

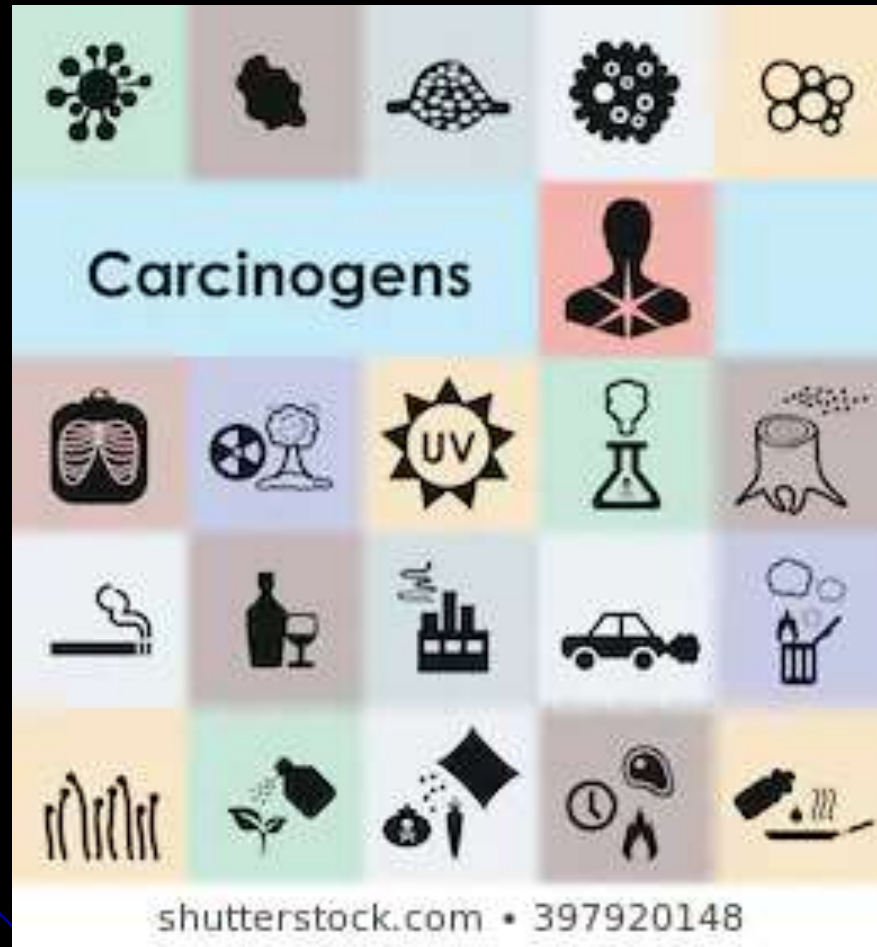
**ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΑ ΤΟΥ
ΚΑΡΚΙΝΟΥ: ΚΑΡΚΙΝΟΓΟΝΟΙ
ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ**

**Ζολώτα Βασιλική
Κουμουνδούρου Δήμητρα**



Περιβαλλοντικός ή κληρονομικός καρκίνος;

- * 85% των καρκίνων προκαλούνται από περιβαλλοντικούς παράγοντες
- * Έκθεση σε περιβαλλοντικά καρκινογόνα (χημικά, ακτινοβολία, ιογενή)
- * Υπόλοιποι καρκίνοι: κληρονομική προδιάθεση



Καρκινογόνο

Παράγοντας που προκαλεί
καρκίνο

Τρεις κατηγορίες :

Χημικά καρκινογόνα

Ακτινοβολία (φυσικά αίτια)

*Ουκογόνοι μικροοργανισμοί
(κυρίως ιοί)*



Καρκινογόνο

- Παράγοντες που δρουν άμεσα:
- Δεν χρειάζεται να μεταβολιστούν
- Ήπια καρκινογόνα
- Χημειοθεραπευτικά φάρμακα (αλκυλιωτικοί παράγοντες)

A Rough Guide to
IARC CARCINOGEN CLASSIFICATIONS

The International Agency for Research on Cancer (IARC) classifies substances to show whether they are suspected to cause cancer or not. It places substances into one of five categories depending on the strength of evidence for their carcinogenicity.

GROUP	WHAT DOES IT MEAN?	WHAT DOES IT INCLUDE?
GROUP 1	CARCINOGENIC TO HUMANS Sufficient evidence in humans. Causal relationship established.	Smoking, exposure to solar radiation, alcoholic beverages and processed meats.
GROUP 2A	PROBABLY CARCINOGENIC TO HUMANS Limited evidence in humans. Sufficient evidence in animals.	Emissions from high temp. frying, steamers, exposures working in hairdressing, red meat.
GROUP 2B	POSSIBLY CARCINOGENIC TO HUMANS Limited evidence in humans. Inadequate evidence in animals.	Coffee, gasoline & gasoline engine exhaust, welding fumes, pickled vegetables.
GROUP 3	CARCINOGENICITY NOT CLASSIFIABLE Inadequate evidence in humans. Inadequate evidence in animals.	Tea, static magnetic fields, fluorescent lighting, polyurethane.
GROUP 4	PROBABLY NOT CARCINOGENIC Evidence suggests no carcinogenicity in humans/animals.	ONLY 1 CHEMICAL EVER PLACED IN THIS GROUP OF ALL SUBSTANCES ASSESSED. Caprolactam, which is used in the manufacture of synthetic fibres.

THE IARC'S INDEX ONLY TELLS US HOW STRONG THE EVIDENCE IS THAT SOMETHING CAUSES CANCER. SUBSTANCES IN THE SAME CATEGORY CAN DIFFER VASTLY IN HOW MUCH THEY INCREASE CANCER RISK.

© COMPOUND INTEREST 2015 - WWW.COMPOUNDCHEM.COM | @COMPOUNDCHEM
Shared under a Creative Commons Attribution NonCommercial-NoDerivatives license

CC BY NC ND

Τα αντικαρκινικά χημειοθεραπευτικά φάρμακα θεραπεύουν ή καθυστερούν την επανεμφάνιση ορισμένων κακοηθειών αλλά μπορεί να προκαλέσουν μια δεύτερη μορφή καρκίνου, συνήθως λευχαιμία.

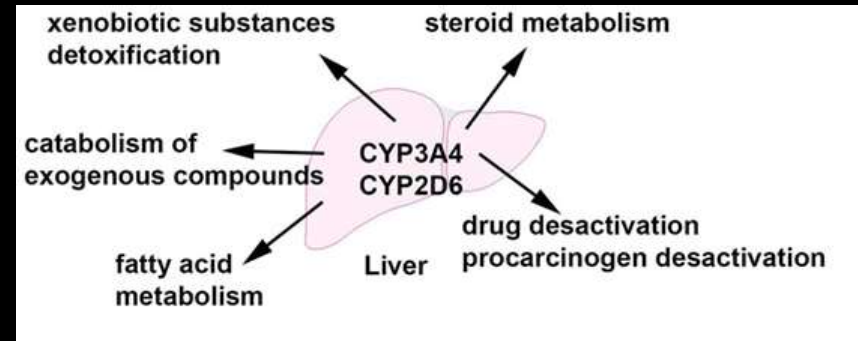
Καρκινογόνα

- Παράγοντες που δρουν έμμεσα:
- Πρέπει να μεταβολισθούν για να μετατραπούν σε ενεργά καρκινογόνα (πολυκυκλικοί υδρογονάνθρακες: βενζοπυρένιο από καύση καπνού τσιγάρου, μεταβολισμός σε εποξειδία, σύνδεση με RNA, DNA και πρωτεΐνες)



Καρκινογόνα

- Αρωματικές αμίνες, αζωχρωστικές
- Μετατροπή με ένζυμα όπως οι μονοοξυγενάσες που εξαρτώνται από το κυτόχρωμα P-450 (πολυμορφισμοί γονιδίων)
- Αφλατοξίνη από ασπέργιλλο και ΗΚΚ



Άμεσα καρκινογόνα (Direct-acting compounds)

- * **Ασθενή καρκινογόνα**

- * **Αλκυλιωτικοί παράγοντες**

Αντικαρκινικά φάρμακα (κυκλοφωσφαμίδη, χλωραμβουκίλη - Leukeran, νιτροζουρίες και άλλα)

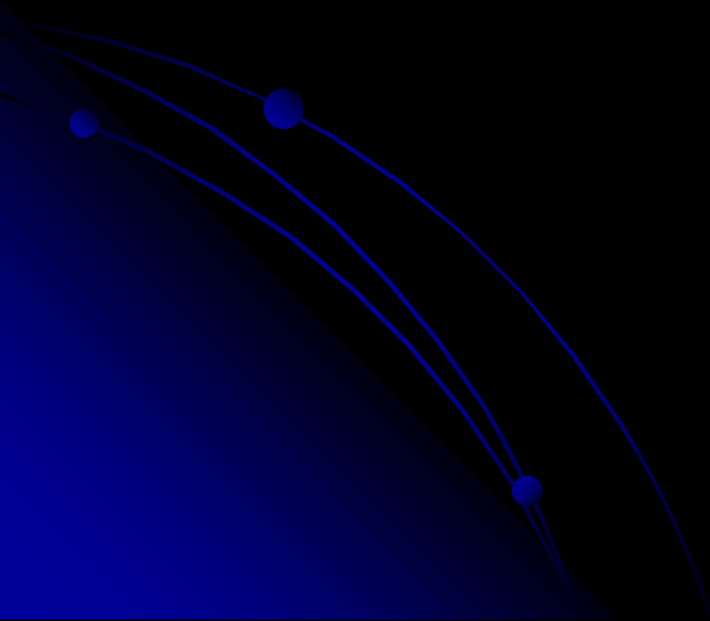
- * **Ακυλιωτικοί παράγοντες**

1-Ακετυλ-ιμιδαζόλη

Χλωριούχος διμεθυλοκαρβαμύλη

Έμμεσα καρκινογόνα (Indirect-acting compounds)

- Benzopyrene, Polycyclic hydrocarbons, aromatic amines and Azo dyes, Aflatoxin B1, insecticides, fungicides, nitrites used as food preservatives



Έμμεσα καρκινογόνα (Indirect-acting compounds)

- Πολυκυκλικοί αρωματικοί υδρογονάνθρακες (ΡΑΗ)
- Παράγονται από ατελή καύση οργανικών ουσιών
- Βρίσκονται στον καπνό από την καύση ξύλων, στο ψημένο κρέας στα κάρβουνα, στην εξαέρωση αυτοκινήτων και στον καπνό του τσιγάρου
- Βασικά κυτταρικά συστατικά είναι τα εποξειδία που σχηματίζουν δεσμούς με DNA, RNA και πρωτεΐνες



Έκθεση του ανθρώπου στους ΡΑΗ

- Βενζοπυρένιο - 1300 τόνοι ανά έτος στην ατμόσφαιρα
- Στον καθαρό αέρα - 0,02 $\mu\text{g}/\text{day}$ εισπνέονται
- Στον μολυσμένο αέρα - 1,5 $\mu\text{g}/\text{day}$ εισπνέονται
- *Ευθύνονται για τον καρκίνο του πνεύμονα στους καπνιστές*

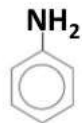


Αρωματικές αμίνες και αζωχρωστικές

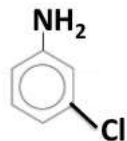
- β-ναφθυλαμίνη: βιομηχανίες πλαστικών και χρωμάτων (χρωστικές ανιλίνης)
- Χρωστικές τροφών
- Καρκινογόνα στο ήπαρ και την ουροδόχο κύστη

Simplest aromatic amine, a benzene ring bearing an amino group, is called **aniline**.

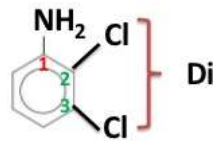
Other simple aromatic amines are named as derivatives of aniline.



