

# ΛΕΜΦΟΙΔΗΜΑ



# ΛΕΜΦΟΙΔΗΜΑ

- Αναφέρεται σε χρόνιο οίδημα των ιστών στο πρόσωπο και στα κάτω άκρα η κοιλιακά τοιχώματα το οποίο προκαλείται από συσσώρευση υγρού του διάμεσου ιστού
- Οφείλεται σε δυσλειτουργία των λεμφαγγείων (δυσπλασία λεμφαγγείων , απόφραξη, απουσία λειτουργικών λεμφαγγείων απλασία κλπ)
- Το λεμφοίδημα ταξινομείται σε πρωτοπαθές (γενετικό-συγγενές) και δευτεροπαθές (επίκτητο )

## **ΓΟΝΙΔΙΟ : FLT4 (VEGFR-3)**

Συγγενές ΛΕΜΦΟΙΔΗΜΑ

## **ΓΟΝΙΔΙΟ :FOXC2**

**Lymphedema-distichiasis syndrome**

Λεμφοίδημα κυρίως στα κάτω άκρα  
διπλή σειρά η και τριπλή βλεφαρίδων  
, κίρσοειδείς φλέβες

## **ΓΟΝΙΔΙΟ SOX18 :**

**Hypotrichosis-lymphedema-  
telangiectasia syndrome (Λεμφοίδημα , αλωπεκία  
Και τελαγγειεκτασία)**

# Συγγενές ΛΕΜΦΟΙΔΗΜΑ η ΝΟΣΟΣ ΜΙΛΡΟΥ

- Η Αυτοσωματική επικρατούσα μορφή συγγενούς οικογενούς λεμφοιδήματος λέγεται συχνά και νόσος *Milroy* και περιγράφηκε πρώτη φορά, το 1892



Εχουν ανιχνευθεί μεταλλάξεις στην περιοχή του VEGFR3 που έχει ενεργότητα τυροσινικής κινάσης οι οποίες ευθύνονται για υποπλασία λεμφαγγείων και λεμφοίδημα

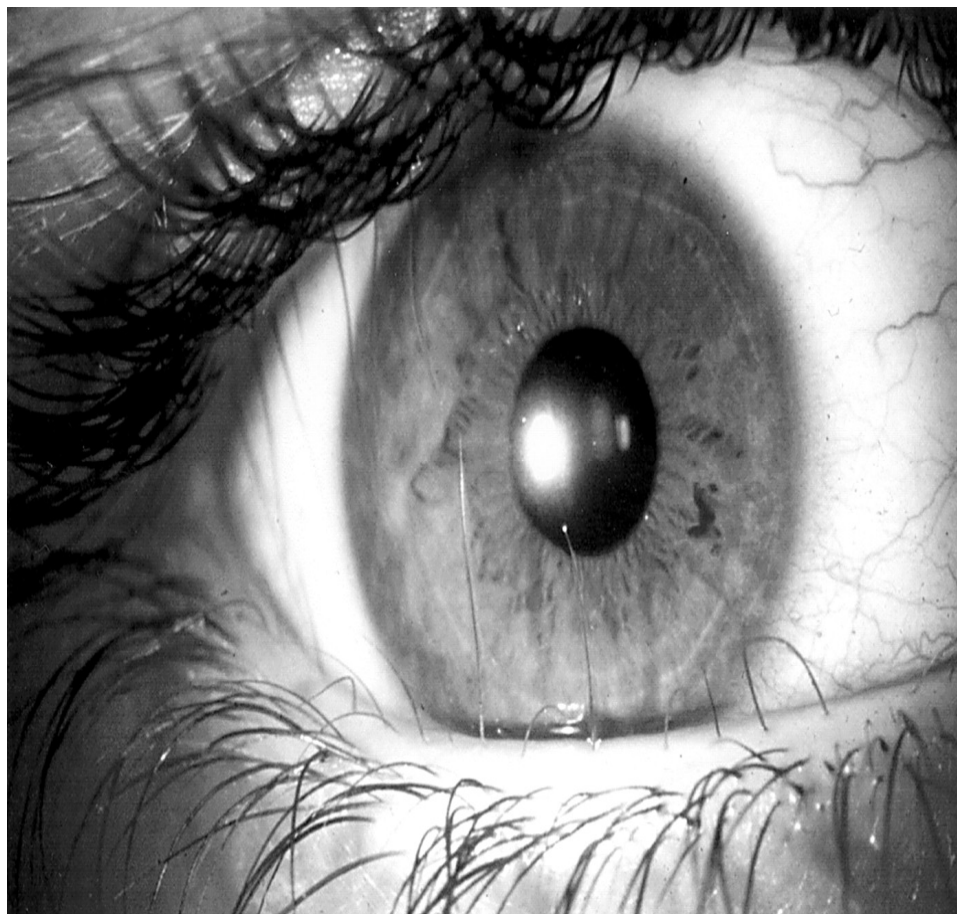
# Νόσος Meige



- Είναι η πιο συχνή μορφή πρωτοπαθούς λεμφοιδήματος
- Εμφανίζεται πριν την ηλικία των 35 κατά η μετά την εφηβεία .
- Η κλασσική του εμφάνιση είναι η μονόπλευρη προσβολή του κάτω άκρου αν και μπορεί να αφορά και στα δυο άκρα η και στα άνω άκρα



