



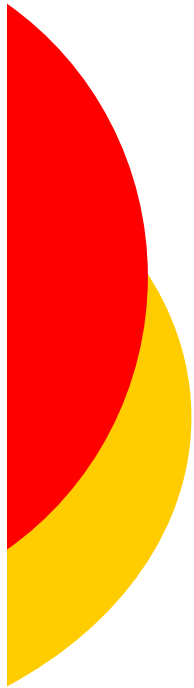
Καρκίνος

Δρ. Γκατζίδου Ελισάβετ
Μέλος Ε.ΔΙ.Π.
Εργαστήριο Βιολογίας
Τμήμα Ιατρικής ΔΠΘ



Φυσιολογικά Κύτταρα

- Το κύτταρο πρέπει να διαιρείται όταν χρειάζονται νέα κύτταρα αυτού του είδους και σταματά να διαιρείται όταν δεν χρειάζονται.
- Πρέπει να ζει όσο είναι απαραίτητο και να πεθαίνει όταν πρέπει.
- Πρέπει να διατηρεί τον κατάλληλα εξειδικευμένο χαρακτήρα του και να καταλαμβάνει τη σωστή θέση χωρίς να ξεστρατίζει σε νέες επικράτειες.



-
- **Όγκος (tumor):** ονομάζεται οποιαδήποτε μάζα κυττάρων σχηματίζεται από το μη φυσιολογικό κυτταρικό πολλαπλασιασμό.
 - 1. **Καλοήθης όγκος (benign tumor):** περιορίζεται στην αρχική θέση χωρίς να εισβάλλει στους γειτονικούς φυσιολογικούς ιστούς ή να εξαπλώνεται σε άλλες θέσεις του σώματος. Συνήθως μπορεί να αφαιρεθεί πλήρως με χειρουργική επέμβαση.
 - 2. **Κακοήθης όγκος (malignant tumor):** μπορεί να εισβάλλει στους γειτονικούς ιστούς και να εξαπλώνεται στο σώμα μέσω του κυκλοφορικού ή του λεμφικού συστήματος, φαινόμενο που ονομάζεται **μετάσταση**. Όσο περισσότερο έχει διασπαρεί ο καρκίνος τόσο δυσκολότερο είναι να αντιμετωπιστεί.



Ταξινόμηση όγκων

- Οι όγκοι ταξινομούνται σύμφωνα με τον τύπο κυττάρων από τα οποία προέρχονται:

- Καρκινώματα

90% των καρκίνων του ανθρώπου, κακοήθεις όγκοι επιθηλιακών κυττάρων

- Σαρκώματα

σπάνια στους ανθρώπους, συμπαγείς όγκοι συνδετικού ιστού των μυών, των οστών, χόνδρων και ινωδών ιστών

- Λευχαιμίες και λευκώματα

8% των κακοήθων όγκων προέρχονται από κύτταρα του αίματος και του ανοσοποιητικού συστήματος αντίστοιχα



Αιτίες

- Οι ουσίες που προκαλούν καρκίνο ονομάζονται **καρκινογόνα (carcinogens)**.
- Δρουν:
 - A. Προκαλώντας μεταλλάξεις και καταστρέφοντας το DNA
 - B. Ενεργοποιούν τον πολλαπλασιασμό των κυττάρων – επαγωγείς όγκου
- Η πιθανότητα ανάπτυξης του καρκίνου είναι δυνατόν να επηρεάζεται από πολλούς παράγοντες.



Αιτίες

A. Προκαλούν μεταλλάξεις

- Έκθεση σε υπεριώδη ακτινοβολία του ηλίου → Καρκίνος του δέρματος
- Χημικά καρκινογόνα:
 1. Καπνός του τσιγάρου → καρκίνος του πνεύμονα, της στοματικής κοιλότητας, του φάρυγγα, του λάρυγγα και του οισοφάγου.
βενζο(α)πυρένιο, διμεθυλονιτροζαμίνη, οι ενώσεις νικελίου
 2. Αφλατοξίνη → καρκίνος του ήπατος



