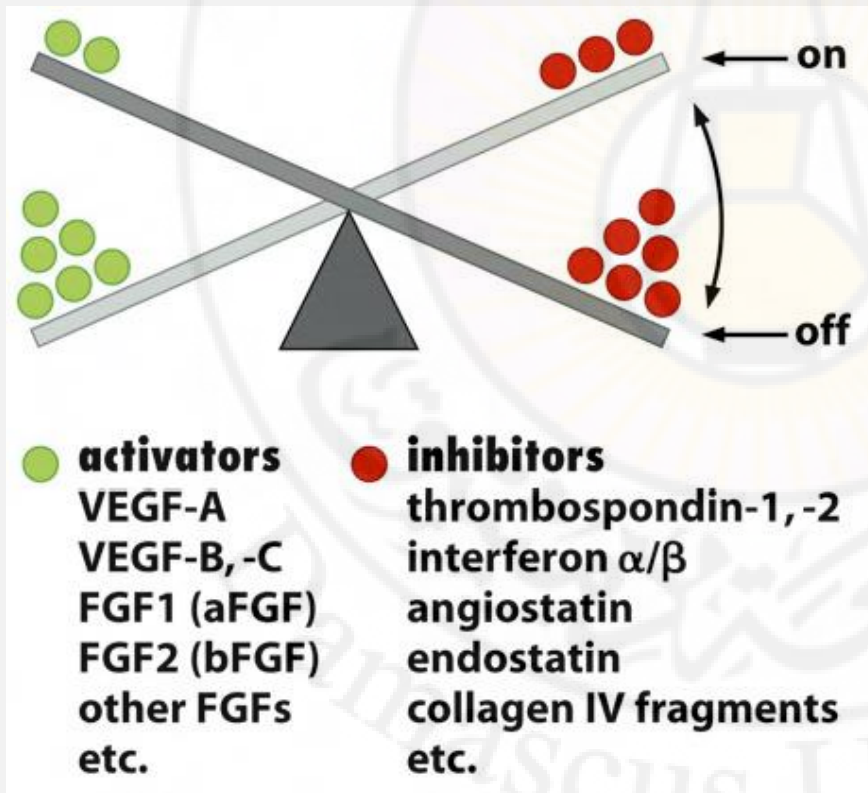
- telomerase (an enzyme) is required to maintain telomere length in germline cells
- most differentiated somatic cells have decreased levels of telomerase and therefore their chromosomes shorten with each cell division

IMMORTALIZATION

- Cancer cells avoid (abnormal escape) senescence or apoptosis .
- A cell or organism that does not experience, or at some future point will cease aging, is biologically immortal.
- The ability to grow through an indefinite number of divisions and proliferation (or unlimited lifetime).
- Biological immortality can be defined as the absence of a sustained increase in rate of mortality as a function of chronological age.

تكون أوعية الورم

إن التكون الوعائي ليس أساسي فقط لنمو الأورام البدئية وإنما أيضا يسهل الإنتقالات



ANGIOGENIC
SWITCH

محرضات تكون الأوعية

تفرز من الخلايا الورمية وخلايا السوي

(endothelial, epithelial, mesothelial, leukocytes, macrophage, monocytes)

هناك ١٢ عاملا تقريبا ولكن العاملان الأكثر أهمية:

١- العامل الأساسي لنمو مصورات الليف bFGF basic fibroblast GF

٢- عامل نمو البطانية الوعائية VeGF(VPF) vascular endothelial GF

وتساهم عوامل أخرى مثل $TNF\alpha$ المفرز من البالعات الكبيرة والمونوسايت.

إذا:

- العوامل التي تكون أوعية الورم تفرز من الخلايا الورمية نفسها ومن الخلايا الالتهابية التي تقوم بالقضاء على الورم.
- وبالمقابل الخلايا البطانية لا تكتفي فقط بتزويد الأغذية والأكسجين وإنما تحرض نمو الورم.

The background of the slide features a large, faint watermark of the Damascus University logo. The logo is circular, with the university's name in Arabic 'جامعة دمشق' at the top and 'Damascus University' at the bottom. In the center is a shield with a sunburst design.

- الورم الكامن (**in situ**) هو ورم غير قادر على تكوين الأوعية.

- **Angiogenic switch** هي القدرة على تشكيل الأوعية.

وهي الخطوة الأولى اللازمة حتى يبدأ الورم بالتصرف الخبيث.

ANGIOGENESIS AND CANCER

- Angiogenesis - formation of new blood vessels from existing ones
- Vascular system critical to tissue maintenance - delivery of oxygen, nutrients, and removal of toxic metabolic products
- **Vascular supply thought to be a limiting feature in a tumor's ability to grow, and is also necessary for delivery of anti-tumor therapeutics**
- Tumors can remain dormant for years, exhibiting balance of proliferation and apoptosis. As additional genetic changes accumulate, they can tip the balance of locally acting angiogenic signals to promote new vessel formation - called the **“angiogenic switch”**.

Understanding Apoptosis

Apoptosis, or programmed cell death, is a mechanism by which the cell deliberately self-destructs. In order to understand the nature of this mechanism, it is imperative to recognize the difference between apoptosis and necrosis.

Apoptosis

Necrosis

Morphological Features

- *Membrane blebbing
- *Cell shrinkage
- *Formation of apoptotic bodies
- *No disintegration of organelles

- *Loss of Membrane Integrity
- *Swelling and lysis of cell
- *No vesicle formation
- *Disintegration of organelles

Biochemical Features

- *Non-random digestion of DNA

- *Random Digestion of DNA

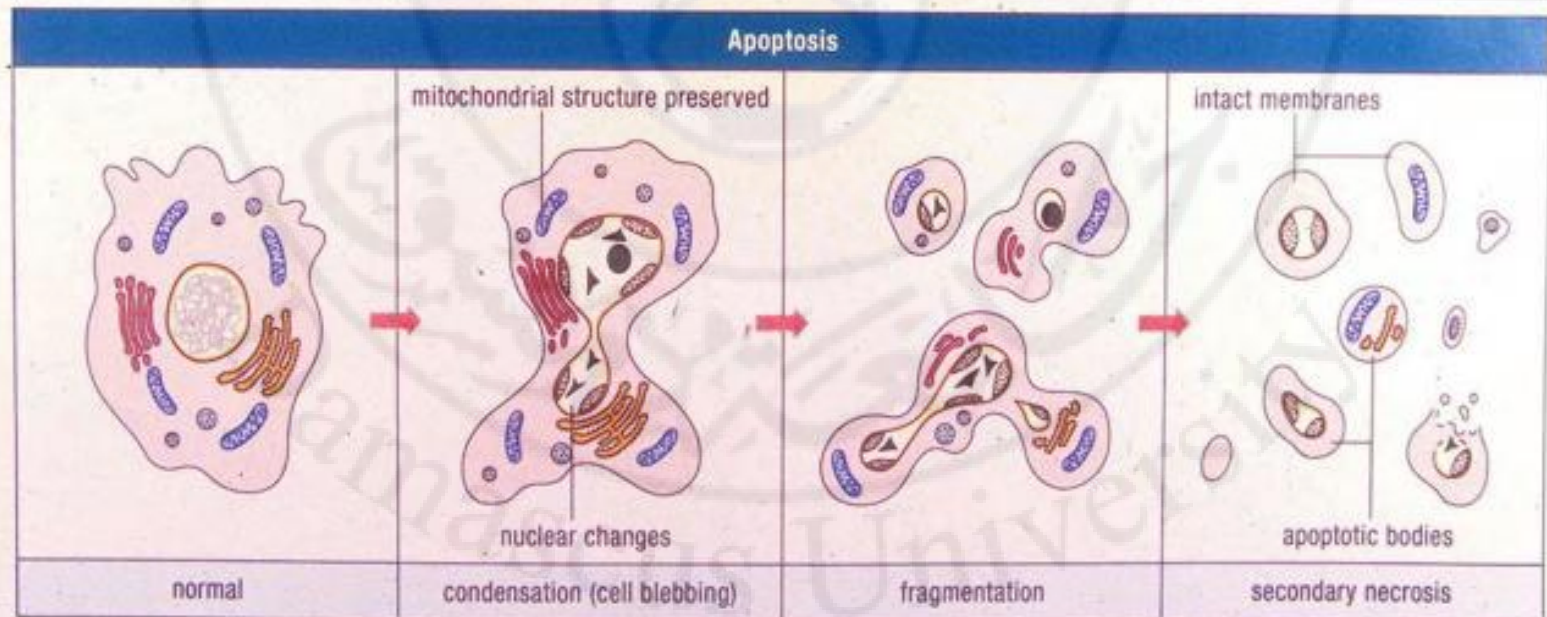
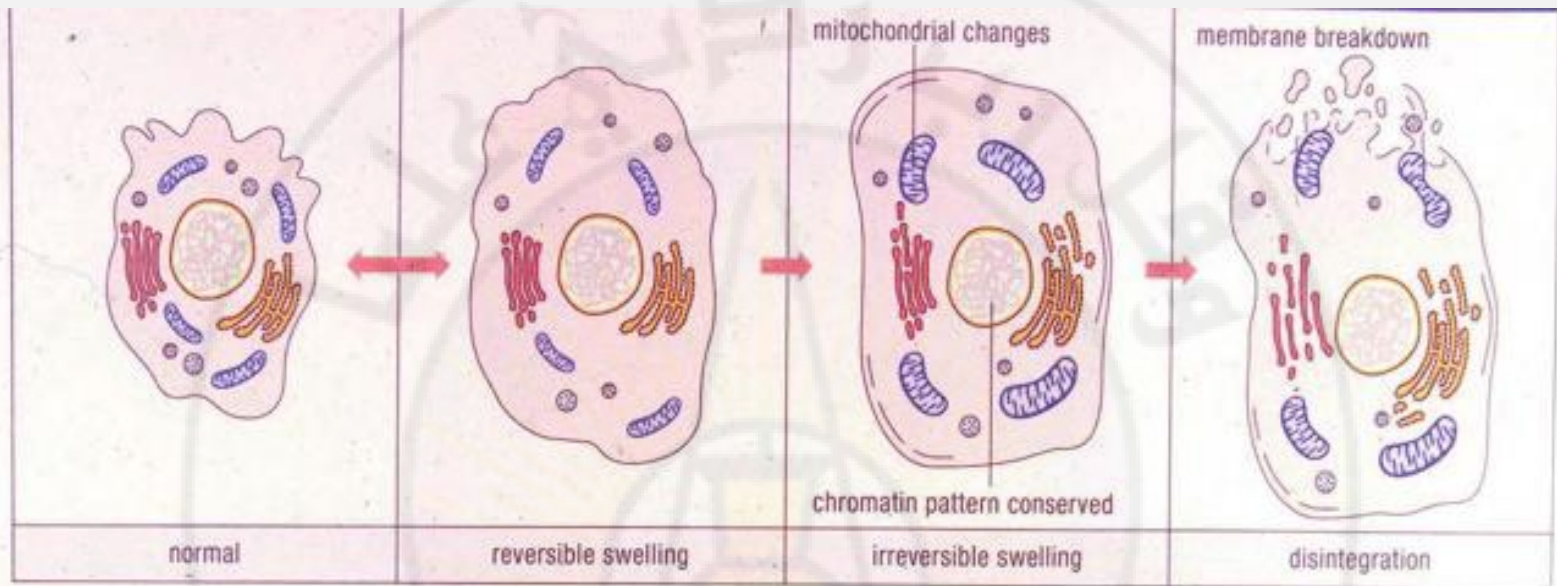
Physiological Significance