# Lymphedema-distichiasis



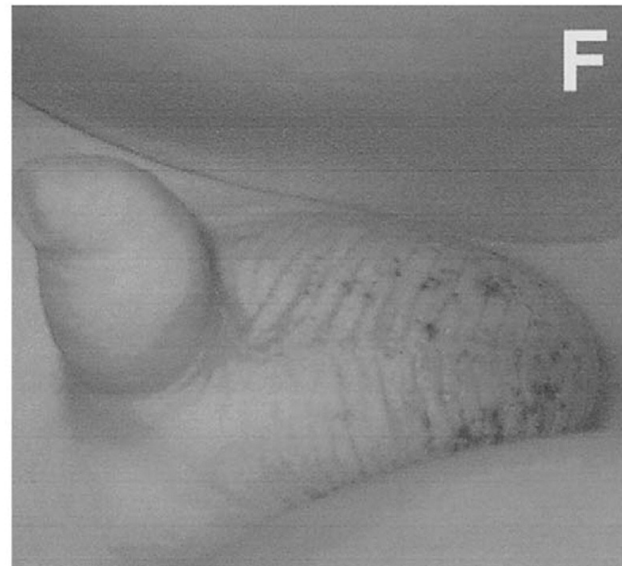
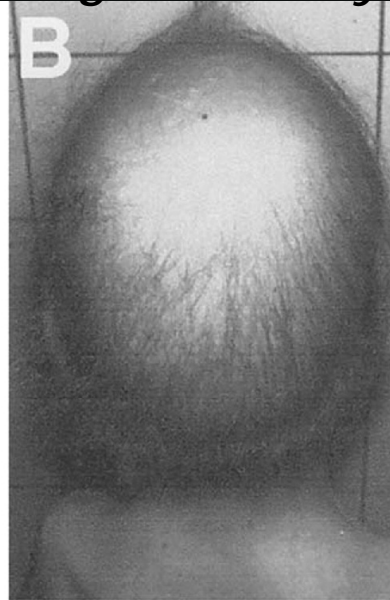
- *Lymphedema-distichiasis* διαταραχή αυτοσωματική κληρονομούμενη οικογενούς λεμφοιδήματος
- Χαρακτηρίζεται από έναρξη κατά ή μετά την εφηβεία και συνοδεύεται από μια επιπλέον σειρά βλεφαρίδων (distichiasis)
- Αυτή η διαταραχή έχει συνδεθεί με μεταλλάξεις στον μεταγραφικό παράγοντα, **FOXC2**.

# Hypotrichosis-lymphedema-telangiectasia

- Πιο ασυνήθης μορφή συγγενούς λεμφοειδήματος *hypotrichosis-lymphedema-telangiectasia*, που συνδέεται με μεταλλάξεις στον μεταγραφικό παράγοντα **SOX18**



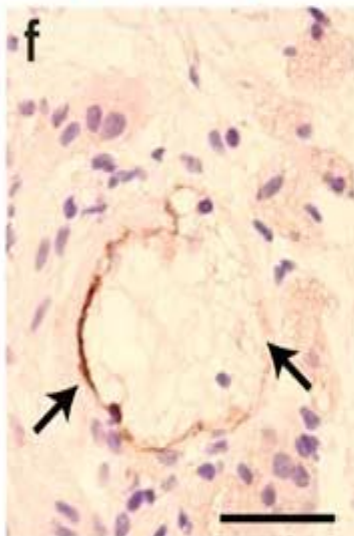
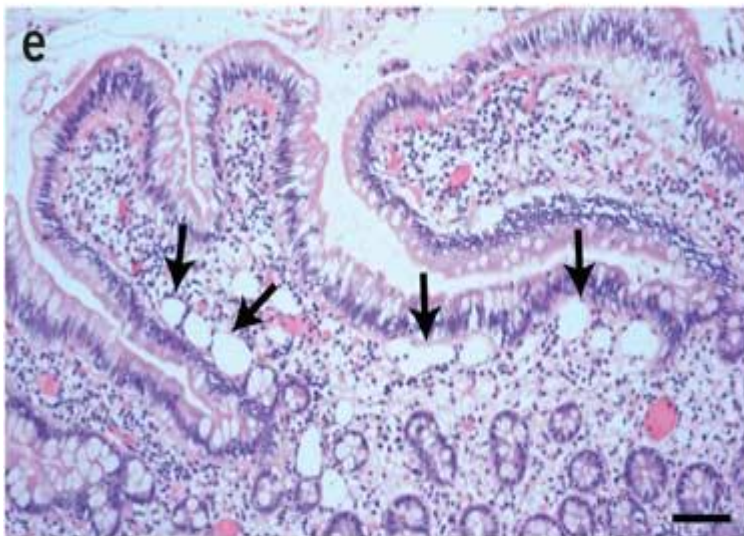
**ΓΟΝΙΔΙΟ SOX18 :**  
*Hypotrichosis-lymphedema-  
telangiectasia syndrome*