Aniline



m - Chloroaniline



2 - 3, dichloroaniline



Αφλατοξίνες: Φυσικά καρκινογόνα

- Έμμεσο καρκινογόνο
- Φυσικά προϊόντα του μύκητα *Aspergillus flavus*
- Η αφλατοξίνη B1 είναι ένα από τα ισχυρότερα ηπατικά καρκινογόνα



Αφλατοξίνη Β1

- Μολύνει σπόρους και ξηρούς καρπούς στην Αφρική και Ασία
- Αίτιο υψηλής επίπτωσης **ηπατοκυτταρικού καρκινώματος** στην Αφρική και Ασία (μαζί με τον ιό ηπατίτιδος Β)
- * Προκαλεί χαρακτηριστικές μεταλλάξεις στο γονίδιο p53



Νιτροζαμίνες



- **Συντηρητικά τροφίμων**
- Νιτρώδη + όξινο περιβάλλον = παραγωγή νιτροζαμινών
- Διμεθυλνιτροσαμίνη
- Διαιθυλνιτροσαμίνη
- Νιτρώδη παράγωγα υπάρχουν και στον καπνό
- Αυξημένη επίπτωση **γαστρικού καρκινώματος.**

Άλλοι παράγοντες

- Αμίαντος (βρογχογενές καρκίνωμα, μεσοθηλίωμα)
- Χλωριούχο βινύλιο (αιμαγγειοσάρκωμα ήπατος)
- Μέταλλα/ χρώμιο, νικέλιο (καρκίνος πνεύμονος)
- Αρσενικό (καρκίνος του δέρματος)



Μηχανισμοί δράσης χημικών καρκινογόνων

- Μεταλλαξιογόνα κυρίως RAS, p53
- Περιέχουν ηλεκτρονιόφιλες ομάδες (Αντιδρούν με άτομα στο RNA, DNA ή πρωτεΐνες, που είναι πλούσια σε ηλεκτρόνια)
- Μεταλλάξεις υπογραφή (χαρακτηριστικές μεταλλάξεις από αφλατοξίνη στο p53)
- Αύξηση δράσης από υποκινητές που δεν είναι καρκινογόνοι (ορμόνες φαινόλες φάρμακα)

Μηχανισμοί δράσης χημικών καρκινογόνων

- Εφαρμογή χημικού παράγοντα= εκκινήτη και ακόλουθη Συνεχής έκθεση σε υποκινήτη (επαγωγή κυτταρικού πολλαπλασιασμού)
- Ο παρατεταμένος κυτταρικός πολλαπλασιασμός αυξάνει τον κίνδυνο μεταλλάξεων (υπερπλασία ενδομητρίου)

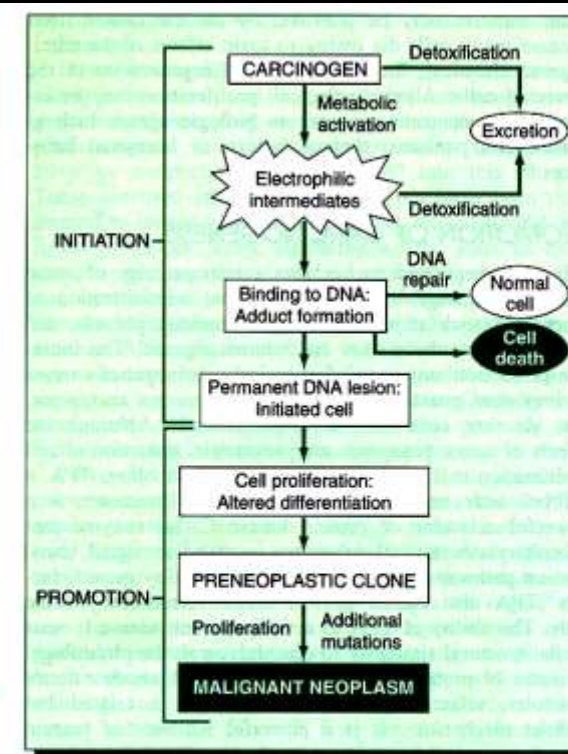
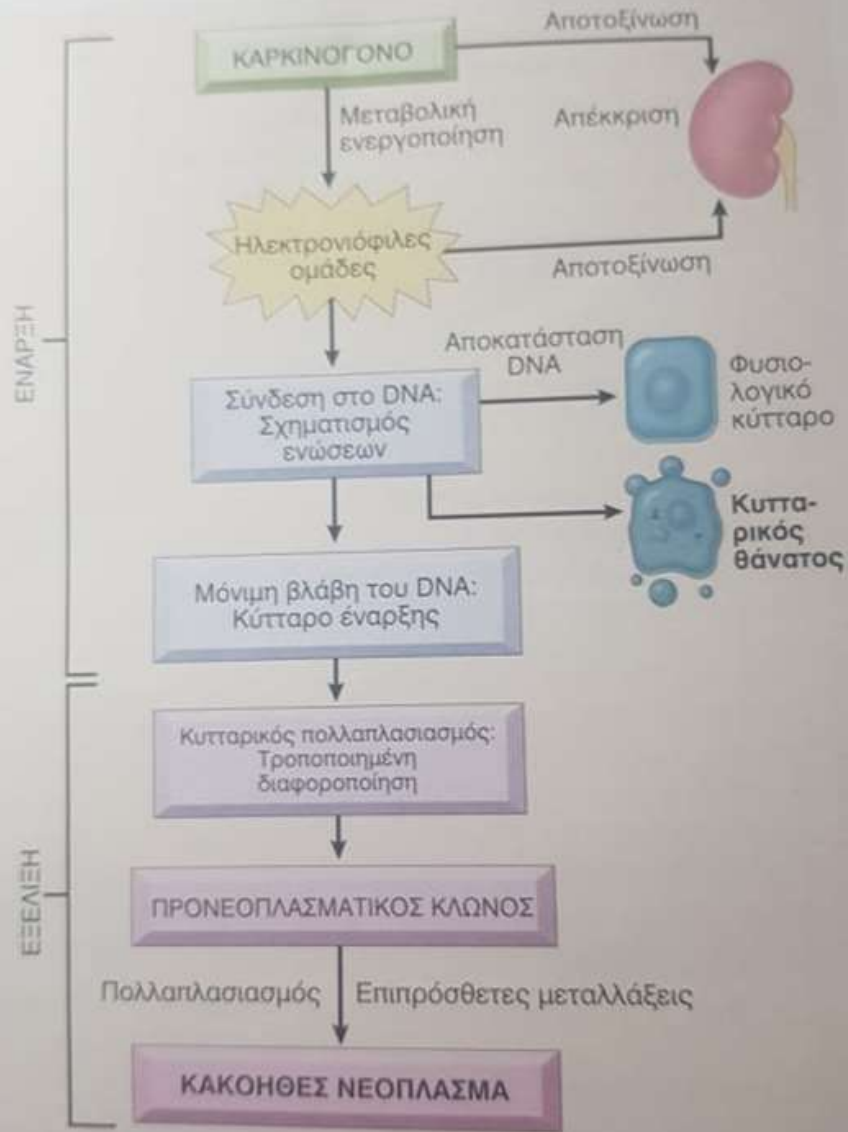


Figure 8-42

General schema of events in chemical carcinogenesis. Note that promoters cause clonal expansion of the initiated cell, thus producing a preneoplastic clone. Further proliferation induced by the promoter or other factors causes accumulation of additional mutations and emergence of a malignant tumor.



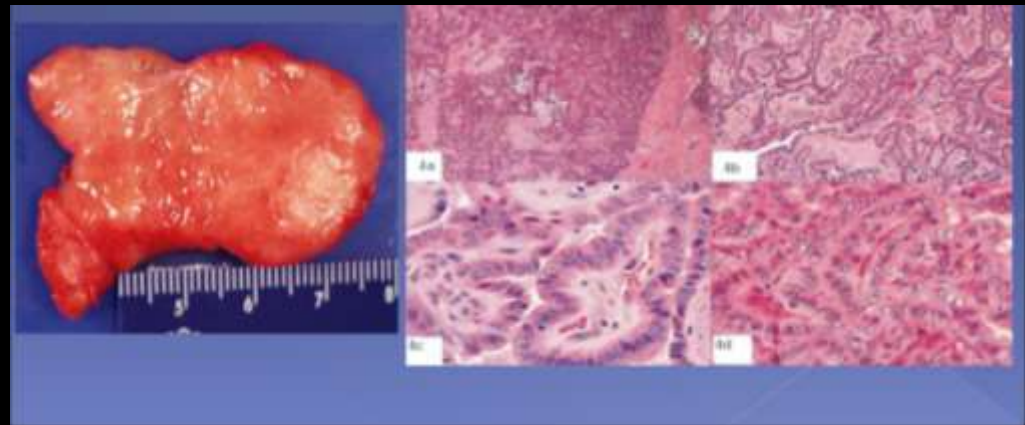
Εικ. 6.32 Σχηματική αναπαράσταση των γεγονότων στην καρκινογένεση από χημικές ουσίες. Παρατηρήστε ότι οι υποκινητές προκαλούν κλωνική επέκταση του αρχικού κυττάρου, δημιουργώντας έναν προνεοπλασματικό κλώνο. Περαιτέρω πολλαπλασιασμός που επάγεται από τον

ΚΑΡΚΙΝΟΓΕΝΕΣΗ ΑΠΟ ΑΚΤΙΝΟΒΟΛΙΑ

- Η ακτινοβολία οποιασδήποτε προέλευσης είναι ένα αποδεδειγμένο καρκινογόνο
- Μεγάλη λανθάνουσα περίοδος μέχρι την εμφάνιση καρκίνου
- Αθροιστική δράση
- Υπεριώδεις ακτίνες
- Ιονίζουσα ακτινοβολία

ΚΑΡΚΙΝΟΓΕΝΕΣΗ ΑΠΟ ΑΚΤΙΝΟΒΟΛΙΑ

- Πυρηνικά ατυχήματα
- Ακτινοβόληση περιοχής κεφαλής τραχήλου- καρκινώματα θυρεοειδούς