- *Individual cell death

- *Death of cell groups
- *Evoked by non-physiological disturbances

What is Apoptosis?

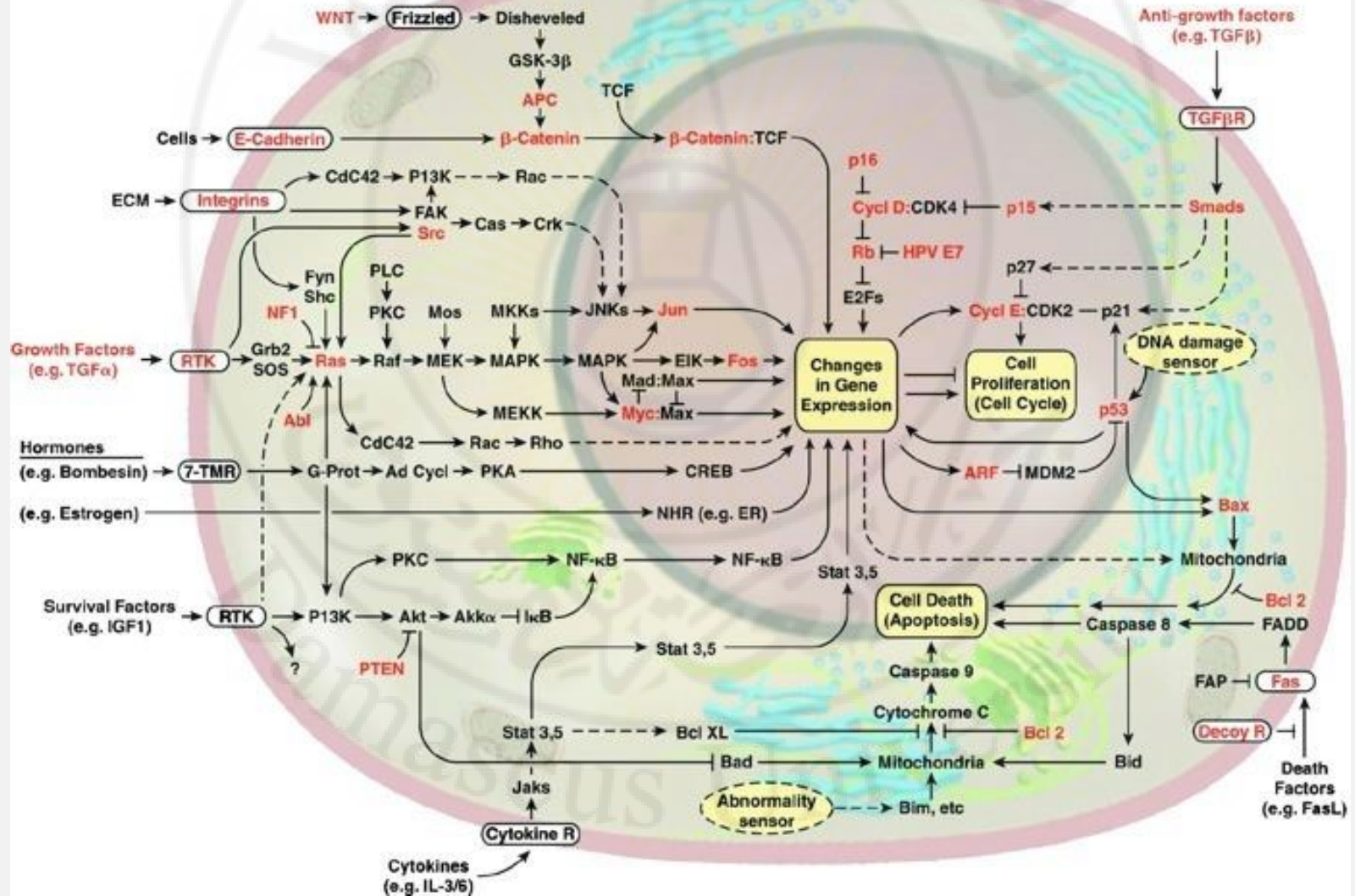
- Chromotin and nuclear condensation
- Cell shrinkage and plasma membrane change but without loss of its integrity - causing no inflammatory responses
- Caspase activation and DNA fragmentation



الفرق بين الاستموات الخلوي و النخر

	Necrosis	Apoptosis
Death condition	accidental	programmed
Mode	Passive	Active
Cell Volume	increased	decreased
Cell density	decreased	increased
Ca ⁺⁺ cytoplasmic concentration	decreased	increased
Plasmic membrane lysis	First step	Last step
DNA Hydrolysis	Last step	First step
rapidity	rapid	Slow (3 h)
Cell organisms	lysis	compact
Inflammatory reaction	yes	No
cicatrisation	yes	No

المورثات الورمية والمورثات الكابحة

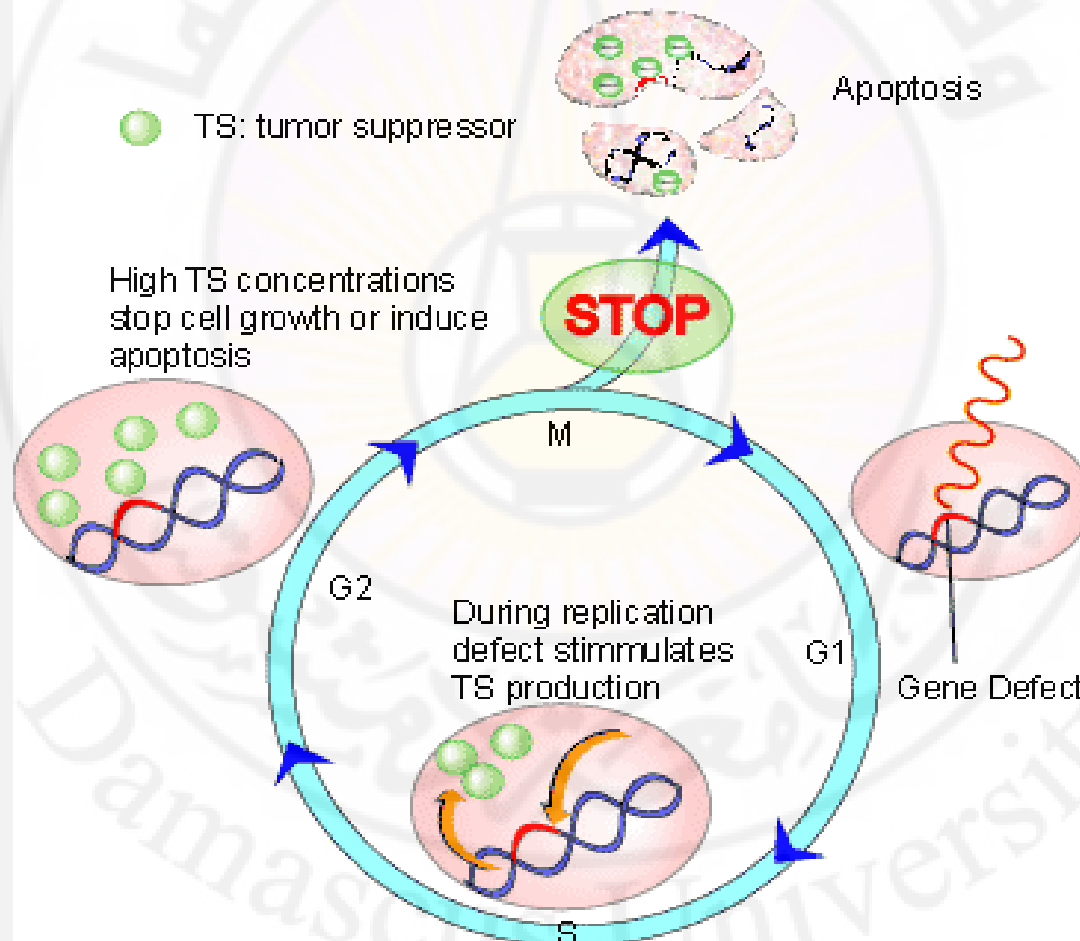


- **P53** Chr17
- **RB** Chr13
- **BRCA1** Chr17
- **BRCA2** Chr13
- **APC** Chr5
- **BAX** Apoptosis gene
- **DCC** Chr18
- **NFI** Chr17
- **MSH2** Chr2
- **WT1** Chr11
- **PTEN** , (E-CADHERIN) **CDH1** - (P16) **CDKN2**

Tumor suppressor genes

<u>Gene (locus)</u>	<u>Function</u>	<u>Disorders in which gene is affected</u>	
		<u>Familial</u>	<u>Sporadic</u>
DCC (18q)	cell surface interactions	unknown	colorectal cancer
WT1 (11p)	transcription	Wilm's tumor	lung cancer
Rb1 (13q)	transcription	retinoblastoma	small-cell lung carcinoma
p53 (17p)	transcription	Li-Fraumeni syndrome	breast, colon, & lung cancer

TUMOR SUPPRESSION



If the gene defect occurs on the TS gene itself, it is "turned off" and the negative regulatory mechanism fails.