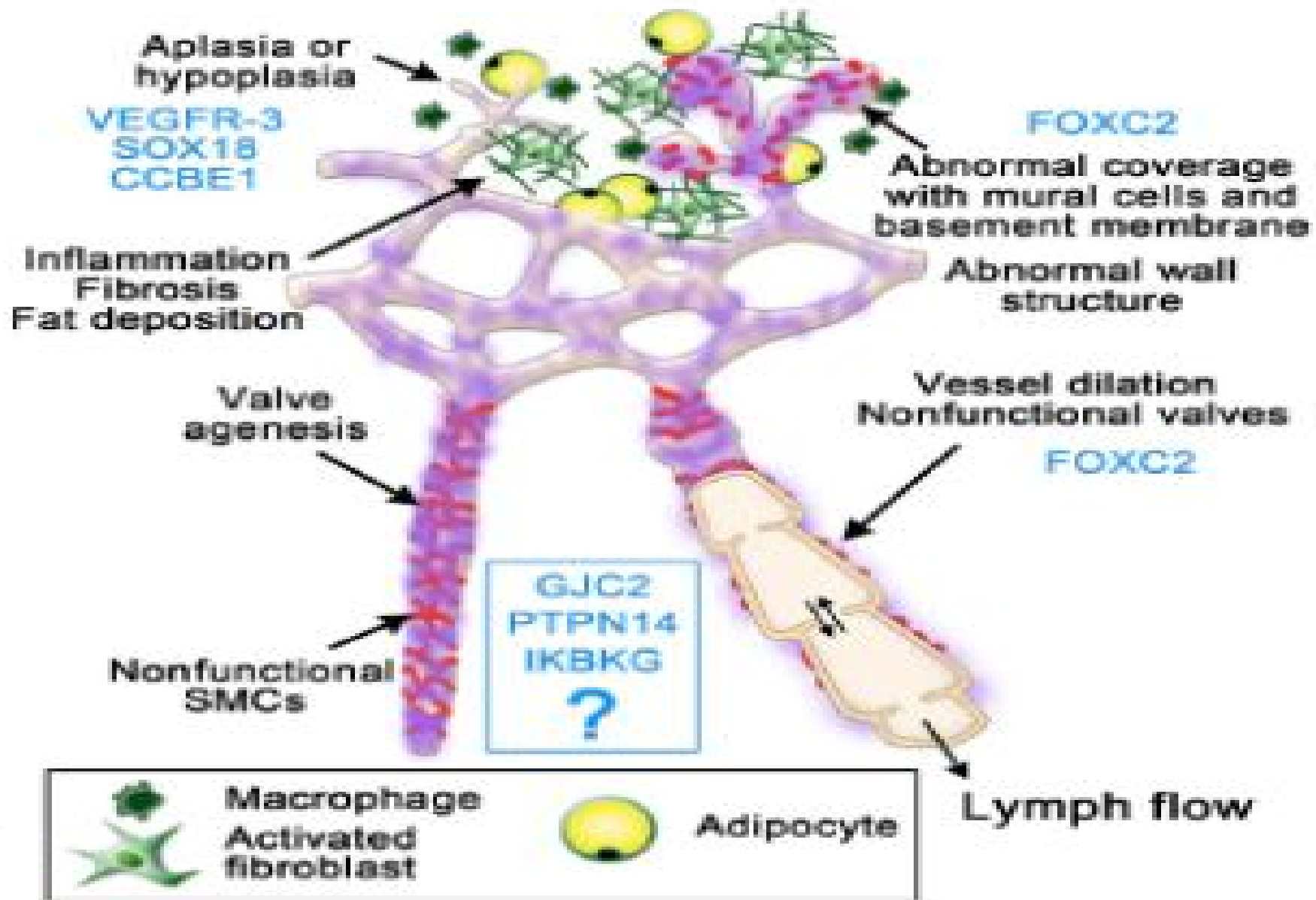
# GJC2 και CCBE1

- Πρόσφατα δυο γονίδια αναγνωρίστηκαν τα οποία σχετίζονται αιτιολογικά με λεμφοίδημα.
- 
- Το γονίδιο **GJC2 (Gap junction gamma-2)** κωδικοποιεί την κοννεξίνη 47, μια μεσοκυττάρια πρωτεΐνη των χασματικών συνδέσεων. Μεταλλάξεις στην πρωτεΐνη μπορεί να οδηγήσουν σε διαταραχή της λειτουργίας των χασματικών συνδέσεων και σε ελαττωματική ροή λέμφου
- Το γονίδιο **CCBE1 (Collagen and calcium-binding EGF domain-containing protein 1)** παίζει ρόλο στην εκβλάστηση των λεμφαγγείων και μεταλλάξεις αυτού έχουν βρεθεί σε ασθενείς με το σύνδρομο **Hennekam lymphangiectasia-lymphedema syndrome**

•Hennekam lymphangiectasia-lymphedema syndrome



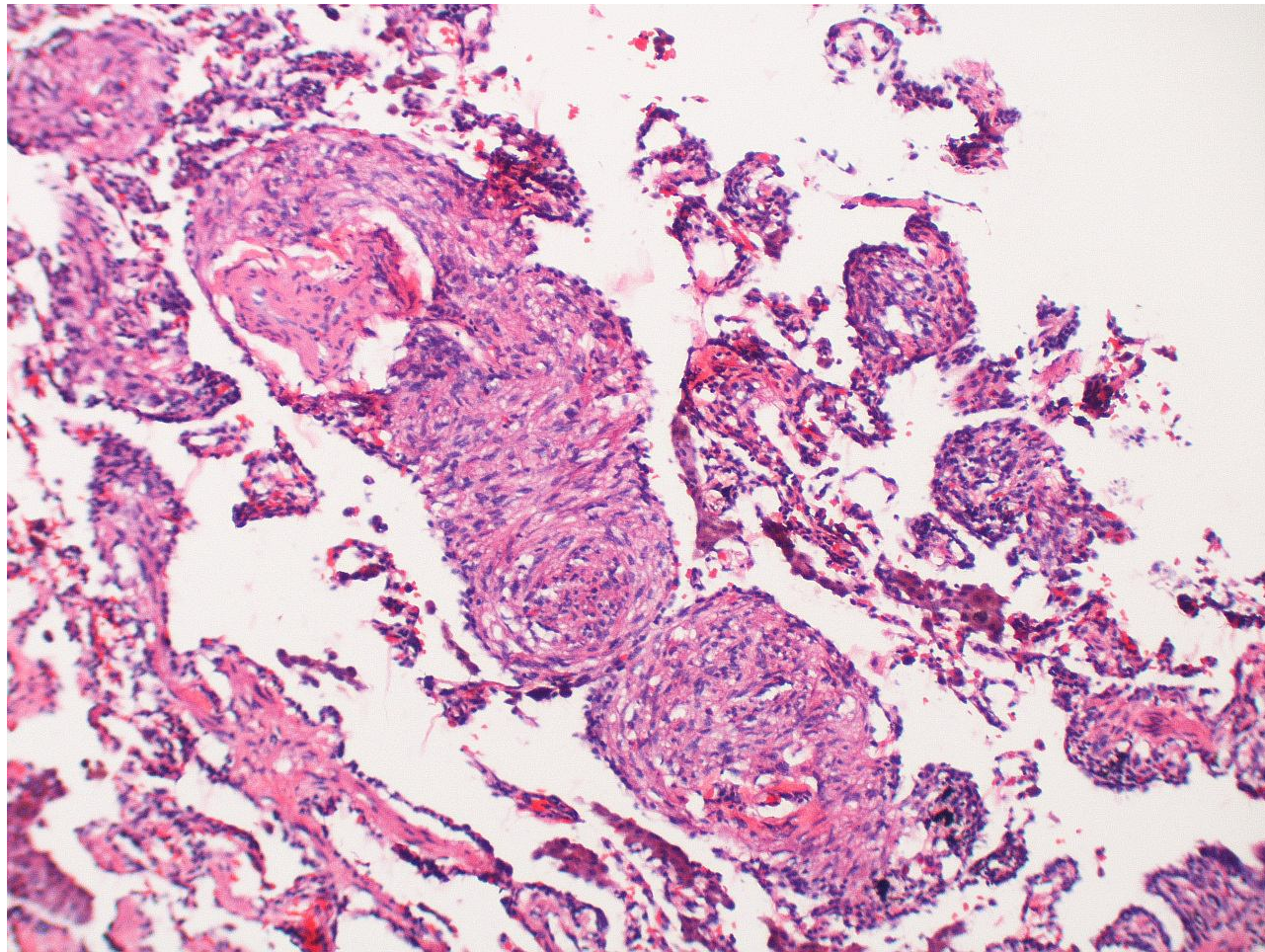
# Lymphedema-associated lymphatic vasculature



