



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ
ΠΑΤΡΩΝ
UNIVERSITY OF PATRAS

ΑΝΟΙΚΤΑ ακαδημαϊκά
μαθήματα ΠΠ

Μοριακή βιολογία καρκίνου του πνεύμονα

Ενότητα 1: Ογκολογία πνεύμονα

Κυριάκος Καρκούλιας, Επίκουρος Καθηγητής
Σχολή Επιστημών Υγείας
Τμήμα Ιατρικής

Εισαγωγή

- Ο καρκίνος του πνεύμονα παρουσιάζει άφθονες γενετικές ανωμαλίες στο γονιδίωμα του ξενιστή.
- Πολλές φορές, οι γενετικές μεταλλάξεις επηρεάζουν κοινά μονοπάτια σηματοδότησης.
- Τα τελευταία χρόνια έχουν γίνει σημαντικά βήματα στην αναγνώριση των μονοπατιών αυτών, με σκοπό την εύρεση νέων φαρμακευτικών σκευασμάτων που στοχεύουν στη διακοπή της μεταβίβασης του σήματος.
- Η καινούργια αυτή θεραπευτική μέθοδος δίνει μία εναλλακτική παρέμβαση στους ασθενείς με καρκίνο του πνεύμονα και είναι ήδη διαθέσιμη για το αδενοκαρκίνωμα ενώ η έρευνα συνεχίζεται και για το πλακώδες καρκίνωμα.



Μοριακή βάση καρκίνου

- Η μοριακή βάση του καρκίνου του πνεύμονα είναι **ετερογενής και πολύπλοκη**.
- Η καλύτερη κατανόηση στις μοριακές αλλαγές και στις λειτουργικές συνέπειες που αυτές προκαλούν, θα οδηγήσει στη βελτίωση τόσο της διάγνωσης του καρκίνου του πνεύμονα, όσο και στην πρόγνωση αλλά και τη θεραπεία.



Μεταλλάξεις στον καρκίνο του πνεύμονα

- Τα καρκινογόνα που δρουν στα κύτταρα του αναπνευστικού επιθηλίου προκαλούν μεταλλάξεις στα γονίδια που ρυθμίζουν την κυτταρική ανάπτυξη με δύο τρόπους:
 - Ενεργοποίηση γονιδίων που αυξάνουν την κυτταρική ανάπτυξη (**αυξητικοί παράγοντες και πρωτο-ογκογονίδια**).
 - Απενεργοποίηση των γονιδίων **καταστολής του όγκου**.



Μεταλλάξεις στον καρκίνο του πνεύμονα

- Κλινικά έκδηλοι καρκίνοι του πνεύμονα συνήθως έχουν ήδη συσσωρεύσει **10-20 διαφορετικές μεταλλάξεις** τόσο σε πρωτο-ογκογονίδια όσο και σε ογκοκατασταλτικά γονίδια.



Μεταλλάξεις σε γονίδια που αυξάνουν την κυτταρική ανάπτυξη

- Η καρκινογένεση σχετίζεται με την ενεργοποίηση γονιδίων που αυξάνουν την κυτταρική ανάπτυξη, όπως:
 - KRAS
 - EGFR
 - BRAF
 - HER2
 - PI3K/AKT/mTOR
 - ROS1



KRAS

- Ανήκει στην οικογένεια RAS (KRAS, NRAS και HRAS στους ανθρώπους).
- Κωδικοποιεί μια **πρωτεΐνη G**, η οποία παίζει σημαντικό ρόλο στον έλεγχο της μεταγωγής του σήματος για τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό, τη διαφοροποίηση και επιβίωση.
- Υπό φυσιολογικές συνθήκες, οι πρωτεΐνες Ras είναι ανενεργές σε κύτταρα που βρίσκονται σε ηρεμία.
- Όταν ενεργοποιηθούν λόγω αυξητικών παραγόντων, ενεργοποιούν με τη σειρά τους πολλά μονοπάτια, όπως το RAS/RAF/MEK/MAPK και το PI3K[PI3K/AKT/mTOR].
- Οι KRAS διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στη μεταγωγή του σήματος που έχει προκληθεί από πολλούς αυξητικούς παράγοντες, όπως ο **EGFR** καθώς και στην ενεργοποίηση πρωτεϊνών που δεν απαιτούν την ύπαρξη αυξητικών παραγόντων για τη μεταγωγή του σήματος.