Αιτίες

B. Επαγωγείς όγκων

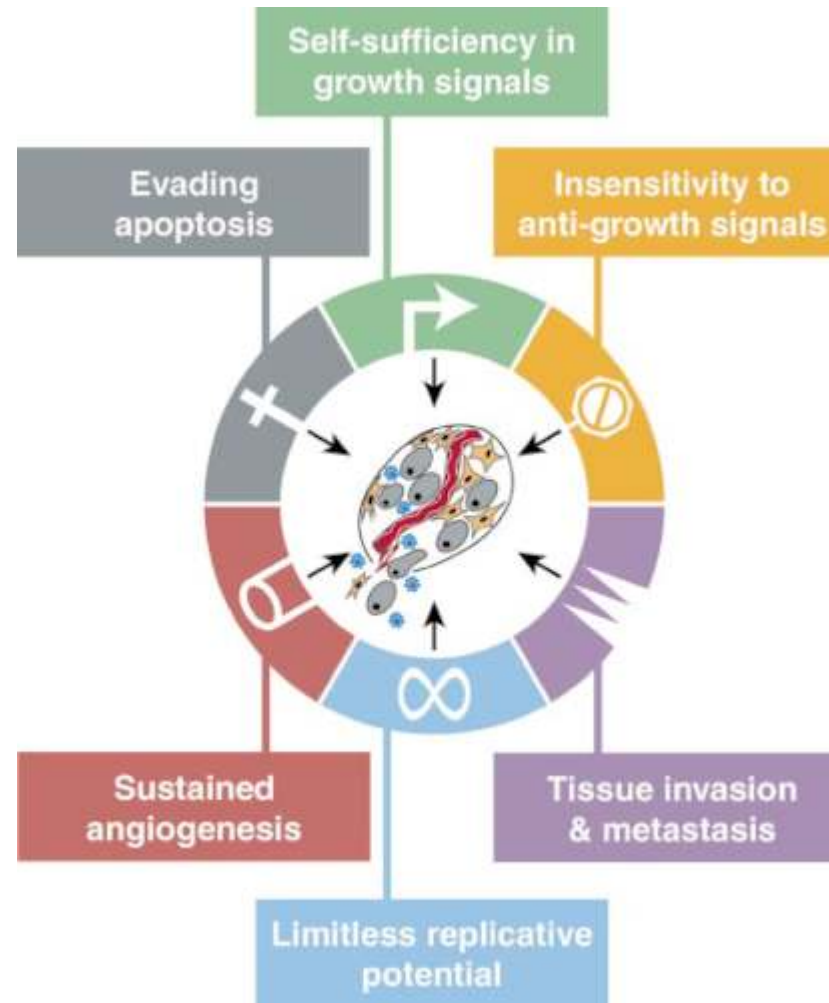
- Ορμόνες (π.χ. Οιστρογόνα) → καρκίνος του ενδομητρίου
- Ο πολλαπλασιασμός των κυττάρων του ενδομητρίου διεγείρεται από οιστρογόνα, γι' αυτό η έκθεση σε υψηλά επίπεδα οιστρογόνων αυξάνει σημαντικά την πιθανότητα καρκίνου του ενδομητρίου στις γυναίκες.

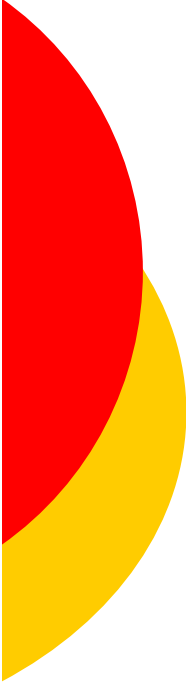


Αιτίες

- Ιοί
 1. Η μόλυνση από ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού (*Helicobacter pylori*) → καρκίνος του στομάχου
 2. Καρκίνος του ήπατος
 3. Καρκίνος του τραχήλου της μήτρας

Χαρακτηριστικά καρκινικών κυττάρων που τα διακρίνουν από τα φυσιολογικά





Χαρακτηριστικά καρκινικών κυττάρων που τα διακρίνουν από τα φυσιολογικά

- Τα καρκινικά κύτταρα:
 1. βασίζονται λιγότερο σε σήματα από άλλα κύτταρα για την αύξηση, την επιβίωση, και τη διαίρεσή τους.
 2. είναι λιγότερο ευπαθή από τα φυσιολογικά σε θάνατο με απόπτωση.
 3. συχνά πολλαπλασιάζονται απεριόριστα.
 4. είναι γενικώς ασταθή κι έχουν πολύ αυξημένη συχνότητα μεταλλάξεων.
 5. έχουν παθολογική διεισδυτικότητα.
 6. συχνά επιβιώνουν και πολλαπλασιάζονται σε ξένους ιστούς δημιουργώντας μεταστάσεις.

