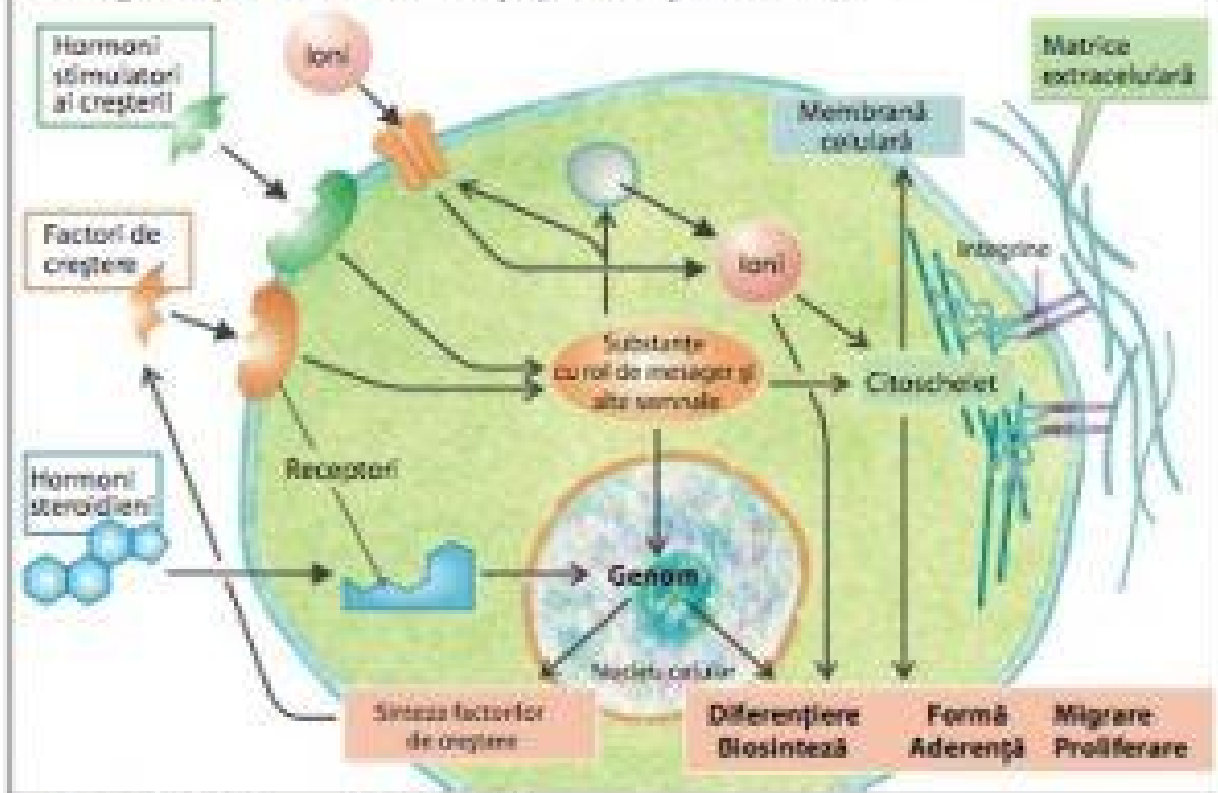
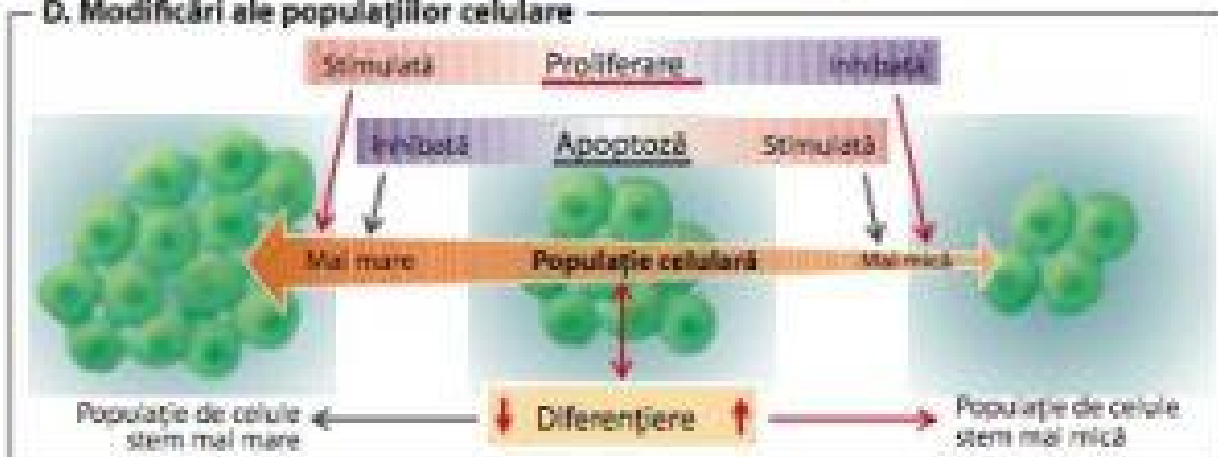


