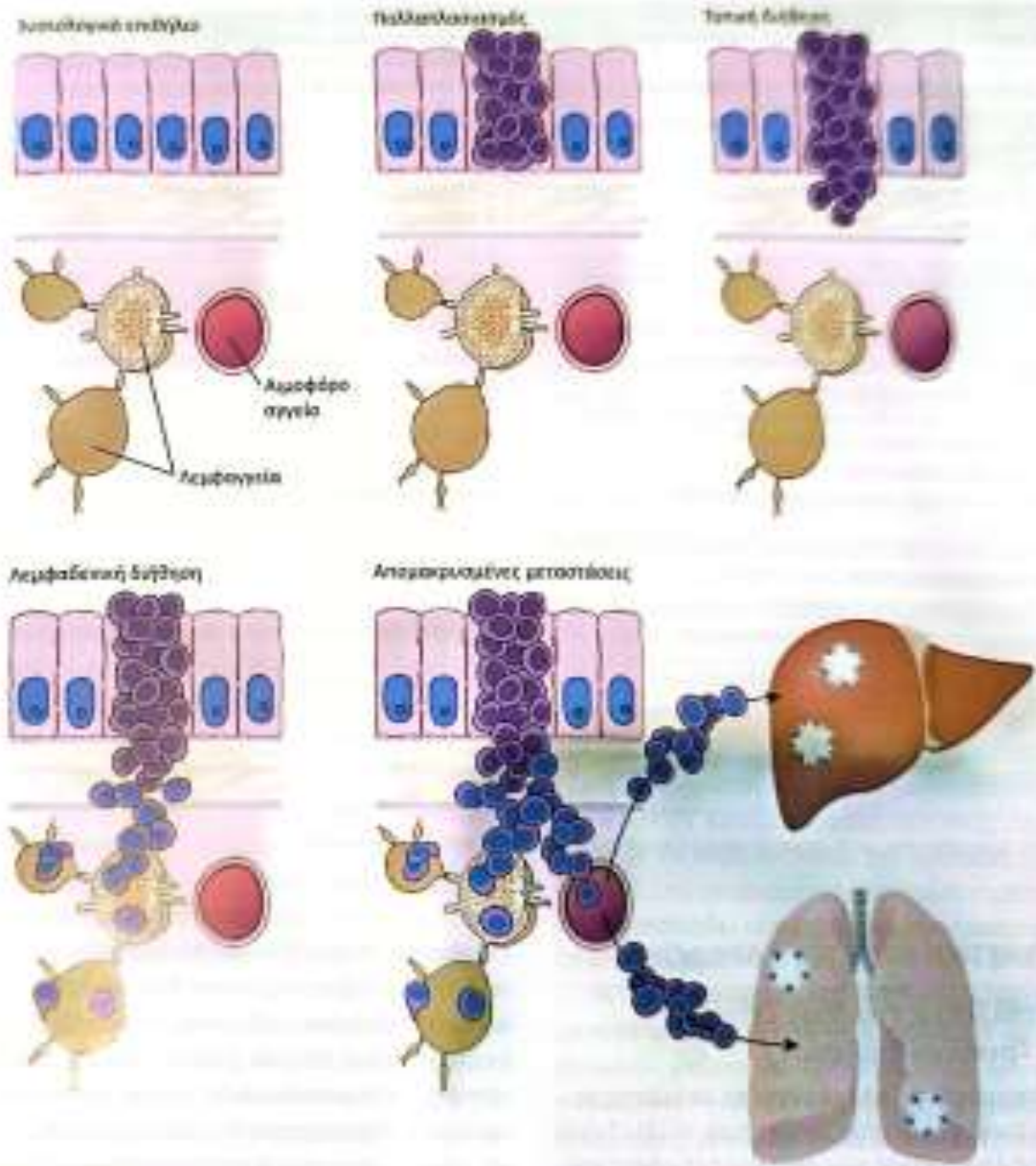


Δρ. Γκατζίδου Ελισάβετ
Μέλος Ε.ΔΙ.Π.
Εργαστήριο Βιολογίας
Τμήμα Ιατρικής
Σχολή Επιστημών Υγείας Δ.Π.Θ.

ΓΕΝΕΤΙΚΗ ΤΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ

Γενετική του Καρκίνου

Ο καρκίνος είναι γενετικό νόσημα που προκαλείται από συσσώρευση γενετικών μεταλλάξεων στην αλληλουχία του DNA στα κύτταρα



ΕΙΣΗΓΗΣΗ 11 | Γενικό σχήμα για την ανάπτυξη καρκινώματος σε επιθηλιακό ιστό, όπως στο επιθήλιο του παχύος εντέρου. Το σχήμα απεικονίζει την εξέλιξη από το φυσιολογικό επιθήλιο στον τοπικό παλλειλοπλασσιασμό, τη διάχυση διαμέσου του υποεπιθηλιακού συνδετικού ιστού (lamina propria), την εξήλιξη στους τοπικούς λεμφαδένους και τον τελικό σχηματισμό απομακρυσμένων μεταστάσεων στο ήπαρ και τον πνεύμονα.

Τύποι Καρκίνου

| Τύπος καρκίνου | Τι σημαίνει | Χαρακτηριστικά |
|---------------------|--|---|
| Σποραδικός | Εμφανίζεται τυχαία, χωρίς οικογενειακό ιστορικό | <ul style="list-style-type: none">• Αποτελεί τη μεγαλύτερη πλειονότητα των περιστατικών• Προκαλείται από μεταλλάξεις που συμβαίνουν κατά τη διάρκεια της ζωής• Δεν μεταβιβάζεται στους απογόνους. |
| Οικογενής | Παρατηρείται συχνότερα σε μία οικογένεια, αλλά χωρίς αποδεδειγμένη κληρονομική μετάλλαξη | <ul style="list-style-type: none">• Μπορεί να οφείλεται σε κοινό περιβάλλον ή συνήθειες• Ίσως υπάρχει γενετική προδιάθεση αλλά όχι συγκεκριμένο κληρονομούμενο γονίδιο• Ο κίνδυνος είναι αυξημένος αλλά όχι τόσο όσο στον κληρονομικό |
| Κληρονομικός | Προκαλείται από μεταλλάξεις σε συγκεκριμένα γονίδια που κληρονομούνται | <ul style="list-style-type: none">• Μεταβιβάζεται από γονέα σε παιδί• Συνδέεται με γνωστά γονίδια (π.χ. BRAC1/2)• Εμφανίζεται σε μικρότερες ηλικίες και συχνά σε πολλαπλά μέλη της οικογένειας |

Κατηγορίες γενετικών παραλλαγών

- ◎ Γαμετικές – Κληρονομικές (Germline)
- ◎ Σωματικές – Επίκτητες (Somatic / Acquired)

ΣΩΜΑΤΙΚΕΣ vs ΚΛΗΡΟΝΟΜΙΚΕΣ ΜΕΤΑΛΛΑΞΕΙΣ

ΣΩΜΑΤΙΚΕΣ ΜΕΤΑΛΛΑΞΕΙΣ

- Εμφανίζονται κατά τη διάρκεια της ζωής
- Δεν κληρονομούνται
- Σε σωματικά κύτταρα
- Περιβαλλοντικοί παράγοντες
- Καρκίνος από το κάπνισμα

ΣΩΜΑΤΙΚΗ ΜΕΤΑΛΛΑΞΗ



Μεταλλάξεις
σε σωματικά
κύτταρα

ΚΛΗΡΟΝΟΜΙΚΗ ΜΕΤΑΔΟΣΗ:

 **Χ ΟΧΙ**

Δεν μεταδίδεται
στους απογόνους

 **ΝΑΙ**

Μεταβιβάζεται
από γονέα σε παιδί

ΚΛΗΡΟΝΟΜΙΚΕΣ ΜΕΤΑΛΛΑΞΕΙΣ

- Υπάρχουν από τη γέννηση
- Κληρονομούνται από τους γονείς
- Σε όλα τα κύτταρα του σώματος
- Αυξάνουν τον κίνδυνο ασθενειών
- BRCA1, σύνδρομο Lynch κ.ά.