# Λεμφαγγειομυομάτωση (LAM)

- Σπάνια νόσος του πνεύμονα που οφείλεται σε εκσεσημασμένη υπερπλασία των ενδοθηλιακών κυττάρων των λεμφαγγείων και των λείων μυϊκών κυττάρων σε όλο τον πνεύμονα.
- Μεγάλα ποσά στον ορό των ασθενών αυτών του παράγοντα **VEGF-D**

## Λεμφαγγειομυομάτωση (LAM)



# Κυστικό ύγρωμα



- Κύστεις με υγρό
- Ανεπάρκεια σύνδεσης του σφαγιτιδικού λεμφικού σάκου με τις σφαγίτιδες φλέβες

## Εντερική λεμφαγγειεκτασία

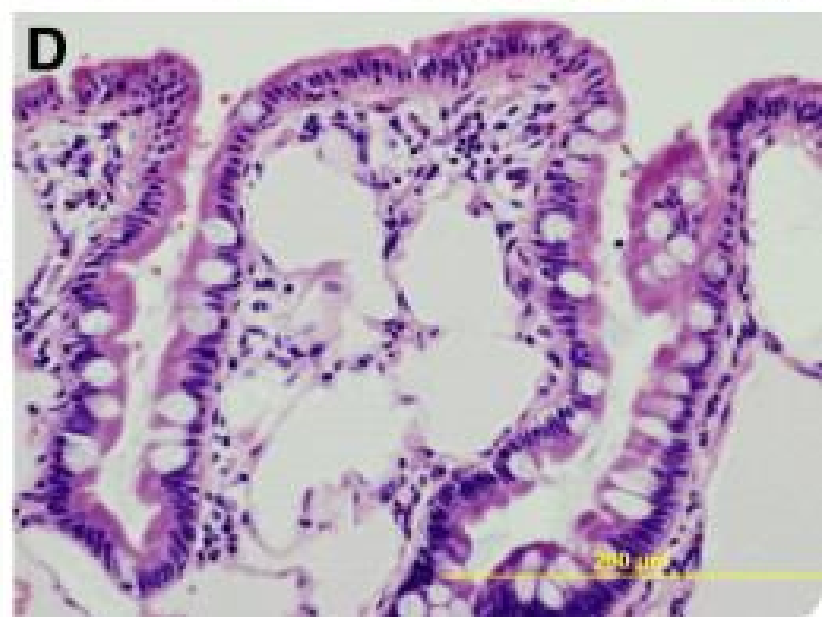
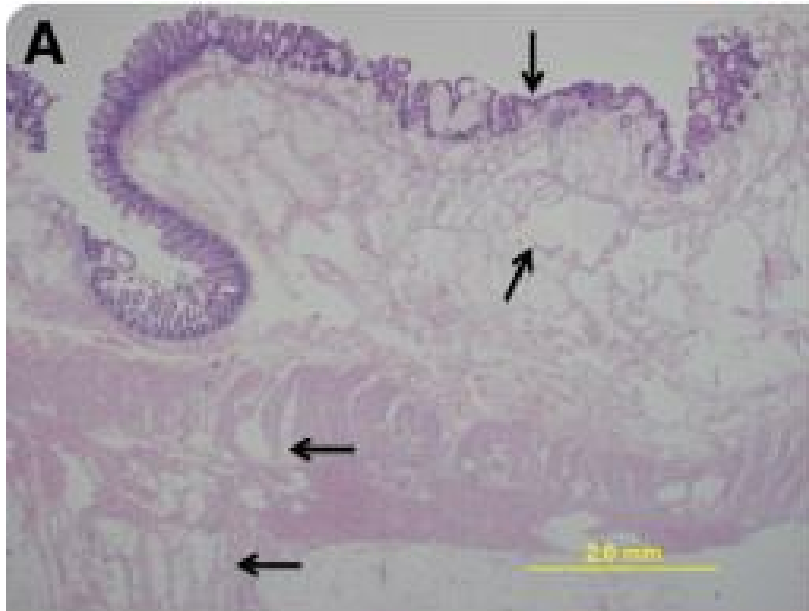
Τα λεμφαγγεία έχουν κρίσιμο ρόλο στην απορρόφηση τριγλυκεριδίων που απελευθερώνονται από το έντερο υπο μορφή χυλομικρών.

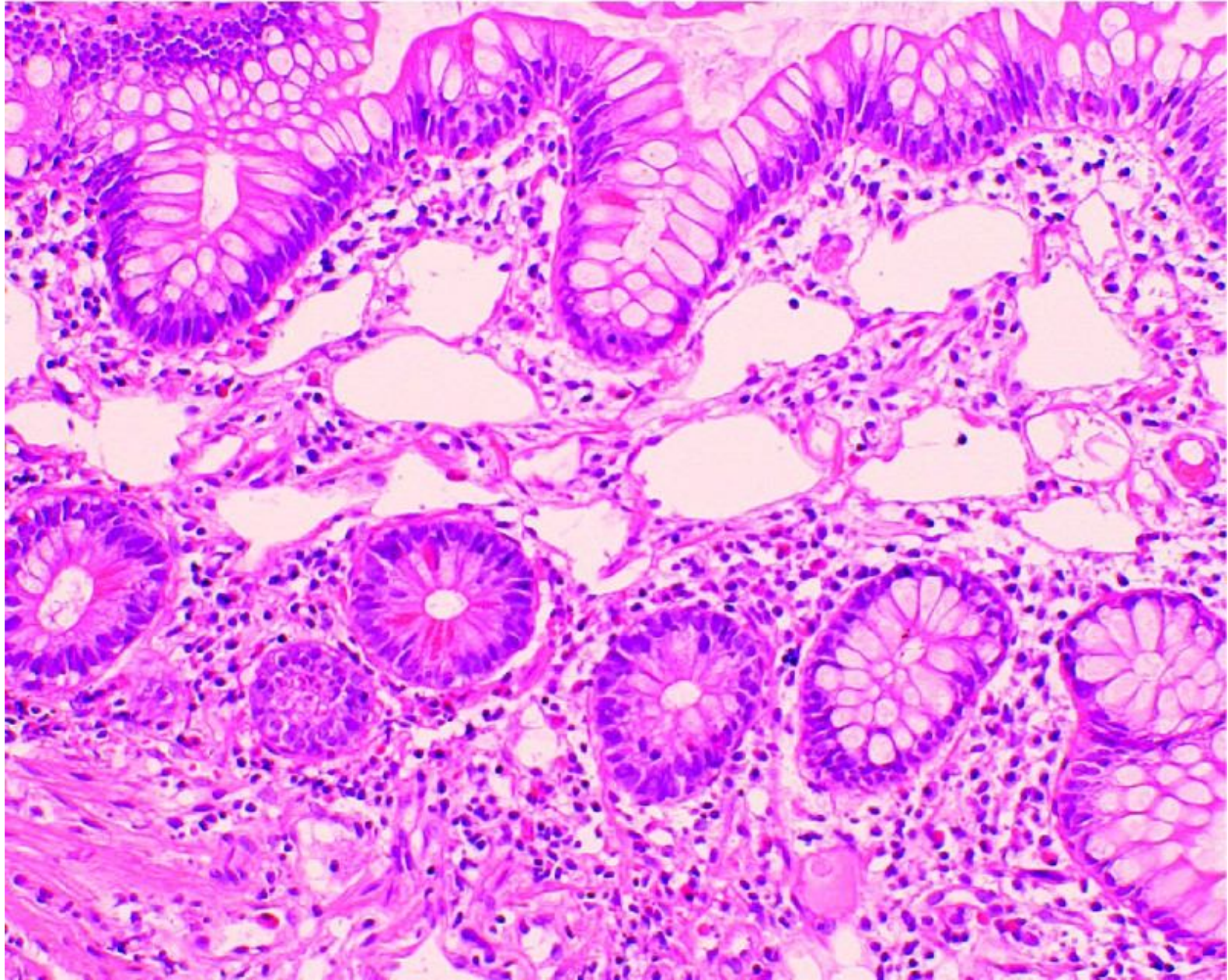
Συμπτώματα :