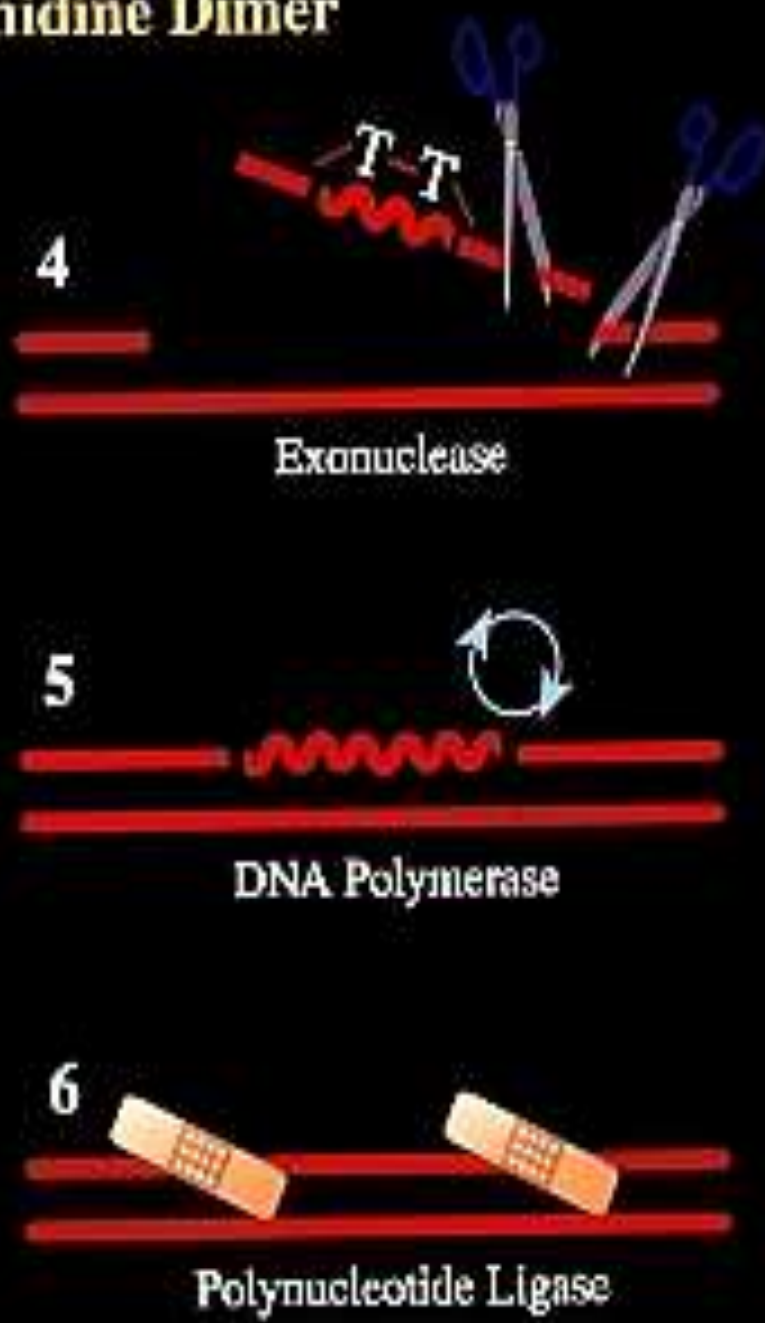
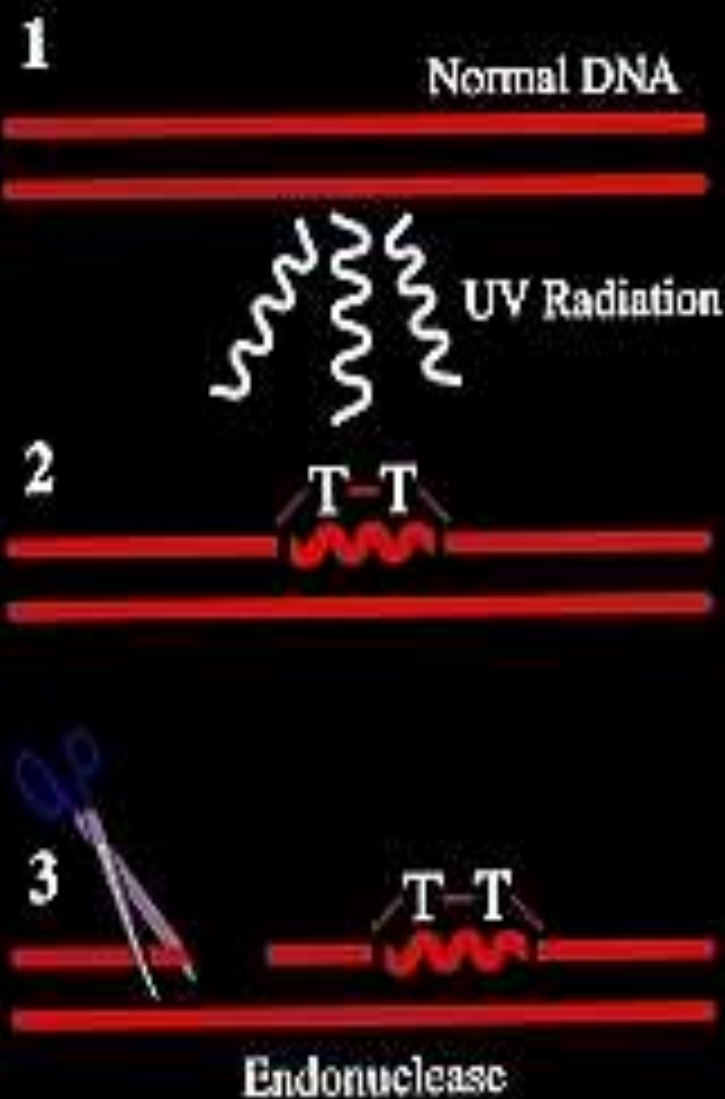


Υπεριώδης ακτινοβολία

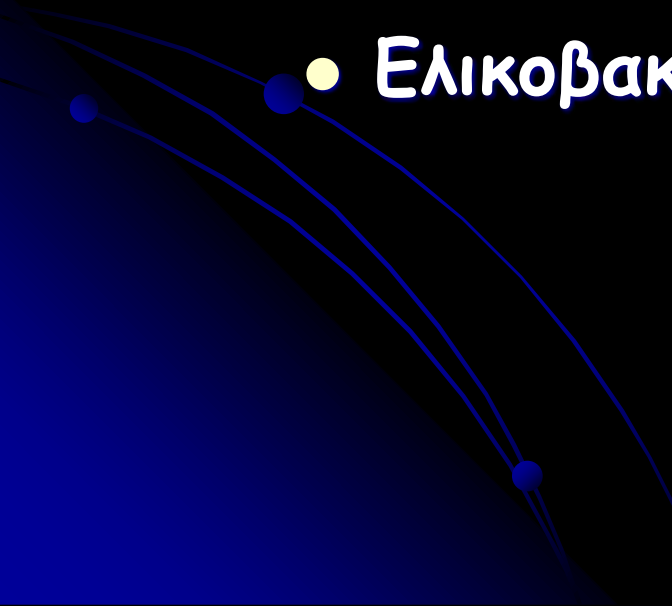
- Κακοήθειες του δέρματος (κακόηθες μελάνωμα, πλακώδες)
- Βλάβη του DNA - σχηματισμός διμερών πυριμιδίνης (αποκατάσταση με το σύστημα επιδιόρθωσης DNA NER/nucleotide excision repair το οποίο εν τούτοις δεν επαρκεί σε παρατεταμένη UV έκθεση)
- Μεταλλάξεις, απενεργοποίηση ενζύμων, γονιδιακή αστάθεια



DNA Repair of Thymidine Dimer



ΙΟΓΕΝΗΣ ΚΑΙ ΜΙΚΡΟΒΙΑΚΗ ΚΑΡΚΙΝΟΓΕΝΕΣΗ

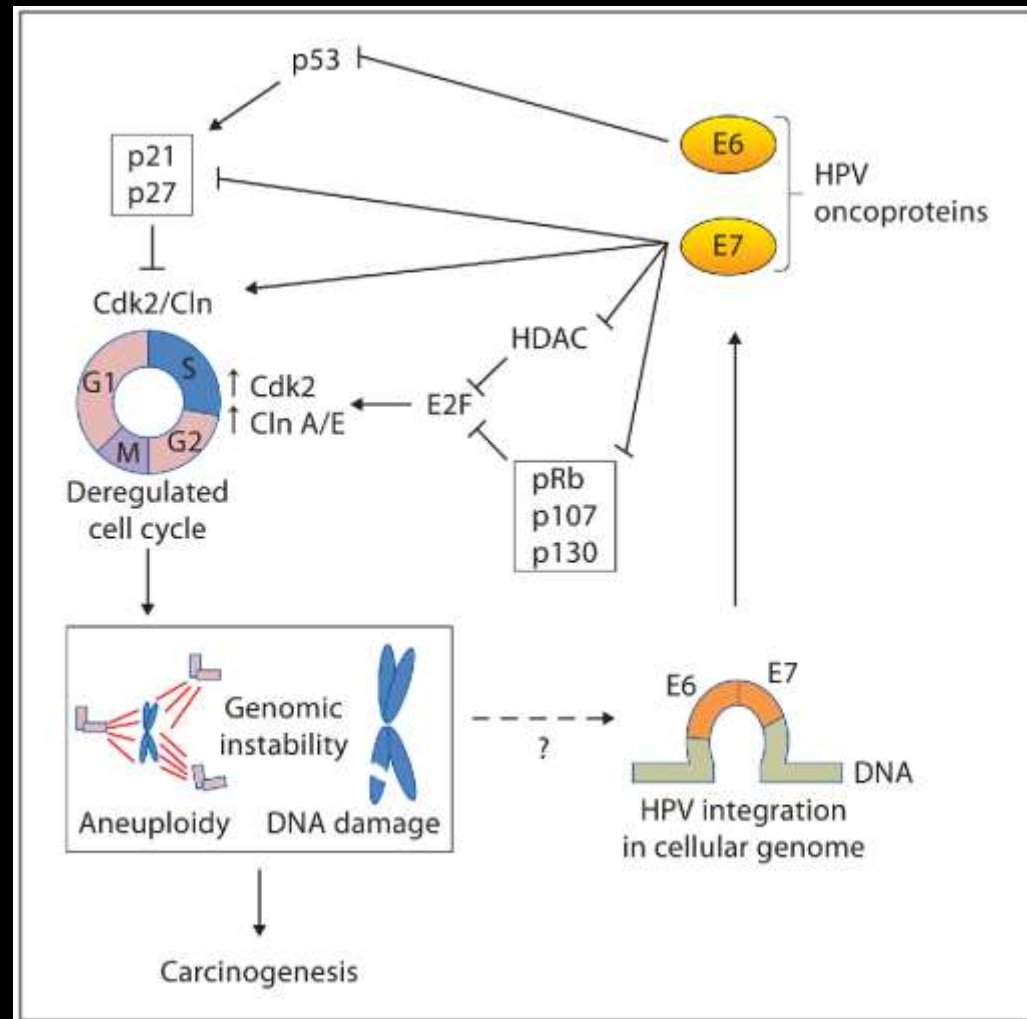
- DNA ιοί: HPV, EBV, HBV, HHV-8
 - RNA ιοί: HTLV-1
 - Ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού
- 

HPV (Human Papilloma Virus)

- >100 γενετικά καθορισμένοι τύποι HPV οι οποίοι προσβάλλουν τα πλακώδη κύτταρα
- καρκίνωμα εκ πλακώδους επιθηλίου του τραχήλου της μήτρας, τύποι 16 και 18 στο 90% των περιπτώσεων
- κονδυλώματα γεννητικών οργάνων, τύποι 6 και 11
 - 20% καρκίνων στοματοφάρυγγα

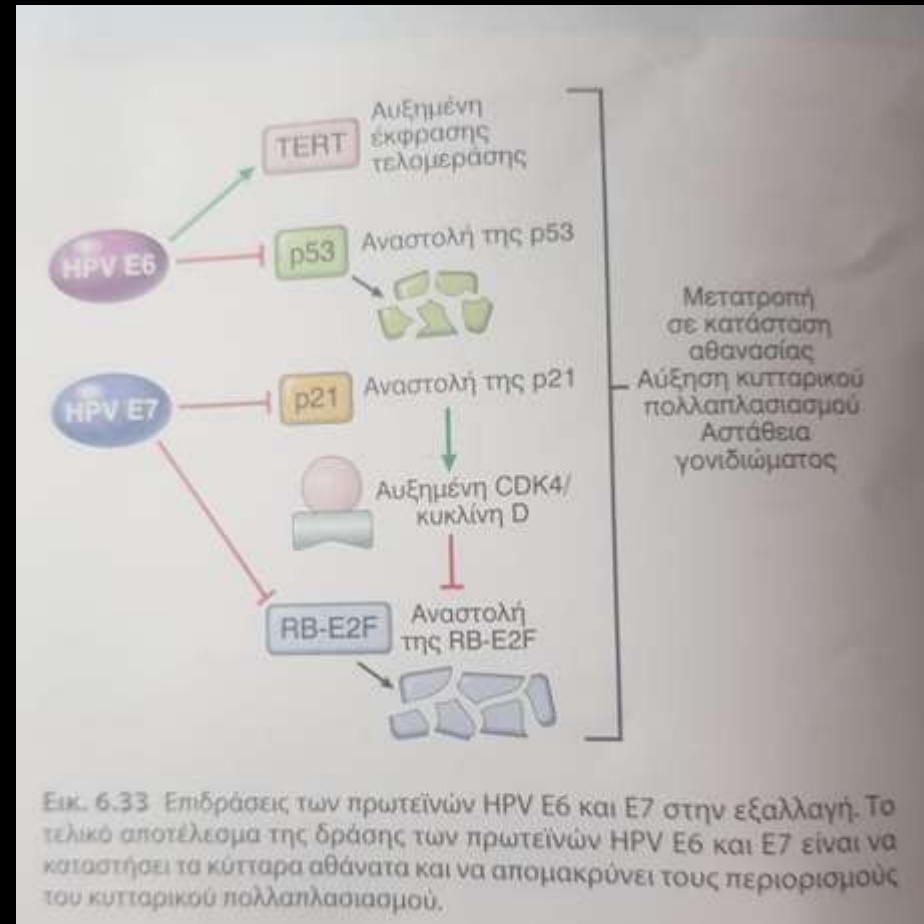
Μηχανισμός δράσης του HPV

- Το γονιδίωμα του ιού ενσωματώνεται στο γονιδίωμα του κυττάρου και κατά τη διαδικασία της ενσωμάτωσης το ιογενές γονιδίωμα διακόπτει μια αρνητική ρυθμιστική περιοχή στο DNA του ιού που οδηγεί σε **υπερέκφραση των ιογενών πρωτεϊνών E6 και E7**.