ΚΛΗΡΟΝΟΜΙΚΗ ΜΕΤΑΛΛΑΞΗ



Από τη γέννηση
σε όλα τα κύτταρα

Πώς φθάνουμε στην απώλεια ελέγχου:

- Ουγκογονίδια
- Ουγκοκατασταλτικά γονίδια
- Λάθη που συσσωρεύονται και δεν επιδιορθώνονται



Ογκογονίδια – «Γκάζι»

- ⚙️ **Ρόλος:** Προώθηση κυτταρικής ανάπτυξης
- ⚠️ **Στον καρκίνο:** Ενεργοποιούνται μόνιμα → υπερβολική διαίρεση
- ✅ **Παραδείγματα:** KRAS, EGFR, MYC



Ογκοκατασταλτικά γονίδια – «Φρένο»

- 🛡️ **Ρόλος:** Αναστολή ανεξέλεγκτης ανάπτυξης
- ⚠️ **Στον καρκίνο:** Απενεργοποιούνται → απώλεια ελέγχου
- ✅ **Παραδείγματα:** TP53, RB1, APC



Γονίδια επιδιόρθωσης DNA – «Επισκευή»

- 🕒 **Ρόλος:** Διόρθωση βλαβών και μεταλλάξεων
- ⚠️ **Στον καρκίνο:** Απώλεια λειτουργίας → γενετική αστάθεια
- ✅ **Παραδείγματα:** BRCA1/2, MLH1, MSH2



ΓΚΑΖΙ ΠΑΤΗΜΕΝΟ



ΦΡΕΝΟ ΧΑΛΑΣΜΕΝΟ



ΕΠΙΣΚΕΥΗ ΣΤΑΜΑΤΗΜΕΝΗ



**ΑΝΕΞΕΛΕΓΚΤΗ
ΚΥΤΤΑΡΙΚΗ ΑΝΑΠΤΥΞΗ**

🔗 Πώς οδηγούν στην καρκινογένεση



Το «γκάζι» μένει πατημένο

+



Το «φρένο» χαλάει

+



Η «επισκευή» σταματά να λειτουργεί

➔ **Αποτέλεσμα: ανεξέλεγκτη κυτταρική ανάπτυξη (καρκίνος)**

Είδη παραλλαγών

- ⦿ Αντικατάσταση νουκλεοτιδίου
Substitutions / point mutation
- ⦿ Μικρές ενθέσεις / απαλοιφές
Insertions / deletions
- ⦿ Μεγάλες αναδιατάξεις / Μετατοπίσεις
Rearrangements / fusions
- ⦿ Επιγενετικές αλλαγές
- ⦿ Παραλλαγές Αριθμού αντιγράφων
Copy number variations - CNVs

ΓΕΝΕΤΙΚΕΣ ΠΑΡΑΛΛΑΓΕΣ ΣΤΟΝ ΚΑΡΚΙΝΟ



Αντικατάσταση νουκλεοτιδίου

- **TP53** (missense μεταλλάξεις, DNA-binding domain)
- **KRAS** (G12D, G12V): καρκίνος παχέος εντέρου, παγκρέατος, πνεύμονα
- **BRAF** (V600E): μελάνωμα, καρκίνος θυρεοειδούς



Μικρές ενθέσεις / διαγραφές

- **EGFR** διαγραφές εξονίου **19**: Μη μικροκυτταρικός καρκίνος πνεύμονα (NSCLC)
- **BRCA1 / BRCA2** frameshift μεταλλάξεις: καρκίνος μαστού / ωοθηκών
- **NPM1** insertion: οξεία μυελογενής λευχαιμία (AML)



Μεγάλες αναδιατάξεις / μετατοπίσεις

- **BCR-ABL fusion**: χρόνια μυελογενής λευχαιμία (CML)
- **EML4-ALK fusion**: μη μικροκυτταρικός καρκίνος πνεύμονα
- **MYC** μετατόπιση (t(8,14): λέμφωμα Burkitt)



Επιγενετικές τροποποιήσεις

- **MGMT** μεθυλίωση προαγωγέα: γλοιοβλάστωμα
- **MLH1** μεθυλίωση προαγωγέα: καρκίνος παχέος εντέρου (MSI-high)



Παραλλαγές αριθμού αντιγράφων

- Copy Number Variations (CNVs)

- **HER2 (ERBB2) ενίσχυση**: καρκίνος μαστού, στομάχου
- **MYC ενίσχυση**: πνεύμονα, μαστού κ.ά.
- **CDKN2A** διαγραφή: μελάνωμα, παγκρεατικός καρκίνος

Είδη παραλλαγών - Αντικατάσταση ενός νουκλεοτιδίου – Δεν αλλάζει το αμινοξύ

Δεν αλλάζει το αμινοξύ

- **Point mutation:** μετάλλαξη που οδηγεί σε αντικατάσταση ενός ζεύγους βάσεων.
- **Silent mutation:** μεταλλάξεις που δεν τροποποιούν το φαινότυπο επειδή δεν τροποποιούν τη δραστηριότητα του προϊόντος του γονιδίου.
- **Synonymous mutation:** περιγράφει μία μονονουκλεοτιδική παραλλαγή που δεν μεταβάλλει την προκύπτουσα αμινοξική αλληλουχία του κωδικοποιημένου πεπτιδίου

Είδη παραλλαγών – Αντικατάσταση ενός νουκλεοτιδίου –

Αλλάζει το αμινοξύ

- **Missense mutation** (Παρανοηματική ή δισυνθετική μετάλλαξη): αλλάζει το κωδικόνιο του αμινοξέος σ' ένα κωδικόνιο διαφορετικού αμινοξέος.

Εισαγωγή πρώιμου κωδικονίου τερματισμού

- **Nonsense mutation** (Μη νοηματική ή ανερμηνεύσιμη μετάλλαξη): πρόκειται για αντικατάσταση μιας βάσης του DNA που δημιουργεί κωδικόνιο τερματισμού.