Μεταλλάξεις του KRAS

- Μεταλλάξεις στο γονίδιο του KRAS οδηγούν στη δημιουργία παθολογικών πρωτεϊνών Ras, οι οποίες **δεν αδρανοποιούνται**, με αποτέλεσμα να υπάρχει αυξημένη μεταγωγή σήματος που εμπλέκεται στην αύξηση του κυττάρου.



Μεταλλάξεις του KRAS

- Μεταλλάξεις στο KRAS ογκογονίδιο είναι οι συχνότερα ευρισκόμενες μεταλλάξεις στο **αδενοκαρκίνωμα** του πνεύμονα που ανιχνεύονται σε ποσοστό 25%-40% όλων των περιπτώσεων.
 - Οι μεταλλάξεις φαίνεται να συνδέονται στενά με το **κάπνισμα**.
 - Πολύ σπανιότερες είναι οι μεταλλάξεις σε HRAS και NRAS.
 - Οι διαφορές στην επικράτηση των μεταλλάξεων του KRAS στον καρκίνο του πνεύμονα φαίνεται πως σχετίζονται με τις διαφορετικές ομάδες πληθυσμού, καθώς οι μεταλλάξεις του KRAS είναι συχνότερες σε **Ευρωπαίους ασθενείς** σε σχέση με Ασιάτες, ενώ είναι πιο συχνό σε **άνδρες** και σε **καπνιστές**.
 - Σε ασθενείς με αδενοκαρκίνωμα που είναι μη-καπνιστές, μεταλλάξεις του KRAS ανιχνεύτηκαν σε ποσοστό 0-15% όλων των περιπτώσεων.
 - Οι μεταλλάξεις του KRAS είναι πολύ σπάνιες έως και ανύπαρκτες σε περιπτώσεις πλακώδους ή μικροκυτταρικού καρκινώματος.



Μεταλλάξεις του KRAS

- Οι μεταλλάξεις στο KRAS συναντούνται στα **αρχικά στάδια** του αδenoκαρκινώματος, ιδιαίτερα στην άτυπη κυψελιδική υπερπλασία που θεωρείται προκακοήθης μορφή.
- Έτσι, η ανάδειξη των μεταλλάξεων αυτών θα μπορούσε να φανεί χρήσιμη στην **πρώιμη ανίχνευση** του καρκίνου του πνεύμονα.
- Η μεγάλη συχνότητα της ανεύρεσης μεταλλάξεων του KRAS το κάνει ιδανικό θεραπευτικό στόχο, αλλά δυστυχώς κλινικές μελέτες που στόχευσαν σε αυτό δεν είχαν τα αναμενόμενα επιθυμητά αποτελέσματα.



EGFR(Epidermal Growth Factor Receptor)

- Μεταλλάξεις στο γονίδιο του EGFR εμπλέκονται στην παθογένεια πολλών καρκίνων, συμπεριλαμβανομένου και του μη-μικροκυτταρικού καρκινώματος.
- Ο EGFR είναι μία **διαμεμβρανική πρωτεΐνη** με δράση τυροσινικής κινάσης.
- Όταν συνδεθεί ο EGF με τον EGFR, τότε προκαλείται ομο- ή ετερο-διμερισμός (με άλλα μέλη της οικογένειας EGFR) που οδηγεί στην ενεργοποίηση της τυροσινικής κινάσης.
- Η μεταγωγή σήματος που προκαλείται από τον EGFR προκύπτει από τα μονοπάτια PI3K/AKT/mTOR, RAS/RAF/MAPK και JAK/STAT.
- Ο EGFR εμπλέκεται στη ρύθμιση πολλών ογκογενετικών λειτουργιών, όπως ο κυτταρικός πολλαπλασιασμός, η διαφοροποίηση, η επιβίωση, η νεοαγγείωση καθώς και η μετάσταση.



Μεταλλάξεις του EGFR

- Μεταλλάξεις στο γονίδιο του EGFR οδηγούν σε **συνεχή ενεργοποίηση** της δράσης της τυροσινικής κινάσης, είτε λόγω αυξημένης έκφρασης της πρωτεΐνης είτε λόγω αυξημένης αντιγραφής του γονιδίου.
- Οι μεταλλάξεις του EGFR έχουν ανιχνευθεί σε 10%-15% σε Ευρωπαίους ασθενείς, ενώ το ποσοστό αυτό γίνεται 30%-40% όταν αναφερόμαστε σε Ασιάτες ασθενείς.
 - Οι διαφορά αυτή μπορεί να οφείλεται στους διαφορετικούς πληθυσμούς, μπορεί όμως να ευθύνεται και η διαφορετικές τεχνικές που χρησιμοποιήθηκαν για την ανάδειξή τους στις διάφορες μελέτες.