Στεατόρροια ,δυσαπορρόφηση, λεμφοπενία  
υπογαμμασφαιριναιμία

Μπορεί να παρατηρηθεί Ασκίτης « chylous ascites» και and «chylous» εξιδρώματα στον υπεζωκότα







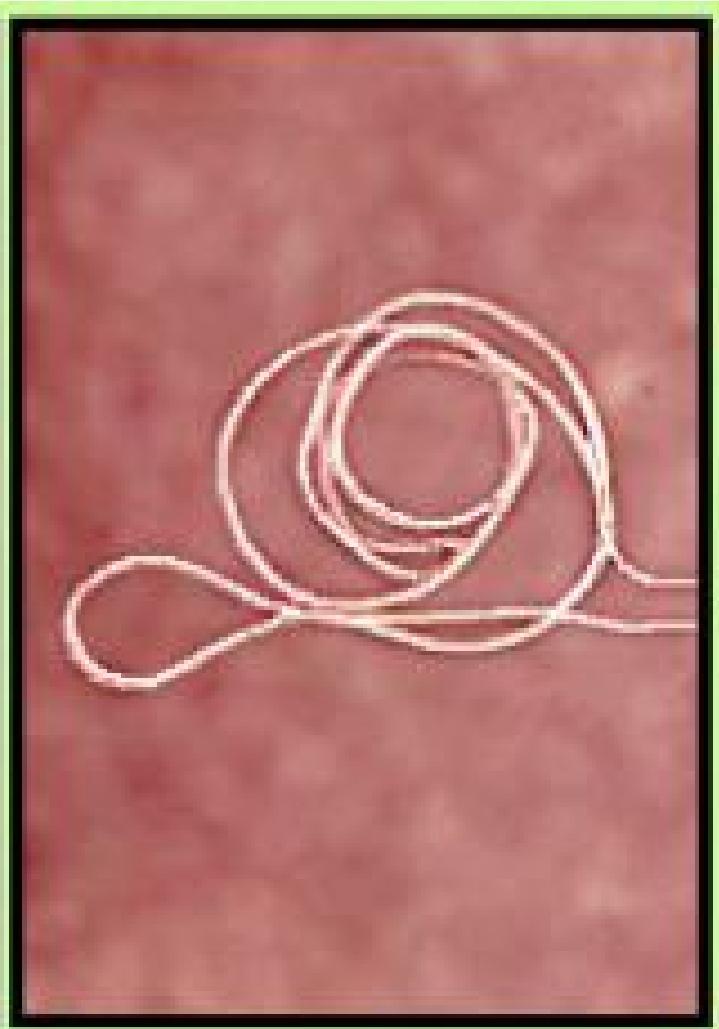
# Δευτεροπαθές(επίκτητο) λεμφοίδημα

- Είναι η πιο συχνή μορφή δυσλειτουργίας των λεμφαγγείων.
- Ιατρογενείς αιτίες κύρια αίτια ((χειρουργικές επεμβάσεις , αφαίρεση λεμφαδένων , ακτινοβολία ιδιαίτερα σε καρκίνο μαστού)



## Δευτεροπαθές (επίκτητο) λεμφοίδημα

- Δευτεροπαθές λεμφοίδημα : από τις πιο συχνές μορφές είναι η λεμφική φιλαρίαση (ελεφαντίαση ) προσβάλλει >100 εκατομμύρια ανθρώπους στις τροπικές περιοχές.
- 
- Προκαλείται από το παράσιτο *Wuchereria bancrofti*, *Brugia malayi*, or *Brugia timori*, που οδηγεί σε φλεγμονώδη αντίδραση η οποία διεγείρει την παραγωγή VEGFs με επακόλουθο υπερπλασία απόφραξη και ινώση των λεμφαγγείων



