

SPIS TREŚCI

1	Wprowadzenie	1
2	Struktura i stabilność DNA: mutacje oraz ich naprawa	24
3	Regulacja ekspresji genów	56
4	Onkogeny i przekazywanie sygnałów czynników wzrostu	83
5	Cykl komórkowy	114
6	Hamowanie wzrostu i geny supresorowe nowotworów	134
7	Apoptoza	162
8	Nowotworowe komórki macierzyste oraz regulacja szlaków samoodnowy i różnicowania komórek (ze szczególnym uwzględnieniem raka jelita grubego i białaczek)	186
9	Przerzuty nowotworowe	214
10	Angiogeneza	237
11	Wpływ składników odżywczych i hormonów na genom	255
12	Immunologia i immunoterapia nowotworów	287
13	Czynniki zakaźne i stan zapalny	313
14	Technologia a rozwój leków i diagnostyki	338
	ZAŁĄCZNIK 1: REGULACJA CYKLU KOMÓRKOWEGO	367
	SŁOWNICZEK	368
	SKOROWIDZ	377

SZCZEGÓŁOWY SPIS TREŚCI

PRZEDMOWA	vi
PODZIĘKOWANIA	x
1 Wprowadzenie	1
1.1 Czym jest nowotwór?	2
1.2 Dowody wskazujące na to, że nowotwór jest chorobą genomu na poziomie komórkowym	5
1.3 Czynniki sprzyjające kancerogenezie u ludzi	11
1.4 Zasady konwencjonalnych terapii przeciwnowotworowych	15
1.5 Badania kliniczne	17
1.6 Znaczenie celów molekularnych w terapiach przeciwnowotworowych	18
2 Struktura i stabilność DNA: mutacje oraz ich naprawa	24
2.1 Dwie części struktury genu: region regulatorowy i region kodujący	25
2.2 Mutacje	26
2.3 Czynniki kancerogenne	29
2.4 Naprawa DNA i predyspozycje do powstawania nowotworów	42
© Strategie terapeutyczne	46
2.5 Terapie konwencjonalne: chemioterapia i radioterapia	46
2.6 Strategie ukierunkowane na szlaki naprawy DNA	52
3 Regulacja ekspresji genów	56
3.1 Czynniki transkrypcyjne i regulacja transkrypcji	57
3.2 Struktura chromatyny	63
3.3 Epigenetyczna regulacja transkrypcji	65
3.4 Dowód na rolę epigenetyki w kancerogenezie	68
3.5 Długie, niekodujące RNA	71
3.6 MikroRNA (miRNA) i regulacja ekspresji mRNA	72
3.7 Telomery i telomeraza	73
© Strategie terapeutyczne	77
3.8 Leki epigenomowe i histonomowe	77
3.9 Zastosowanie niekodujących RNA w diagnostyce	78
3.10 Inhibitory telomerazy	79
4 Onkogeny i przekazywanie sygnałów czynników wzrostu	83
4.1 Ważny paradygmat: przekazywanie sygnałów czynników wzrostu	84
4.2 Onkogeny	93
© Strategie terapeutyczne	101
4.3 Kinazy jako cele terapeutyczne	101

5	Cykl komórkowy	114
5.1	Cykliny i kinazy cyklinozależne (cdk)	115
5.2	Mechanizmy regulacji cdk	118
5.3	Przejście przez punkt kontrolny G ₁	120
5.4	Punkt kontrolny G ₂	122
5.5	Punkt kontrolny mitozy	123
5.6	Cykl komórkowy a nowotwory	125
	⊙ Strategie terapeutyczne	128
5.7	Inhibitory kinaz cyklinozależnych	128
5.8	Inne kinazy cyklu komórkowego stanowiące cel strategii przeciwnowotworowych	129
5.9	Inhibitory wrzeciona mitotycznego	130
6	Hamowanie wzrostu i geny supresorowe nowotworów	134
6.1	Definicje genów supresorowych nowotworów	135
6.2	Gen retinoblastoma	140
6.3	Mutacje w szlaku RB a nowotwory złośliwe	141
6.4	Szlak p53	141
6.5	Mutacje w szlaku p53 a nowotwory złośliwe	150
6.6	Oddziaływanie produktów białkowych wirusów DNA z RB i p53	152
	⊙ Strategie terapeutyczne	154
6.7	Strategie ukierunkowane na szlak p53	154
7	Apoptoza	162
7.1	Mechanizmy molekularne apoptozy	164
7.2	Apoptoza a nowotwór	173
7.3	Apoptoza i chemioterapia	177
	⊙ Strategie terapeutyczne	178
7.4	Leki proapoptotyczne	178
8	Nowotworowe komórki macierzyste oraz regulacja szlaków samoodnowy i różnicowania komórek (ze szczególnym uwzględnieniem raka jelita grubego i białaczek)	186
8.1	Nowotworowe komórki macierzyste	188
8.2	Regulacja różnicowania przez ekspresję genów	199
	⊙ Strategie terapeutyczne	204
8.3	Inhibitory szlaku Wnt	206
8.4	Inhibitory szlaku Hh	207
8.5	Inhibitory białek PcG	208
8.6	Białaczka i terapie polegające na różnicowaniu komórek	209
9	Przerzuty nowotworowe	214
9.1	Jak rozprzestrzeniają się nowotwory?	215
9.2	Proces tworzenia przerzutów nowotworowych	216
9.3	Inwazja i przejście nabłonkowo-mezenchymalne	217