Είδη παραλλαγών – Μικρές Ενθέσεις / Απαλοιφές

Αφορά ενθέσεις / διαγραφές λίγων βάσεων

- ⦿ **Frameshift mutation:** Έλλειμα ή ένθεση τμήματος DNA που δεν αποτελεί ακέραιο πολλαπλάσιο τριών ζευγών βάσεων, με αποτέλεσμα να μεταβάλλεται το πλαίσιο ανάγνωσης του γονιδίου καθοδικά της αλλαγής.
- ⦿ **Inframe mutation:** μία γενετική αλλαγή όπου προστίθενται ή αφαιρούνται 3 ή πολλαπλάσια των 3 νουκλεοτιδίων στο DNA. Αυτό σημαίνει ότι πλαίσιο ανάγνωσης του γονιδίου δεν αλλάζει.

Γονίδια οδηγού

Driver Genes

- ⦿ Γονίδιο που έχει διαπιστωθεί κατ' επανάληψη ότι φέρει σε σωματικά κύτταρα μεταλλάξεις σε πολυάριθμα δείγματα του ιστού ή ακόμη και διαφορετικών τύπων καρκίνου, τόσο συχνά που να μην μπορεί να θεωρηθεί προϊόν τυχαίων γεγονότων.
- ⦿ Τα τροποποιημένα αυτά γονίδια εκτιμάται ότι εμπλέκονται στην ανάπτυξη ή την εξέλιξη του καρκίνου.
- ⦿ Οι ογκογόνες μεταλλάξεις αυτών των γονιδίων ονομάζονται μεταλλάξεις οδηγού.

ΠΙΝΑΚΑΣ 16.1 Τύποι Γονιδίων-Οδηγών που Μεταλλάσσονται στον Καρκίνο

| | |
|---|---|
| <p>Γονίδια με Ειδικές Επιδράσεις στον Κυτταρικό Πολλαπλασιασμό ή την Απόπτωση</p> | <p>Γονίδια με Καθολικές Επιδράσεις στην Ακεραιότητα του Γονιδιώματος και του DNA ή στη Γονιδιακή Έκφραση</p> |
| <p>Ρύθμιση του κυτταρικού κύκλου</p> | <p>Ακεραιότητα του γονιδιώματος</p> <ul style="list-style-type: none"> • Διαχωρισμός χρωμοσωμάτων • Γονιδιωματική και γονιδιακή Μετάλλαξη • DNA repair • Σταθερότητα των τελομερών |
| <p>Πρωτεΐνες των σημείων ελέγχου του κυτταρικού κύκλου</p> | <p>Γονιδιακή έκφραση: ανώμαλοι μεταβολίτες που επηρεάζουν τη δραστηριότητα πολλαπλών γονιδίων/γονιδιακών προϊόντων</p> |
| <p>Σηματοδότηση κυτταρικού πολλαπλασιασμού</p> <ul style="list-style-type: none"> • Μεταγραφικοί παράγοντες • Υποδοχείς με δράση κινάσης τυροσίνης και μεμβρανο-σύνδετες κινάσες τυροσίνης • Αυξητικοί παράγοντες • Ενδοκυτταρικές κινάσες σερίνης-θρεονίνης • Κινάσες PI3 • Πρωτεΐνες G και συζευγμένοι με πρωτεΐνες G υποδοχείς • Σηματοδότηση mTOR • Σηματοδότηση wnt/β-κατενίνη | <p>Γονιδιακή έκφραση: επιγενετικές τροποποιήσεις του DNA/χρωματίνης</p> <ul style="list-style-type: none"> • Μεθυλίωση και υδροξυμεθυλίωση του DNA • Μεθυλίωση, απομεθυλίωση και ακετυλίωση των ιστονών της χρωματίνης • Αναδιαμόρφωση των νουκλεοσωμάτων • Προσβασιμότητα και συμπύκνωση της χρωματίνης (σύμπλοκα SWI/SNF) |
| <p>Διαφοροποίηση και επιβίωση γενεαλογιών</p> <ul style="list-style-type: none"> • Μεταγραφικοί παράγοντες που προστατεύουν συγκεκριμένες κυτταρικές σειρές • Γονίδια που εμπλέκονται στην έξοδο από τον κυτταρικό κύκλο στη φάση G₂ | <p>Γονιδιακή έκφραση: μετα-μεταγραφικές τροποποιήσεις</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ανώμαλη συρραφή του mRNA • MicroRNA που επηρεάζουν τη σταθερότητα και τη μετάφραση του mRNA |
| <p>Απόπτωση</p> | <p>Γονιδιακή έκφραση: σταθερότητα/ανακύκλωση των πρωτεϊνών</p> |

mRNA, Αγγελιοφόρο RNA, mTOR, στόχος της ραπαμυκίνης στα θηλαστικά, PI3, 3-φωσφατιδυλοϊνισιτάλη.

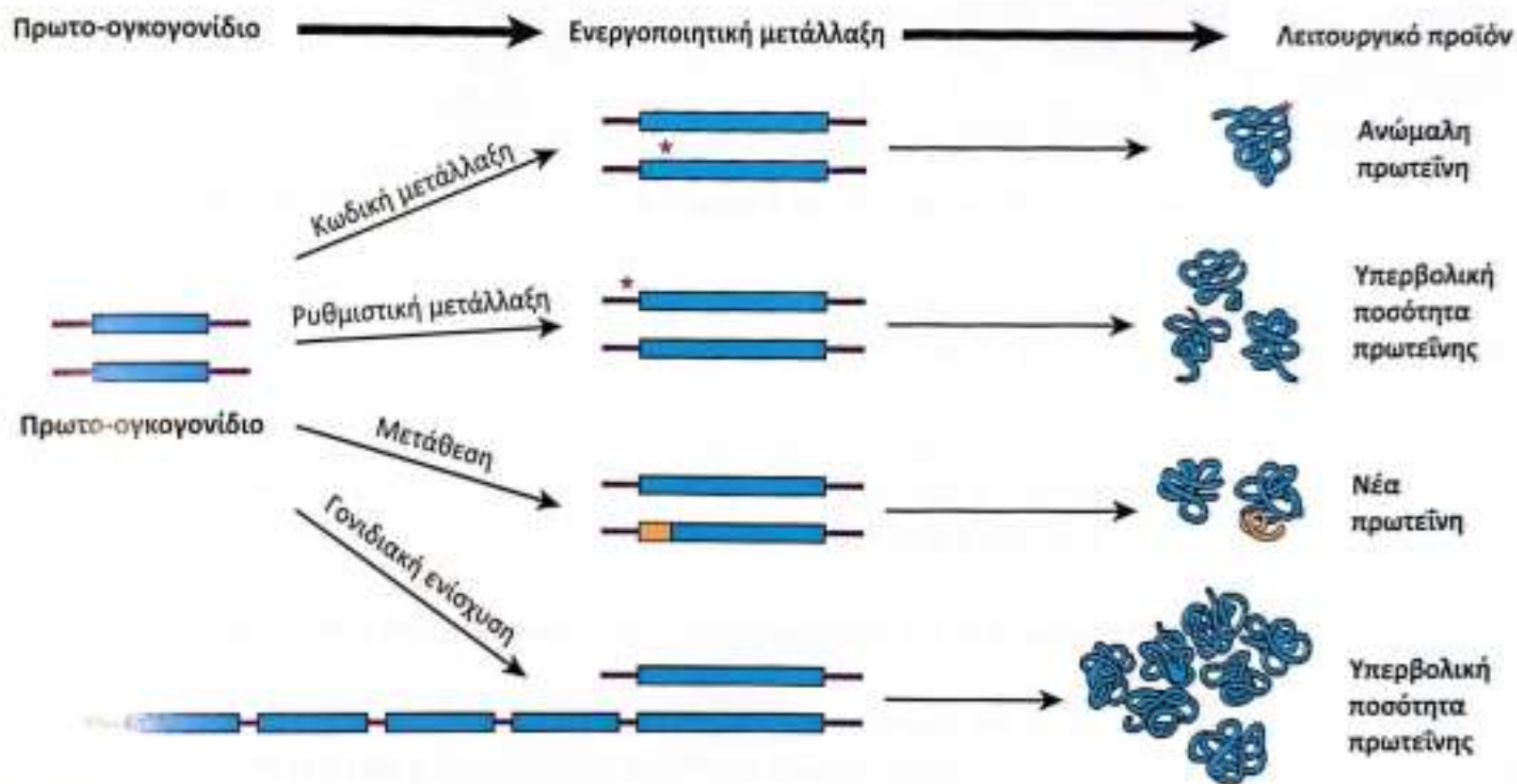
ΠΙΝΑΚΑΣ 16.5 Ανταρτηρικές Θεραπείες που Στοχεύουν Συγκεκριμένα Ογκογονίδια-Οδηγούς