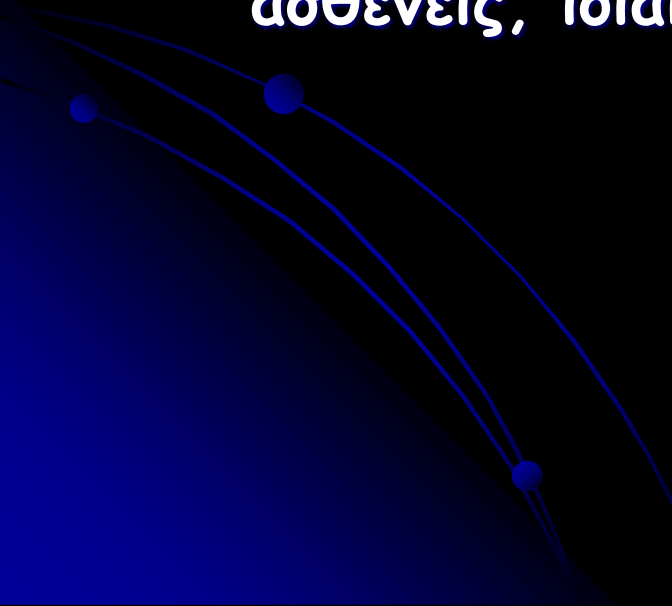


Μηχανισμός δράσης του HPV

- **E6**: συνδέεται και απενεργοποιεί την πρωτεΐνη TP53 (μεγαλύτερη συγγένεια στους υπότυπους υψηλού κινδύνου), διαμεσολαβεί αποδόμηση του BAX και ενεργοποιεί κάποια τελομεράση (έκφραση της TERT)
- **E7**: επιτάχυνση G1-S, συνδέεται με το Rb και απελευθερώνει το μεταγραφικό παράγοντα E2F, απενεργοποιεί τους ανασταλτικούς παράγοντες CDKIs, p21 και p27 και πιθανότατα ενεργοποιεί τις κυκλινες E και A

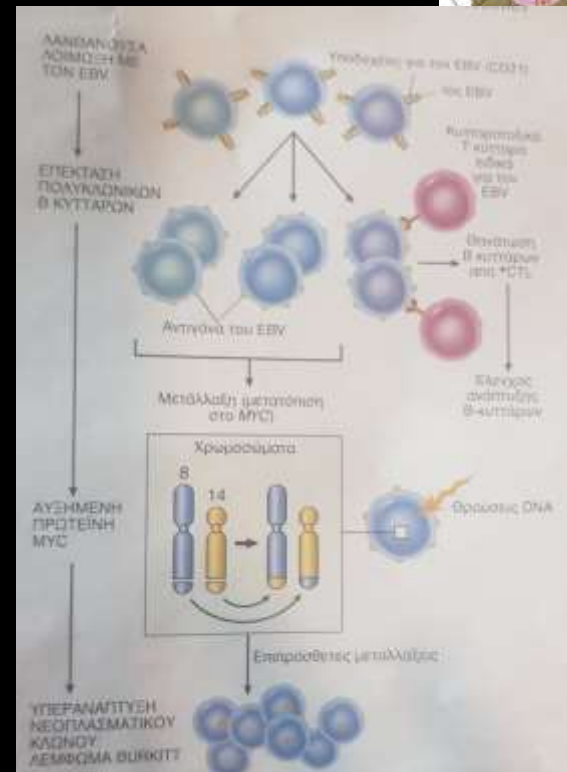
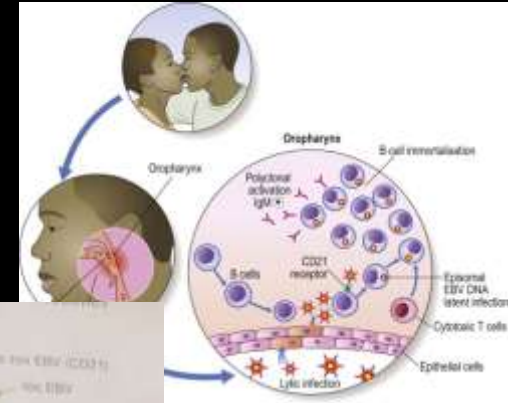


EBV (Epstein-Barr Ιός)

- Λέμφωμα Burkitt
 - Ρινοφαρυγγικό καρκίνωμα
 - Τ-λεμφώματα
 - Νόσος Hodgkin
 - Καρκινώματα, σαρκώματα σε ανοσοκατασταλμένους ασθενείς, ιδιαίτερα αυτούς με AIDS
- 

Μηχανισμός δράσης του EBV

- Προσβάλλει τα επιθηλιακά κύτταρα του ρινοφάρυγγα και τα Β λεμφοκύτταρα
- Προσκόλληση στα β κύτταρα μέσω του υποδοχέα CD21
- Η πρωτεΐνη του ιού LMP-1 (ογκογονίδιο) προκαλεί Β-κυτταρικό πολλαπλασιασμό ενεργοποιώντας μονοπάτια μετάδοσης σήματος μέσω του Β-κυτταρικού υποδοχέα επιφάνειας CD40, ενώ αναστέλλει την απόπτωση ενεργοποιώντας το bcl2.

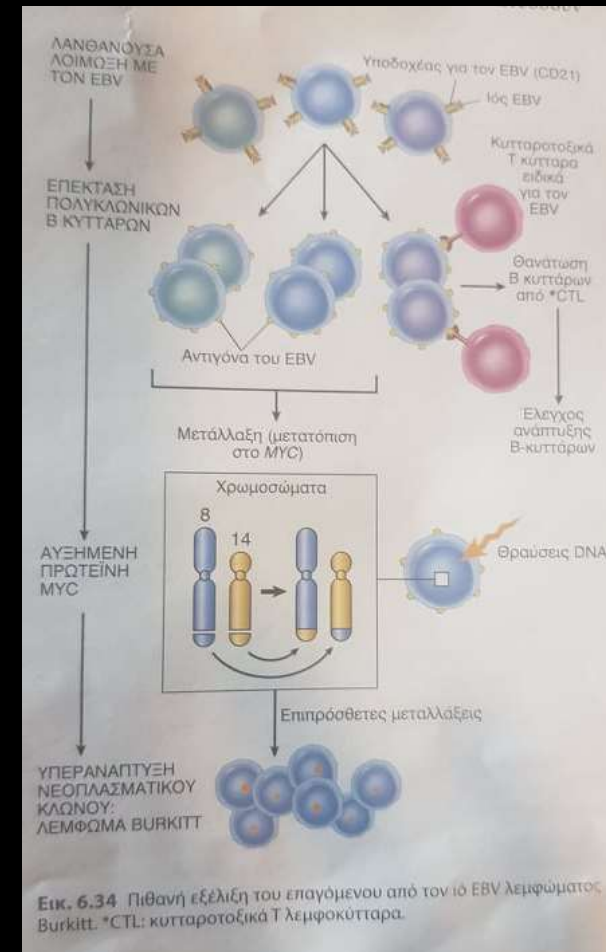


Εικ. 6.34 Πρώτη εξέλιξη του επαγόμενου από τον ιό EBV λεμφώματος Burkitt. *CTL: κυτταροτοξικά Τ λεμφοκύτταρα.

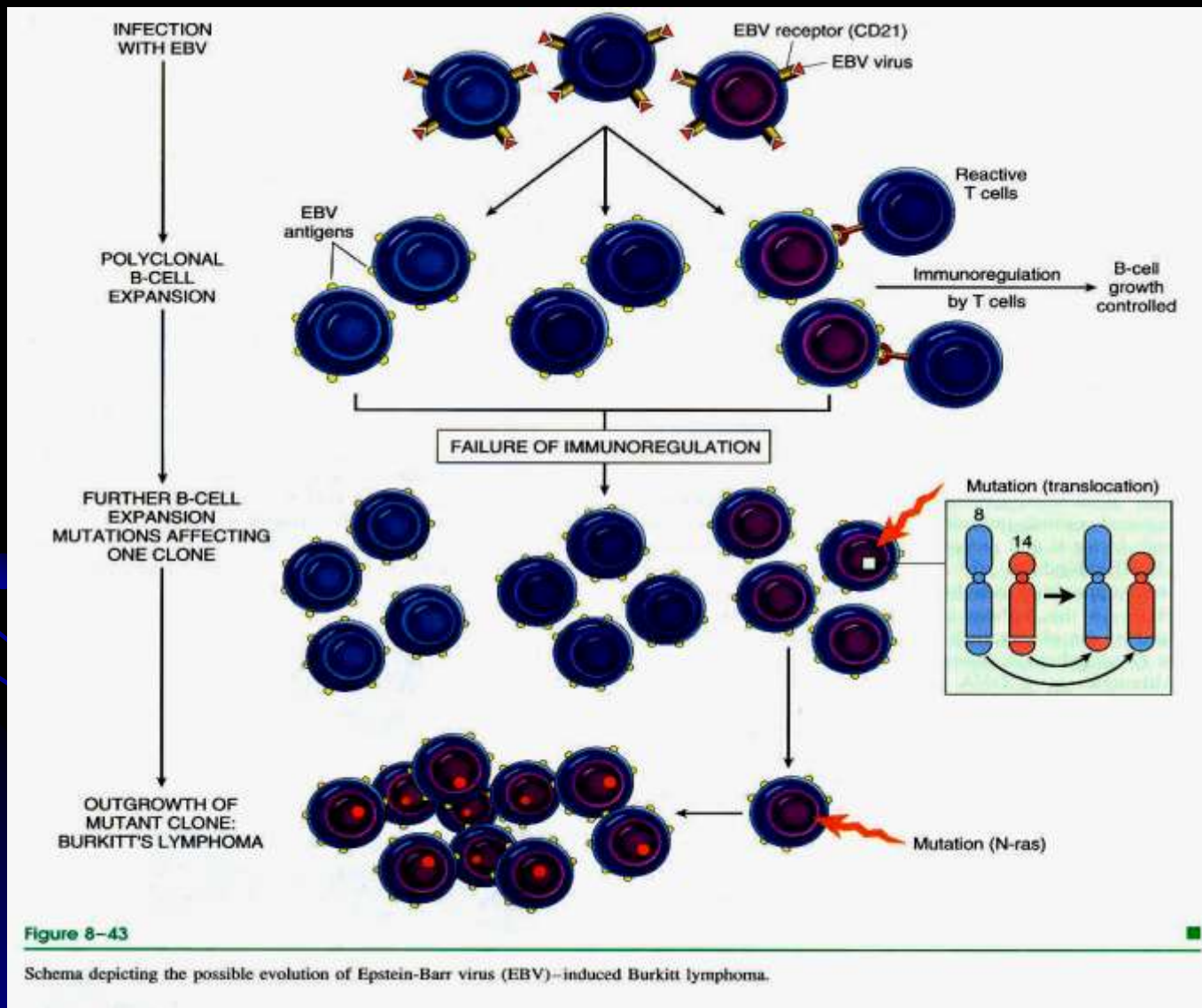
Μηχανισμός δράσης του EBV

- Η πρωτεΐνη του ιού EBNA-2 ενεργοποιεί την κυκλίνη D και άλλα ογκογονίδια
- Μέσω μιας κυτταροκίνης του ιού (vIL-10) αποτροπή ενεργοποίησης κυτταροτοξικών T κύτταρων

Ο ιός EBV δεν είναι άμεσα ογκογόνος αλλά οδηγεί σε πολυκλωνική ενεργοποίηση των B-λεμφοκυττάρων



Η πολυκλωνική ενεργοποίηση των Β-λεμφοκυττάρων η οποία (κυρίως στις περιοχές όπου ενδημεί ο EBV και συμβαίνει απώλεια της ανοσορρύθμισης) δημιουργεί τις προϋποθέσεις για τη t(8;14) μετατόπιση και ακολούθως ενεργοποίηση του c-myc (απορρύθμιση του κυτταρικού πολ/μού)

