

1	Wprowadzenie	1
2	Genom nowotworu: mutacje a naprawa	26
3	Regulacja ekspresji genów	71
4	Onkogeny i przekazywanie sygnałów czynników wzrostu	99
5	Cykl komórkowy	134
6	Geny supresorowe nowotworów	157
7	Apoptoza	185
8	Nowotworowe komórki macierzyste oraz regulacja szlaków samoodnowy i różnicowania komórek (ze szczególnym uwzględnieniem raka jelita grubego i białaczek)	210
9	Przerzuty nowotworowe	240
10	Angiogeneza	269
11	Przeprogramowany metabolizm i dieta	288
12	Immunologia i immunoterapia nowotworów	323
13	Stan zapalny, infekcja i mikrobiom	354
14	Strategie i narzędzia badań i rozwoju klinicznego	382

DODATEK 1: REGULACJA CYKLU KOMÓRKOWEGO 413

SŁOWNIK 415

SKOROWIDZ 427

1	Wprowadzenie	1
1.1	Czym jest nowotwór?	2
1.2	Nowotwór zaczyna się jako choroba genomu na poziomie komórkowym	6
1.3	Czynniki sprzyjające kancerogenezie u ludzi	11
1.4	Czynniki wpływające na kancerogenezę	12
1.5	Zasady konwencjonalnych terapii przeciwnowotworowych	16
1.6	Badania kliniczne	18
1.7	Znaczenie celów molekularnych w terapiach przeciwnowotworowych	19
2	Genom nowotworu: mutacje a naprawa	26
2.1	Dwie części struktury genu: region regulatorowy i region kodujący	28
2.2	Mutacje	29
2.3	Środki kancerogenne	32
2.4	Naprawa DNA i predyspozycje do powstawania nowotworów	49
2.5	Terapie konwencjonalne: chemioterapia i radioterapia	56
2.6	Leki ukierunkowane na estrogen	61
2.7	Lekooporność i heterogeniczna wrażliwość komórek	63
2.8	Strategie ukierunkowane na szlaki naprawy DNA	65
3	Regulacja ekspresji genów	71
3.1	Czynniki transkrypcyjne w regulacji transkrypcji	72
3.2	Struktura chromatyny	78
3.3	Epigenetyczna regulacja transkrypcji	79
3.4	Dowód na rolę epigenetyki w kancerogenezie	82
3.5	Długie, niekodujące RNA	86
3.6	MikroRNA (miRNA) i regulacja ekspresji mRNA	87
3.7	Telomery i telomerazy	88
3.8	Leki epigenomowe i histonomowe	92
3.9	Zastosowanie niekodujących RNA w diagnostyce	94
3.10	Markery metylacji DNA w badaniu przesiewowym pod kątem raka jelita grubego	94
3.11	Inhibitory telomerazy	95
4	Onkogeny i przekazywanie sygnałów czynników wzrostu	99
4.1	Ważny paradygmat: przekazywanie sygnałów czynników wzrostu	100
4.2	Onkogeny	110
4.3	Kinazy jako cele terapeutyczne	121

5	Cykl komórkowy	134
5.1	Przegląd cyklu komórkowego	135
5.2	Koncepcje cyklu komórkowego	137
5.3	Mechanizmy regulacji kinaz zależnych od cyklin	141
5.4	Regulacja wejścia w cykl komórkowy	143
5.5	Punkt kontrolny G ₂	147
5.6	Punkt kontrolny mitozy (M)	148
5.7	Cykl komórkowy a nowotwór	150
5.8	Drobnocząsteczkowe inhibitory kinaz zależnych od cyklin	152
5.9	Inne kinazy cyklu komórkowego stanowiące cel strategii przeciwnowotworowych	153
5.10	Inhibitory wrzeciona mitotycznego	154
6	Geny supresorowe nowotworów	157
6.1	Definicje genów supresorowych nowotworów	158
6.2	Gen siatkówczaaka zarodkowego	162
6.3	Mutacje w szlaku RB a nowotwory złośliwe	164
6.4	Szlak p53	165
6.5	Mutacje w szlaku p53 a nowotwory złośliwe	174
6.6	Oddziaływanie produktów białkowych wirusów DNA z RB i p53	176
6.7	Strategie ukierunkowane na szlak p53	178
7	Apoptoza	185
7.1	Mechanizmy molekularne apoptozy	186
7.2	Apoptoza a nowotwór	197
7.3	Apoptoza i chemioterapia	201
7.4	Leki proapoptotyczne	203
8	Nowotworowe komórki macierzyste oraz regulacja szlaków samoodnowy i różnicowania komórek (ze szczególnym uwzględnieniem raka jelita grubego i białaczek)	210
8.1	Nowotworowe komórki macierzyste	212
8.2	Regulacja różnicowania przez ekspresję genów	226
8.3	Inhibitory szlaku WNT	232
8.4	Inhibitory szlaku HH	234
8.5	Inhibitory białek PcG	235
8.6	Białaczka i terapie polegające na różnicowaniu komórek	235
9	Przerzuty nowotworowe	240
9.1	Jak rozprzestrzeniają się nowotwory?	241
9.2	Proces tworzenia przerzutów nowotworowych	242
9.3	Inwazja i przejście nabłonkowo-mezenchymalne	243