| Τύπος Όγκου | Γονίδιο-Οδηγός και Μετάλλαξη | Αντιπροσωπευτική, εγκεκριμένη από τον FDA, στοχευμένη θεραπευτική αγωγή | Μηχανισμός Δράσης |
|---|---|---|--|
| Καρκίνος του μαστού | Ενισχυμένο γονίδιο <i>HER2</i> | Trastuzumab | Μονοκλωνικό αντίσωμα έναντι του <i>HER2</i> |
| Καρκίνος του μαστού, των ωοθηκών, του προστάτη, του παγκρέατος | <i>BRCA1/BRCA2</i> | Olaparib | Αναστολέας του <i>PARP</i> |
| Καρκίνος του παχέος εντέρου | Επιδιόρθωση λανθασμένων ζευγών βάσεων <i>MLH1, MSH2, MSH6, PMS2</i> | Nivolumab, pembrolizumab | Στόχευση νεοαντιγόνων που προκύπτουν από την κατάσταση υπερμετάλλαξης |
| Νεφρικοί όγκοι | <i>VHL</i> | Belzutifan | Αναστολέας του <i>HIF2α</i> |
| Κακοήθεις όγκοι του ελίτρου των περιφερικών νεύρων | <i>NF1</i> | Selumetinib | Αναστολέας κινάσης που εμποδίζει τη σηματοδότηση του μονοπατιού <i>RAS</i> αναστέλλοντας τη <i>MEK</i> , καθοδικά της <i>RAS</i> |
| Μη μικροκυτταρικός καρκίνος του πνεύμονα | Ενεργοποιημένο γονίδιο <i>EGFR</i> | Gefitinib | Αναστολέας κινάσης τυροσίνης |
| Χρόνια μυελογενής λευχαιμία και στρωματικός όγκος του γαστρεντερικού συστήματος | Ενεργοποιημένα γονίδια των υποδοχέων με δράση κινάσης τυροσίνης <i>ABI, KIT, και PDGF</i> | Imatinib, nilotinib, και dasatinib | Αναστολέας κινάσης τυροσίνης |
| Μη μικροκυτταρικός καρκίνος του πνεύμονα | Μετατοπισμένο γονίδιο <i>ALK</i> | Crizotinib | Αναστολέας κινάσης τυροσίνης |
| Νευροβλάστωμα | Ενεργοποιημένο γονίδιο <i>ALK</i> | | |
| Μελάνωμα | Ενεργοποιημένο γονίδιο <i>MEK</i> | Trametinib | Αναστολέας κινάσης σερίνης-θρεονίνης |
| Μελάνωμα | Ενεργοποιημένο γονίδιο της κινάσης <i>BRAF</i> | Vemurafenib | Αναστολέας κινάσης σερίνης-θρεονίνης |

ALK, Κινάση του αναπλαστικού λεμφώματος, *EGFR*, υποδοχέας του αυξητικού παράγοντα της επιδερμίδας, *FDA*, Υπηρεσία Τροφίμων και Φαρμάκων των ΗΠΑ, *HER2*, υποδοχέας του ανθρώπινου αυξητικού παράγοντα 2 της επιδερμίδας, *MEK*, ενεργοποιούμενη από μεταγόνια και ρυθμίζεται από εζκυκταρικά σήματα κινάση, *PDGF*, αυξητικός παράγοντας προερχόμενος από τα αιμοπετάλια.

Ογκογονίδια

- ◎ Μεταλλαγμένο αλληλόμορφο ενός πρωτο-ογκογονιδίου, *μίας κατηγορίας φυσιολογικών γονιδίων που κωδικοποιεί κυτταρικές πρωτεΐνες και προάγουν την κυτταρική αύξηση και επιβίωση.*
- ◎ Η ενεργοποίηση τους απαιτεί μία μόνο μετάλλαξη σε ένα αλληλόμορφο.
- ◎ Τα ενεργοποιημένα ογκογονίδια διευκολύνουν τον κακοήθη μετασχηματισμό διεγείροντας τον πολλαπλασιασμό ή αναστέλλοντας την απόπτωση.
- ◎ Τα ογκογονίδια κωδικοποιούν πρωτεΐνες όπως:
 1. Εκείνες που συμμετέχουν σε σηματοδοτικά μονοπάτια έλεγχου του κυτταρικού πολλαπλασιασμού.
 2. Μεταγραφικοί παράγοντες που ελέγχουν την έκφραση γονιδίων τα οποία προάγουν την αύξηση.
 3. Αναστολείς του μηχανισμού του προγραμματισμένου κυτταρικού θανάτου.



ΕΙΚΟΝΑ 6.3 | Διαφορετικοί μεταλλαξιγόνοι μηχανισμοί που οδηγούν στην ενεργοποίηση πρωτο-ογκογονιδίων. Μεταξύ αυτών περιλαμβάνονται σημειακές μεταλλάξεις που οδηγούν σε αλλαγή αμινοξέων και τροποποίηση της πρωτεϊνικής λειτουργίας, μεταλλάξεις ή μεταθέσεις που αυξάνουν την έκφραση ενός ογκογονιδίου, όπως χρωμοσωματικές μεταθέσεις που παράγουν νέα προϊόντα με ογκογόνες ιδιότητες, και γονιδιακή ενίσχυση που οδηγεί στην παραγωγή εξαιρετικά υψηλών επιπέδων ενός γονιδιακού προϊόντος.