# ΦΙΛΑΡΙΑΣΗ ΛΕΜΦΟΙΔΗΜΑ



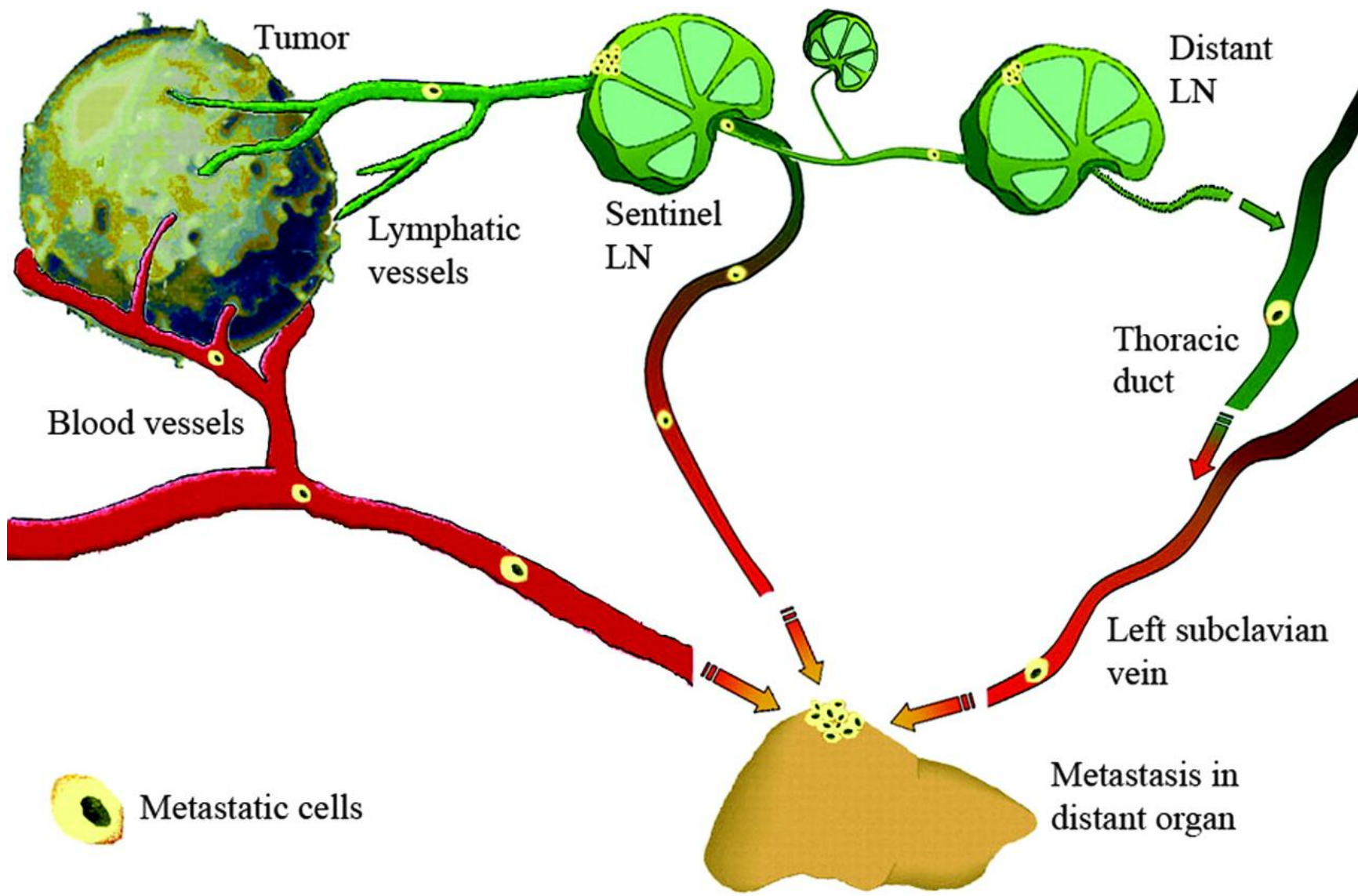
# ΛΕΜΦΑΓΓΕΙΑ ΚΑΙ ΚΑΡΚΙΝΟΣ

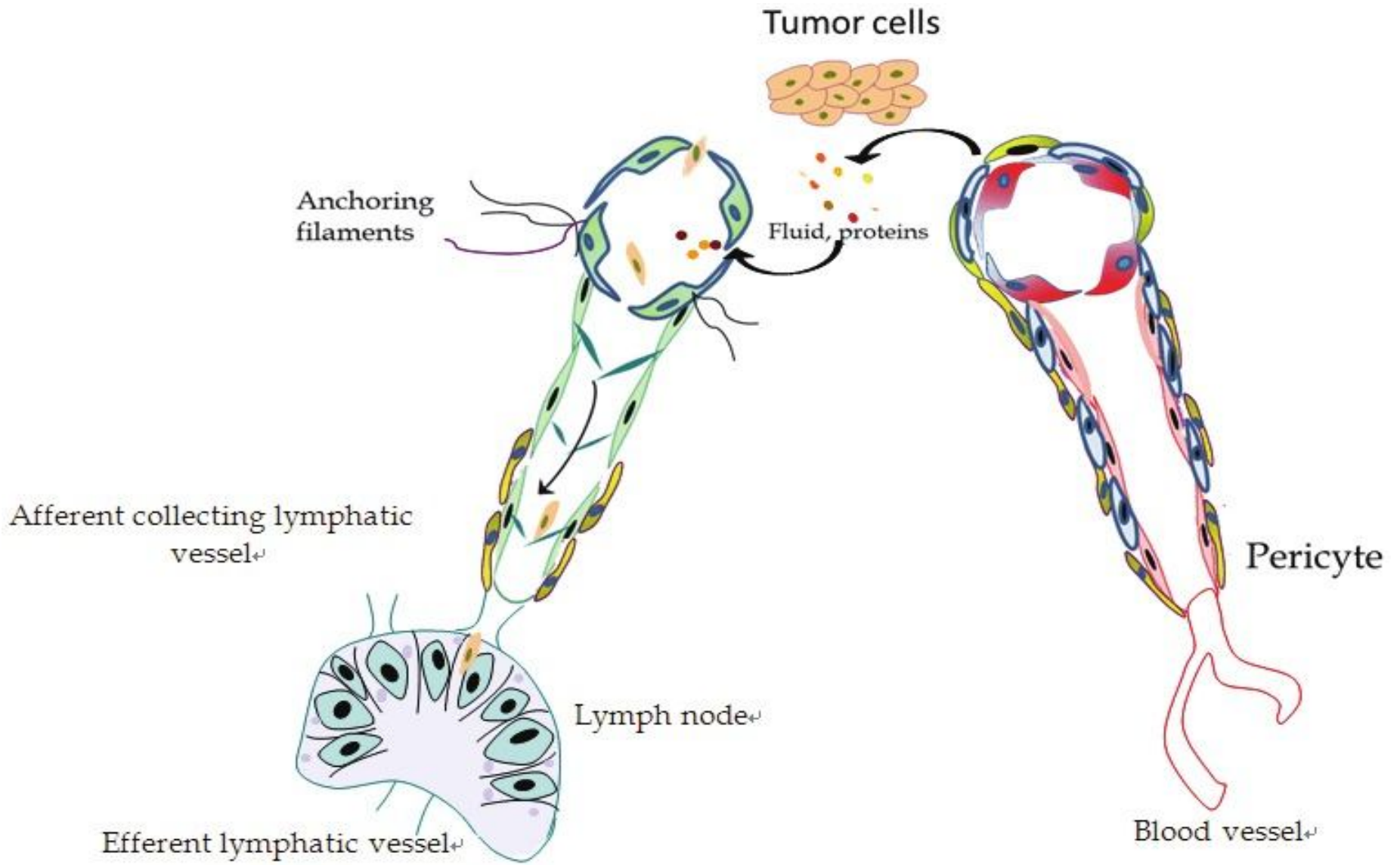




## ΜΕΤΑΣΤΑΣΗ ΣΕ ΛΕΜΦΑΔΕΝΑ







# ΛΕΜΦΑΓΓΕΙΑ ΚΑΙ ΚΑΡΚΙΝΟΣ

- Η μετάσταση πραγματοποιείται μέσω δυο συστημάτων του ίδιου του ανθρώπινου σώματος τα οποία μεταφέρουν κύτταρα και υγρό :
  - 1. Το σύστημα των αιμοφόρων αγγείων
  - 2. Το σύστημα των λεμφικών αγγείων.

## ΛΕΜΦΑΓΓΕΙΑ ΚΑΙ ΚΑΡΚΙΝΟΣ

Οι μεταστάσεις είναι ο πιο σημαντικός παράγοντας που καθορίζει την επιβίωση των ασθενών με καρκίνο.