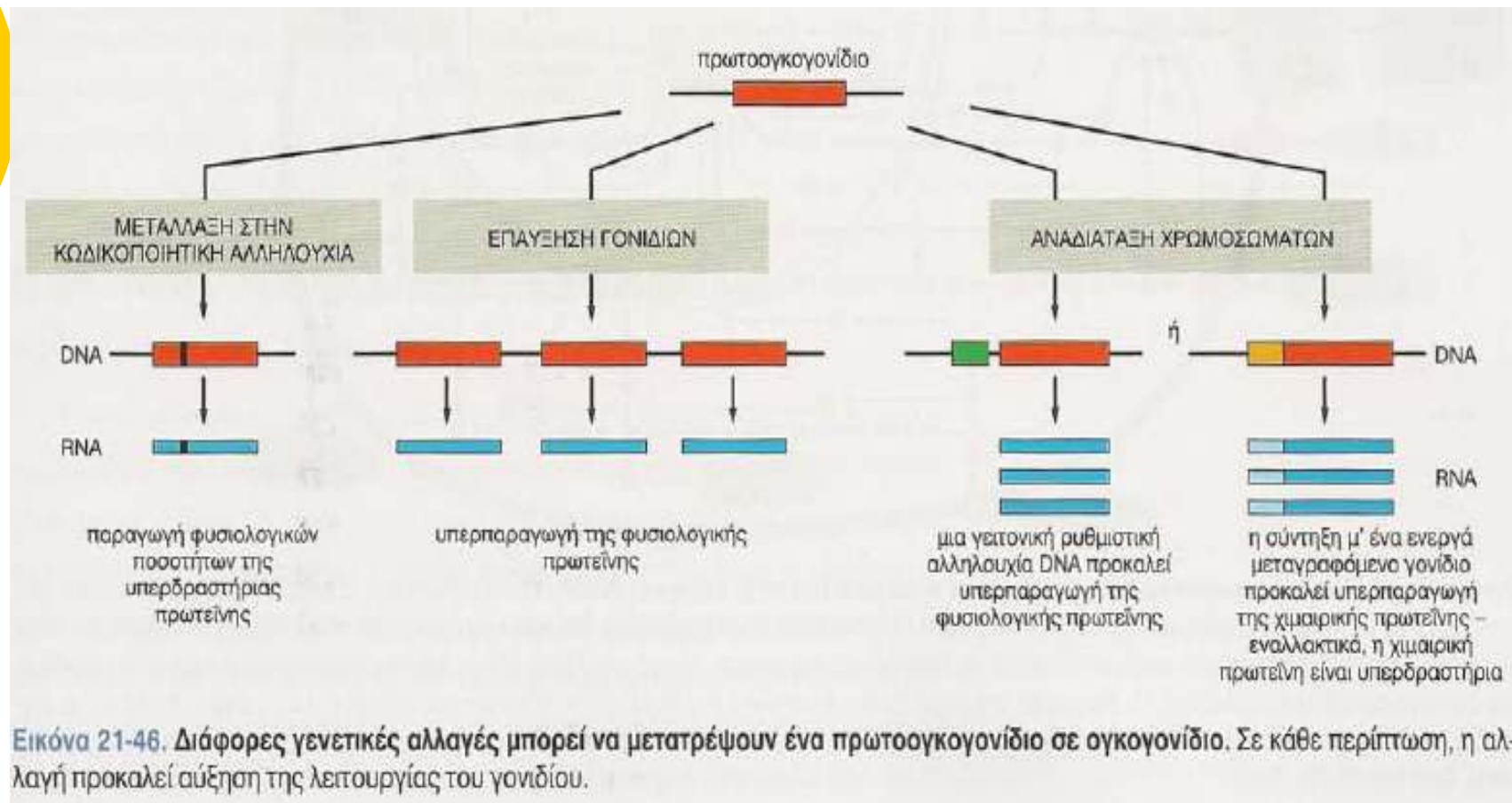


Ογκογονίδια

- Μερικές φορές επικίνδυνες είναι οι μεταλλάξεις που κάνουν το προϊόν του προσβεβλημένου γονιδίου υπερδραστήριο. Αυτές οι μεταλλάξεις έχουν επικρατή δράση.
- Δηλαδή για να προκληθούν προβλήματα αρκεί να μεταλλαχθεί μόνο το ένα αλληλόμορφο του γονιδίου.
- Το μεταλλαγμένο γονίδιο καλείται **ογκογονίδιο**, ενώ το αντίστοιχο φυσιολογικό **πρωτοογκογονίδιο**.
- Υπάρχουν διάφοροι τρόποι που ένα πρωτοογκογονίδιο μπορεί να μετατραπεί σε ογκογονίδιο.

Ras

Μετατροπή πρωτοογκογονιδίου σε ογκογονίδιο





Ογκοκατασταλτικά γονίδια

- Για άλλα γονίδια, ο κίνδυνος έγκειται σε μεταλλάξεις που καταστρέφουν τη λειτουργία των γονιδίων.
- Οι μεταλλάξεις αυτές είναι υπολειπόμενες δηλαδή προτού εκδηλωθεί κάποιο αποτέλεσμα πρέπει να χαθούν ή να αδρανοποιηθούν και τα δύο αλληλόμορφα του γονιδίου που καλείται **ογκοκατασταλτικό γονίδιο**.