Μεταλλάξεις του EGFR

- Στον καρκίνο του πνεύμονα, σχεδόν όλες οι μεταλλάξεις του EGFR εντοπίζονται στο **αδενοκαρκίνωμα**, αν και μερικές μπορεί να βρεθούν και σε περιπτώσεις αδενοπλακώδους καρκινώματος.
- Οι μεταλλάξεις του EGFR είναι πιο συχνές σε ασθενείς που είναι:
 - γυναίκες,
 - μη-καπνιστές,
 - νεότεροι σε ηλικία.



Μεταλλάξεις του EGFR

- Η υπερέκφραση του EGFR στους πνευμονικούς καρκίνους αποτελεί τη βάση για θεραπευτικές στρατηγικές με σκοπό τη διακοπή της σηματοδοτικής οδού του, με χρήση αντισωμάτων που κατευθύνονται έναντι του EGFR.



BRAF

- Το γονίδιο BRAF κωδικοποιεί μία πρωτεϊνική κινάση που συνεργάζεται με το μονοπάτι που ενεργοποιείται από την KRAS, ενώ εκείνη με τη σειρά της ενεργοποιεί το μονοπάτι μεταγωγής σήματος MAPK που εμπλέκεται στη ρύθμιση του κυτταρικού πολλαπλασιασμού και επιβίωσης.
- Μόλις ενεργοποιηθεί, η πρωτεΐνη BRAF **φωσφορυλιώνει** τους διαβιβαστές MEK1 και MEK2, οι οποίοι στη συνέχεια ενεργοποιούν τους ERK1 και ERK2 που εμπλέκονται στη ρύθμιση πρωτεϊνών που σχετίζονται με την αύξηση, όπως είναι η c-JUN και η ELK1.
- Μεταλλάξεις του BRAF οδηγούν σε αυξημένη δραστηριότητα της κινάσης, με αποτέλεσμα **συνεχόμενη σηματοδότηση** αύξησης του κυττάρου.



BRAF

- Οι μεταλλάξεις του BRAF είναι συχνές στο μελάνωμα.
- Στο μη-μικροκυτταρικό καρκίνωμα, ανιχνεύονται σε ποσοστό περίπου 3%.
- Οι μεταλλάξεις του γονιδίου BRAF, όταν συμβούν, ανιχνεύονται σχεδόν πάντα στο **αδενοκαρκίνωμα** του πνεύμονα.
- Παρόλο που δεν είναι συχνές, οι μεταλλάξεις αυτές αποτελούν ένα σημαντικό θεραπευτικό στόχο, λόγω της διαθεσιμότητας παραγόντων που χρησιμοποιούνται ήδη για τη θεραπεία του μελανώματος.
- Η δοκιμή για τη θεραπεία του μη-μικροκυτταρικού καρκινώματος είναι ακόμα σε στάδιο κλινικών μελετών.



HER2

- Το γονίδιο του ανθρώπινου υποδοχέα του επιδερμικού αυξητικού παράγοντα 2 (*HER2/ERBB2*) κωδικοποιεί μία πρωτεΐνη που βρίσκεται στη μεμβράνη με δράση **τυροσινικής κινάσης** και η οποία ανήκει στην οικογένεια των υποδοχέων ERBB, συμπεριλαμβανομένου και του EGFR.
- Σε αντίθεση με τους άλλους υποδοχείς, ο υποδοχέας αυτός ενεργοποιείται από τη σύνδεσή του με άλλους υποδοχείς της ίδιας οικογένειας.
- Η ενεργοποίησή του οδηγεί σε μεταγωγή του σήματος μέσω διάφορων μονοπατιών, όπως PI3, MAPK και JAK/STAT.



HER2

- Η ενεργοποίηση του HER2 συμβαίνει σε λίγες περιπτώσεις στον καρκίνο του πνεύμονα, με υπερέκφρασή του σε ποσοστό περίπου 20% όλων των περιπτώσεων μη-μικροκυτταρικού καρκινώματος.
- Οι μεταλλάξεις προκύπτουν συχνότερα στο **αδενοκαρκίνωμα** και ,σε μερικές μελέτες, έχουν συσχετισθεί με το γυναικείο φύλο, την Ασιατική καταγωγή και την απουσία καπνίσματος.