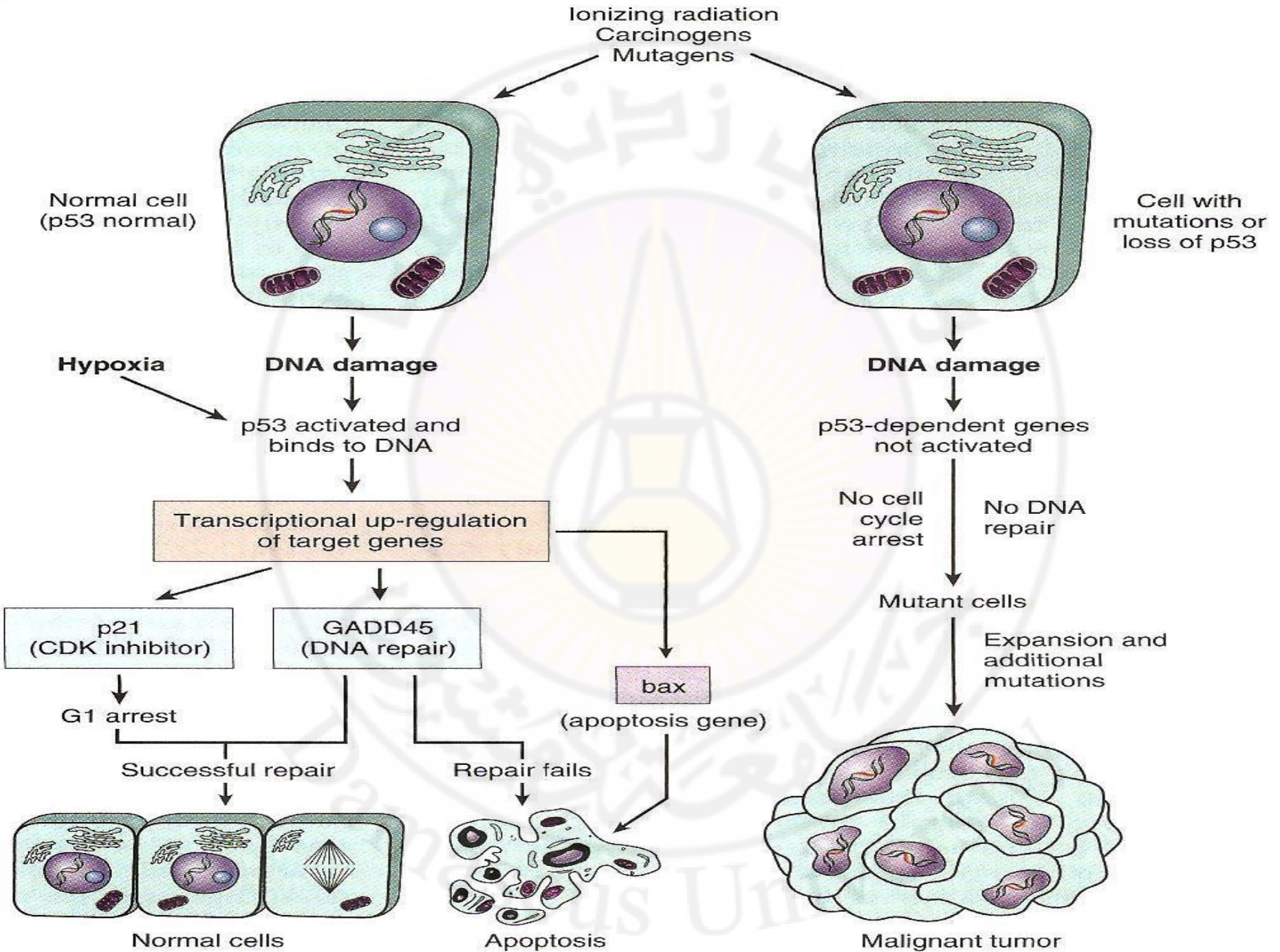
ففي حال تأذي DNA:

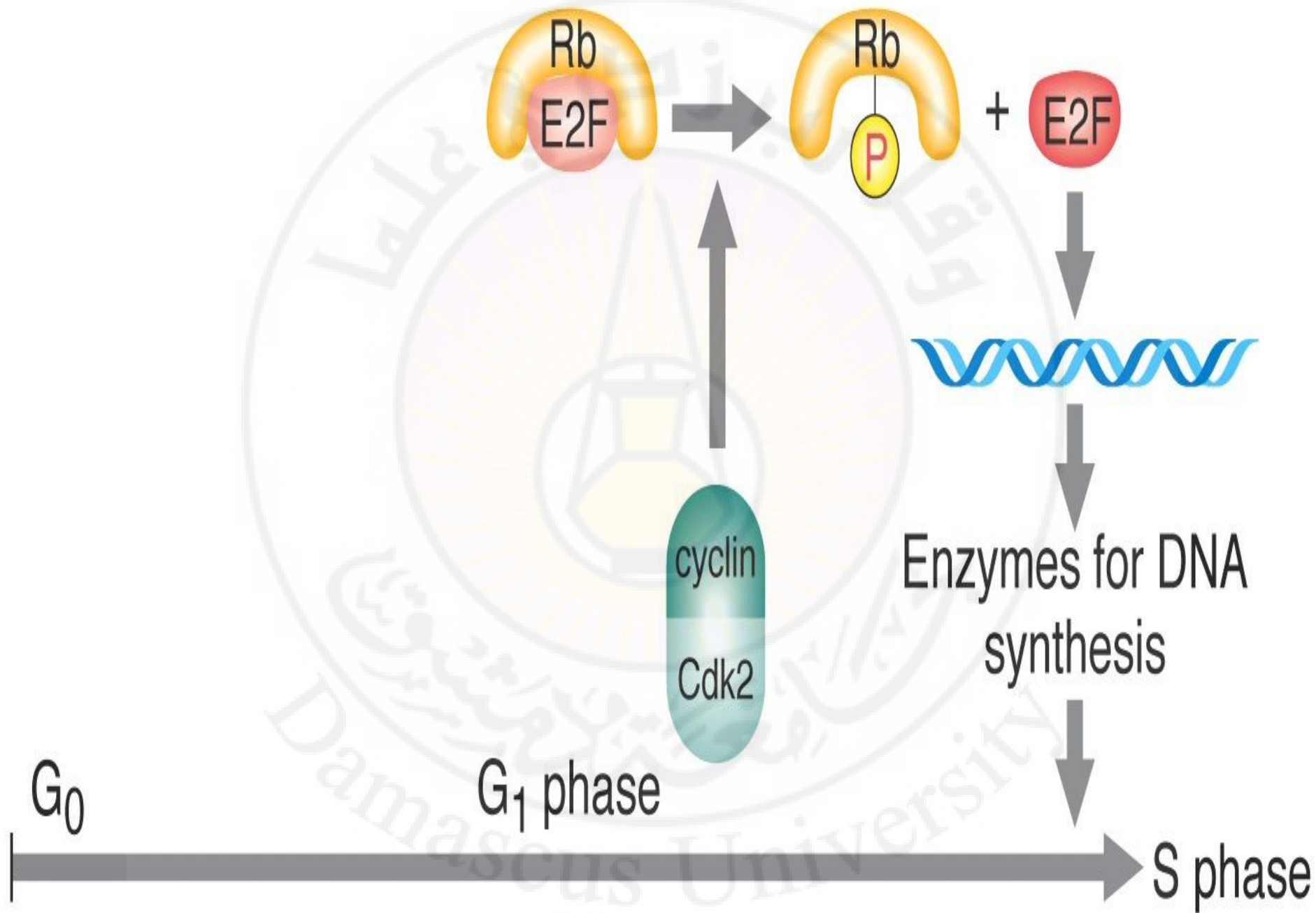
١. محاولة الإصلاح بتفعيل الـ GADD45 بواسطة الـ **P53**.

٢. وفي حال فشل الإصلاح فإن الـ **p53** الطبيعية تقوم بتثبيط الـ CDKs وبالتالي

منع الخلية الطافرة من الإنقسام بإيقافها في الـ G1.

٣. أو كمحاولة أخيرة تفعل مورثة الاستموات الخلوي **BAX**.





مع هذه المنطقة يرتبط عامل
النسخ E2F1-3

Caspasen

DEAD G

NLS

N

A

B

C

HDAC1, D-Cycline,
versch. Transkriptions-
faktoren (z.B. C/EBP)
DNA

ABL

MDM2

↓

p53

تعد هذه المنطقة من
Kinase

PRB البروتينات التي تربط بالـ

- **E2F**
- **ABL**
- **CyclinD**
- **Histon-Deacetylase**

إذا:

١. E2F ضروري للدخول بالطور S ويكون مثبط و مقيدا عندما يكون مرتبطا مع ال RB الغير مفسفر.
٢. عندما يكون ال Histone نشيطا يكون النسخ أقل.

BRCA I

مورثة كابحة للأورام، تتوضع على الصبغي ١٧، وهي مورثة كبيرة تتكون من ٢٤ منطقة تشفير و ١٨٦٣ حمض أميني، لذلك يمكن للمئات من الطفرات أن تحدث، وهذه الطفرات تترافق مع خطورة خلال الحياة بنسبة ٥٠-٨٥%، وخاصة لأورام ثدي مبكرة، وكذلك لأورام في المبيض ولكن بنسبة ١٥-٤٥%.