Ογκοκατασταλτικά Γονίδια

- ⊙ Μεταλλάξεις στα ογκοκατασταλτικά γονίδια οδηγούν σε απώλεια της έκφρασης πρωτεϊνών απαραίτητες για τον έλεγχο της καρκινογένεσης.
- ⊙ Η απώλεια της λειτουργίας ενός ογκοκατασταλτικού γονιδίου απαιτεί παραλλαγές και στα δύο αλληλόμορφα.
- ⊙ Τα ογκοκατασταλτικά γονίδια κωδικοποιούν πρωτεΐνες που συμμετέχουν σε πολλές πτυχές των κυτταρικών λειτουργιών:
 1. της διατήρησης του σωστού αριθμού και της δομής των χρωμοσωμάτων,
 2. της επιδιόρθωσης του DNA,
 3. της ρύθμισης του κυτταρικού κύκλου, του κυτταρικού πολλαπλασιασμού ή της αναστολής των επαφών

ΠΙΝΑΚΑΣ 16.2 Επιλεγμένα Ογκοκατασταλτικά Γονίδια

Διαταραχές στις Οποίες το Γονίδιο Είναι Προσβεβλημένο

| Γονίδιο | Γονιδιακό Προϊόν και Πιθανή Λειτουργία | Οικογενείς | Σποραδικές |
|--------------------------------------|--|--|--|
| <i>RB1</i> | p110 Ρύθμιση του κυτταρικού κύκλου | Ρετινοβλάστωμα | Ρετινοβλάστωμα, μικροκυτταρικά καρκινώματα του πνεύμονα, καρκίνος του μαστού |
| <i>TP53</i> | p53 Ρύθμιση του κυτταρικού κύκλου | Σύνδρομο Li-Fraumeni | Καρκίνους του πνεύμονα, καρκίνος του μαστού και πολλοί άλλοι |
| <i>APC</i> | APC Πολλαπλοί ρόλοι στη ρύθμιση του πολλαπλασιασμού και της κυτταρικής προσκόλλησης | Οικογενής αδενωματώδης πολυποδίαση | Καρκίνος του παχέος εντέρου |
| <i>VHL</i> | VHL Αποτελεί μέρος ενός κυτταροπλασματικού συμπλόκου καταστροφής μαζί με την APC που φυσιολογικά αναστέλλει την επαγωγή της ανάπτυξης των αιμοφόρων αγγείων παρουσία οξυγόνου | Σύνδρομο von Hippel-Lindau | Καρκίνωμα διαυγών κυττάρων του νεφρού |
| <i>BRCA1, BRCA2</i> | BRCA1, BRCA2 Επιδιόρθωση χρωμοσωμάτων ως απόκριση σε δίκλωνες θραύσεις του DNA | Κληρονομικός καρκίνος του μαστού και των ωοθηκών | Καρκίνος του μαστού, καρκίνος των ωοθηκών |
| <i>MLH1, MSH2, MSH6, PMS2, EPCAM</i> | MLH1, MSH2, MSH6, PMS2, EPCAM Επιδιόρθωση εσφαλμένων νουκλεοτιδικών ζευγών βάσεων μεταξύ των αλυσίδων του DNA | Σύνδρομο Lynch | Καρκίνος του παχέος εντέρου |

Υπόθεση Δύο Χτυπημάτων

Knudson's two hit hypothesis

- Διατυπώθηκε από τον Alfred Knudson το 1971.
- Πρότεινε ότι το πρώτο πλήγμα είναι κληρονομημένο και υπάρχει σε όλα τα κύτταρα. Το δεύτερο πλήγμα συμβαίνει τυχαία αργότερα καθιστώντας την εμφάνιση του όγκου ταχύτερη και ευρύτερης έκτασης.
- Ρετινοβλάστωμα

Υπόθεση Δύο Χτυπημάτων

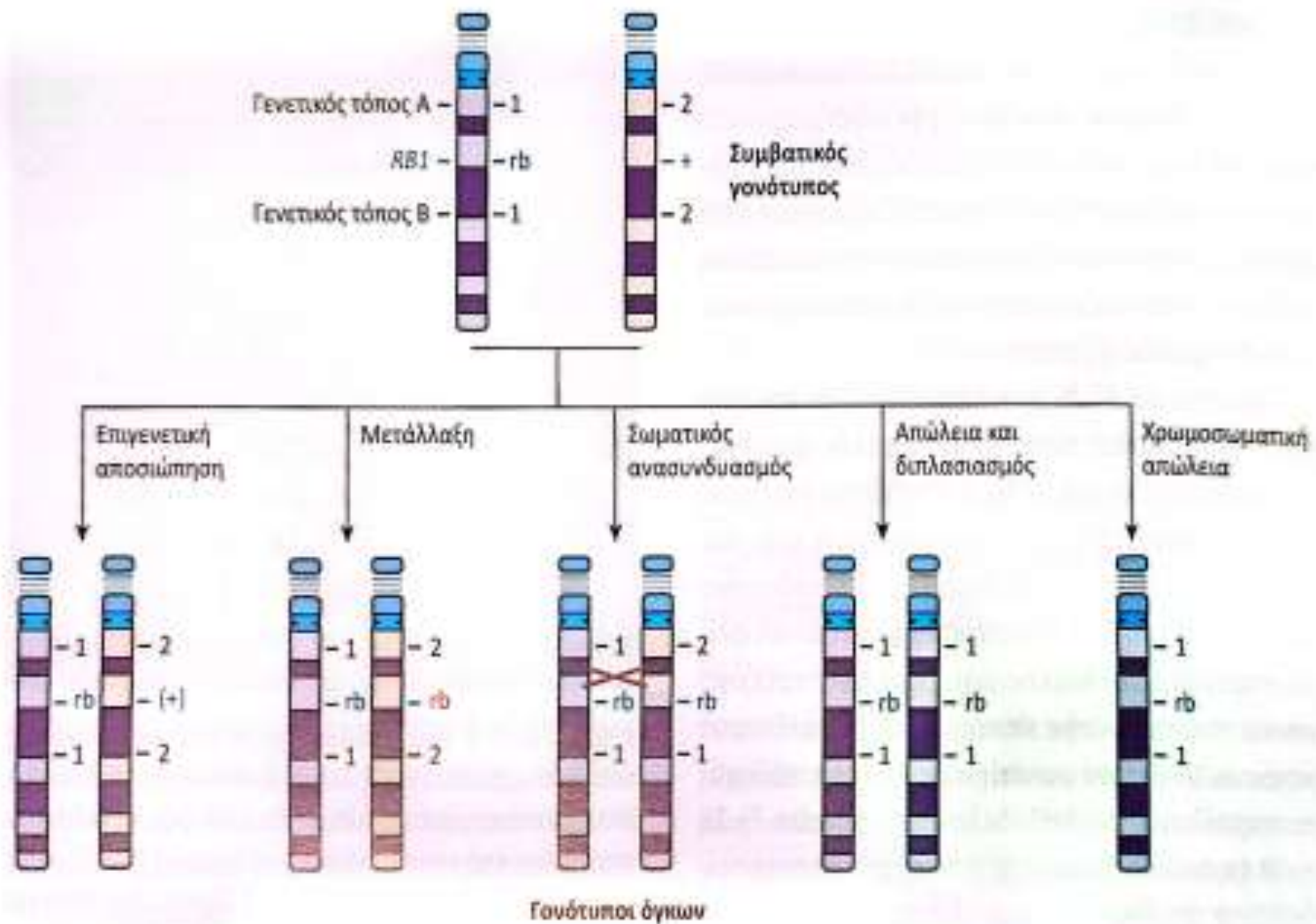
Knudson's two hit hypothesis

- ⊙ Ρετινοβλάστωμα: κακοήθης όγκος αμφιβληστροειδούς
- ⊙ Συχνότητα 1:20.000 γεννήσεις.
- ⊙ Ίδια συχνότητα μεταξύ φύλων ή φυλής
- ⊙ Η γενετική βλάβη εντοπίζεται στην περιοχή 13q14 και το υπεύθυνο γονίδιο είναι το RB1.
- ⊙ Δύο μορφές:
 1. Σποραδική
 2. Κληρονομική