PI3K/AKT/mTOR

- Το μονοπάτι μεταγωγής σήματος PI3K/AKT/mTOR παίζει σημαντικό ρόλο στη ρύθμιση του κυτταρικού πολλαπλασιασμού, της επιβίωσης, διαφοροποίησης και κινητικότητας.
- Εναλλαγές στο μονοπάτι αυτό προκύπτουν και στο μη-μικροκυτταρικό και στο μικροκυτταρικό καρκίνωμα.
- Το μονοπάτι ενεργοποιείται από **διάφορες ενεργοποιημένες τυροσινικές κινάσες**, συμπεριλαμβανομένου του EGFR, HER2, insulin-like growth factor receptor κ.λπ.



PI3K/AKT/mTOR

- Ενεργοποιημένες τυροσινικές κινάσες συγκεντρώνουν στην κυτταρική μεμβράνη PI3K, όπου φωσφορυλιώνουν το PI2 σε PI3.
- Το PI3, με τη σειρά του, “στρατολογεί” την κινάση σερίνης/θρεονίνης AKT στη μεμβράνη, όπου φωσφορυλιώνεται από την κινάση PI3 και mTOR (κινάση σερίνης/θρεονίνης).
- Η ενεργοποιημένη AKT δρα σε πολλούς στόχους, με απώτερο σκοπό τον πολλαπλασιασμό και την επιβίωση του κυττάρου.



PI3K/AKT/mTOR

- Το μονοπάτι αυτό συχνά απορυθμίζεται σε πολλούς όγκους, συμπεριλαμβανομένου και του 50%-70% των μη-μικροκυτταρικών καρκινωμάτων.
- Η ανώμαλη ενεργοποίησή του προκύπτει από διάφορους μηχανισμούς, όπως **ενεργές μεταλλάξεις του EGFR, KRAS, PI3K, AKT** ή λόγω **απώλειας της αρνητικής ρύθμισης από το ογκοκατασταλτικό γονίδιο PTEN**.



ROS1

- Το γονίδιο ROS1 είναι ένα πρωτο-ογκογονίδιο που εντοπίζεται στο χρωμόσωμα 6q22 και που κωδικοποιεί μία διαμεμβρανική πρωτεΐνη που έχει **υψηλή ομολογία** με την AKT.
- Η ενεργοποίηση του ROS1 οδηγεί στη μεταγωγή του σήματος από τα μονοπάτια PI3K/AKT/mTOR, STAT3 και RAS/MAPK/ERK.
- Οι μεταλλάξεις του ROS1 φαίνεται να παρουσιάζονται συχνότερα σε ασθενείς που είναι νέοι, ποτέ-καπνιστές και Ασιατικής καταγωγής.



Μεταλλάξεις σε ογκοκατασταλτικά γονίδια

- Τα ογκοκατασταλτικά γονίδια διαδραματίζουν ένα σημαντικό ρόλο στη ρύθμιση της κυτταρικής αύξησης.
- Η απώλεια της λειτουργίας ογκοκατασταλτικού γονιδίου αποτελεί σημαντικό μηχανισμό της καρκινογένεσης και απαιτεί την απενεργοποίηση και των δύο αλληλόμορφων του γονιδίου.



Μεταλλάξεις σε ογκοκατασταλτικά γονίδια

- Στον καρκίνο του πνεύμονα, τα εμπλεκόμενα ογκοκατασταλτικά γονίδια μπορεί να είναι τα εξής:
 - TP53,
 - RB1,
 - PTEN.



TP53

- Το γονίδιο TP53 εντοπίζεται στο χρωμόσωμα 17q13 και κωδικοποιεί μία **πυρηνική φωσφοπρωτεΐνη** 53 kDa, η οποία αναγνωρίζει και δεσμεύει περιοχές βλάβης του DNA.
- Δρα ως μεταγραφικός παράγοντας, ενεργοποιώντας την έκφραση άλλων γονιδίων και είναι υπεύθυνο για τη καθήλωση στη G1 ή/και την απόπτωση των κυττάρων που έχουν υποστεί καταστροφή του DNA.