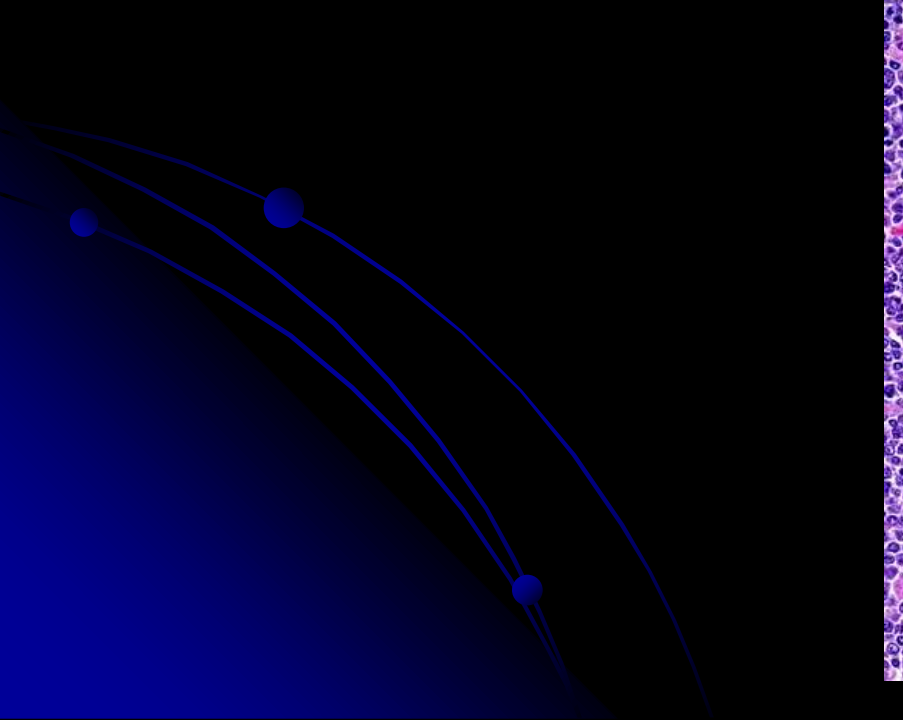
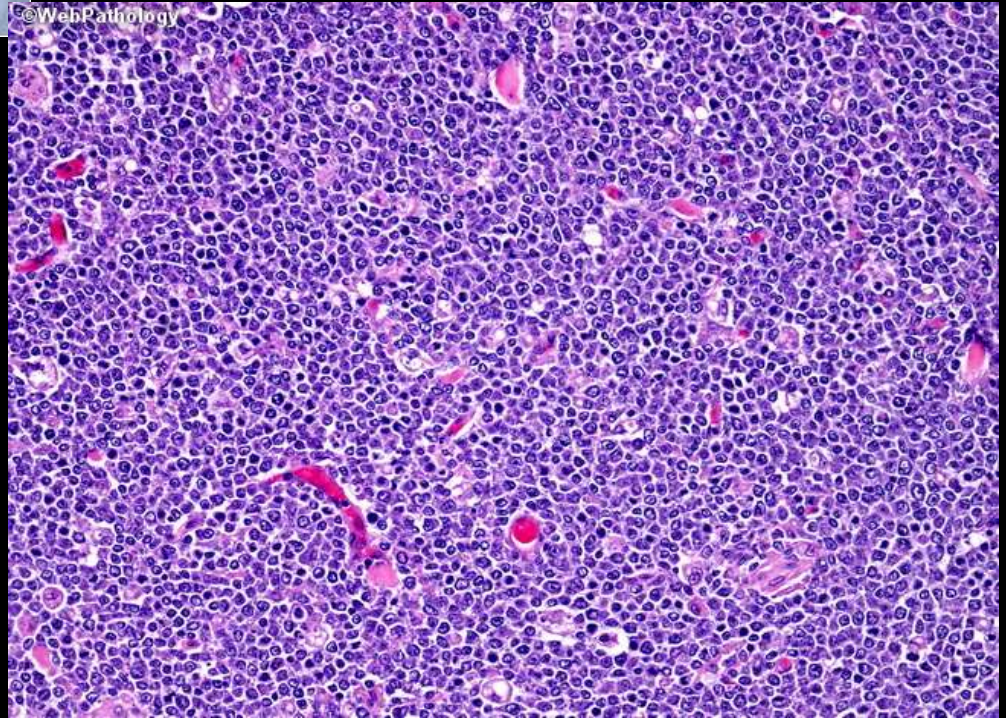




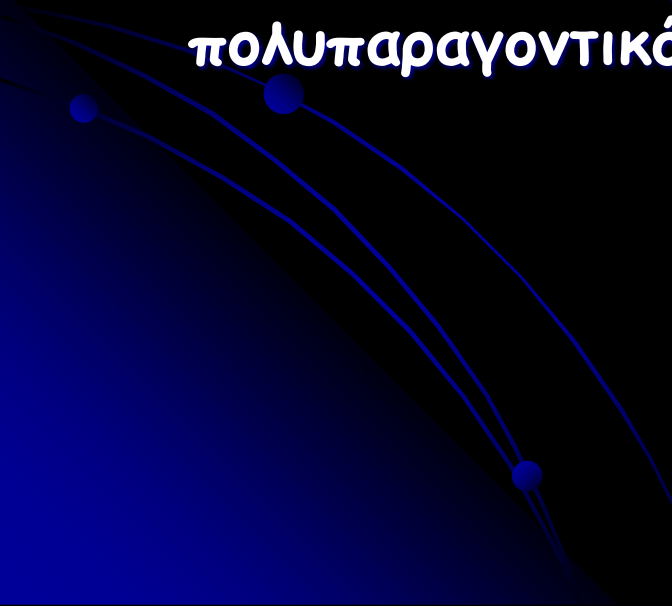
Burkitt's Lymphoma



©WebPathology

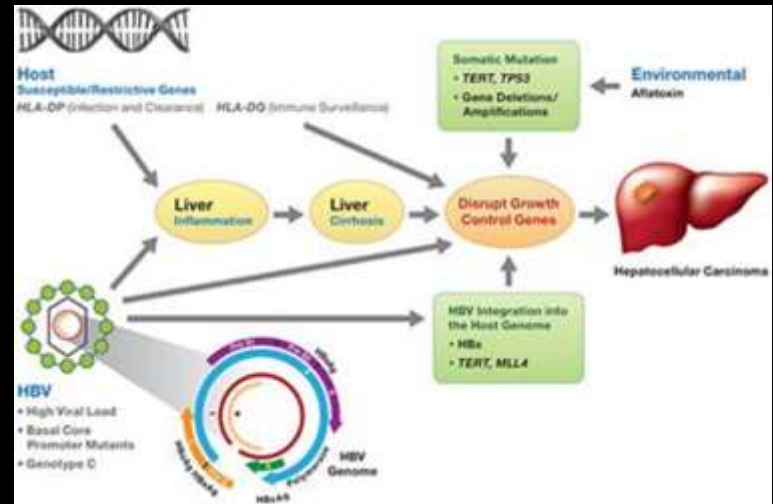


HBV (Ιός Ηπατίτιδας Β)

- Στενή σχέση μεταξύ HBV λοίμωξης και καρκίνου του ήπατος
 - Ενσωμάτωση του ιϊκού DNA στο DNA του κυττάρου ξενιστή
 - Ο παθογενετικός μηχανισμός μέσω του οποίου ο HBV προκαλεί καρκίνο είναι πολυπαραγοντικός
- 

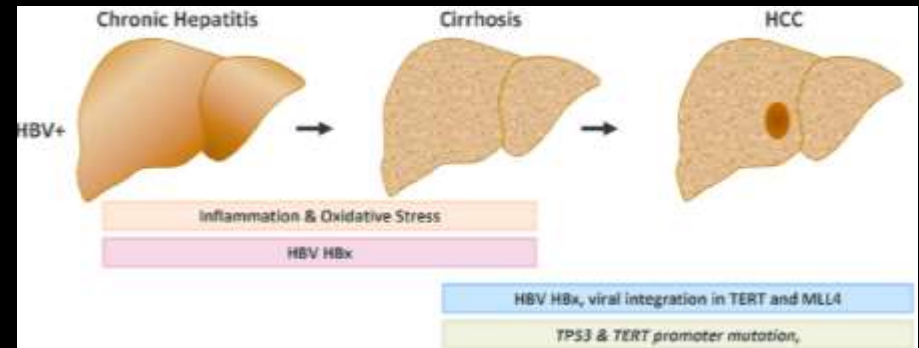
HBV (Ιός Ηπατίτιδας Β)

- Λόγω της ηπατοκυτταρικής βλάβης και της επακόλουθης αναγεννητικής υπερπλασίας, αυξάνει η δεξαμενή των μιτωτικώς ενεργών κυττάρων τα οποία υπόκεινται στην επίδραση παραγόντων του περιβάλλοντος, όπως οι αφλατοξίνες,
- παραγωγή ριζών O₂ βλάβη στο DNA



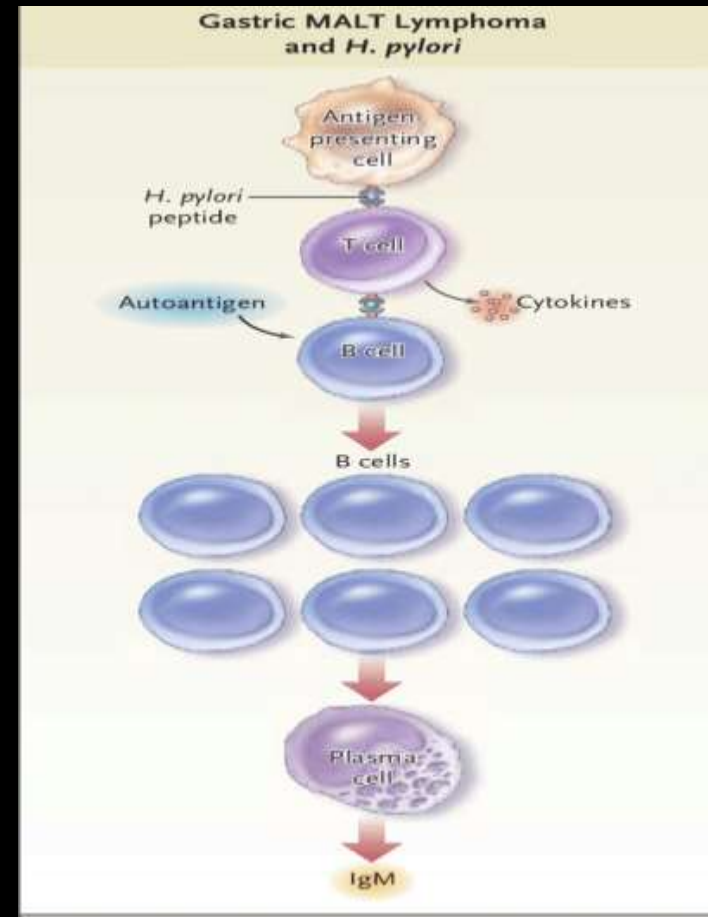
HBV (Ιός Ηπατίτιδας Β)

- Ο HBV κωδικοποιεί τον παράγοντα HBx ο οποίος, ως μεταγραφικός παράγοντας ενεργοποιεί γονίδια που εμπλέκονται στη ρύθμιση της κυτταρικής αύξησης, όπως το μονοπάτι NF-κΒ
- Ενεργοποιούνται κυταροπλασματικά μονοπάτια μετάδοσης σήματος
- Ο HBx πιθανότατα εμπλέκεται στην απενεργοποίηση του p53



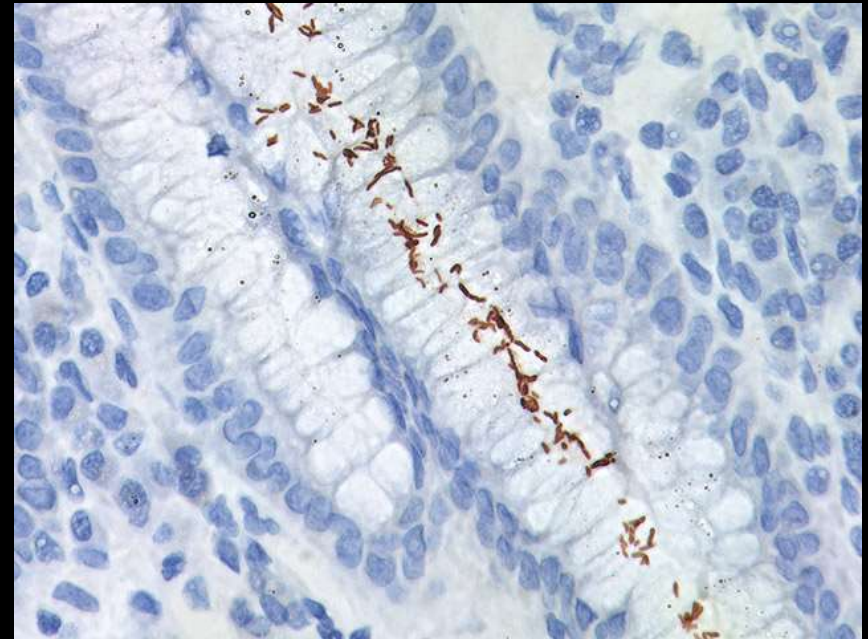
Ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού (H. Pylori)