P53, BRAC1, BRAC2, APC

Ογκογονίδια vs Ογκοκατασταλτικά γονίδια

(Α) ενεργοποιητική μετάλλαξη

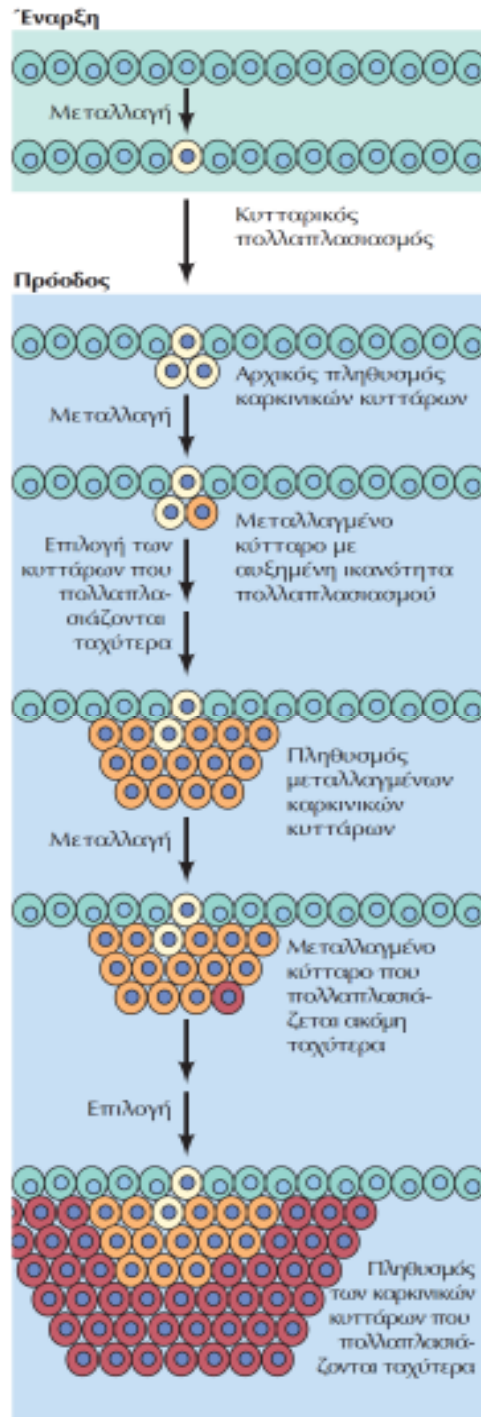


(Β) αδρανοποιητική μετάλλαξη



Εικόνα 21-45. Τα γονίδια που έχουν κρίσιμο ρόλο στην καρκινογένεση διακρίνονται σε πρωτοογκογονίδια και ογκοκατασταλτικά γονίδια. Κριτήριο της ταξινόμησης είναι το είδος των επιβλαβών μεταλλάξεων, δηλαδή αν είναι επικρατές ή υπολειπόμενες. Τα ογκογονίδια δρουν με επικρατή τρόπο: μια ενεργοποιητική μετάλλαξη σ' ένα αντίγραφο του πρωτοογκογονιδίου μπορεί να προωθήσει ένα κύτταρο προς τον καρκίνο. Από την άλλη πλευρά, οι μεταλλάξεις σε ογκοκατασταλτικά γονίδια γενικά δρουν με υπολειπόμενο τρόπο: για να προωθηθεί ένα κύτταρο προς τον καρκίνο πρέπει να χαθεί η λειτουργία και των δύο αλληλομόρφων του γονιδίου.

Στάδια ανάπτυξης ενός όγκου



ΕΙΚΟΝΑ 18.4 Στάδια ανάπτυξης ενός όγκου.