TP53

- Η απενεργοποίηση του TP53 από μετάλλαξη είναι μία από τις **πιο σημαντικές ανωμαλίες** που πραγματοποιούνται στον καρκίνο του πνεύμονα.
 - Επιτρέπει στα κύτταρα με ανώμαλο DNA να διαφεύγουν τον έλεγχο και να συνεχίζουν τον πολλαπλασιασμό.
- Συμβαίνει στο **90% του μικροκυτταρικού** καρκινώματος και στο 65% περίπου του μη-μικροκυτταρικού καρκινώματος.
 - Στο μη-μικροκυτταρικό, η απώλεια της λειτουργίας του TP53 έχει συσχετισθεί με ιστορικό καπνίσματος ή παθητικής έκθεσης στον καπνό του τσιγάρου.
- Η μετάλλαξη του TP53 συμβαίνει νωρίς στις προδιηθητικές αλλοιώσεις και είναι ένας από τους καλύτερους τρόπους να προβλέπεται η εξέλιξη σε διηθητικές αλλοιώσεις.



p16^{INK4a}-cyclin D1-CDK4-RB μονοπάτι

- Το μονοπάτι p16^{INK4a}/RB ρυθμίζει τη μετάβαση στον κυτταρικό κύκλο από τη φάση G1 στην S.
- Το RB1 αποτελεί ένα ογκοκατασταλτικό γονίδιο που κωδικοποιεί την πυρηνική φωσφοπρωτεΐνη RB, η οποία ελέγχει το πέρασμα του κυττάρου από τη φάση G1 στην S, μέσω δέσμευσης του παράγοντα E2F1.
 - Η φωσφορυλιωμένη πρωτεΐνη RB **απελευθερώνει τον E2F1**, οποίος με τη σειρά του ενεργοποιεί τις πρωτεΐνες της φάσης S και τη μετάβαση από τη G1 στην S.



p16^{INK4a}-cyclin D1-CDK4-RB μονοπάτι

- Το γονίδιο RB1 ήταν το **πρώτο ογκοκατασταλτικό** γονίδιο που περιγράφηκε στον καρκίνο του πνεύμονα.
- Είναι ανενεργό σε ποσοστό **90%** του **μικροκυτταρικού** καρκινώματος, αλλά μόνο στο 10%-15% σε περιπτώσεις μη-μικροκυτταρικού καρκινώματος.
- Στο μη-μικροκυτταρικό καρκίνωμα, το μονοπάτι συνήθως απορυθμίζεται εξαιτίας ανωμαλιών της κυκλίνης D1, του CDK4 και του CDKN2A.



p16^{INK4a}-cyclin D1-CDK4-RB μονοπάτι

- Το p16^{INK4a} **αναστέλλει** τη φωσφορυλίωση της πρωτεΐνης RB που εξαρτάται από την κυκλίνη D1, με αποτέλεσμα την αποφυγή της μετάβασης του κυττάρου από τη φάση G1 στην S.
- Το p16^{INK4a} είναι ανενεργό στο 80% των μη-μικροκυτταρικών καρκινωμάτων και ειδικά στο 72% των περιπτώσεων **πλακώδους** καρκινώματος.
- Επιπλέον, υπάρχει υπερέκφραση της κυκλίνης D1 στο 40% των μη-μικροκυτταρικών καρκινωμάτων.



p16^{INK4a}-cyclin D1-CDK4-RB μονοπάτι

- Η κυκλίνη D1 είναι το προϊόν ενός ογκογονιδίου, η υπερέκφραση του οποίου επιτρέπει τη διατάραξη της καθήλωσης του κυττάρου στην G1, λόγω φωσφορυλίωσης της RB.
- Η υπερέκφραση αυτή παρατηρείται στο 43% όλων των περιπτώσεων καρκίνου του πνεύμονα.



Διήθηση και μετάσταση όγκων

- Η απόκτηση της ικανότητας διήθησης μετάστασης είναι απαραίτητη για την περαιτέρω ανάπτυξη των όγκων.
- Οι **μεταλλοπρωτεάσες** είναι ένζυμα που αποδομούν τη θεμέλια ουσία και εκκρίνονται από τα καρκινικά κύτταρα για να προάγουν τη μετανάστευσή τους.
 - Μεταλλοπρωτεάση 2 και 9,
 - Στρομελυσίνη 3.
- Σημαντικό ρόλο στην ανάπτυξη των όγκων παίζει η **αγγειογένεση**, η οποία έχει συσχετισθεί τόσο με το στάδιο του καρκίνου όσο και με την πρόγνωση.
 - Κυριότεροι αγγειογενετικοί παράγοντες: Αγγειακός ενδοθηλιακός αυξητικός παράγοντας (VEGF), Βασικός ινοβλαστικός αυξητικός παράγοντας (FGF).