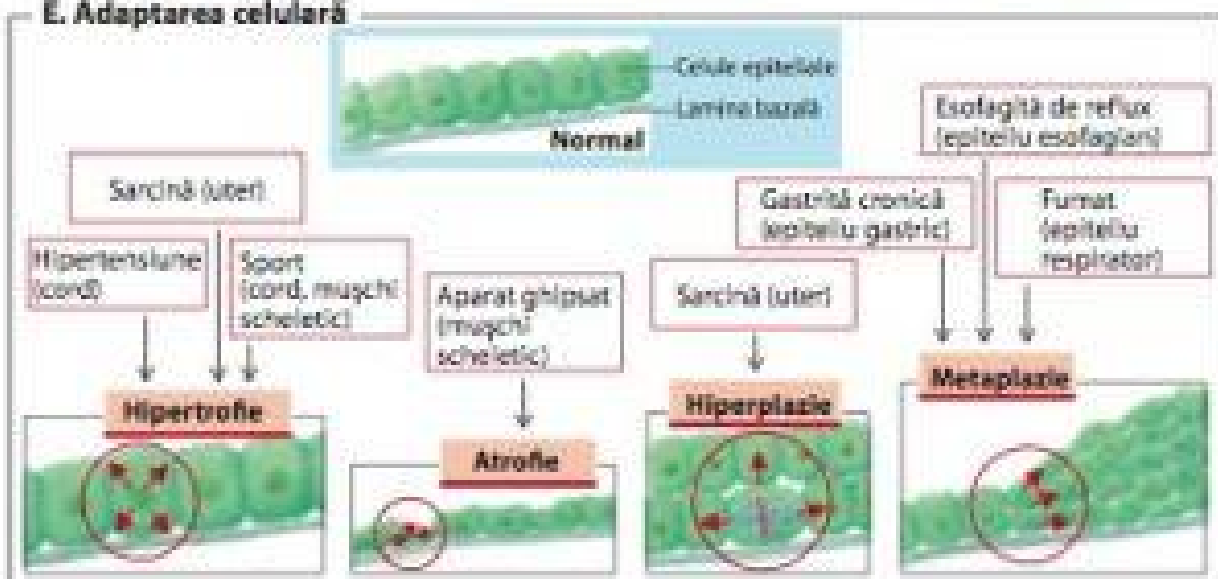
C. Reglarea proliferării, motilității și diferențierii celulare