Η ογκογένεση ξεκινάει όταν ένα μεταλλαγμένο κύτταρο αρχίζει να πολλαπλασιάζεται μη φυσιολογικά. Στη συνέχεια, συμβαίνουν επιπρόσθετες μεταλλάξεις, οι οποίες ακολουθούνται από την επιλογή των κυττάρων που πολλαπλασιάζονται με τον πιο γρήγορο ρυθμό. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα την ανάπτυξη του όγκου με ολοένα αυξανόμενο ρυθμό και την όξυνση της κακοήθειας.



Στάδια καρκίνου του παχέος εντέρου

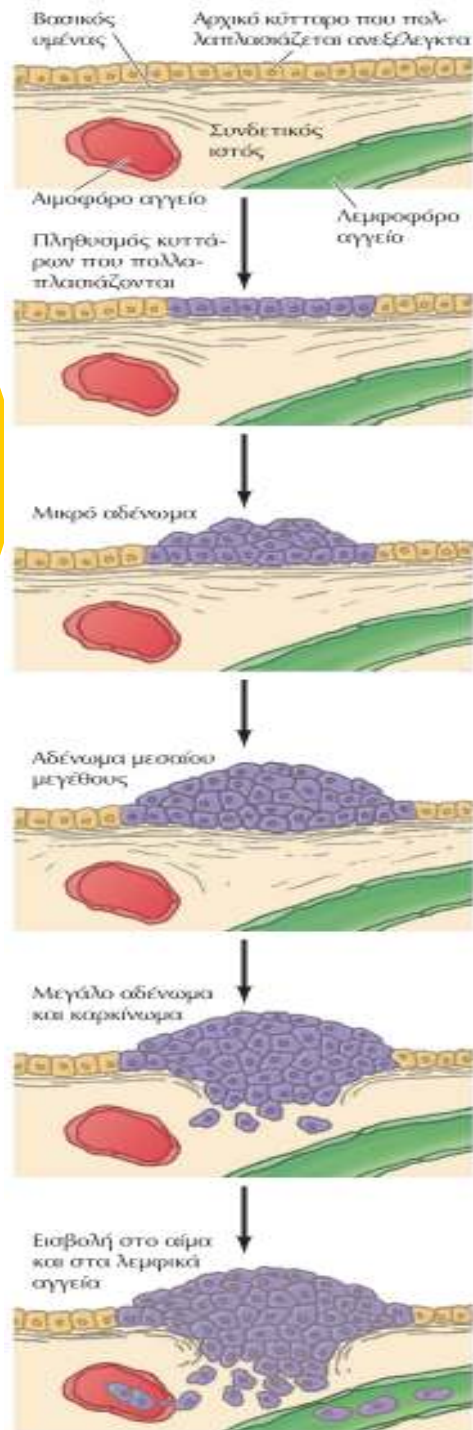
1. Αρχικά αυξάνεται ο ρυθμός πολλαπλασιασμού των επιθηλιακών κυττάρων του παχέος εντέρου.
2. Ένα από τα κύτταρα του κλώνου αναπτύσσει ένα μικρό καλοήθες νεόπλασμα, δηλαδή ένα **αδένωμα (adenoma)** ή **πολύποδα (polyp)**.
3. Οι επόμενοι κύκλοι επιλογής κλώνου οδηγούν στην ανάπτυξη **αδενώματος**, το οποίο αυξάνεται σε μέγεθος και ενισχύεται η δυνατότητα πολλαπλασιασμού των κυττάρων του.