Σημείωμα βιβλιογραφίας

- Cooper W, Lam D, O'Toole S, Minna J. Molecular biology of lung cancer. J Thorac Dis 2013;5(S5):S479-S490.



Χρηματοδότηση

- Το παρόν εκπαιδευτικό υλικό έχει αναπτυχθεί στο πλαίσιο του εκπαιδευτικού έργου του διδάσκοντα.
- Το έργο «**Ανοικτά Ακαδημαϊκά Μαθήματα στο Πανεπιστήμιο Αθηνών**» έχει χρηματοδοτήσει μόνο την αναδιαμόρφωση του εκπαιδευτικού υλικού.
- Το έργο υλοποιείται στο πλαίσιο του Επιχειρησιακού Προγράμματος «Εκπαίδευση και Δια Βίου Μάθηση» και συγχρηματοδοτείται από την Ευρωπαϊκή Ένωση (Ευρωπαϊκό Κοινωνικό Ταμείο) και από εθνικούς πόρους.



Σημείωμα Ιστορικού Εκδόσεων Έργου

Το παρόν έργο αποτελεί την έκδοση 1.1.



Σημείωμα Αναφοράς

Copyright Πανεπιστήμιο Πατρών, Κωνσταντίνος Σπυρόπουλος, Κυριάκος Καρκούλιας. «Μοριακή βιολογία καρκίνου του πνεύμονα. Ογκολογία Πνεύμονα». Έκδοση: 1.1. Πάτρα 2015. Διαθέσιμο από τη δικτυακή διεύθυνση: <https://eclass.upatras.gr/courses/MED1042/>



Σημείωμα Αδειοδότησης

Το παρόν υλικό διατίθεται με τους όρους της άδειας χρήσης Creative Commons Αναφορά, Μη Εμπορική Χρήση Παρόμοια Διανομή 4.0 [1] ή μεταγενέστερη, Διεθνής Έκδοση. Εξαιρούνται τα αυτοτελή έργα τρίτων π.χ. φωτογραφίες, διαγράμματα κ.λ.π., τα οποία εμπεριέχονται σε αυτό και τα οποία αναφέρονται μαζί με τους όρους χρήσης τους στο «Σημείωμα Χρήσης Έργων Τρίτων».



[1] <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>

Ως **Μη Εμπορική** ορίζεται η χρήση:

- που δεν περιλαμβάνει άμεσο ή έμμεσο οικονομικό όφελος από την χρήση του έργου, για το διανομέα του έργου και αδειοδόχο
- που δεν περιλαμβάνει οικονομική συναλλαγή ως προϋπόθεση για τη χρήση ή πρόσβαση στο έργο
- που δεν προσπορίζει στο διανομέα του έργου και αδειοδόχο έμμεσο οικονομικό όφελος (π.χ. διαφημίσεις) από την προβολή του έργου σε διαδικτυακό τόπο

Ο δικαιούχος μπορεί να παρέχει στον αδειοδόχο ξεχωριστή άδεια να χρησιμοποιεί το έργο για εμπορική χρήση, εφόσον αυτό του ζητηθεί.

Διατήρηση Σημειωμάτων

Οποιαδήποτε αναπαραγωγή ή διασκευή του υλικού θα πρέπει να συμπεριλαμβάνει:

- το Σημείωμα Αναφοράς
- το Σημείωμα Αδειοδότησης
- τη δήλωση Διατήρησης Σημειωμάτων
- το Σημείωμα Χρήσης Έργων Τρίτων (εφόσον υπάρχει)

μαζί με τους συνοδευόμενους υπερσυνδέσμους.



Σημείωμα Χρήσης Έργων Τρίτων (1/2)

Το Έργο αυτό κάνει χρήση των ακόλουθων έργων:

Εικόνες/Σχήματα/Διαγράμματα/Φωτογραφίες

Δεν περιέχει.



Σημείωμα Χρήσης Έργων Τρίτων (2/2)

Το Έργο αυτό κάνει χρήση των ακόλουθων έργων:

Πίνακες

Δεν περιέχει.