Υπόθεση Δύο Χτυπημάτων

Knudson's two hit hypothesis

- Το προϊόν του γονιδίου RB1 είναι η πρωτεΐνη p110RB1.
- Είναι μία φωσφοπρωτεΐνη που φυσιολογικά ρυθμίζει την είσοδο του κυττάρου στη φάση S του κυτταρικού κύκλου.
- Απώλεια του γονιδίου RB1 ή/και απουσία του φυσιολογικού γονιδιακού προϊόντος του RB1 στερεί από τα κύτταρα ένα κρίσιμο σημείο ελέγχου, επιτρέποντας των ανεξέλεγκτο πολλαπλασιασμό.



ΕΙΚΟΝΑ 16.8 | Χρωμοσωματικοί μηχανισμοί που θα μπορούσαν να οδηγήσουν σε απώλεια ετεροζυγωτίας (LOH) δεικτών DNA σε ένα ογκοκατασκευαστικό γονίδιο, ή κοντά σε αυτό, σε ένα άτομο ετερόζυγο για μία παθολόγο παραλλαγή στη γαμετική σειρά. Το σχήμα απεικονίζει τα γεγονότα που συνιστούν το δεύτερο χτύπημα, το οποίο οδηγεί σε ρετινοβλάστωμα με LOH. Γιατί οι φυσικά γεγονότα όπως η μετάλλαξη, η γονιδιακή μετατροπή ή η μεταγραφική αποσιώπηση μέσω υπερμεθυλίωσης του υποκινητή θα μπορούσαν επίσης να προκαλέσουν απώλεια της λειτουργίας και των δύο γονιδίων RB1, χωρίς να προέλπει LOH. +, Φυσιολογικό αλληλόμορφο, rb, μεταλλαγμένο αλληλόμορφο.

Καρκίνος του Παχέος Εντέρου

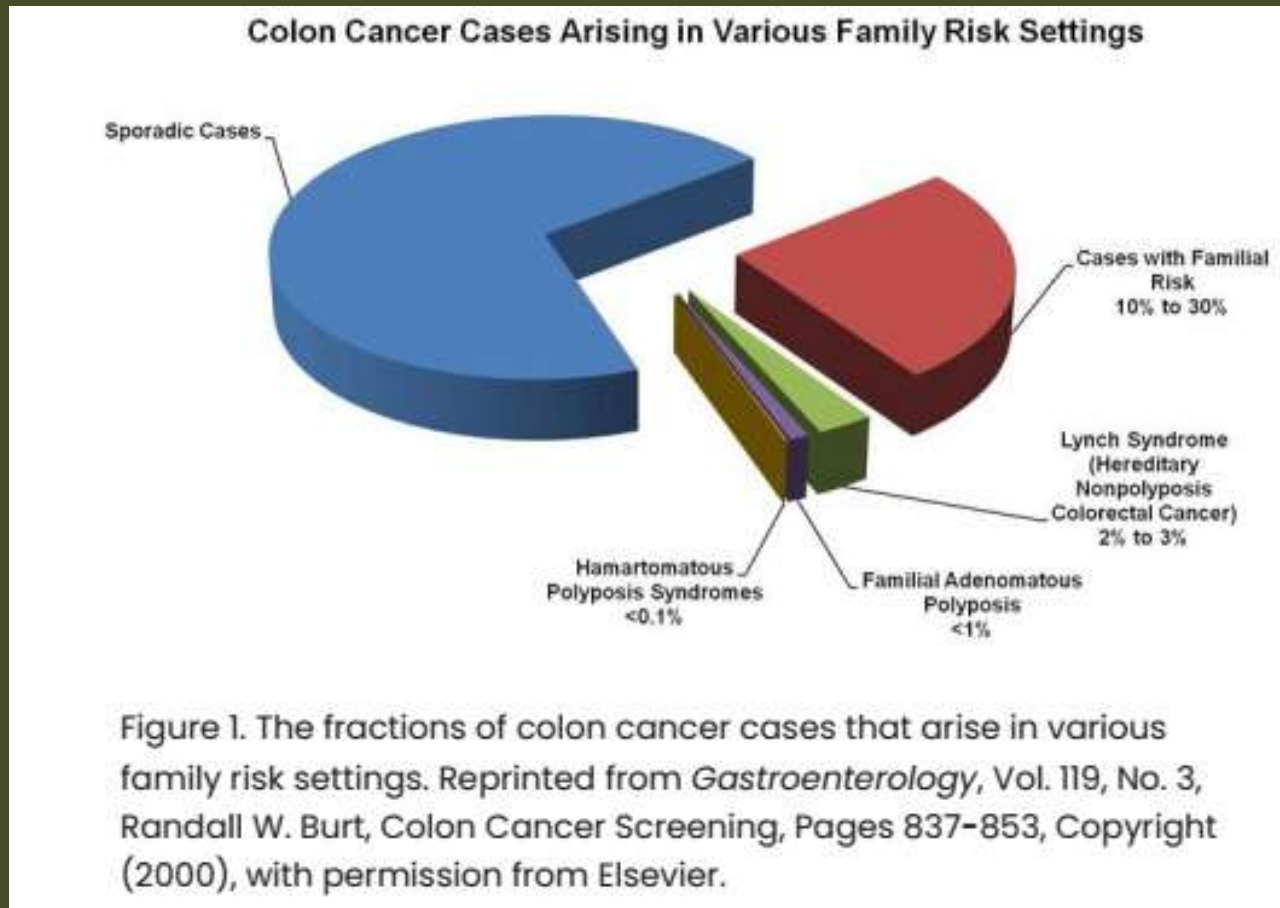


Table 2. Genes Associated with a High Susceptibility of Colorectal Cancer

| Gene | Syndrome | Hereditary Pattern | Predominant Cancers |
|--------------------------------------|----------------------------|---------------------------|--|
| <i>APC</i> | FAP, AFAP | Dominant | Colorectal, small bowel, gastric, etc. |
| <i>TP53 (p53)</i> | Li-Fraumeni | Dominant | Multiple (including colorectal) |
| <i>STK11 (LKB1)</i> | PJS | Dominant | Multiple (including colorectal, small bowel, pancreas) |
| <i>PTEN</i> | Cowden | Dominant | Multiple (including colorectal) |
| <i>BMPR1A, SMAD4 (MADH/DPC4)</i> | JPS | Dominant | Gastric and colorectal |
| <i>MLH1, MSH2, MSH6, PMS2, EPCAM</i> | Lynch syndrome | Dominant | Multiple (including colorectal, endometrial, and others) |
| <i>MUTYH (MYH)</i> | MUTYH-associated polyposis | Recessive | Colorectal |

FAP = familial adenomatous polyposis; JPS = juvenile polyposis syndrome; PJS = Peutz-Jeghers syndrome; PPAP = polymerase proofreading-associated polyposis.