Στάδια καρκίνου του παχέος εντέρου

4. **Καλοήθες αδένωμα → Κακοήθες καρκίνωμα:** το οποίο εκδηλώνεται από την εισβολή των κυττάρων του όγκου, μέσω του βασικού υμένα, στον υποκείμενο συνδετικό ιστό.
5. Τα καρκινικά κύτταρα συνεχίζουν να πολλαπλασιάζονται και να εξαπλώνονται στο συνδετικό ιστό των τοιχωμάτων του παχέος εντέρου.
6. Τα καρκινικά κύτταρα διαπερνούν το τοίχωμα του παχέος εντέρου και προσβάλλουν και άλλα όργανα της κοιλίας. Επιπρόσθετα, εισέρχονται στο αίμα και στα λεμφικά αγγεία, με αποτέλεσμα να δημιουργήσουν μεταστάσεις σε όλο το σώμα.

Στάδια καρκίνου του παχέος εντέρου



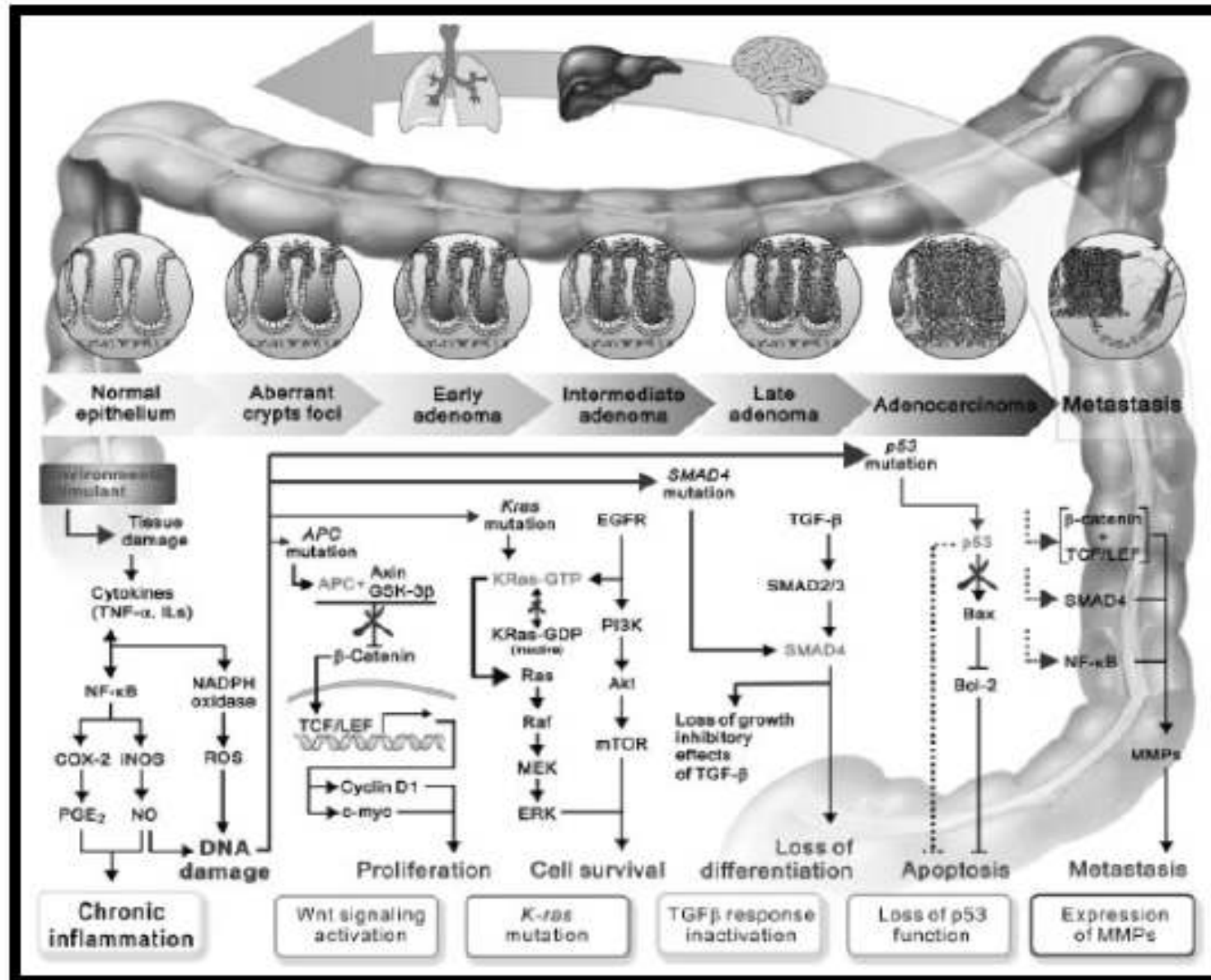
ΕΙΚΟΝΑ 18.5 Ανάπτυξη καρκινώματος του παχέος εντέρου.