- Ευθύνεται για: πεπτικό έλκος, λέμφωμα στομάχου, καρκίνωμα στομάχου
- Β-λεμφώματα από το βλεννογόνο λεμφικό ιστό (MALT) του στομάχου
- Μηχανισμός δράσης: Τ-λεμφοκύτταρα των λεμφοζιδίων τα οποία διαντιδρούν με το ελικοβακτηρίδιο προκαλούν πολυκλωνική ενεργοποίηση των Β-κυττάρων, η οποία με συσσώρευση μεταλλάξεων μπορεί να οδηγήσει στο σχηματισμό μονοκλωνικού πληθυσμού



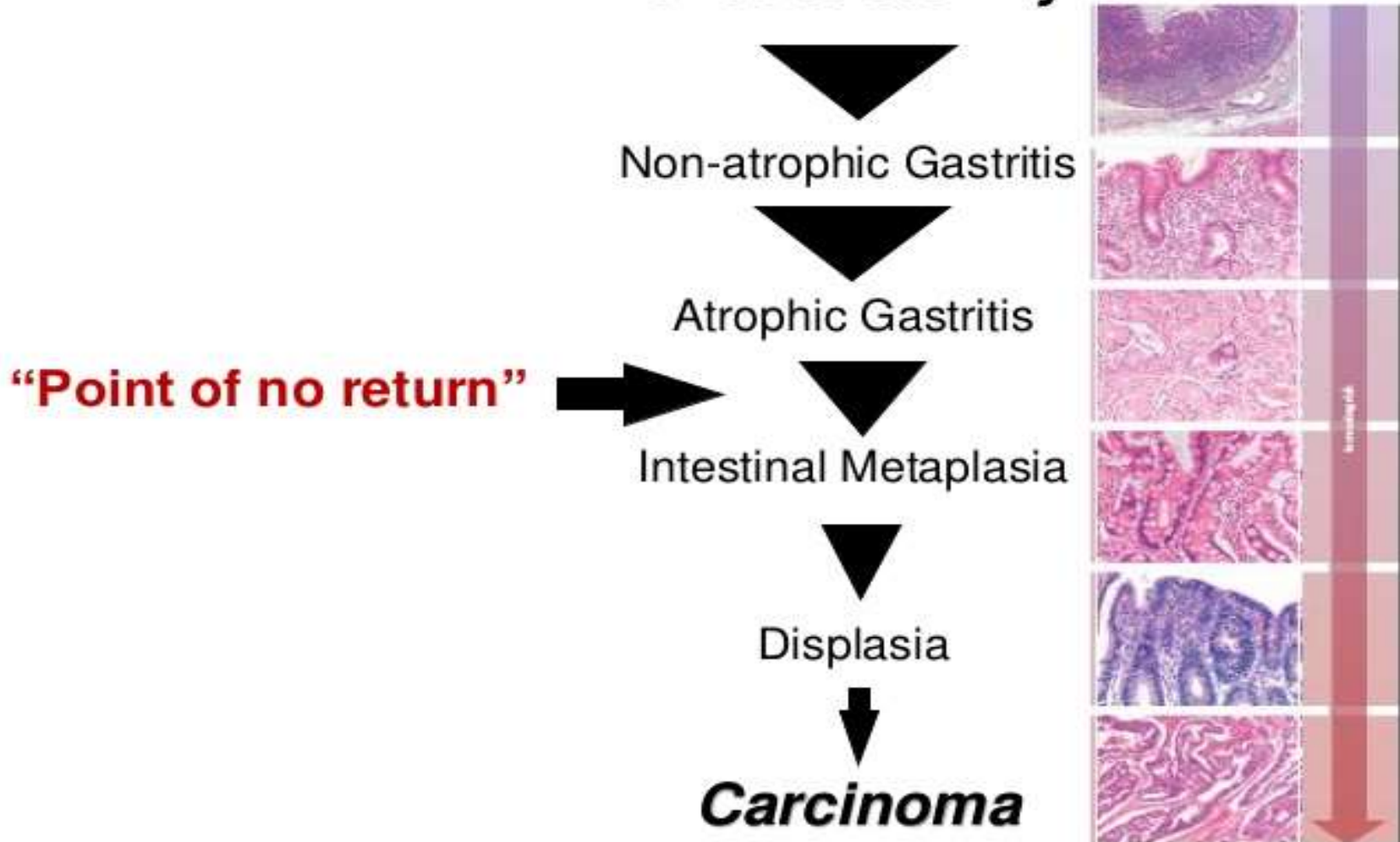
Ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού (H. Pylori)

- Πολυμορφισμοί ξενιστή σε υποκινητές της φλεγμονής (IL-1, TNF)
- Η θεραπεία εκρίζωσης «θεραπεύει» το λέμφωμα αποσύροντας το αντιγονικό ερέθισμα για τα T κύτταρα



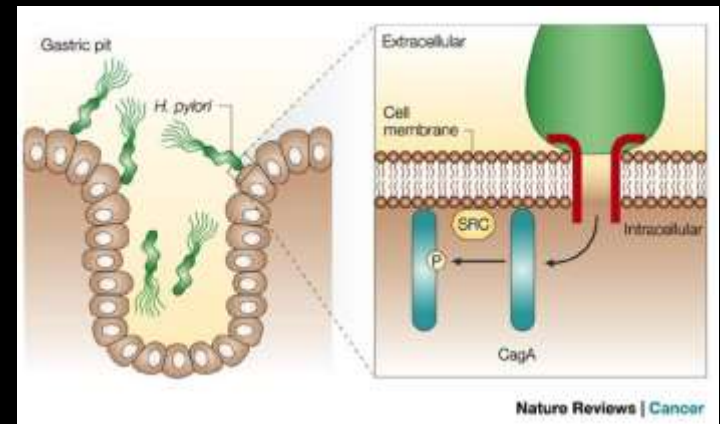
- Το ελικοβακτηρίδιο εμπλέκεται επίσης στην παθογένεια του γαστρικού καρκίνου μέσω της αλληλουχίας: χρόνια γαστρίτιδα → γαστρική ατροφία → εντερική μεταπλασία → δυσπλασία → καρκίνος

Helicobacter Pylori

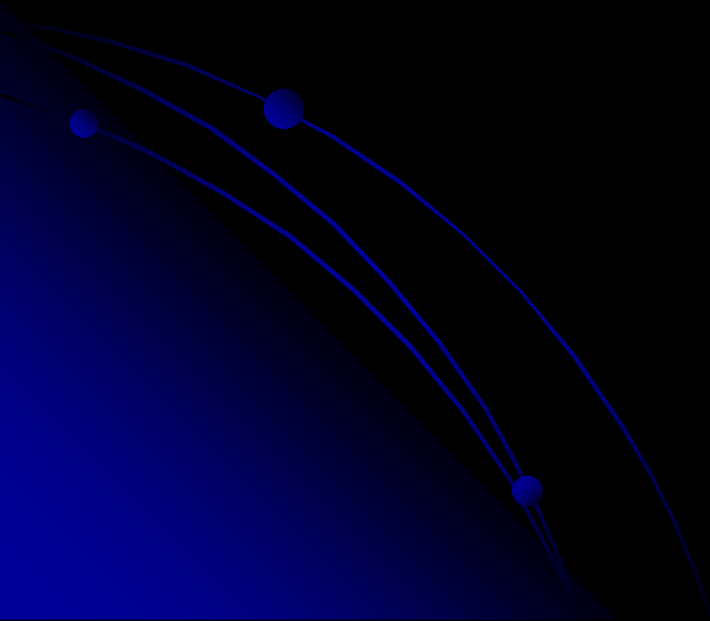
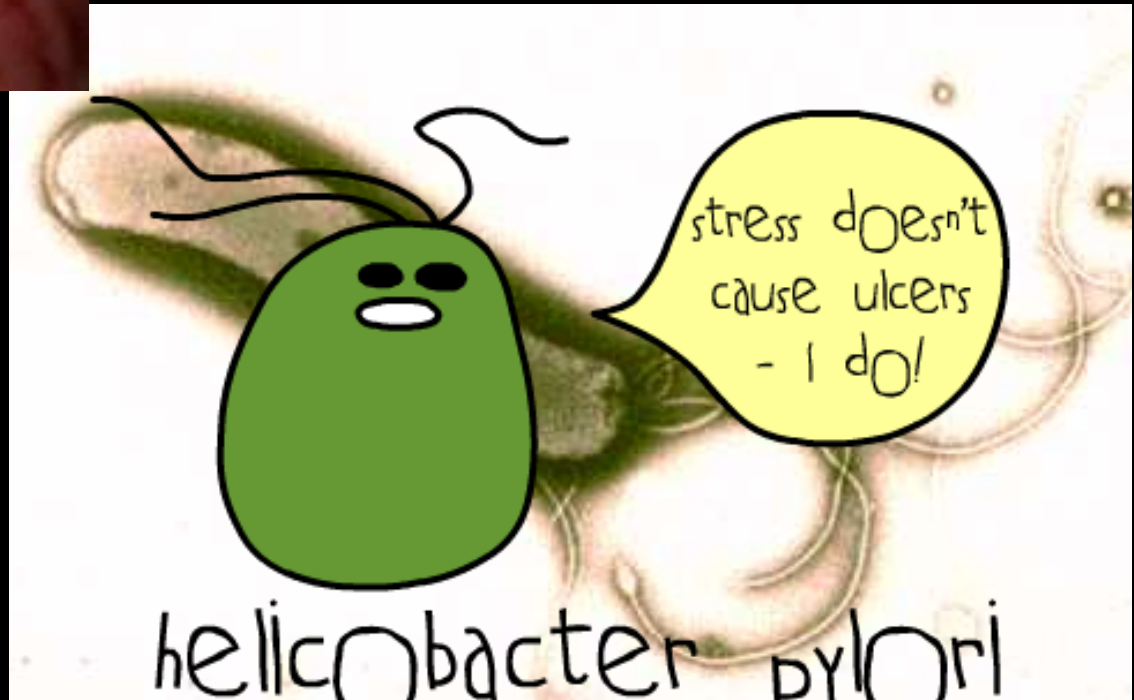
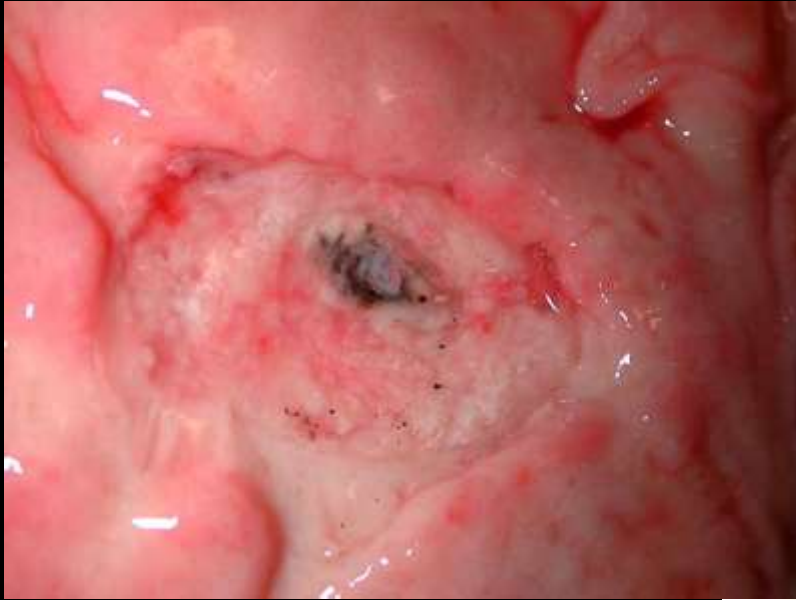


Ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού (*H. Pylori*)

- Καρκίνωμα στομάχου:
- Παθογενετική νησίδα: γονίδιο που σχετίζεται με κυτταροτοξίνη (CagA)
- Είσοδος CagA στα επιθηλιακά κύτταρα δράση αυξητικών παραγόντων