Table 3. Absolute Risks of Colorectal Cancer (CRC) for Carriers of Pathogenic Variants in Hereditary CRC Syndromes

| Syndrome | Absolute Risk of CRC in Carriers of a Pathogenic Variant |
|----------------------------|--|
| FAP ^a | 90% by age 45 y [1] |
| Attenuated FAP | 69% by age 80 y [2] |
| Lynch syndrome | 10% to 56% by age 75 y, depending on the gene involved [3-6] |
| MUTYH-associated polyposis | 35% to 53% [7] |
| PJS | 39% by age 70 y [8] |

FAP = familial adenomatous polyposis; JPS = juvenile polyposis syndrome; PJS = Peutz-Jeghers syndrome.

^aCancer risk estimates quoted here predate the widespread use of surveillance and prophylactic surgery.

Κληρονομικός μη πολυποδιακός
καρκίνος του παχέος εντέρου,
Hereditary non polyposis
colorectal cancer, HNPCC

Σύνδρομο Lynch, ΣL

- Γενετικά ετερογενές αυτοσωμικό επικρατές σύνδρομο προδιάθεσης για καρκίνο
- Σε συνδυασμό με την εμφάνιση μικρού αριθμού αδενωματωδών πολυπόδων κατά την πρώιμη ενήλικη ζωή.
- Οι πολύποδες μπορούν να υποστούν κακοήθη μετασχηματισμό.
- Οφείλεται σε παθογόνες παραλλαγές γονιδίων επιδιόρθωσης αταίριαστων βάσεων του DNA.

Γενικές αρχές

- ◎ Ογκοκατασταλτικά γονίδια
- ◎ Καρκινογένεση πολλαπλών βημάτων
- ◎ Σωματική Μετάλλαξη
- ◎ Μικροδορυφορική αστάθεια
- ◎ Ποικίλλουσα εκφραστικότητα και ατελής διεισδυτικότητα

Σύνδρομο Lynch

- ◎ 3 έως 5 ανά 100 άτομα
- ◎ Ευθύνεται για περίπου 3 έως 8% των περιπτώσεων καρκίνου του παχέος εντέρου.
- ◎ Πιο συχνά κληρονομούμενο σύνδρομο.
- ◎ Μέση ηλικία εμφάνισης μέση ενήλικη ζωή, 40 – 60 έτη, ενώ στο σποραδικό καρκίνο είναι τα 69 έτη.

Σύνδρομο Lynch

- Ανάπτυξη όγκων:

δεξί κόλον, καρκίνος ενδομητρίου, ωοθηκών, στομάχου, παγκρέατος, δωδεκαδακτύλου, λεπτό έντερο, ουροεπιθηλιακής οδού και σπανιότερα εγκεφάλου.

- Οι ετεροζυγώτες για παθογόνες παραλλαγές του **MLH1** διατρέχουν 80% κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου του παχέος εντέρου στη διάρκεια ζωής τους.
- Οι ετεροζυγώτες γυναίκες διατρέχουν περίπου 40% κίνδυνο να αναπτύξουν καρκίνο του ενδομητρίου.
- 10-20% πιθανότητα για την εμφάνιση καρκίνου των χοληφόρων, του ουροποιητικού συστήματος και των ωοθηκών
- Οι όγκοι των σμηματογόνων αδένων του δέρματος είναι η πρώτη ένδειξη.

Σύνδρομο Lynch

- ◎ 85 – 90% των όγκων του συνδρόμου εμφανίζουν
- ◎ MSI = microsatellite instability
- ◎ 70% των οικογενειών με ΣL με καρκινώματα που εμφανίζουν MSI φέρουν παθογόνες παραλλαγές της γαμετικής σειράς σε ένα από τα 4 γονίδια επιδιόρθωσης αταίριαστων βάσεων του DNA:
MLH1, MSH2, MSH6, PMS2

- ⦿ Προκύπτει από παραλλαγές απώλειας λειτουργίας σε ένα από τα 4 γονίδια επιδιόρθωσης των αταίριαστων βάσεων.
- ⦿ Κωδικοποιούν πρωτεΐνες γονιδίων επιδιόρθωσης αταίριαστων βάσεων
- ⦿ Τα γονίδια MMR είναι ογκοκατασταλτικά και εμπλέκονται στη διατήρηση της ακεραιότητας του γονιδιώματος.
- ⦿ Ο ρόλος τους να επιδιορθώνουν την εσφαλμένη σύζευξη βάσεων που μπορεί να προκύψει κατά τη διάρκεια αντιγραφής του DNA.
- ⦿ Τεράστια αύξηση των σημειακών μεταλλάξεων και των μεταλλάξεων που λαμβάνουν χώρα κατά την αντιγραφή απλών επαναλήψεων DNA.
- ⦿ Οι μικροδορυφόροι είναι επιρρεπείς σε αναντιστοιχίες. Στο ΣL αρκετοί δορυφορικοί τύποι μεταλλάσσονται από το αδένωμα στο καρκίνωμα.

Σύνδρομο Lynch

- ◎ Ογκοκατασταλτικά και τα δύο αλληλόμορφα ενός γονιδίου επιδιόρθωσης αταίριαστων βάσεων του DNA.
- ◎ Άρα πρέπει να χάσουν τη λειτουργία τους για να οδηγήσουν σε MSI.

