

A daganatok viselkedése /keletkezése és fennmaradása/ időskorban

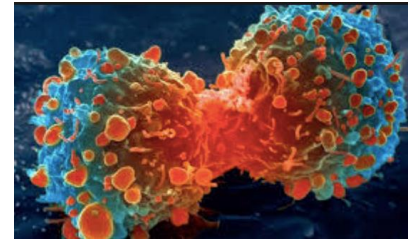
Falus András

Semmelweis Egyetem

GSI Intézet



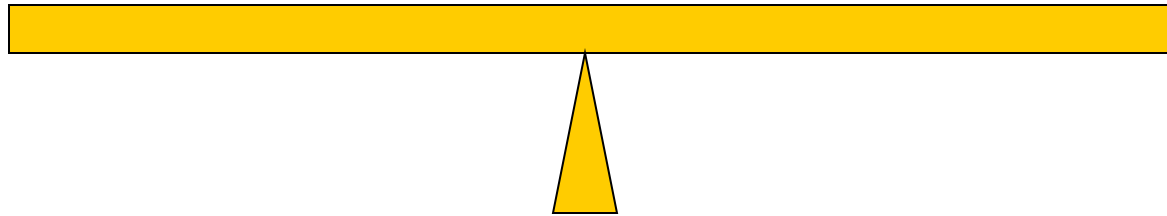
A ráksejt



- A törzsfejlődés és az élővilág legadaptívabb struktúrája
- “elfelejt” meghalni
- állandó harcban áll az immunrendszerrel-
“cselek, átverések, álruhák”
- “ökoszisztémaként”
/ki/használja a gazdaszervezetet

protooncogének

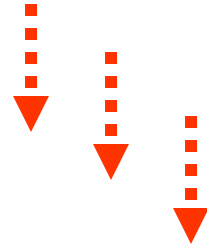
tumor suppressor gének



**Egészséges
anti-tumor immunválasz**

Healthy state

Mutációk



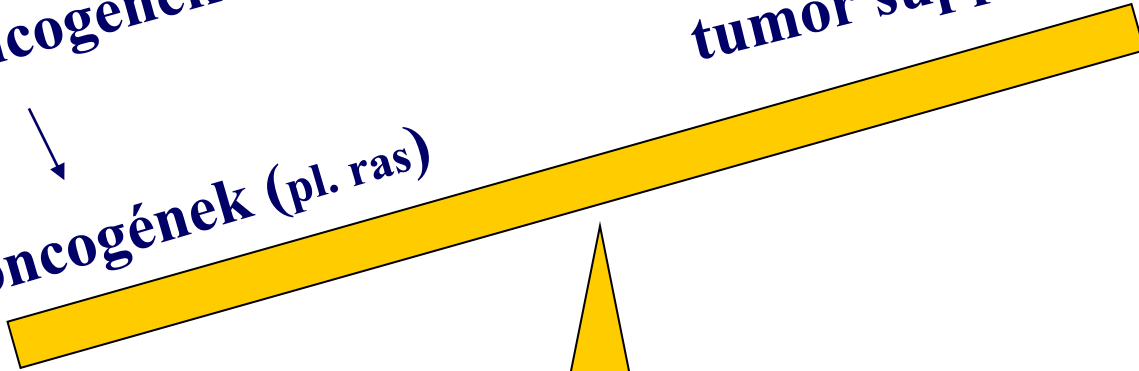
protooncogének



oncogének (pl. ras)

tumor suppressor gének (pl. p53)