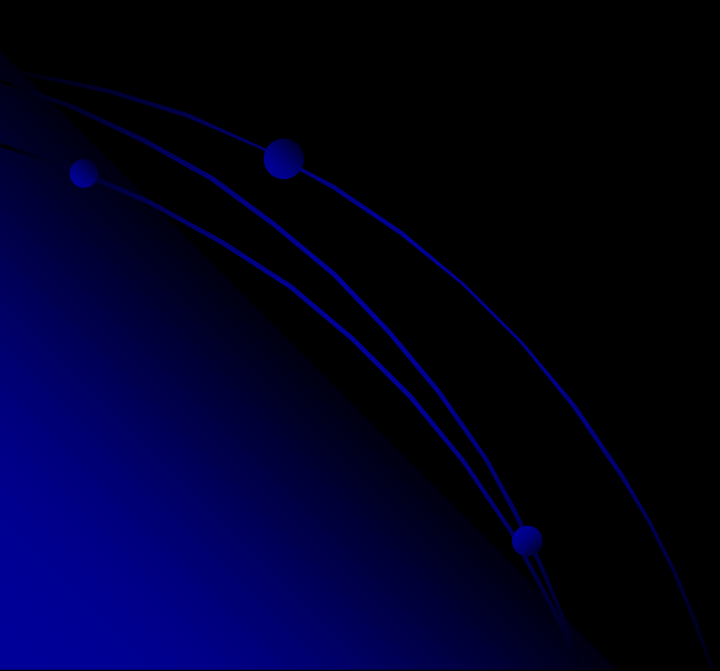
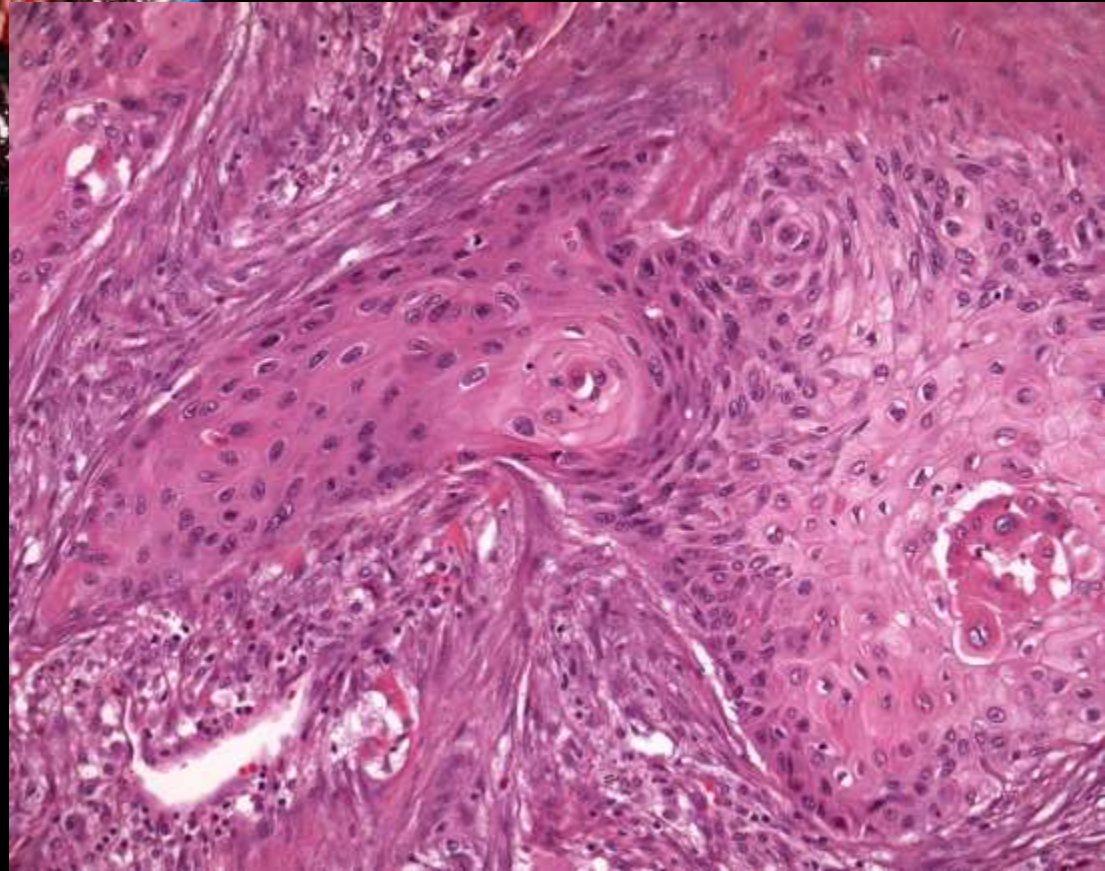
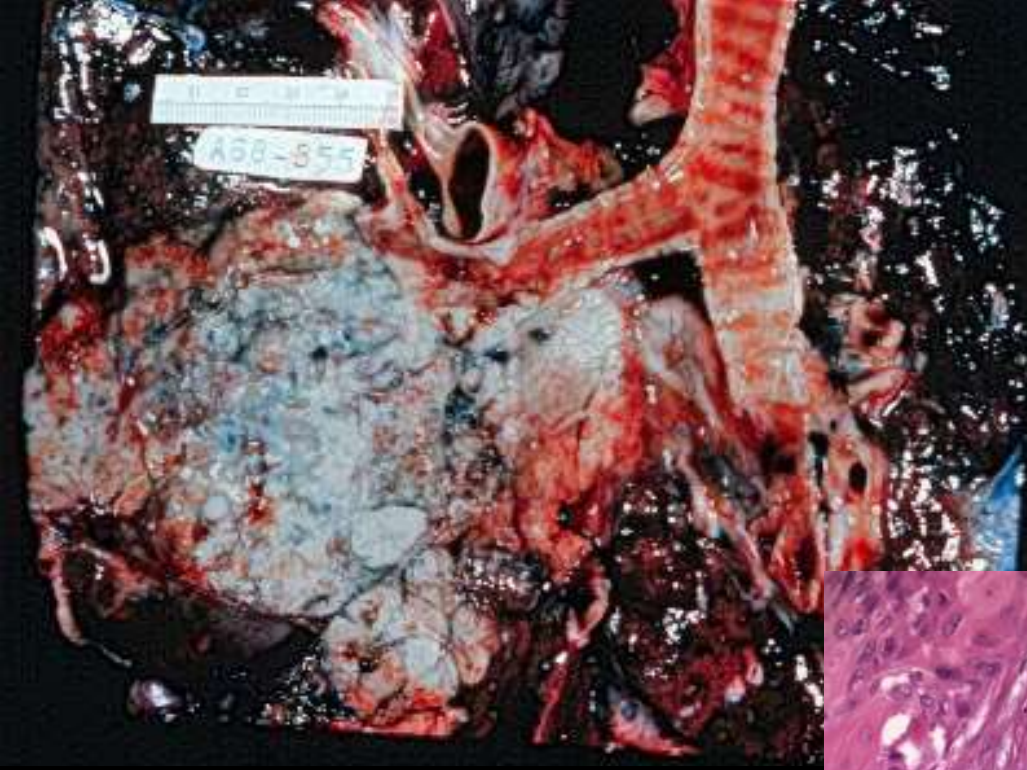


H. Pylori



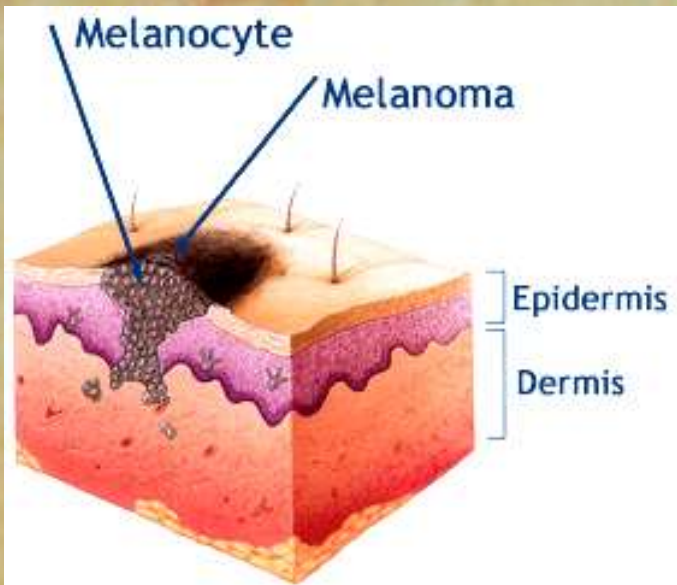
Κλινική περίπτωση 1

Άνδρας ασθενής 65 ετών, **βαρύς καπνιστής**, εμφανίζει από 20ετίας χρόνια βρογχίτιδα. Τελευταία εμφανίζει επιδείνωση του βήχα και παρουσία πυωδών πτυέλων αναμεμειγμένα με αίμα. Εμφανίζει επίσης απώλεια βάρους, θωρακικό πόνο και δύσπνοια. Ο απεικονιστικός έλεγχος έδειξε την παρουσία μάζας στη δεξιά πνευμονική πύλη. Η κυτταρολογική εξέταση πτυέλων και βρογχικού εκπλύματος έδειξε την παρουσία ατύπων κυττάρων, ενώ η βιοψία βρογχικού βλεννογόνου έθεσε τη διάγνωση καρκίνου του πνεύμονος. Ο ασθενής χειρουργήθηκε και υπέστη λοβεκτομή.



Κλινική περίπτωση 2

Γυναίκα 78 ετών προσέρχεται στα Τακτικά Ιατρεία της Δερματολογικής Κλινικής επειδή παρατήρησε ότι η «ελιά» που είχε στην αριστερό κνήμη έγινε σκούρα και εμφάνισε κνησμό. Κατά την εξέταση η ασθενής εμφανίζει στην αριστερή κνήμη καφεοειδή αλλοίωση, μέγιστης διαμέτρου 2,8 εκ., με ακανόνιστα όρια, επίπεδη κατά το μεγαλύτερο τμήμα της. Εντός της αλλοίωσης αναγνωρίζεται σκουρόχρωμο καφεοειδές οζίδιο μέγιστης διαμέτρου 0.9 εκ., με επιφανειακή εξέλκωση



Κλινική περίπτωση 3

Γυναίκα ασθενής 41 ετών παραπονείται για σταγονοειδή αιμόρροια καθ'όλη τη διάρκεια του κύκλου. Η κολποσκόπηση έδειξε την παρουσία μάζας στον τράχηλο και ο γυναικολόγος συνέστησε υστερεκτομή.

Σε ποιόν καρκινογόνο παράγοντα οφείλεται το νεόπλασμα?