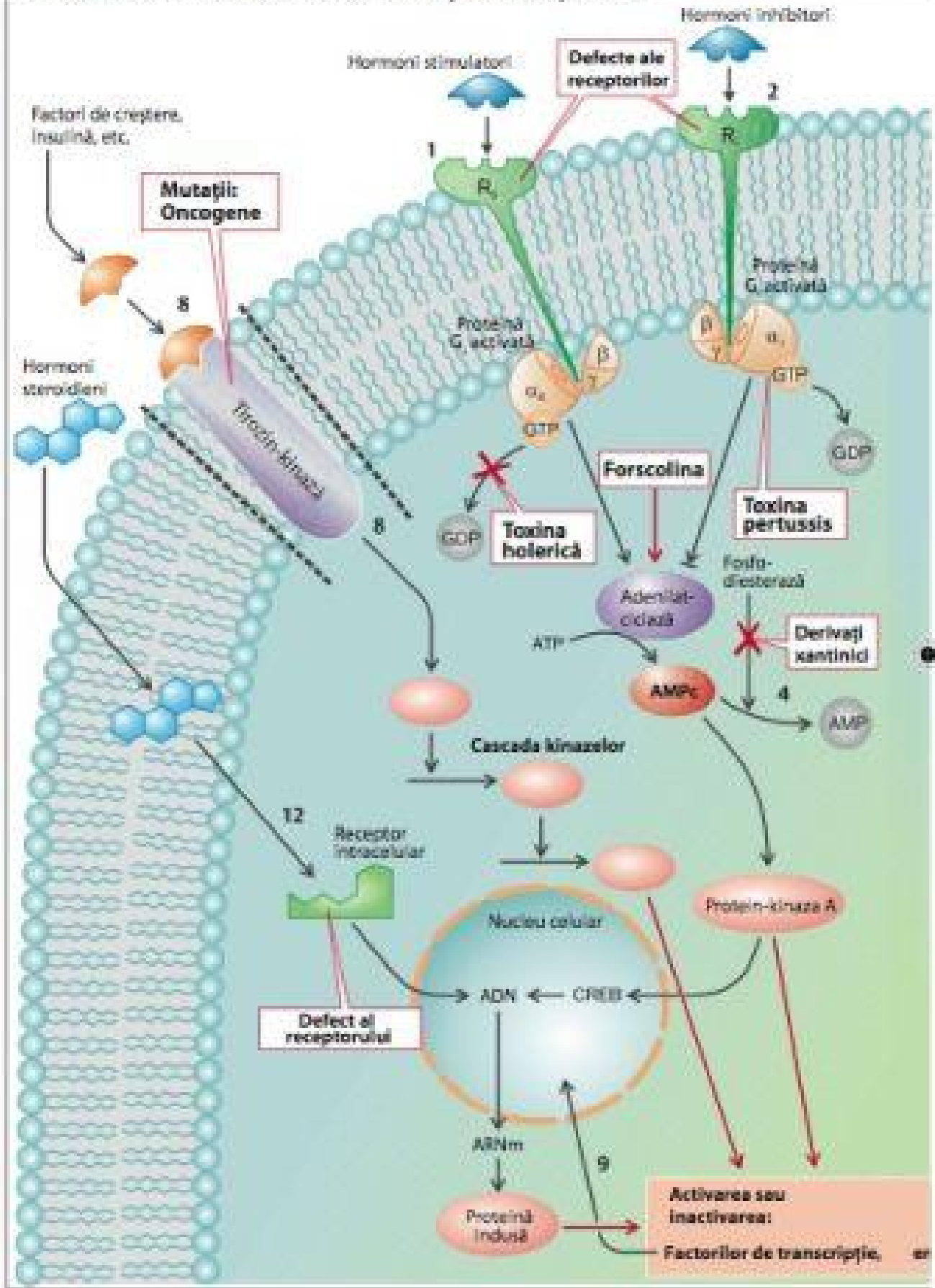
D. Modificări ale populațiilor celulare



E. Adaptarea celulară



A. Transmiterea intracelulară a semnalului și tulburări posibile



Dezvoltarea celulelor tumorale

În mod normal diviziunea celulară este adaptată cu precizie, prin intermediul factorilor de creștere (GF), pentru a îndeplini necesitățile specifice ale celulelor (→p. 4). GF stimulează tirozin-kinazele (→A1). Reziduurile de fosfotirozină se leagă de proteine adaptor (GRB₂) și de factorul SOS de schimb al GDP/GTP care ulterior activează Ras, o proteină G mică. Proteina Ras, prin intermediul serin/treonin-kinazei Raf (→A2), stimulează cascada protein-kinazei activate de mitogeni (cascada MAPK), activând astfel factori de transcripție care induc expresia genelor esențiale pentru diviziunea celulară cum sunt Fos, Jun, Myc, Myb, Rel, E2F și DP1. Expresia Myc este ulterior stimulată de β-catenină (→p. 10). Hormonii tiroidieni se leagă de receptori nucleari (ErbA; →A3), iar complexul hormon-receptor promovează de asemenea expresia genică și diviziunea celulară. Captarea substraturilor și proliferarea celulară sunt procese stimulate și de kinaza mTOR (→p. 10).