virus



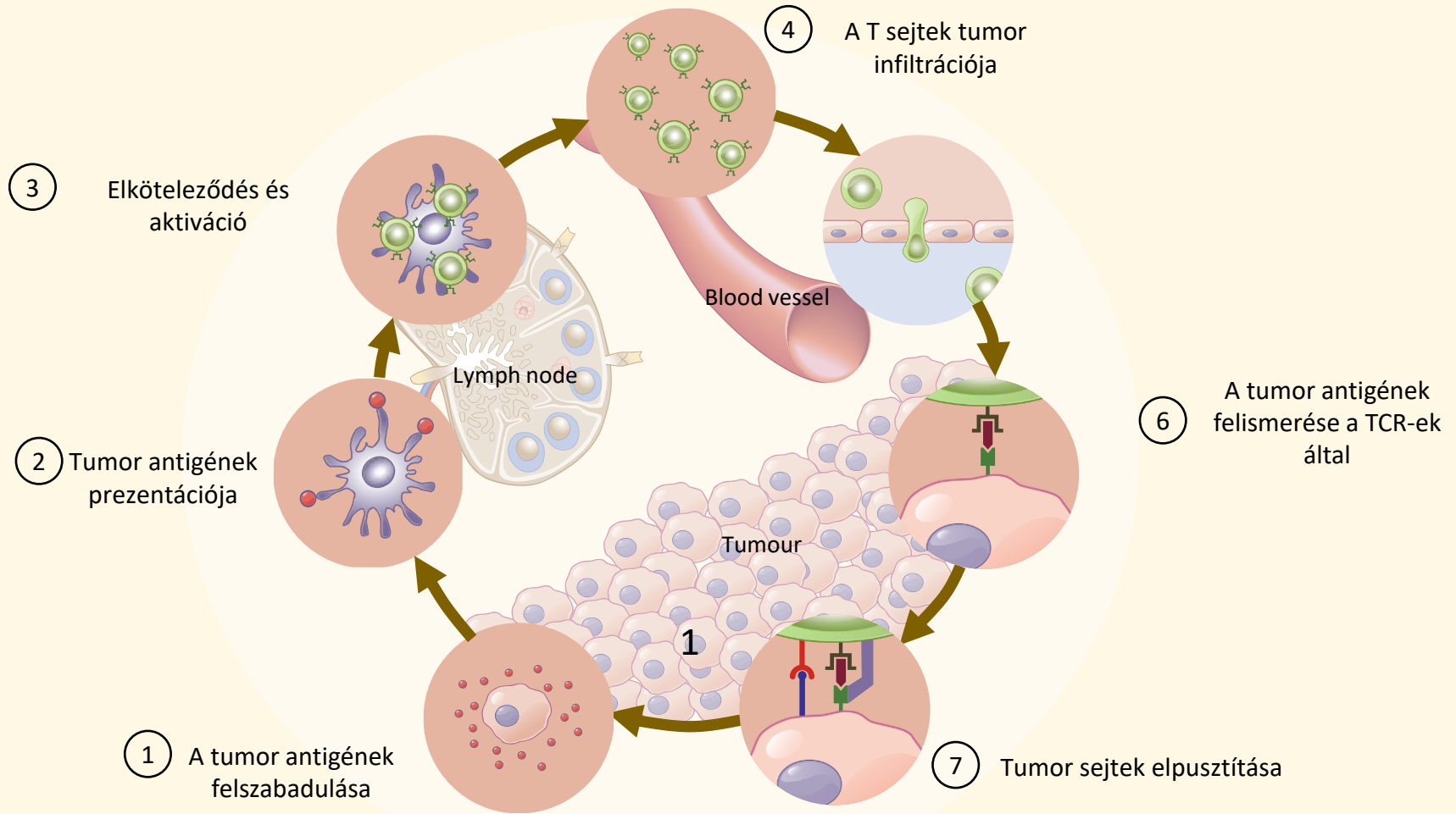
Deficiens

anti-tumor immunválasz



tumor

Az anti-tumor immunválasz mechanizmusa

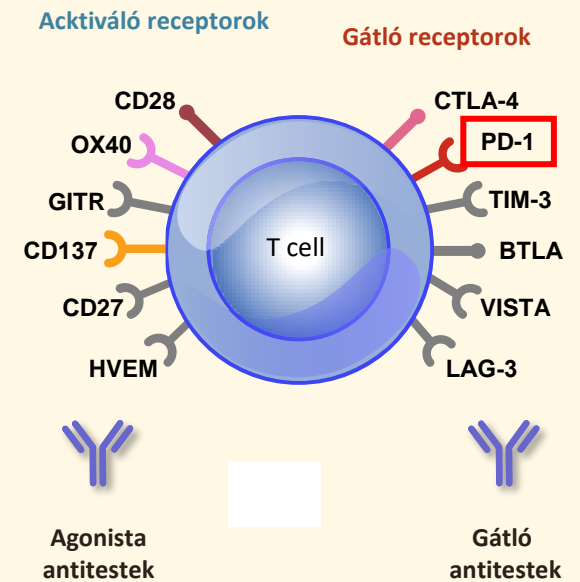
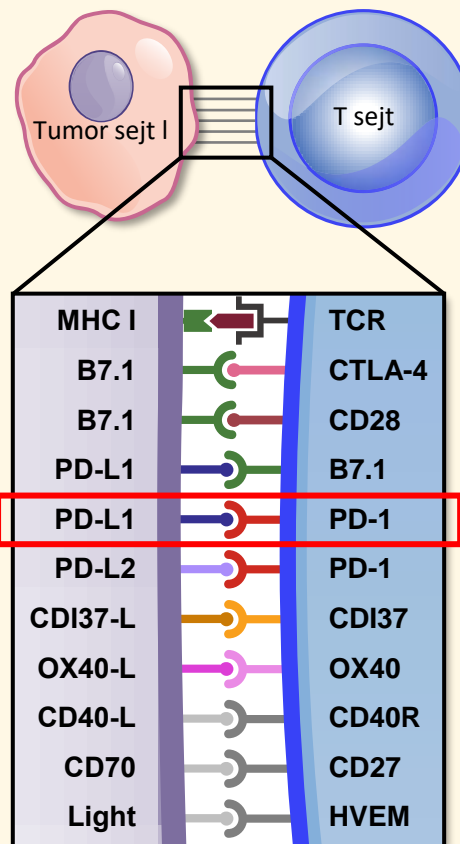
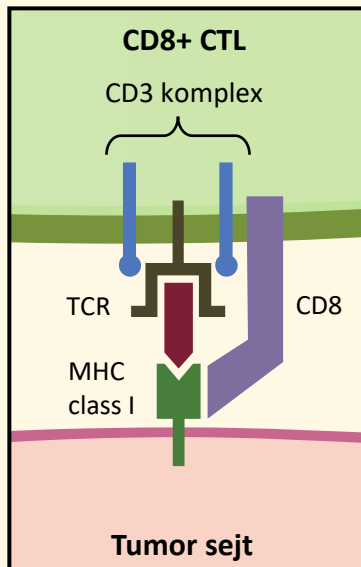
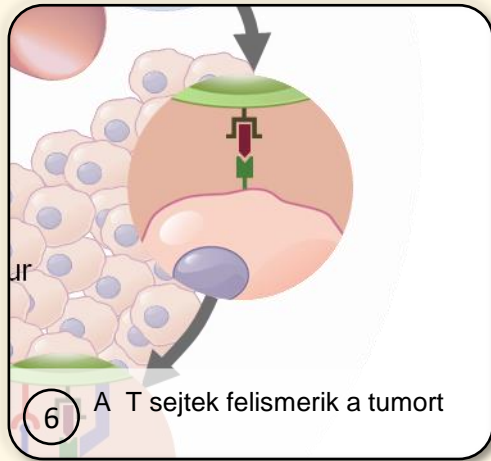


2023.06.06.