Η λεμφαδενική μετάσταση είναι:

1. Παράγοντας κλειδί για την σταδιοποίηση του ανθρώπινου καρκίνου.
2. Κρίσιμης σημασίας προγνωστικός δείκτης της εξέλιξης της νόσου.
3. Αποτελεί την βάση της Θεραπείας (χημειοθεραπείας , χειρουργικής και ακτινοθεραπείας).

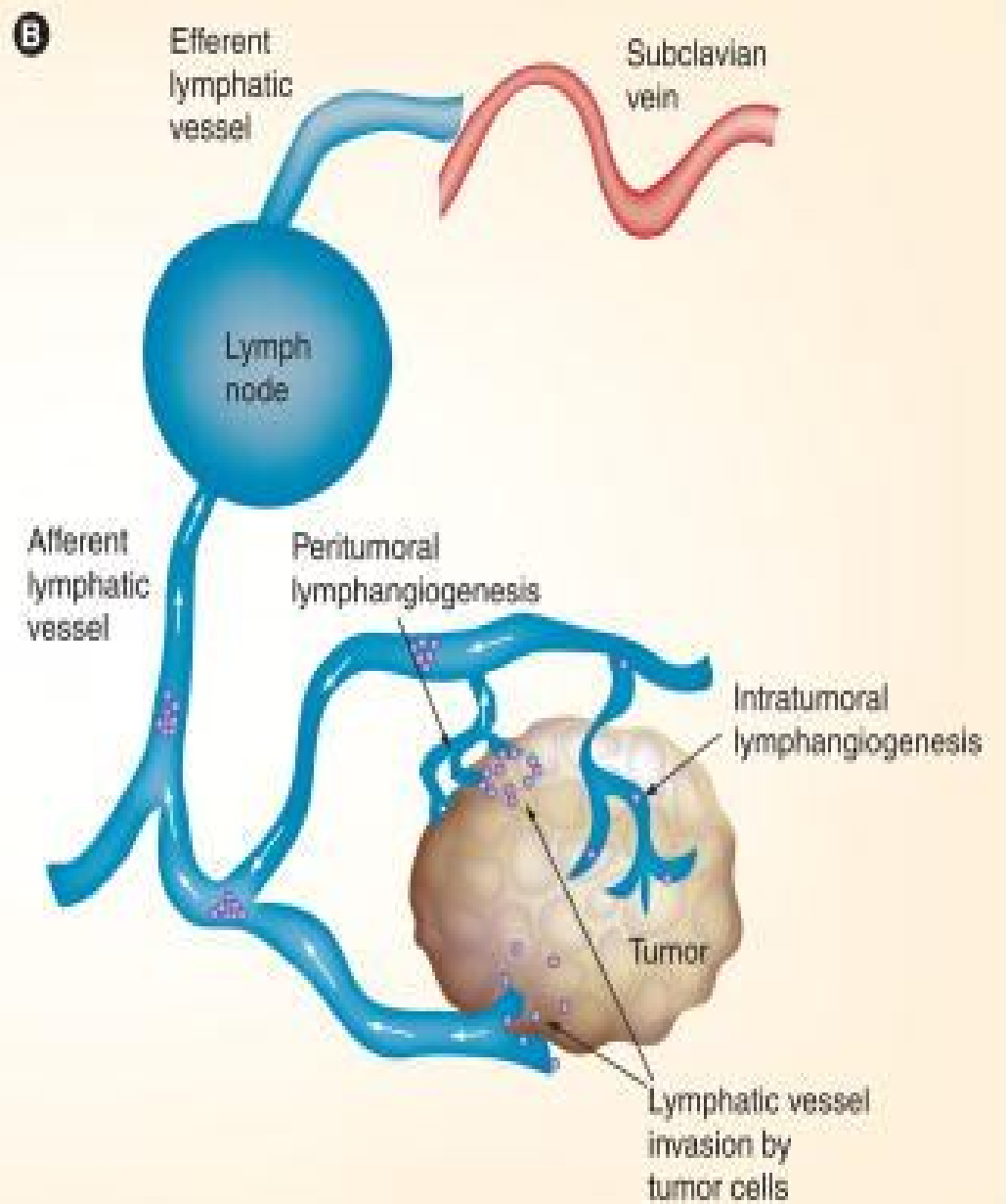
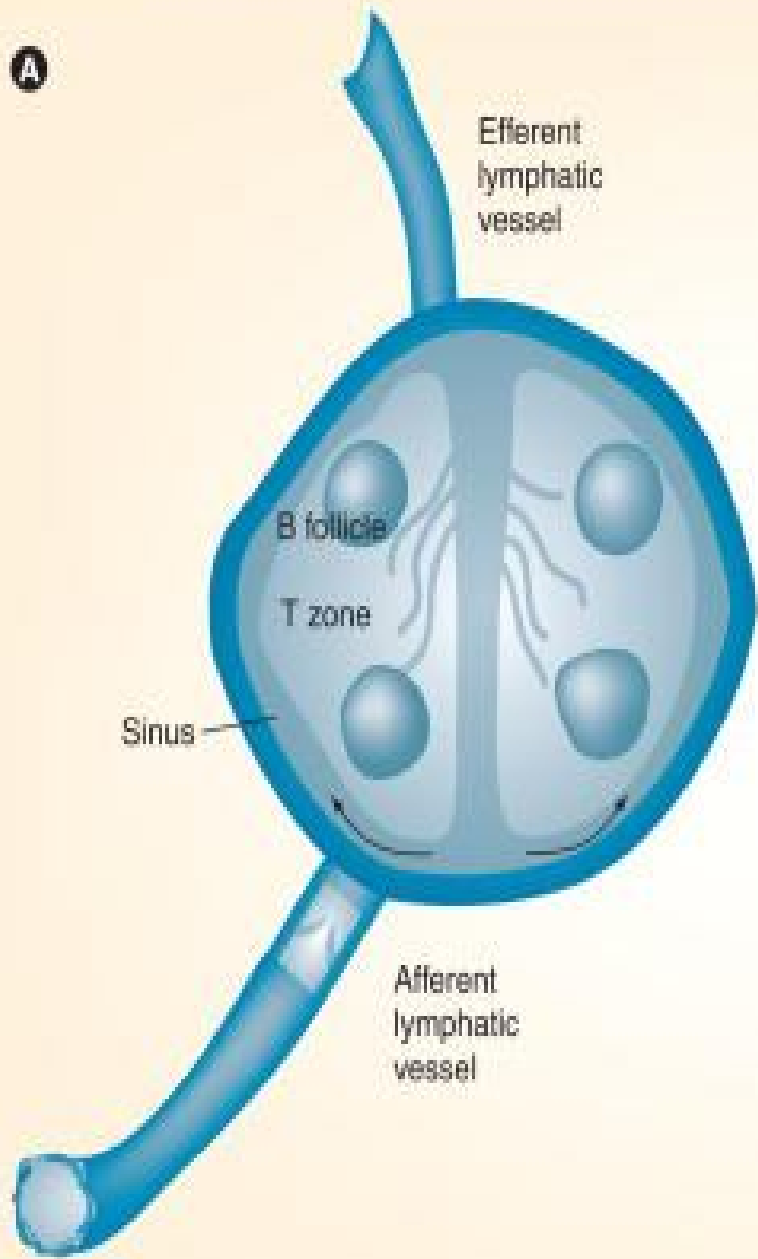
Η μεγάλη συχνότητα με την οποία τα κύτταρα του καρκινώματος μεθίστανται σε λεμφαδένες καθιστά τα λεμφαγγεία σαν ένα από τους σημαντικότερους δρόμους για την μετάσταση