Ένα εξαλλαγμένο κύτταρο ξεκινά να πολλαπλασιάζεται και δημιουργεί έναν πληθυσμό κυττάρων. Από τον πληθυσμό αυτό σχηματίζεται αρχικά ένα καλόηθες αδένωμα με αυξανόμενο μέγεθος, από το οποίο στη συνέχεια προκύπτει το κακόηθες καρκίνωμα. Τα καρκινικά κύτταρα εισβάλλουν στον υποκείμενο συνδετικό ιστό και διαπερνούν τα αιμοφόρα και τα λεμφοφόρα αγγεία, με αποτέλεσμα να εξαπλώνονται σε ολόκληρο το σώμα.

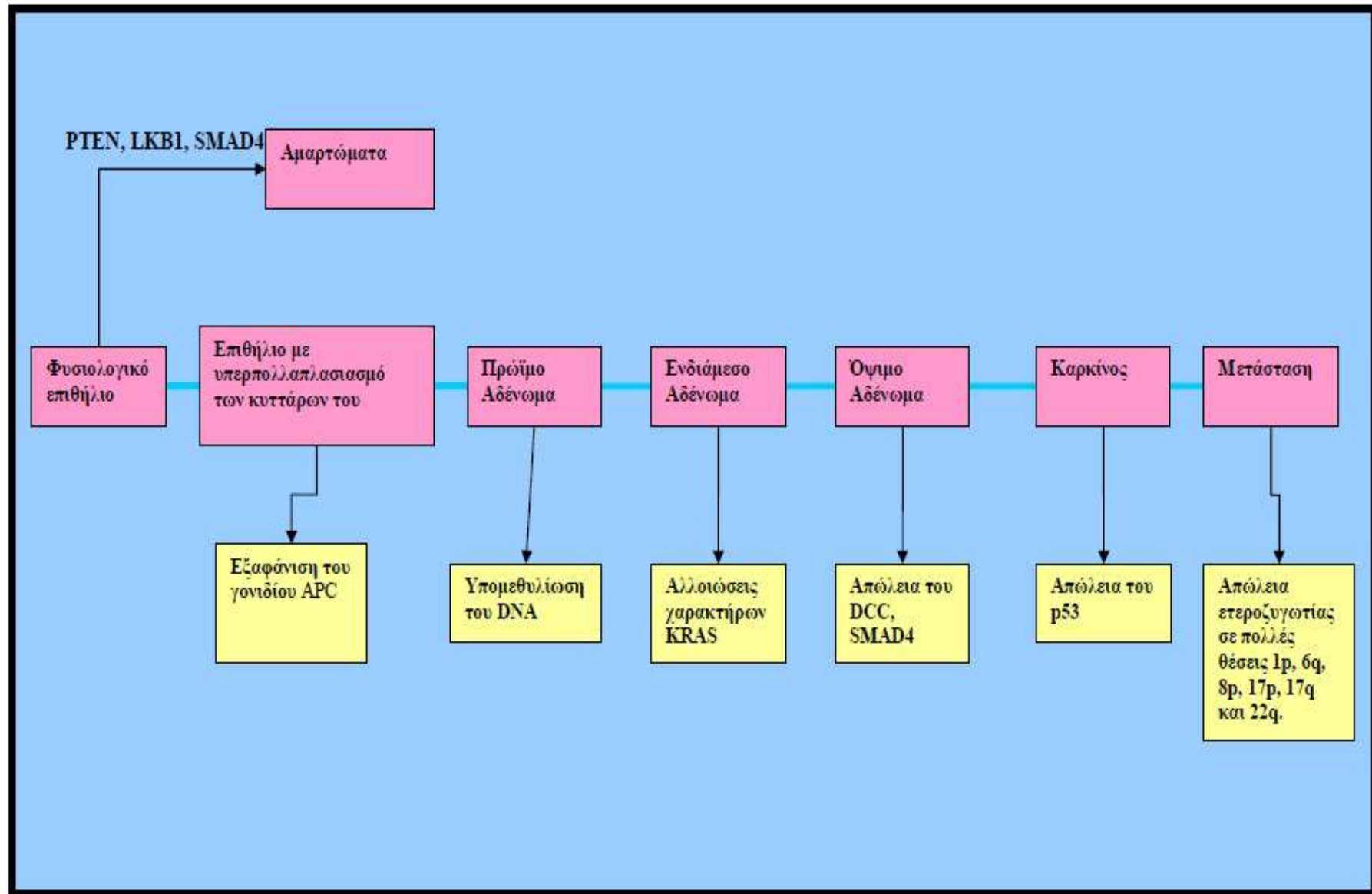
Στάδια καρκίνου του παχέος εντέρου



Εικόνα 21-49. Ένας πολύποδας στο βλεννογόνο του εντέρου που προκλήθηκε από απώλεια του γονιδίου APC μπορεί να εξελιχθεί σε καρκίνο με συσσώρευση επιπρόσθετων μεταλλάξεων. (Α) Μια ακολουθία μεταλλάξεων που θεωρείται ότι είναι υπεύθυνη για πολλές περιπτώσεις καρκίνου του παχέος εντέρου. Η ακολουθία των συμβάντων που εικονίζεται εδώ συνήθως διαρκεί 10-20 χρόνια ή και περισσότερο. Οι περισσότερες περιπτώσεις