Chen and Mellman, 2013; Nurieva, et al. 2013

PD= programmed death)

A tumort ellenőrző immunológiai “check-point”-ok



2023.06.06.

Abbas, et al. 2012; Mellman, et al. 2011

PD= (programmed death)

Korral nő a PD-L1 expressziója, azaz a
citotoxikus T (tumorellenes) sejtek gátlása

Onorati et al

Upregulation of PD-L1 in Senescence and Aging

Mol Cell Biol 2022; 42(10 doi: 10.1128/mcb.00171-22

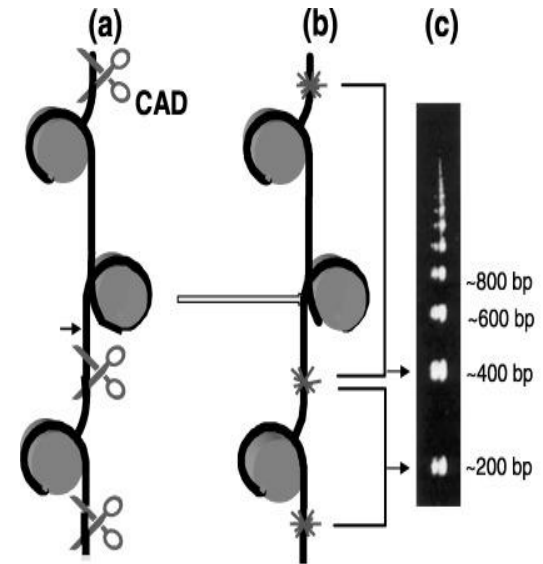
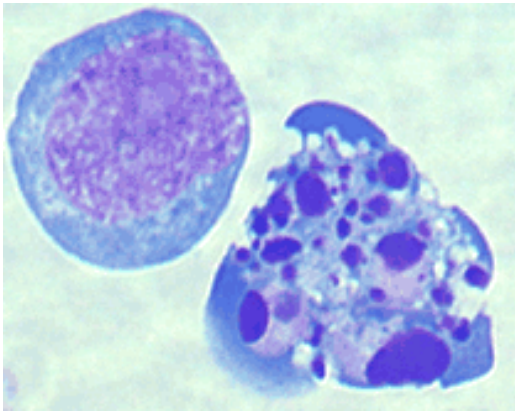
Hogyan változnak korral a tumor ellenes
sejtbiológiai hatásokkal kapcsolatos alapvető biológiai
mechanizmusok ?