طفراتها تورث بشكل autosomal-dominant

أظهر الـ BRCA1 تداخل مباشر بـ

بروتين الـ P53 (وبالتالي تحريض بروتين الـ P21 وهو مثبط للدورة الخلوية)

BRCA2

- مورثة كابحة للأورام ، تتوضع على الصبغي ١٣ ، وهي أكبر من سابقتها. إن حدوث طفرات بها يسبب خطورة لحدوث سرطان الثدي بنسبة مشابهة لسابقتها، وكذلك خطورة لأورام المبيض ولكن بنسبة أقل من سابقتها. إن طفرات هذه المورثة تزيد الخطورة لإحداث سرطان الثدي عند الرجال.
- زيادة خطورة لأورام البنكرياس والميلانوما.
- عند اليهود الأشكناز فإن نسبة حاملي طفرات BRCA1 أو BRCA2 هي ١/٤٠.

- بروتينات الـ BRCA تعتبر حالياً كحاميات مركزية للإستقرار المورثي Genomic Stability.
- وربما الملاحظة الأكثر أهمية هي أن بروتين الـ BRCA1 الطبيعي يعمل على كبح التحريض الهرموني: Signal mammary epithelial cells by the estrogen receptor.
- وهذا قد يضع الـ BRCA كآساس للتحكم بالطرق المنظمة للهرمونات المحرصة لسرطان الثدي .

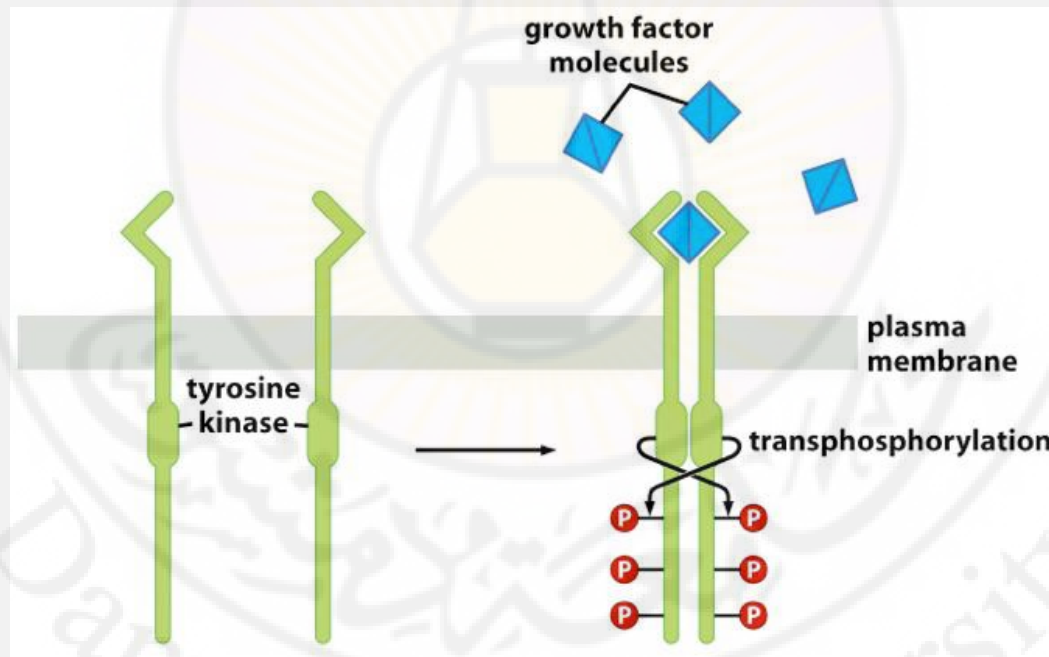
ONCOGENES

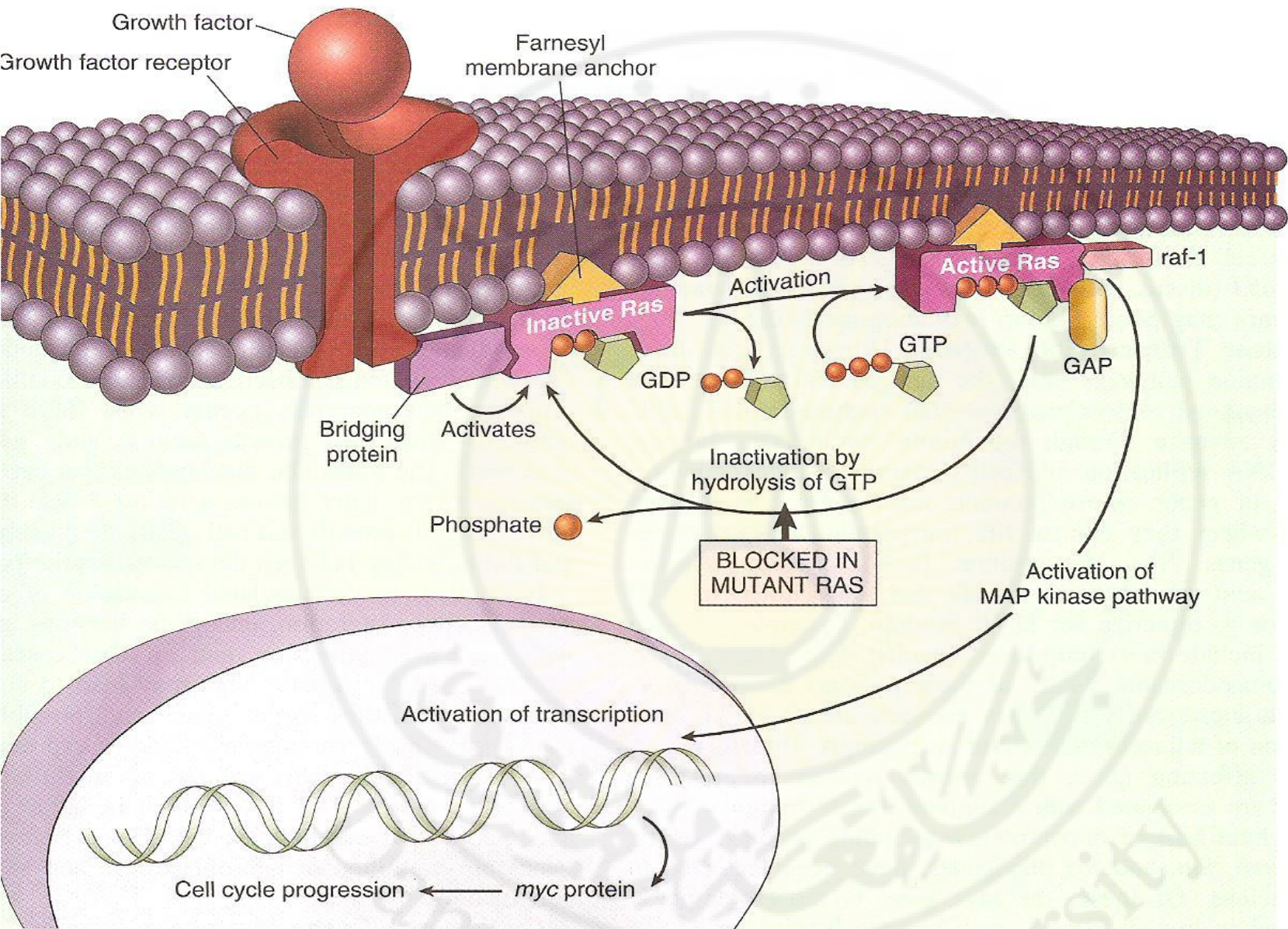
1. **Ras** Chr12
2. **c-erb2** or **HER-2**
3. **cMYC** Chr8 . (عامل انتساخ)
4. **CDKs**
5. **Bcl2** Chr18. مثبطة للموت الخلوي المبرمج.

نقل الإشارة

SIGNAL TRANSDUCTION
=PROTEIN TYROSINE KINASES
=GTP BINDING PROTEINS

HOW DO RECEPTOR TYROSINE KINASES (RTKS) TRANSDUCE SIGNALS FROM THE EXTRACELLULAR SPACE INTO THE CYTOPLASM OF CELLS?