În condiții normale, factorii de inhibare a creșterii au rolul de a împiedica diviziunea celulară în exces. De exemplu, acțtia devin activi în celulele care conțin ADN alterat și a căror diviziune ar duce la formarea unor celule-fice mutante. Proteina retinoblastomului (Rb) se leagă de factorii de transcripție E2F și DP1, pe care îi inactivează (→A4). Rb este menținută în formă inactivă de complexul format din ciclina E și kinaza CDK₂ (= E-CDK₂) precum și de complexul format din ciclina D și kinaza CDK₄ (= D-CDK₄). În acest mod cele două complexe E-CDK₂ și D-CDK₄ favorizează diviziunea celulară. Efectul lor este însă anulat de proteina p21 care este exprimată sub influența factorului de transcripție p53. Deci factorul p53 inhibă diviziunea celulară (→A4). Expresia mai multor factori de creștere este inhibată de gena WT1 reglatoare a transcripției, care acționează parțial prin intermediul p53. Degradarea β-esterinei este declanșată prin legarea acesteia de complexul proteic format din proteina von Hippel-Lindau (vHL), polipora adenomatoasă familială (APC) și protein-kinaza 3β a glicogen-sintetazei (GSK-3β, →p. 10) și prin inactivarea mTOR de către un complex format din tuberină și hamartină (→p. 10). Proliferarea celulară este inhibată și de receptorul pentru Ca²⁺.

Oncogenele se pot forma prin mutații ale unor gene relevante în proliferarea celulară. **Oncoproteinele**, produși oncogenelor, sunt active chiar și în absența stimulilor fiziologici și

pot declanșa proliferarea celulară independent de factorii de creștere fiziologici. Exemple de oncoproteine (→A, casetele violet) sunt:

- factorii de creștere produși de celulele tumorale și care își stimulează autocrin propria diviziune (e.g. Sis)
- receptori pentru hormoni tiroidieni (ErbA)
- receptori pentru factorii de creștere (e.g. ErbB, Fms)
- tirozin-kinaze (de ex. Abl, Src, Fes)
- proteine G mici (Ras)
- serin/treonin-kinaze (de ex. Raf, Mos)
- și factori de transcripție (Fos, Jun, Myc, Myb, Rel)

Spee exemplu, inactivarea Ras este accelerată de o proteină activatoare a GTP-azei (GAP) (→B). Mutațiile proteinei Ras pot anula sensibilitatea acesteia față de GAP, și astfel Ras rămâne activă.

Tumorile pot fi rezultatul unor defecte ale proteinelor care inhibă proliferarea celulară. Astfel, o dispariție a proteinei Rb (retinoblastom) sau a proteinei p53 (sindromul LiFraum) favorizează diviziunea celulară necontrolată (→A5). În plus, mutații ale genei WT1 (tumora Wilms), ale proteinei vHL (boala von Hippel-Lindau), APC (polipora adenomatoasă familială), ale tuberinei (scleroza tuberoasă) și PTEN (→p. 10, e.g. tumori mamare) cresc incidența tumorilor.

Mutațiile (→A, stânga) pot fi declanșate de substanțe chimice cancerigene sau de radiații, iar afectarea procesului de reparare a ADN-ului favorizează apariția mutațiilor. Celulele sunt sensibile la mutații în special pe parcursul mitozei, ceea ce înseamnă că țesuturile proliferante (de ex. inflamații și lezuni tisulare) sunt afectate mai des de mutații decât țesuturile complet diferențiate. Mutațiile care favorizează dezvoltarea tumorilor pot fi de asemenea moștenite. În plus, virusurile pot introduce oncogene în celulele gazdă (→A6, B1), sau pot favoriza degenerarea malignă prin inactivarea (Rb, p53) sau prin activarea (e.g. Bcl2) proteinelor specifice ale gazdei.

O singură mutație nu este suficientă pentru dezvoltarea unei tumori; este necesară producerea mai multor mutații (→C2) pentru ca celula să se transforme într-o celulă tumorală.

Promotorii tumorali (e.g. esterii de forbol; →p. 6) stimulează replicarea celulelor care au suferit mutații și dezvoltarea tumorilor, fără a avea un efect mutagen propriu (→C3).