APOPTÓZIS

TELOMERÁZ/TELOMÉR

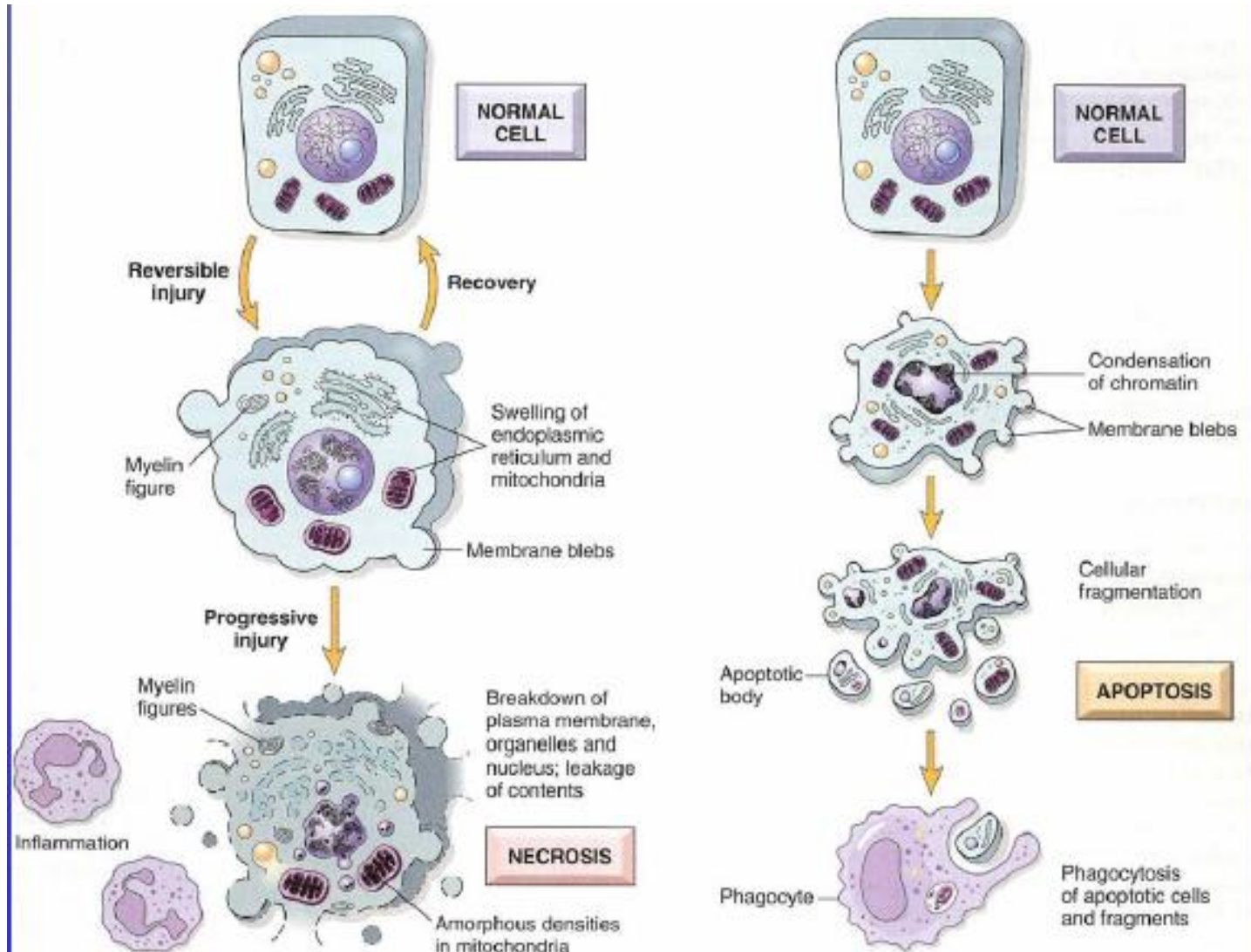
AUTOFÁGIA

APOPTÓZIS



nekrózis

apoptózis



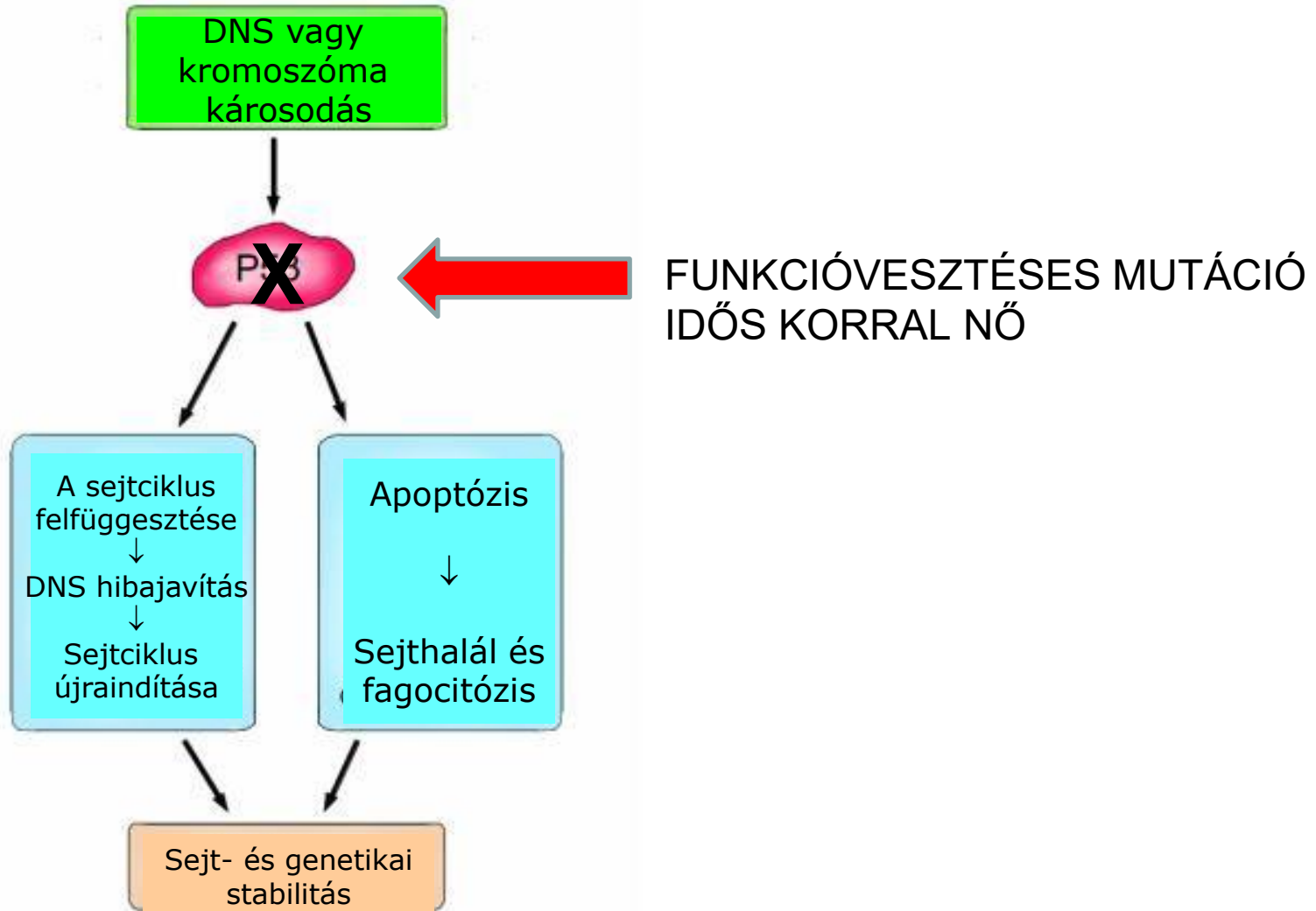
„a ráksejt elfelejt meghalni”

- cancer cells and senescent cells are resistant to apoptosis, enabling them to increase in abundance during aging...