9.4	Inwazja naczyń	250
9.5	Transport	251
9.6	Wynacznienie	252
9.7	Tworzenie ogniska przerzutu (kolonizacja przerzutu)	254
9.8	Inhibitory metaloproteinaz (MPI)	261
9.9	Strategie mające na celu przywracanie supresorów przerzutowania	262
9.10	Terapie zapobiegające tworzeniu przerzutów nowotworowych	264
10	Angiogeneza	269
10.1	Przełącznik angiogeny	270
10.2	Zachowanie komórek podczas procesu „kietkowania” angiogenego	276
10.3	Inne sposoby neowaskularyzacji nowotworowej	277
10.4	Terapia antyangiogenna	278
10.5	Destrukcja sieci naczyniowych z wykorzystaniem czynników uszkadzających naczynia	284
11	Przeprogramowany metabolizm i dieta	288
11.1	Przeprogramowanie metabolizmu energetycznego w komórkach nowotworowych	289
11.2	Metabolity pośredniczą w epigenetyce	298
11.3	Wprowadzenie do diety	300
11.4	Czynniki przyczynowe	302
11.5	Czynniki prewencyjne diety	307
11.6	Polimorfizm genetyczny a dieta	313
11.7	Witamina D: łącznik między składnikami odżywczymi, nowotworem a działaniem hormonów	314
11.8	Strategie lekowe ukierunkowane na szlaki metaboliczne	316
11.9	Żywność ulepszona i suplementy diety dla chemoprewencji	318
11.10	NRF2: cel zarówno dla profilaktyki, jak i leczenia	319
12	Immunologia i immunoterapia nowotworów	323
12.1	Limfocyty: komórki B i T	324
12.2	Rola układu immunologicznego w supresji nowotworów	326
12.3	Immunologiczne punkty kontrolne	329
12.4	Immunoedycja i promocja nowotworów	332
12.5	Mechanizmy unikania zniszczenia przez układ immunologiczny	334
12.6	Przeciwciała terapeutyczne	335
12.7	Szczepionki przeciwnowotworowe	336
12.8	Inhibitory punktów kontrolnych odporności	344
12.9	Adoptywny transfer limfocytów T, zmodyfikowane receptory limfocytów T i chimeryczne receptory antygenowe	347
12.10	Wirusy onkolityczne i wirusoterapia	349
12.11	Strategie wykorzystujące immunologiczną odpowiedź wrodzoną	350

13 Stan zapalny, infekcja i mikrobiom	354
13.1 Stan zapalny i nowotwór	355
13.2 Czynniki zakaźne jako czynniki rakotwórcze	364
13.3 Hamowanie stanu zapalnego	374
13.4 Szczepienia w zapobieganiu nowotworom	376
13.5 Eliminacja <i>H. pylori</i> i jej wpływ na zapobieganie rakowi żołądka	377

14 Strategie i narzędzia badań i rozwoju klinicznego	382
14.1 Wykorzystanie metody naukowej w drodze do zrozumienia pozachromosomalnego DNA	383
14.2 Mikromacierze i profilowanie ekspresji genów	385
14.3 Analiza biomarkerów w celach diagnostycznych i prognostycznych	389
14.4 Badanie funkcji genów za pomocą CRISPR-Cas9	391
14.5 Nanotechnologia nowotworowa	394
14.6 Obrazowanie	395
14.7 Strategie opracowywania nowych leków	397
14.8 Poprawa projektowania badań klinicznych	402
14.9 Precyzyjna i spersonalizowana medycyna	405
14.10 Czy dokonujemy postępu?	407

DODATEK 1: REGULACJA CYKLU KOMÓRKOWEGO	413
----------------------------------------	-----

SŁOWNIK	415
---------	-----

SKOROWIDZ	427
-----------	-----