Σύνδρομο Lynch και **TGFBR2**

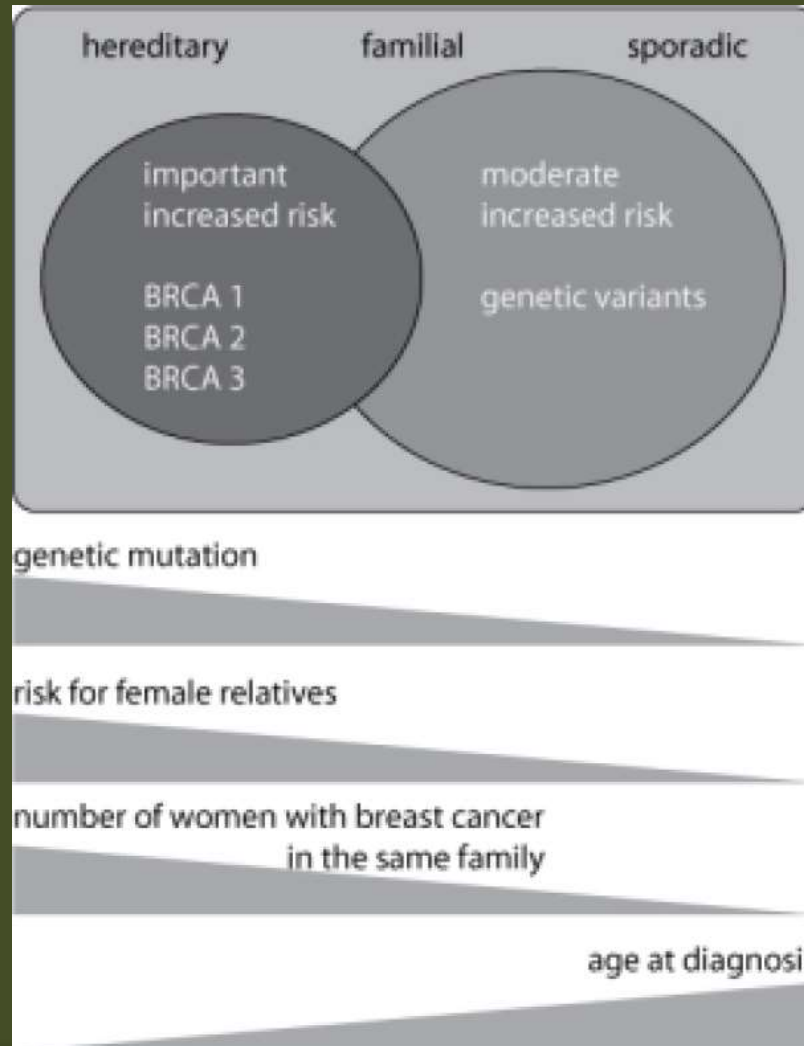
- ⦿ Οδηγεί σε σωματικές μεταλλάξεις γονιδίων – οδηγών όπως APC και **TGFBR2**
- ⦿ **TGFBR2** κωδικοποιεί τον υποδοχέα II του αυξητικού παράγοντα μετασχηματισμού β: μία κινάση σερίνης – θρεονίνης που αναστέλλει την διαίρεση εντερικών κυττάρων.
- ⦿ Οι μεταλλάξεις του **TGFBR2** οδηγούν σε εμφανίζονται σε πρώιμες βλάβες του ΣL και συμβάλλουν στην ανάπτυξη των αδενωμάτων.

TGFBR2

- ⦿ Στα σωματικά κύτταρα είναι επιρρεπές σε μετάλλαξη απουσία πρωτεϊνών MMR.
- ⦿ Η κωδική του αλληλουχία περιέχει ένα τμήμα 10 αδερινών που κωδικοποιεί 3 λυσίνες.
- ⦿ Αν λείπει 1 ή περισσότερες αδερίνες υπάρχει μετατόπιση του πλαισίου ανάγνωσης και απώλειας λειτουργίας.

- ◎ Οι γονιδιακές παθογόνες παραλλαγές των γονιδίων **MLH1** και **MSH2** είναι υπεύθυνες για το 90% των παθογόνων περιπτώσεων.
- ◎ Οι παραλλαγές του **MSH6** αντιπροσωπεύουν το 7-10% και του γονιδίου **PMS2** απαντώνται σε λιγότερο από το 5% των περιπτώσεων.

Καρκίνος του μαστού



Hereditary breast and
ovarian cancer, HBOC

Κληρονομικός καρκίνος
του μαστού και των
ωοθηκών

- ⊙ Αυτοσωμικό επικρατές νόσημα
- ⊙ Ογκοκατασταλτικό γονίδιο
- ⊙ Ατελής διειδυτικότητα και ποικίλει εκφραστικότητα
- ⊙ Φαινόμενο του ιδρυτή

Κληρονομικός καρκίνος του μαστού και των ωοθηκών

- Συχνότητα των παθογόνων παραλλαγών στα γονίδια BRCA1 και BRCA2 είναι περίπου 1 στα 500 άτομα και 1 στα 350 άτομα αντίστοιχα.
- Οι παραλλαγές των γονιδίων BRCA1 (50%) και BRCA2 (35%) ευθύνονται για την πλειονότητα των περιπτώσεων κληρονομικού καρκίνου του μαστού και ένα μικρό ποσοστό των συνολικών περιπτώσεων του καρκίνου του μαστού.
- Άλλα γονίδια που σχετίζονται: ATM, CHEK2, PALB2, BRIP1, RAD51C, RAD51D, TP53, PTEN

BRCA1

- ⦿ Χρωμοσωμική θέση: 17q21 και αποτελείται από 24 εξόνια
- ⦿ Κωδικοποιεί πρωτεΐνη που συμμετέχει :
 1. Στην επιδιόρθωση διπλών θραύσεων
 2. Στον έλεγχο κυτταρικού κύκλου
 3. Στη διατήρηση γονιδιωματικής σταθερότητας
- ⦿ Αυξημένος κίνδυνος εμφάνισης καρκίνου του μαστού, των ωοθηκών, των σαλπίγγων στις γυναίκες, και κίνδυνος ανάπτυξης καρκίνου του παγκρέατος.

BRCA2

- ⦿ Χρωμοσωμική θέση: 13q12.3 και αποτελείται από 27 εξόνια
- ⦿ Κωδικοποιεί πρωτεΐνη που συμμετέχει:
 1. Στην επιδιόρθωση διπλών θραύσεων
 2. Συνεργάζεται με την πρωτεΐνη RAD51
 3. Βοηθά τη σταθερότητα του DNA κατά την αντιγραφή
- ⦿ Αυξημένος κίνδυνος εμφάνισης καρκίνου του προστάτη, του παγκρέατος, του μελανώματος και του μαστού στους άνδρες.
- ⦿ Ο καρκίνος του προστάτη σε άνδρες που φέρουν παθογόνες παραλλαγές του BRAC2 σχετίζονται με πιο επιθετική νόσο.

BRCA1 και BRCA2

- Πυρηνικές πρωτεΐνες που συμμετέχουν στο ίδιο πολυπρωτεϊνικό σύμπλοκο
- Το σύμπλοκο εμπλέκεται στην κυτταρική απόκριση σε δίκλωνες ρήξεις του DNA όπως αυτές λαμβάνουν χώρα κατά τον ομόλογο ανασυνδυασμό ή ως αποτέλεσμα της βλάβης του DNA.

Περιβαλλοντικοί Παράγοντες

- ◎ Κατανάλωση αλκοόλ
- ◎ Παχυσαρκία
- ◎ Έλλειψη άσκησης
- ◎ Κάπνισμα

Στατιστικά Καρκίνου Μαστού στην Ελλάδα

- ◎ 4.500 – 7.700 θάνατοι ετησίως
- ◎ 1300 – 2330 νέες περιπτώσεις ετησίως
- ◎ Η μέση ηλικία διάγνωσης 63 έτη
- ◎ Το 60% διαγιγνώσκονται σε πρώιμο στάδιο

CanVaS

- ◎ Cancer Variation reSource
- ◎ Breast cancer mutation database in Greece
- ◎ Human Laboratory of Molecular Diagnostics - Demokritos

Cancer Databases

- ◎ The Cancer Genome Atlas
- ◎ Genomic Evidence Neoplasia Information Exchange (GENIE) Project
- ◎ Pediatric Cancer Genome Project
- ◎ Cancer Hotspots

Βιβλιογραφία

- © Cohn D.R., Scherer S.W. and Hamosh A. 2026. Thompson & Thompson Ιατρική Γενετική και Γονιδιωματική. Εκδόσεις Π.Χ. Πασχαλίδης και Broken Hill Publishers Ltd