Tower: Ageing Res Rev 2015;23:90-100.

doi: 10.1016/j.arr.2015.04.002

A p53 szerepe az apoptózisban



TELOMERÁZ/TELOMÉR (az érme két oldala)

Telomeráz hiány: korai
öregség-progeria--
**romló anti-tumor
immunválasz**

Állandó telomeráz
aktivitás: **tumor**



Hutchinson-Gilford **Progeria** Syndrome

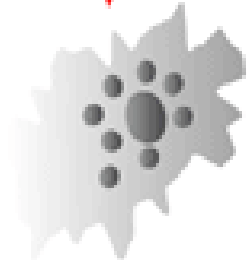
Replicating cells



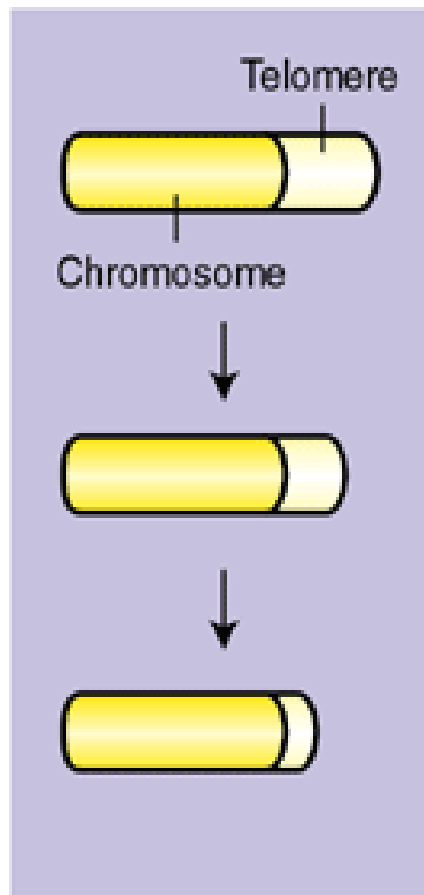
Pre-apoptotic cells



Cells with limited lifespan



Apoptosis



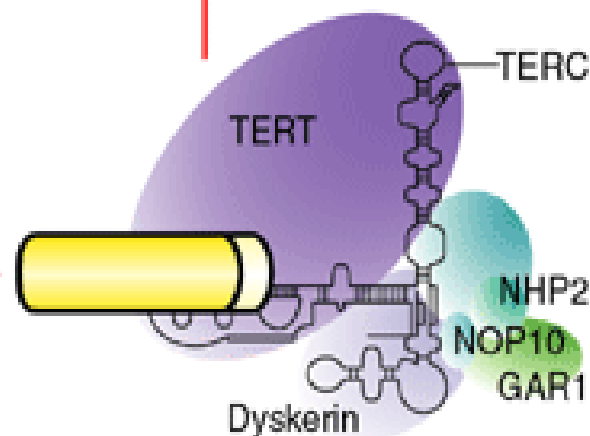
Telomere shortening to critical length



Telomerase action to restore telomere length



Stem cells and cancer cells



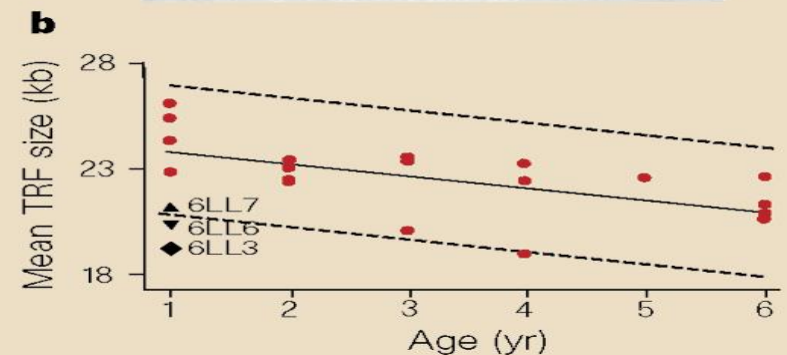
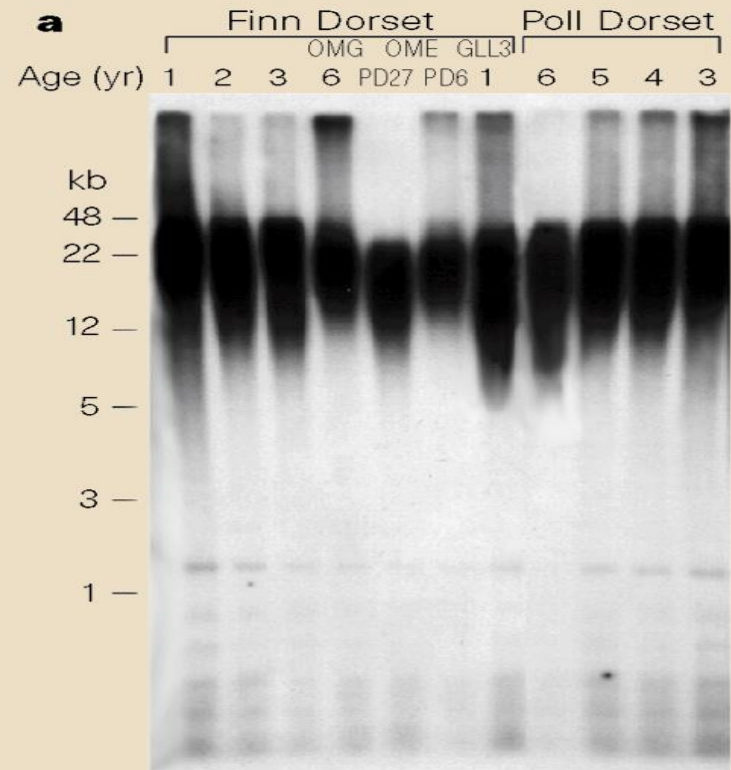
Telomerase