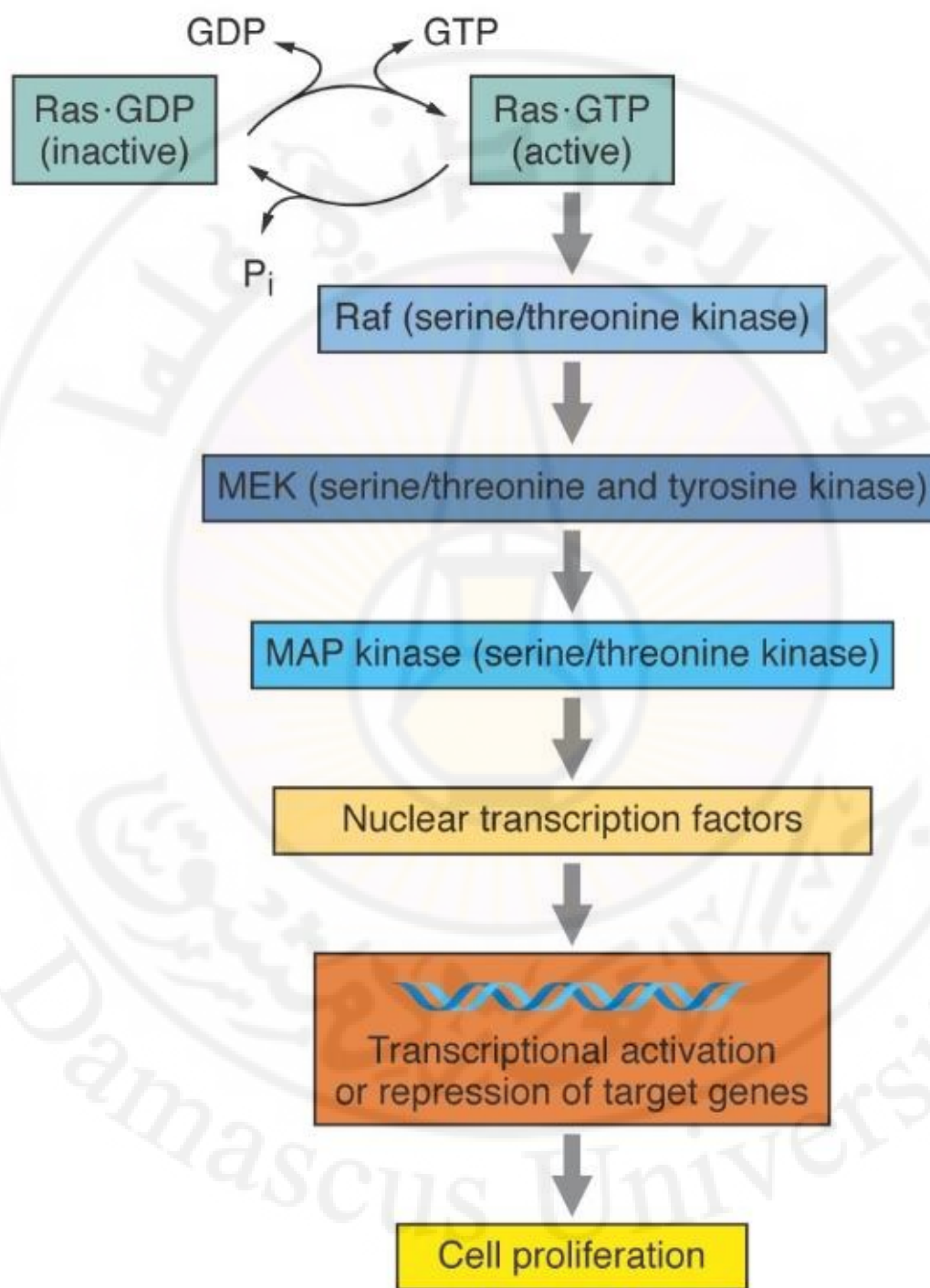




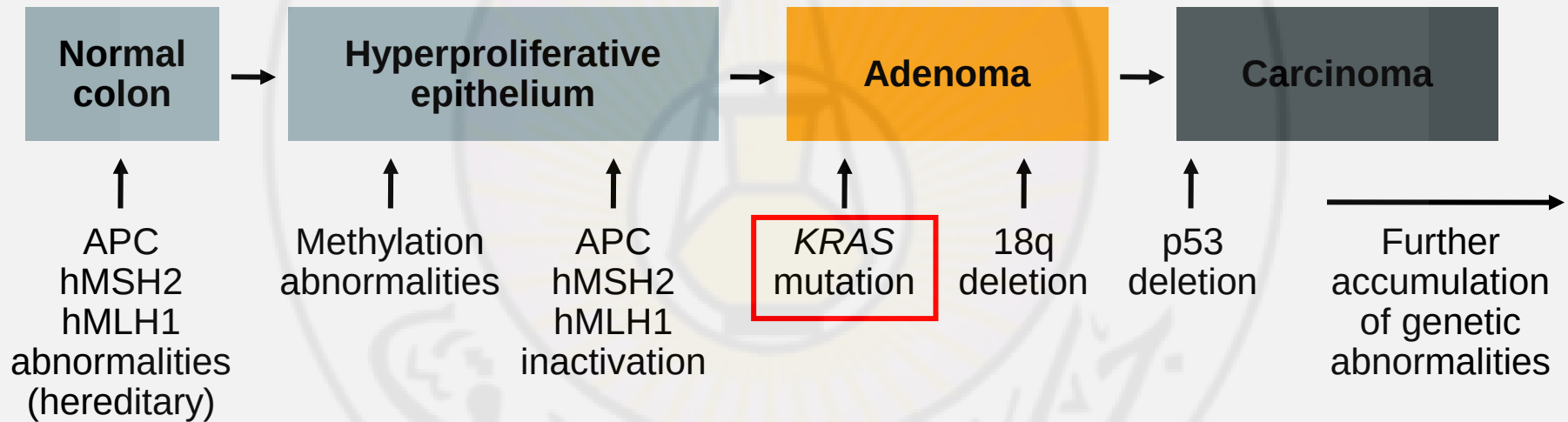
of *ras* genes. When a normal cell is stimulated through a growth factor receptor, inactive (GDP-bound) *ras* is activated to a GTP-bound *ras*. *ras* recruits *raf-1* and stimulates the MAP-kinase pathway to transmit growth-promoting signals to the nucleus. The mutant *ras* protein is **activated** because of inability to hydrolyze GTP, leading to continuous stimulation of cells without any external trigger. The anchoring of *ras* to the membrane by the farnesyl moiety is essential for its action.

RAS CHRI2

- وهي الأكثر شيوعا كشدوذ في المورثات الورمية عند الإنسان. ٣٠% من أورام البشر.
- وأكثرها استدعاء لعوامل نمو الأوعية (VeGF).
- وهي تربط GDP,GTP غوانين ثنائي وثلاثي الفوسفات.
- ففي حالة الهدوء ترتبط مع GDP أما في حالة التفعيل يتم تبديل الـ GDP بـ GTP.
- فترة حياة الـ Ras المفعّل قصيرة بسبب وجود الـ GTPase الذي يحلّمه GTP إلى GDP.



CRC: ADENOMA-CARCINOMA SEQUENCE



32% to 57%
KRAS mutant

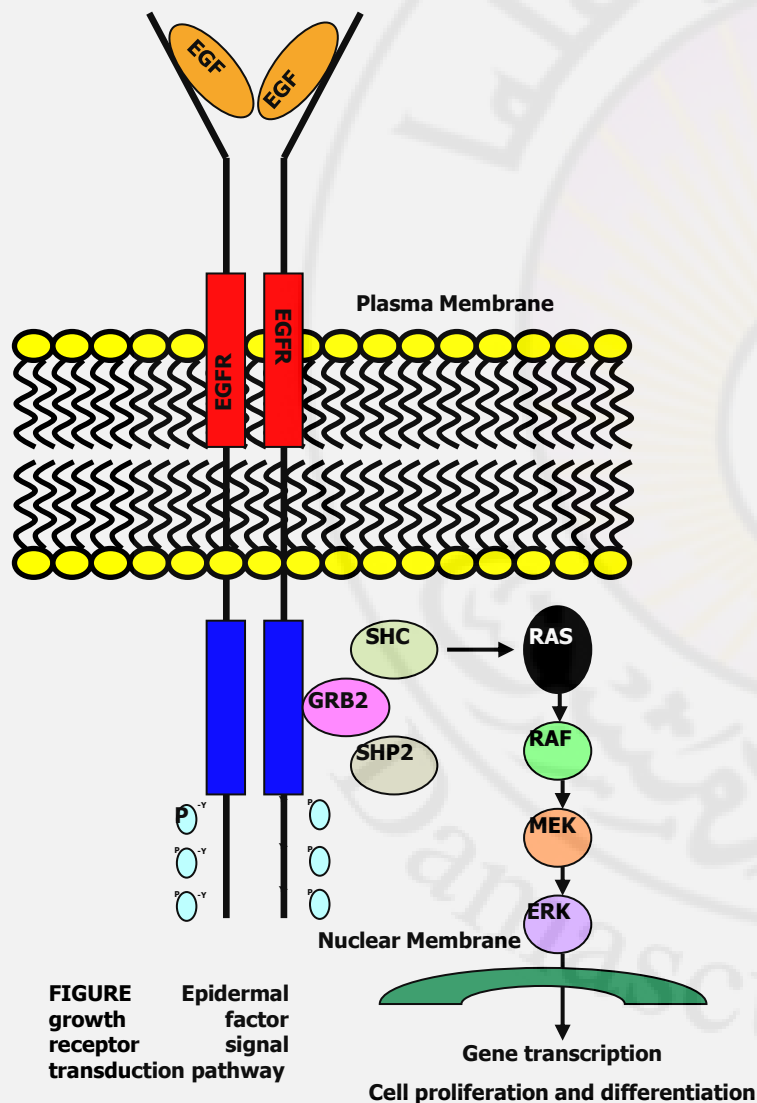
K-RAS STATUS AND RESPONSE TO FIRST-LINE FOLFOX CHEMOTHERAPY IN PATIENTS WITH METASTATIC COLORECTAL CANCER

JOURNAL OF GASTROINTESTINAL ONCOLOGY, VOL 1, NO 2, DECEMBER 2010
SHARMA N., SAIFO M., TAMASKAR I., BHUVANESWARI R., MASHTARE T., MARWAN F.
ROSWELL PARK CANCER INSTITUTE, BUFFALO, NY

Conclusions

In this single institute study, we do not confirm any advantages to KRAS MT in terms of responses to FOLFOX-based chemotherapy.

Our findings do not support any predictive role for KRAS-MT in terms of response to FOLFOX first-line chemotherapy, or in terms of sites of metastatic disease at mCRC presentation.



HER-2(C-ERBB2_EGFR) TRANSMEMBRANE GLYCOPROTEIN RECEPTOR

- طبعاً هي مستقبل عامل النمو EGF، ووجودها هو عامل إنذاري سيء.
- يحدث فيها تضخم amplification، أفرط تعبير overexpression في ٢٥% من حالات سرطان الثدي.
- التنبؤ بالاستجابة للعلاج الجزيئي.