Cervical carcinogenesis

10 years

> 5 years



Normal



HPV

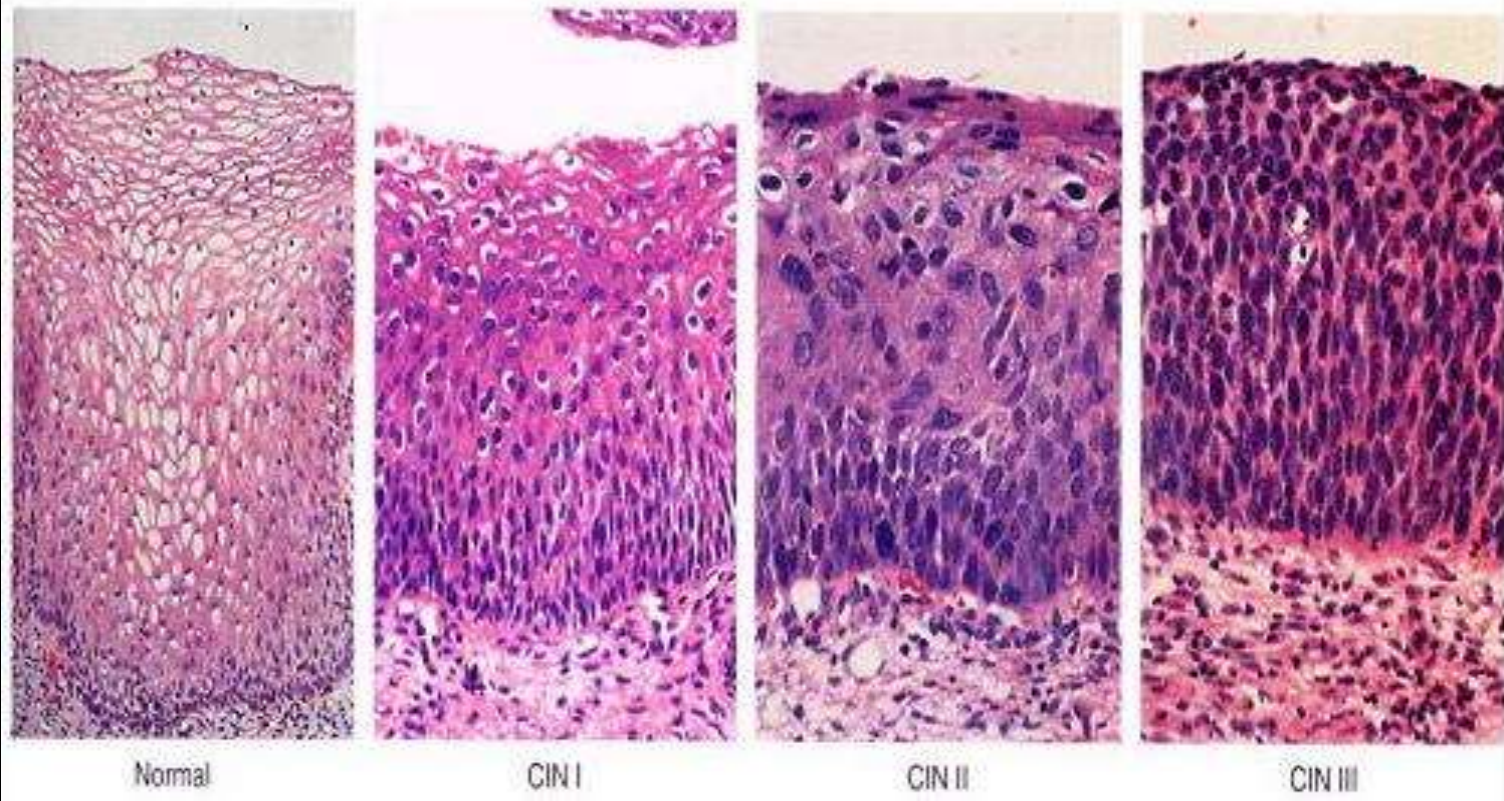


H-SIL



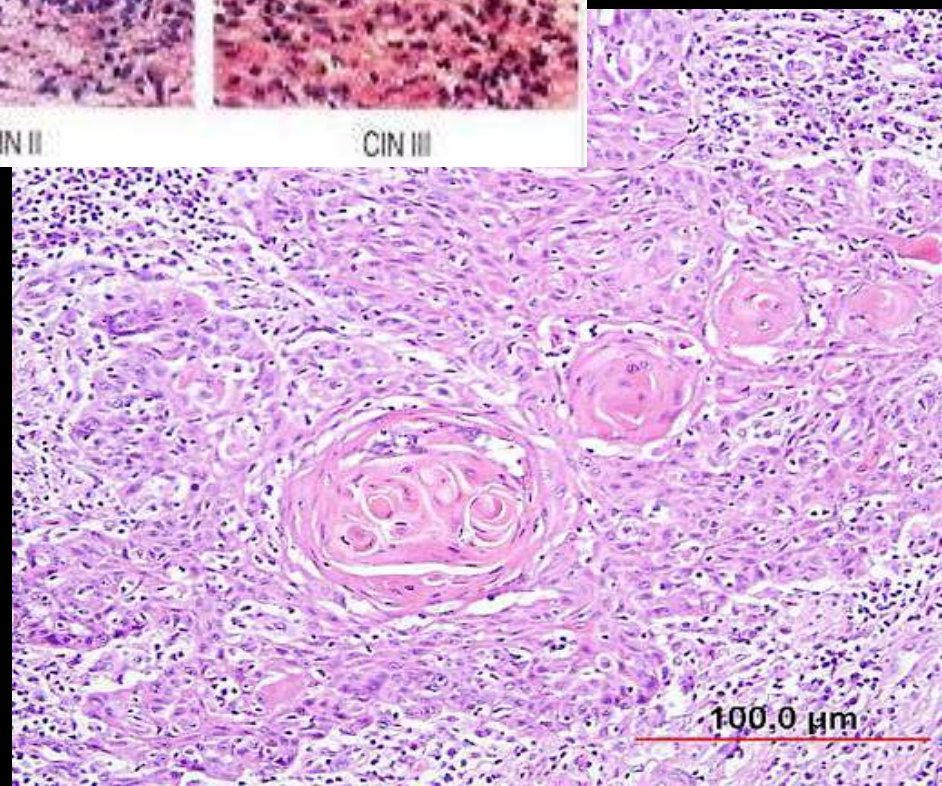
Cancer





Δυσπλασία

Καρκίνωμα εκ πλακωδών κυττάρων



Κλινική περίπτωση 4

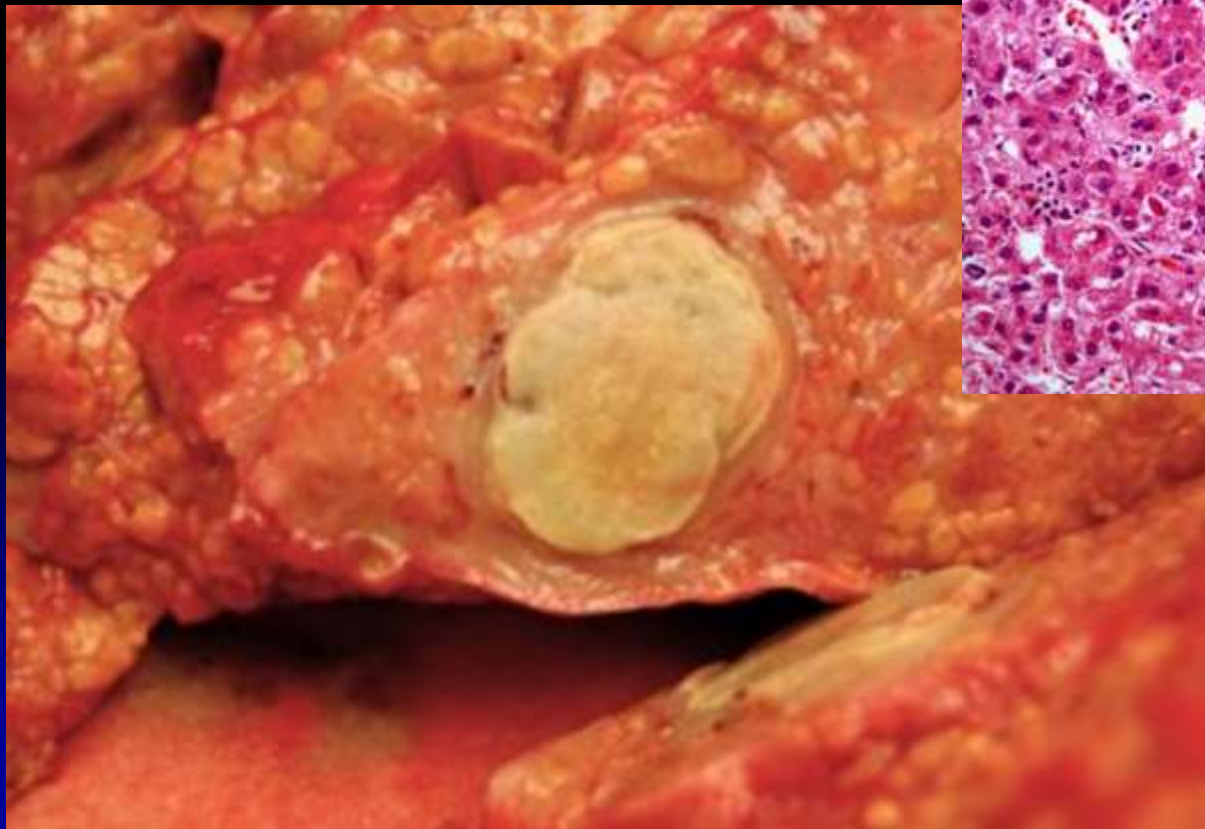
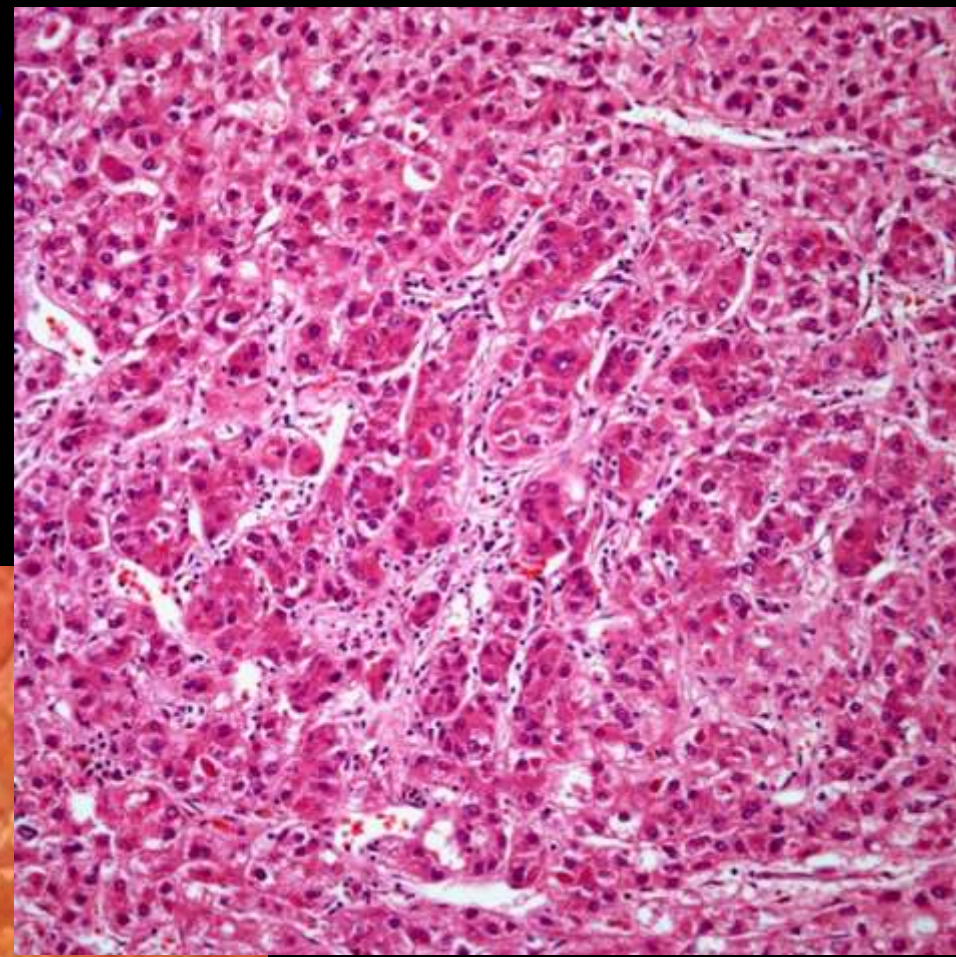
Γυναίκα ασθενής 35 ετών εμφανίζει εδώ και δυο εβδομάδες κακουχία και ανορεξία. Αρνείται τη χρήση ενδοφλέβιων ουσιών αλλά ο σύντροφος με τον οποίο συζούσε 5 χρόνια πριν, ήταν «χρήστης». Κατανάλωνε επίσης αλκοόλ σε μέτρια ποσότητα. Οι εργαστηριακές

δοκιμασίες για την ηπατική λειτουργία ήταν ως εξής:

Bilirubin	2.8 mg/dl (NR 0.1-1.2 mg/dl)
ALP	120 I.U./L (NR 35-105)
AST	330 I.U./L (NR 11-32)
ALT	315 I.U./L (NR 3-30)

Ο ορολογικός έλεγχος έδειξε υψηλό τίτλο **hepatitis B surface antigen (HBsAg)** και HBeAg

Η ασθενής πέθανε 5 χρόνια μετά από ένα επεισόδιο αιμορραγίας του άνω γαστρεντερικού 5 χρόνια μετά. Διενεργήθηκε νεκροψία η οποία έδειξε την παρουσία **ομοιογενούς μάζας 3 εκ στο ήπαρ.**



Τι εικόνα δείχνει το
υπόλοιπο ήπαρ?