Dolly és a biológiai óra rendellenessége -korai halál

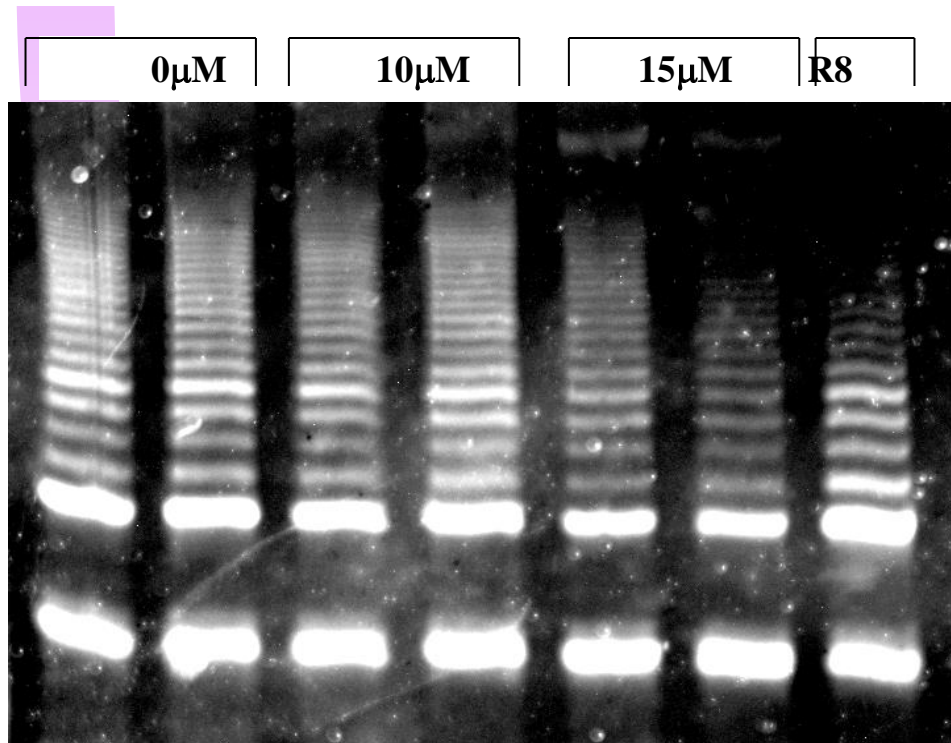


csökkent telomeráz aktivitás,
rövid telomérek
tumorok

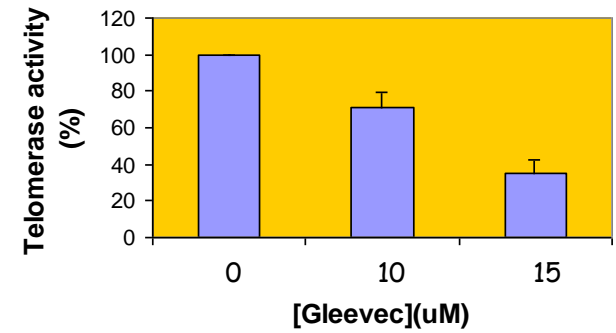
6/6/2023



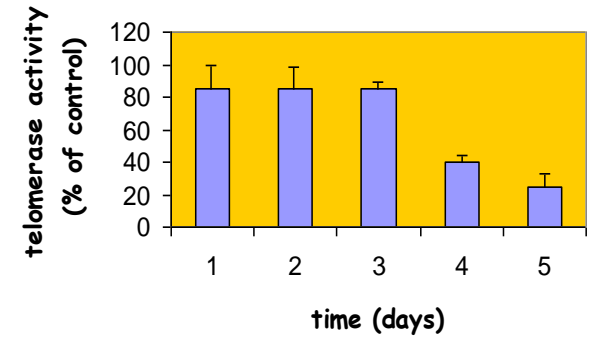
Tumor-CML- telomeráz túlzott aktivitás: Gleevec gátolja a telomeráz aktivitást- CML gyógyszer



Telomerase activity after Gleevec 5 days treatment



Kinetics of telomerase activity during Gleevec treatment



Inhibition range: 70-90%

A stressz és az immunválasz mentális epigenetika!