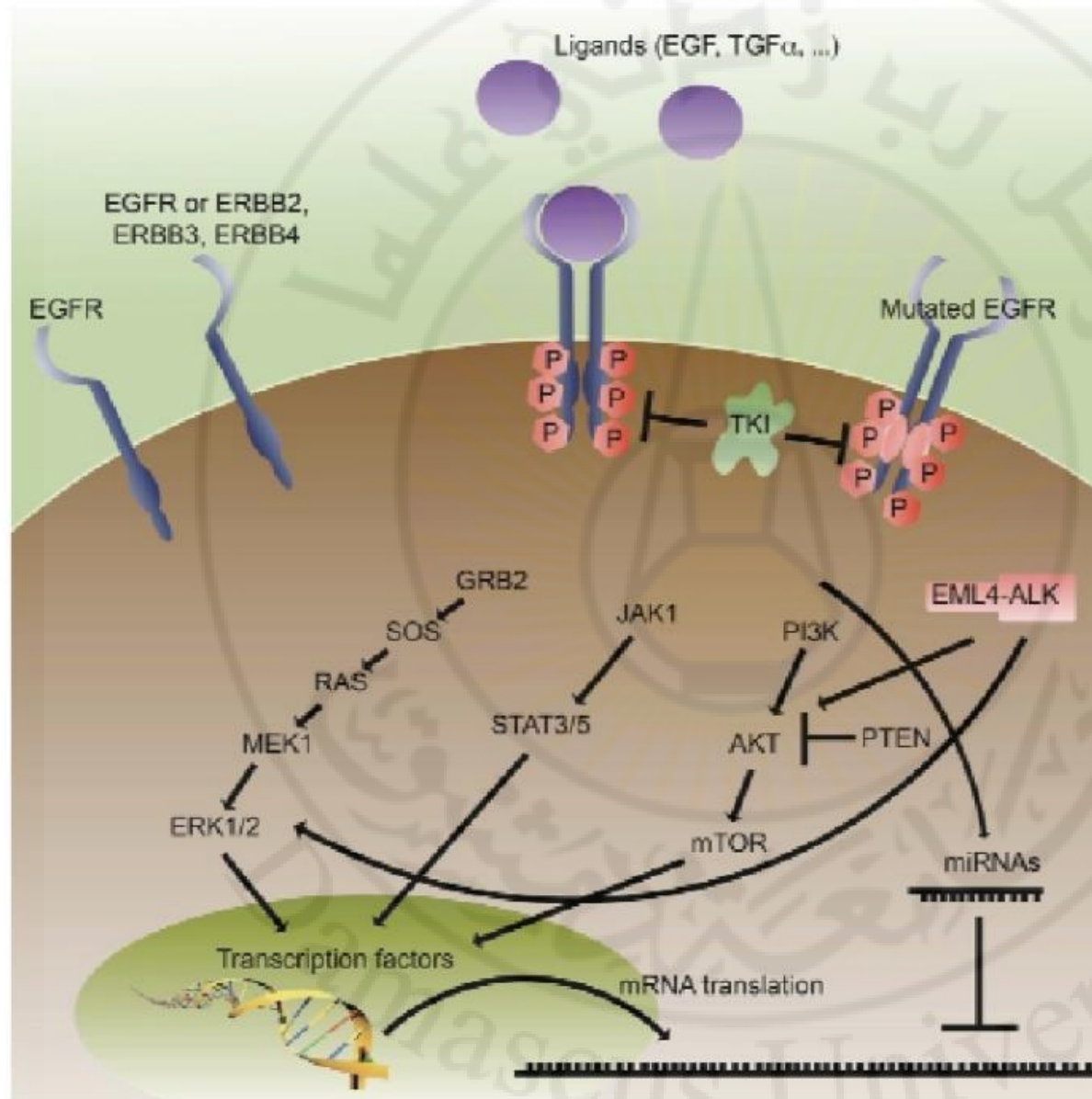
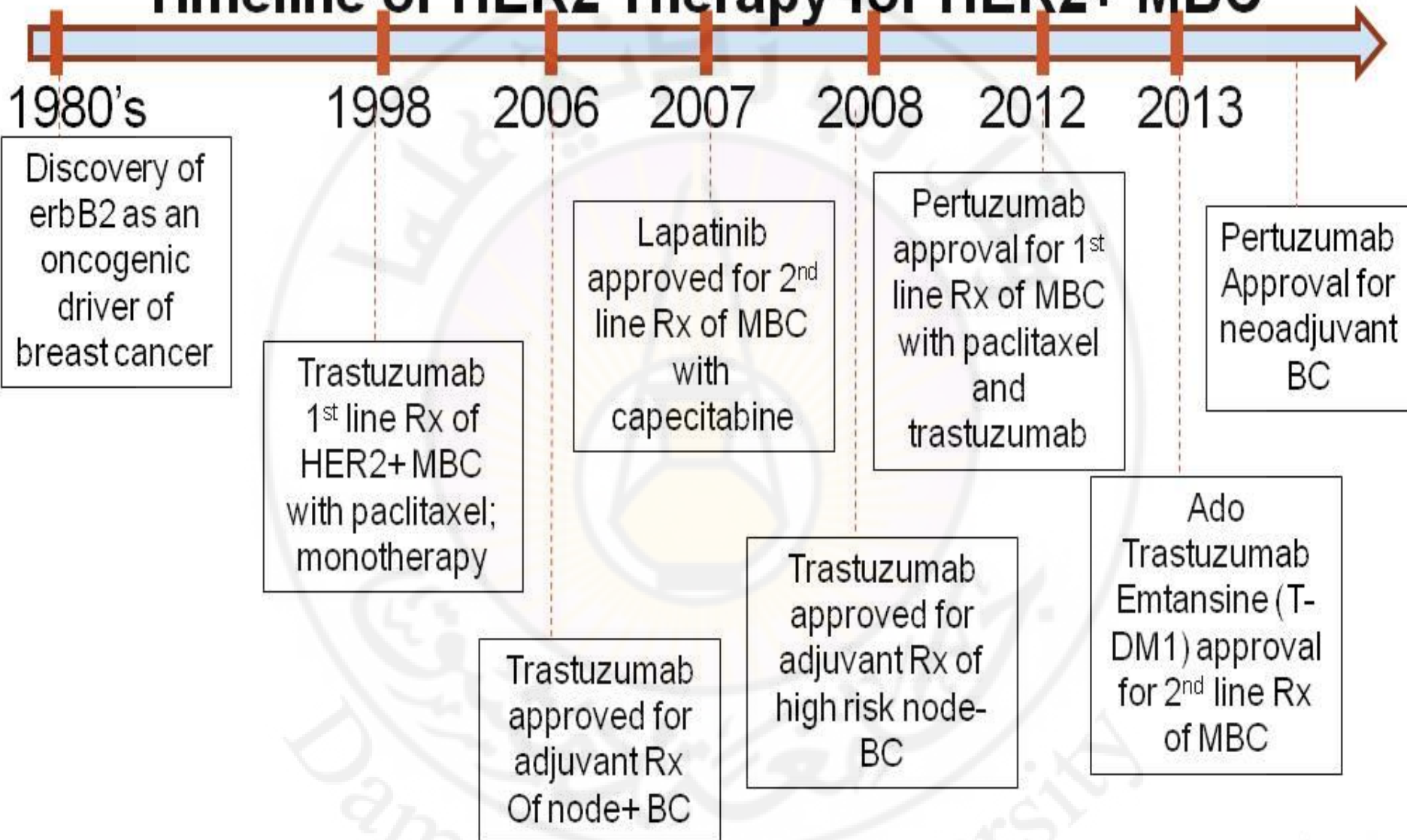


Figure 1. Epidermal growth factor receptor and ERBB proteins and their downstream pathways.

Timeline of HER2 Therapy for HER2+ MBC



SLIDES ARE THE PROPERTY OF THE AUTHOR. PERMISSION REQUIRED FOR REUSE.

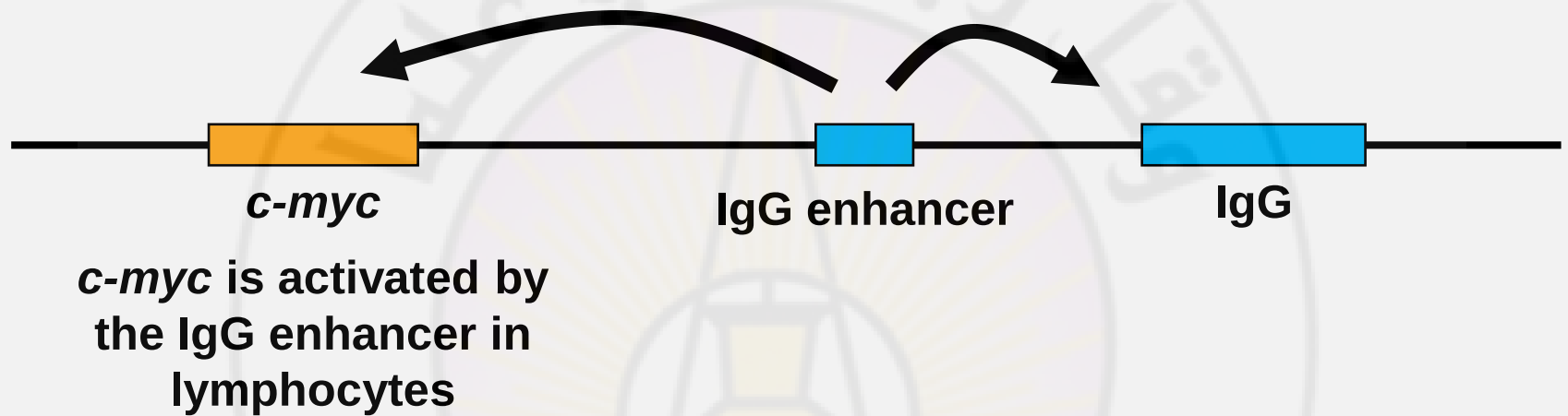
PRESENTED AT: ASCO Annual '15 Meeting

C-MYC

- في الحالة الطبيعية: عندما تصل الإشارة للخلية المستريحة بأن تنقسم ترتبط **Myc** بـ **DNA** مسببة تفعيلاً نسخياً لعدة مورثات ومنها **cyclinD1** وهي مورثة يقود الناتج عنها الخلية إلى الدورة الخلوية ويعود مستوى **myc** للخط القاعدي حالما تبدأ الدورة الخلوية.
- أما في الأشكال الورمية: فتترافق باستمرار التعبير أو فرط التعبير، حتى في حال غياب عوامل النمو.