καρκίνου του παχέος εντέρου θεωρείται ότι αρχίζουν με απώλεια του ογκοκατασταλτικού γονιδίου APC. Ωστόσο, η ακολουθία των επιπρόσθετων μεταλλάξεων δεν είναι σταθερή: πράγματι, πολλοί πολύποδες ποτέ δεν εξελίσσονται σε καρκίνο.



Pan MH, Lai CS, Wu JC, Ho CT. (2011) Molecular mechanisms for chemoprevention of colorectal cancer by natural dietary compounds. *Mol Nutr Food Res* 55: 32-45



Macdonald F, Ford CHJ, Casson AG. (2004) Chapter 7: Colorectal Cancer in Molecular Biology of Cancer. (2nd Edition) pp 111-122 Garland Science / BIOS Scientific Publishers



Βιβλιογραφία

- Alberts et.al. 2015. **Βασικές Αρχές Κυτταρικής Βιολογίας**. Κεφάλαιο 20: Κυτταρικές Κοινότητες: Ιστοί, Αρχέγονα Κύτταρα και Καρκίνος (3^η Έκδοση). Εκδόσεις Π.Χ. Πασχαλίδης
- Cooper GM και Hausman RE. 2011. **Το κύτταρο: Μία Μοριακή Προσέγγιση**. Κεφάλαιο 18: Καρκίνος. Ακαδημαϊκές Εκδόσεις Ι.Μπάσδρα και ΣΙΑ Ο.Ε.