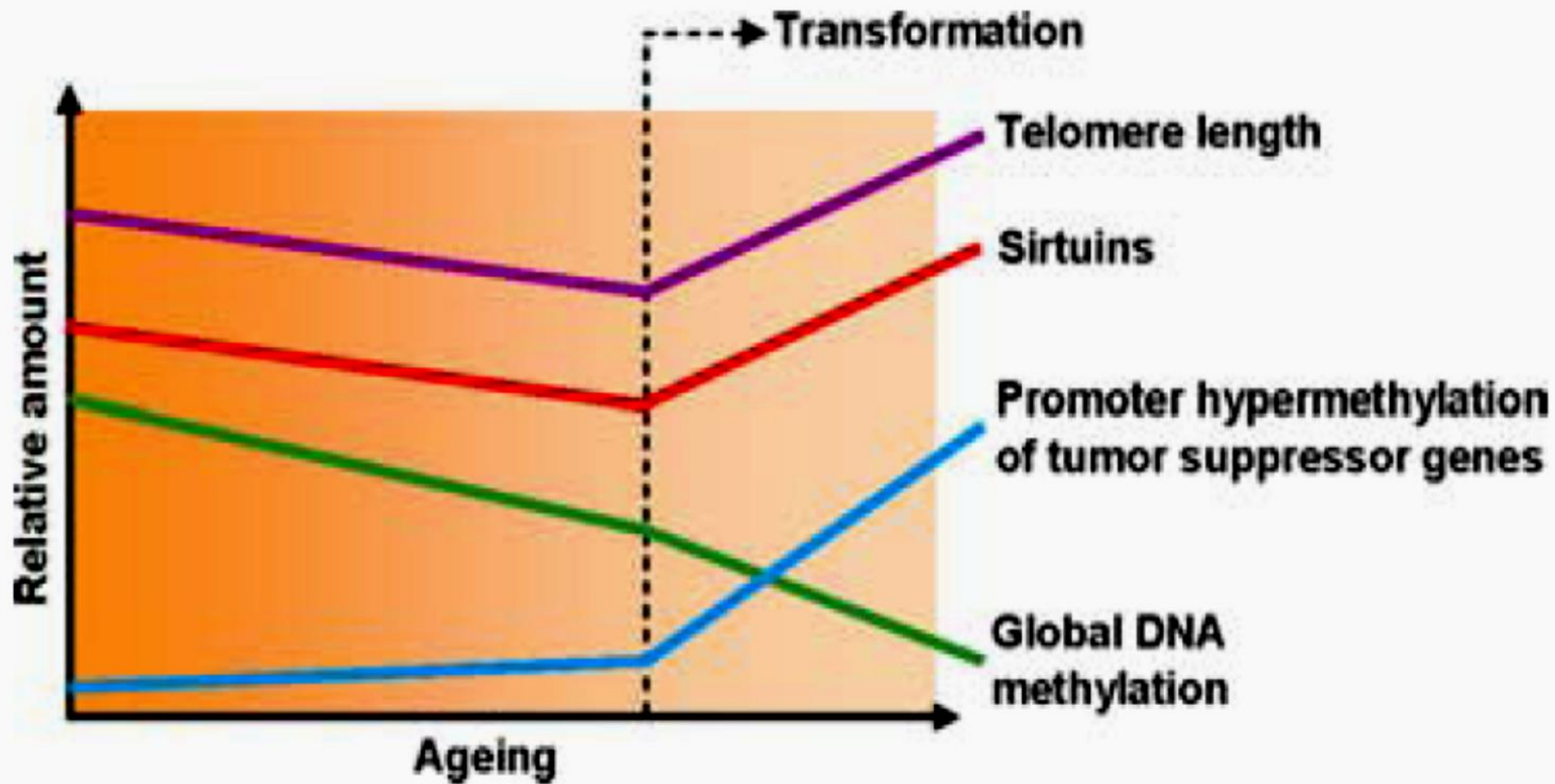


- A krónikus stressz fokozza a fertőzések és a tumorok gyakoriságát
 - közeli hozzátartozó elvesztése- gyászjelenség
 - Alzheimeres beteget ápolók
 - Beteg gyereket ápoló szülő

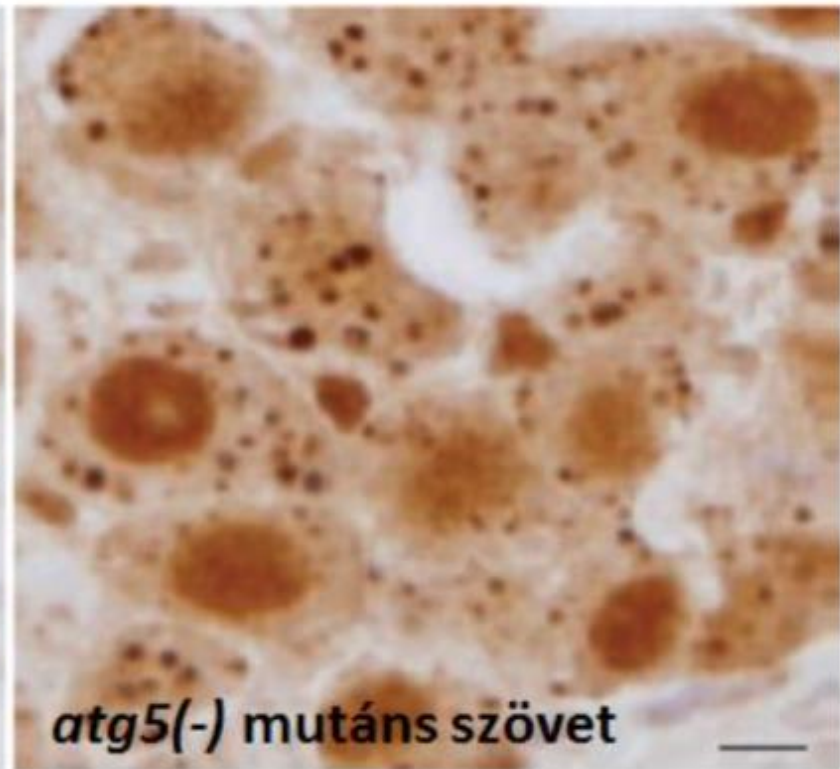
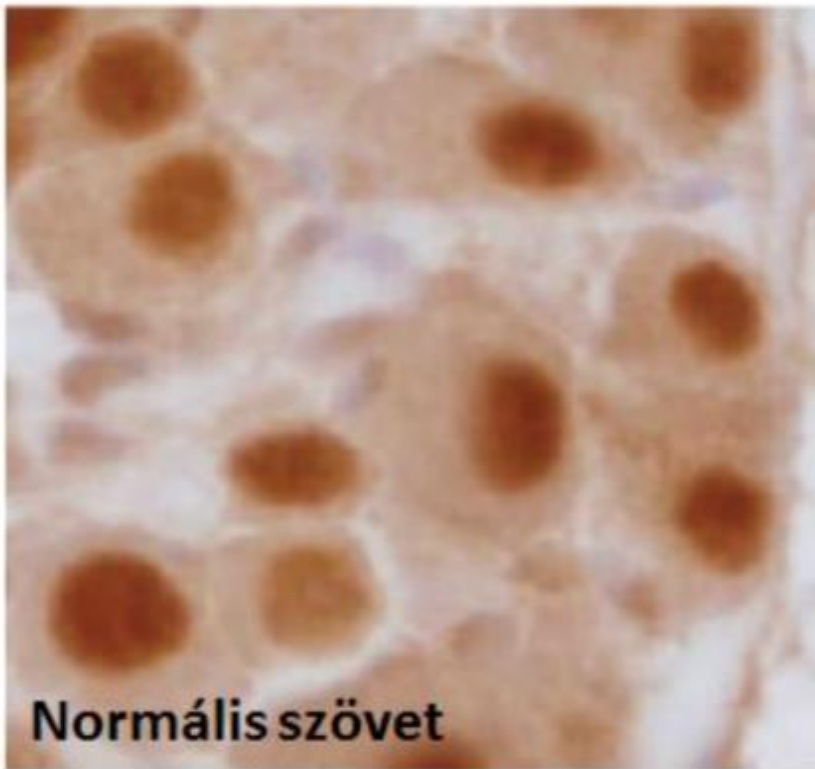
Magas arányban rövidült telomerek !!