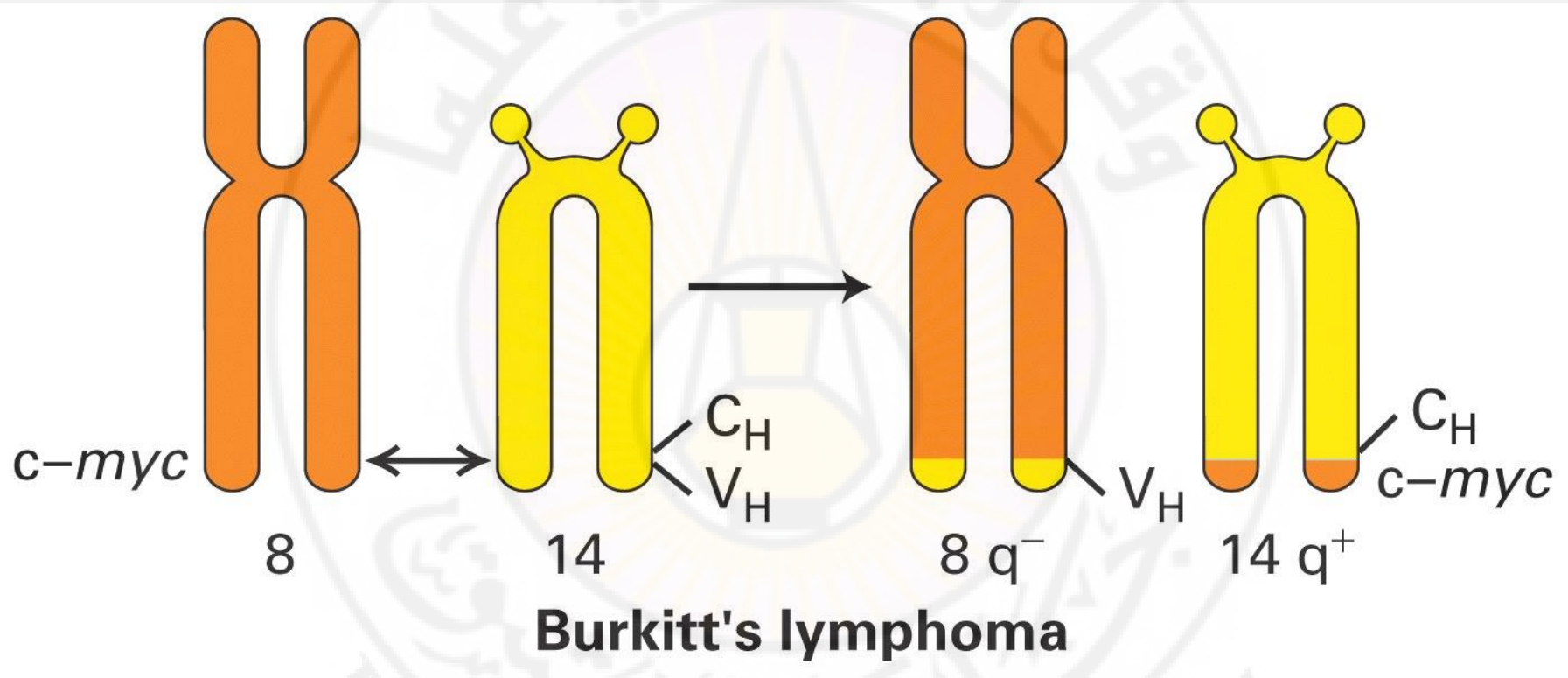
C-MYC

- تكثير (Amplification): نوروبلاستوما
- إزفاء (translocation) مع مورثات الغلوبولينات المناعية (8,2- / 4-22): بوركيت لمفوما.



***c-myc* is translocated to the IgG locus, which results in its activated expression**

Fig. 23-19: Chromosomal translocation in Burkitt's lymphoma.

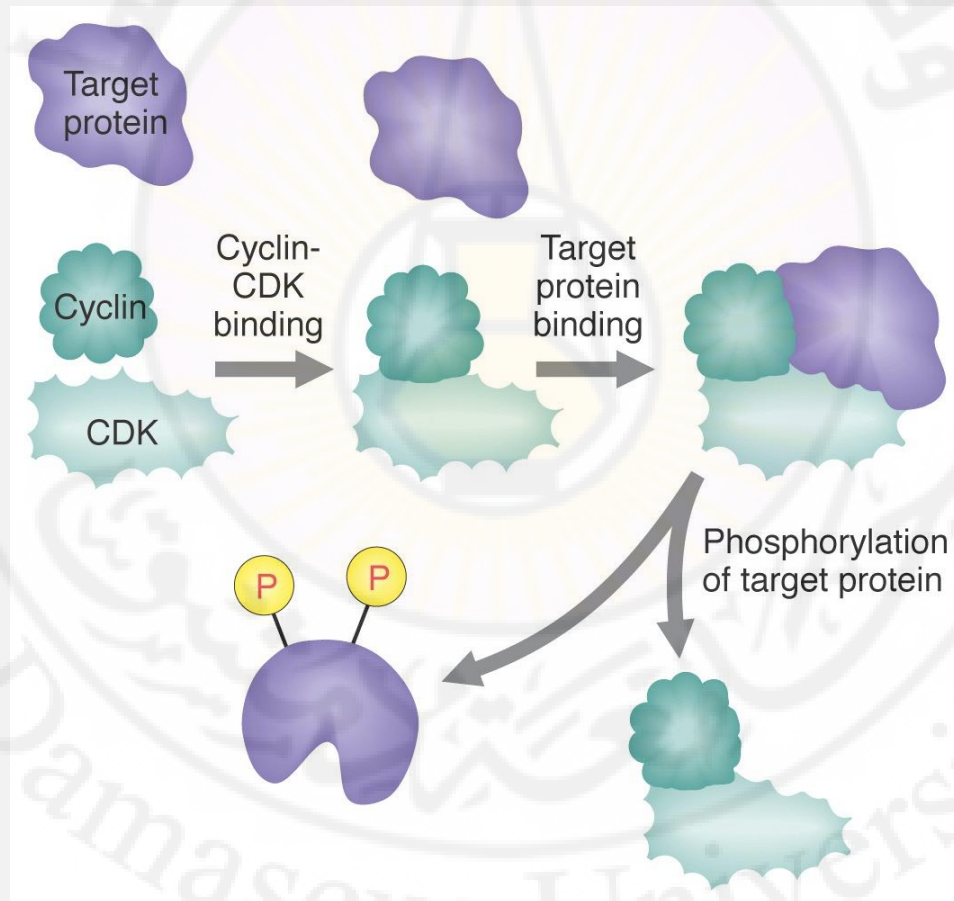


Translocation of the *c-myc* gene to a locus controlling transcription of an immunoglobulin gene leads to the overproduction of the Myc transcription factor in lymphocytes and the development of a lymphoma.

CDKS

CYCLIN AND CYCLIN DEPENDENT KINASE

Schematic of cyclin/CDK phosphorylation

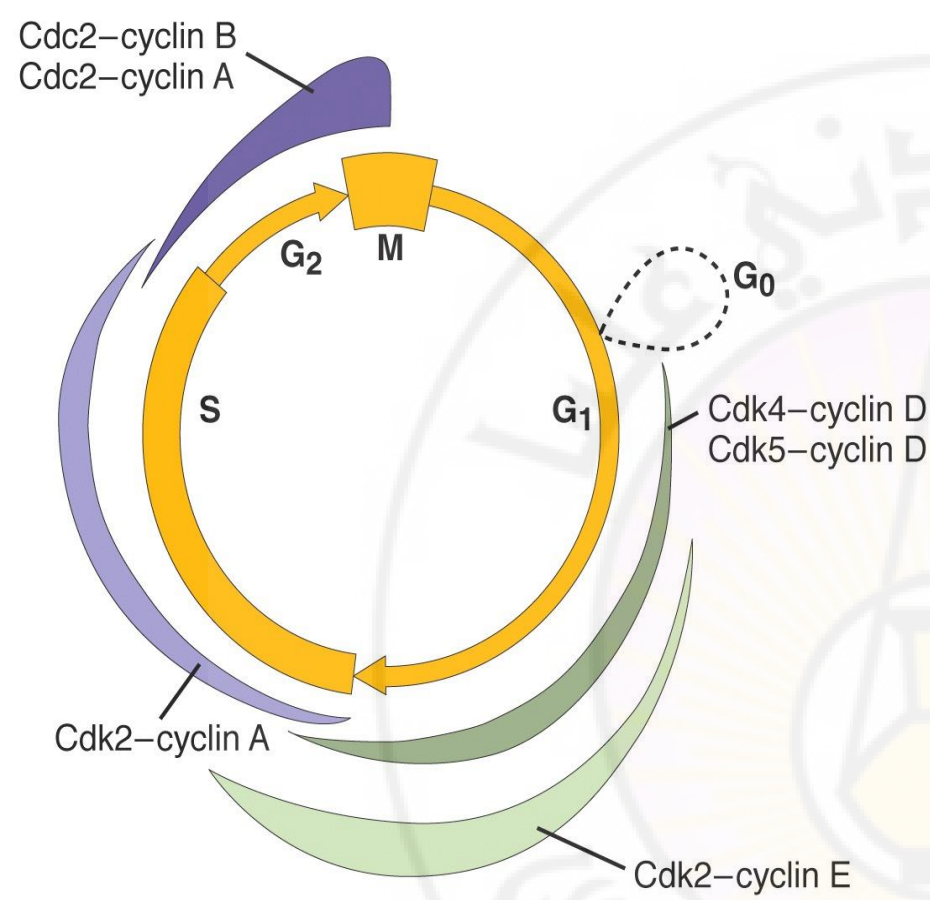


How does this control the cell cycle?