9.4	Inwazja naczyń	222
9.5	Transport	223
9.6	Wynacznienie	223
9.7	Tworzenie ogniska przerzutu (kolonizacja przerzutu)	225
	⊙ Strategie terapeutyczne	229
9.8	Inhibitory metaloproteinaz (MPI)	230
9.9	Strategie ukierunkowane na przywrócenie aktywności genów supresorowych	230
9.10	Terapie zapobiegające tworzeniu przerzutów nowotworowych	232
10	Angiogeneza	237
10.1	Przełącznik angiogeny	238
10.2	Zachowanie komórek podczas procesu „kielkowania” angiogenego	243
10.3	Inne sposoby neowaskularyzacji nowotworowej	244
	⊙ Strategie terapeutyczne	245
10.4	Terapia antyangiogenna	245
10.5	Destrukcja sieci naczyniowych z wykorzystaniem czynników uszkadzających naczynia	250
11	Wpływ składników odżywczych i hormonów na genom	255
11.1	Wprowadzenie do tematu żywności i nowotworów	255
11.2	Czynniki przyczynowe	257
11.3	Czynniki prewencyjne: mikroelementy z owoców i warzyw	263
11.4	Przeprogramowanie metabolizmu energetycznego w komórkach nowotworowych – niezwykła cecha	268
11.5	Polimorfizm genetyczny a dieta	272
11.6	Witamina D: składnik diety niezbędny do prawidłowego działania hormonów	273
11.7	Hormony i nowotwór	275
	⊙ Strategie terapeutyczne	279
11.8	Żywność ulepszona i suplementy diety dla chemioprewencji	279
11.9	Leki ukierunkowane na szlaki energetyczne	280
11.10	Leki ukierunkowane na estrogen	281
12	Immunologia i immunoterapia nowotworów	287
12.1	Limfocyty: komórki B i T	288
12.2	Rola układu immunologicznego w supresji nowotworów	290
12.3	Immunologiczne punkty kontrolne	292
12.4	Immunoedycja i promocja nowotworów	294
12.5	Mechanizmy unikania zniszczenia przez układ immunologiczny	296
	⊙ Strategie terapeutyczne	297
12.6	Przeciwciała terapeutyczne	297
12.7	Szczepionki przeciwnowotworowe	298
12.8	Blokowanie immunologicznych punktów kontrolnych	305

12.9	Adoptywny transfer limfocytów T, zmodyfikowane receptory limfocytów T i chimeryczne receptory antygenowe	307
12.10	Wirusy onkolityczne i wirusoterapia	309
13	Czynniki zakaźne i stan zapalny	313
13.1	Identyfikacja czynników zakaźnych jako kancerogenów	314
13.2	Stan zapalny a nowotwór	321
	© Strategie terapeutyczne	329
13.3	Narodowy program szczepień przeciwko wirusowi zapalenia wątroby typu B na Tajwanie	329
13.4	Eliminacja <i>H. pylori</i> i jej wpływ na zapobieganie rakowi żołądka	330
13.5	Szczepionki przeciwnowotworowe w prewencji raka szyjki macicy	330
13.6	Hamowanie stanu zapalnego	332
14	Technologia a rozwój leków i diagnostyki	338
14.1	Mikromacierze i profilowanie ekspresji genów	339
14.2	Analiza biomarkerów w celach diagnostycznych i prognostycznych	342
14.3	Badanie funkcji genów za pomocą CRISPR-Cas9	343
14.4	Obrazowanie	345
14.5	Nanotechnologia nowotworowa	346
14.6	Strategie opracowywania nowych leków	348
14.7	Opracowanie imatynibu	352
14.8	Leki drugiej i trzeciej generacji	353
14.9	Poprawa projektowania badań klinicznych	356
14.10	Medycyna spersonalizowana i bioinformatyka	359
14.11	Czy dokonujemy postępu?	361
	ZAŁĄCZNIK 1: REGULACJA CYKLU KOMÓRKOWEGO	367
	SŁOWNICZEK	368
	SKOROWIDZ	377