**Fokozott infekció és tumor képződés-időskorban,
ez társul az immun-aging jelenséggel**

Az öregedés, a **rák és a telomérák** kapcsolata

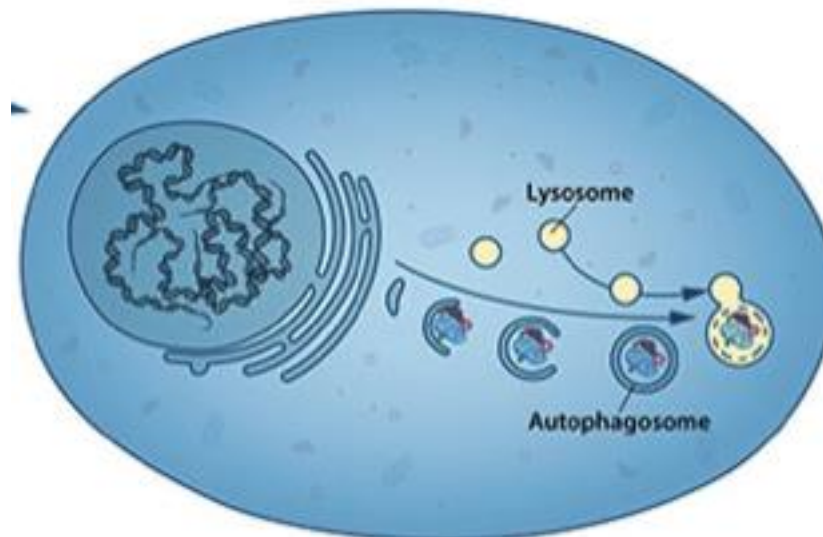


AUTOFÁGIA



Az **autofágia** definíciója

Az eukarióta sejtek saját anyagainak
lizoszomális lebontó és
újrahasznosító folyamata



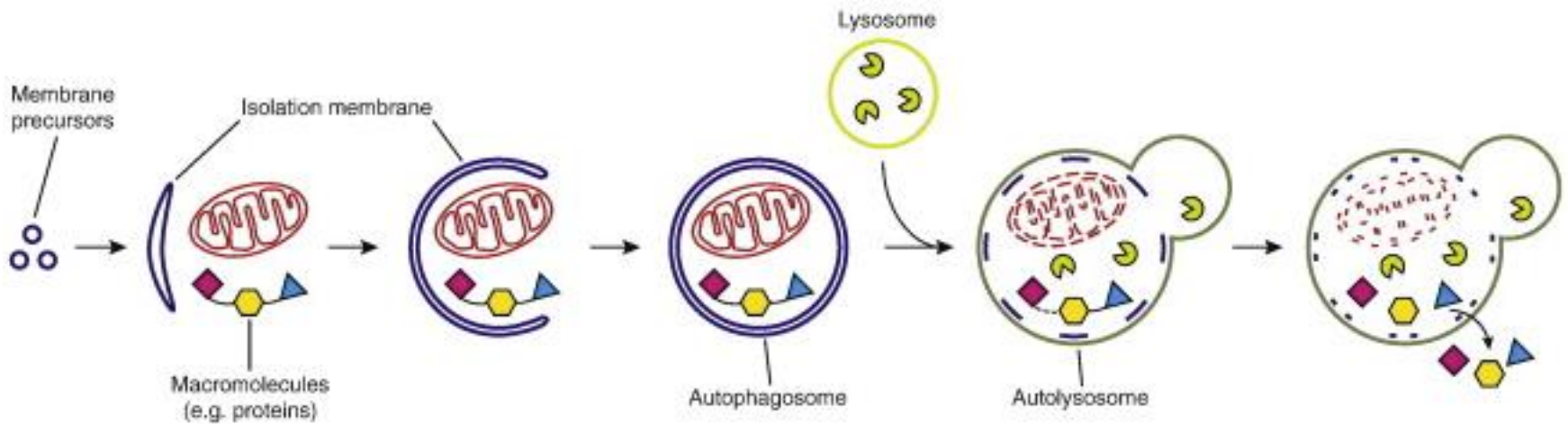
Yoshinori Ohsumi

- 1988-tól élesztőben azonosított 15 autofág gént (Atg), amelyek jórészt evolúciósan konzerváltak.
- Az **Atg gének és fehérjék** szerepük: éhezés és fertőzések elleni védekezésben.

Hibáik az **öregedés, rákos elváltozás** és idegsejt pusztulással járó betegségek során is jellemzőek.

Az autofágia kutatás **tumor-terápiás** és **öregedés-ellenes** lehetőségekkel kecsegtet.

„Sejtbiológiai újrahasznosítás”



Az autofágia szerepe Atg gének funkcionális vizsgálata alapján