CDKS

CYCLIN AND CYCLIN DEPENDING KINASE

- ال CDKs: يمكن أن تنقلب إلى مورثات ورمية.
- إن السكلين (والكيناز المعتمد عليه) ينظم الدخول النظامي في دورة الحياة الخلوية عن طريق تسهيل فسفرة *pRb*.
- يتم تفعيل الكيناز عن طريق ربطها بعائلة من البروتينات تدعى السكلين (سميت كذلك بسبب طبيعتها الدورية).
- عند تحريض الخلايا في *G1* بواسطة عوامل النمو يرتفع السكلين *D* وهذا يقود إلى فسفرة *pRb* وبالتالي تتحرر عوامل النسخ (*E2F*) وبالتالي تحريض تركيب الـ *DNA*.
- وكل تحول ضمن أطوار الدورة الخلوية يحتاج إلى تفعيل سكلينات محددة (*A, B, C, D*).



Cell cycle

M- Mitosis, cell division process

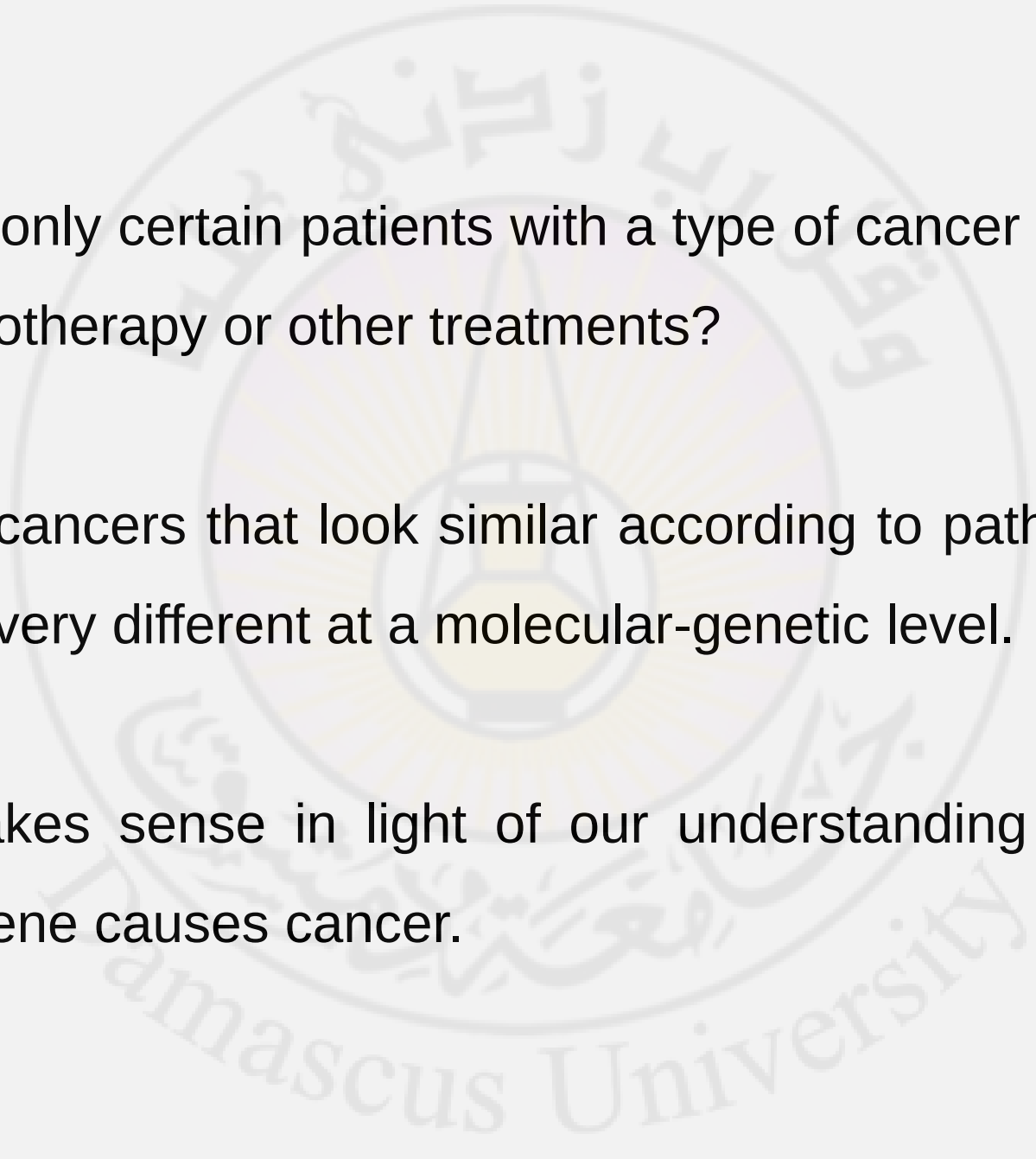
G₁-period between end of mitosis and start of DNA replication

S-period of DNA synthesis

G₂-period after DNA synthesis that proceeds M.

Cyclins and cyclin-dependent protein kinases (CDK) drive the cell cycle.

There are specific cyclins for each stage of the cell cycle. Kinases are proteins that add phosphate groups to target substrates.

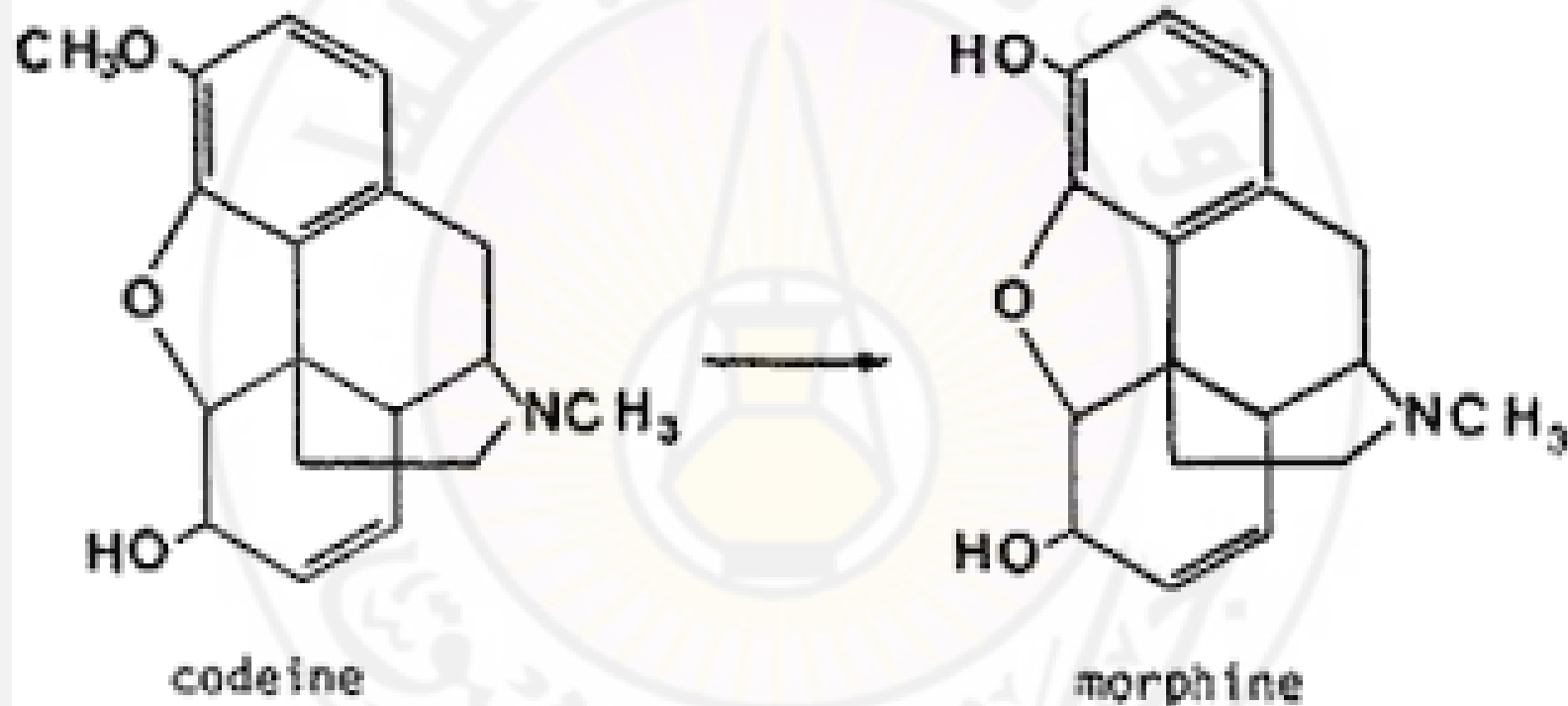
- 
- A large, faint watermark of the Damascus University seal is centered in the background. The seal is circular, featuring a central emblem with a sunburst and a shield, surrounded by Arabic calligraphy. The words "Damascus University" are written in English at the bottom of the seal.
- Why do only certain patients with a type of cancer respond to chemotherapy or other treatments?
 - Certain cancers that look similar according to pathologists may be very different at a molecular-genetic level.
 - This makes sense in light of our understanding that no single gene causes cancer.

PERSONALIZED TREATMENT, TARGETED THERAPY AND PHARMACOGENETICS

- The era of personalized medicine is here
- Personalized medicine is the application of the right treatment for the right patient, at the right dose, and at the right time and is therefore a model of the way medicine will evolve through the use of specific treatments and therapies best suited to an individual genotype.

PHARMACOGENETICS

- Discipline in which DNA analysis is used to predict or explain the pharmacokinetic behavior of drugs. Used to indicate the analysis of a limited number of selected genes, known to be involved in drug metabolism.



GENOTYPE VS. PHENOTYPE



VS



*Our vision is clear
and simple: to be the best...
until cancer is conquered.*

maher.saifo@yahoo.com

2020