**Μια από τις ερωτήσεις κλειδί** που αφορά στην λεμφαγγειακή διασπορά των όγκων είναι:

1. Εάν η μετάσταση εξαρτάται από τον σχηματισμό και την διήθηση νέων λεμφαγγείων μέσα και γύρω από τον όγκο (λεμφαγγειογένεση του όγκου) .

2. Ή από την διήθηση των ήδη υπαρχόντων φυσιολογικών λεμφικών αγγείων που εντοπίζονται γύρω αλλά και μέσα στο παρέγχυμα του καρκίνου





Η σημασία των ενδοογκικών σε σχέση με τα περιογκικά λεμφαγγεία είναι ένα μεγάλο θέμα διαφωνίας

Οι συνεχιζόμενες πειραματικές και κλινικοπαθολογοανατομικές μελέτες παρέχουν ενδείξεις **ότι τα Λεμφαγγεία δημιουργούνται μέσω λεμφαγγειογένεσης** και ως εκ τούτου η κατανόηση του μοριακού ελέγχου αυτής της διαδικασίας μπορεί να ταυτοποιήσει νέους θεραπευτικούς στόχους για τον περιορισμό της εξάπλωσης του καρκίνου

**ΠΑΡΑΔΟΣΙΑΚΑ ΤΟ ΛΕΜΦΙΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ ΔΕΝ ΕΙΧΕ ΠΟΤΕ ΘΕΩΡΗΘΕΙ ΟΤΙ ΕΜΠΛΕΚΕΤΑΙ ΕΝΕΡΓΑ ΣΤΗΝ ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΑ ΤΗΣ ΜΕΤΑΣΤΑΣΗΣ.**

Τα κύτταρα του όγκου πίστευαν  
ότι μεταφέρονται παθητικά  
μέσα στα λεμφαγγεία με το διάμεσο υγρό και τις πρωτεΐνες  
και ότι η λεμφαγγειογένεση (η δημιουργία νέων  
λεμφαγγείων) δεν αποτελεί μέρος της ογκογένεσης.

Η αγγειογένεση δηλαδή η ανάπτυξη αιμοφόρων αγγείων έχει μελετηθεί πάρα πολύ τις τελευταίες δεκαετίες και τα πρώτα αντιαγγειογενετικά φάρμακα , έχουν αρχίσει να χρησιμοποιούνται στην κλινική πράξη.

Όμως οι μοριακοί μηχανισμοί που ρυθμίζουν την ανάπτυξη των λεμφικών αγγείων - **ΛΕΜΦΑΓΓΕΙΟΓΕΝΕΣΗ** δεν ακόμα διερευνηθεί.

## ΤΙ ΟΝΟΜΑΖΟΥΜΕ ΛΕΜΦΑΓΓΕΙΟΓΕΝΕΣΗ??

Πρόκειται για μια σύνθετη διεργασία που αφορά στην εκβλάστηση και δημιουργία νέων λεμφικών αγγείων  
Η διεργασία της λεμφαγγειογένεσης ρυθμίζεται από πολλούς αυξητικούς παράγοντες, κυτταροκίνες και χημοκίνες που παράγονται από διάφορους τύπους κυττάρων.

## ΛΕΜΦΑΓΓΕΙΟΓΕΝΕΣΗ

- Λαμβάνει χώρα σε πληθώρα φυσιολογικών και παθολογικών καταστάσεων όπως:
  - ✓ εμβρυϊκή ανάπτυξη
  - ✓ ιστική αναγέννηση
  - ✓ ιστική επούλωση
  - ✓ ανάπτυξη όγκων των λεμφαγγείων
  - ✓ δυσπλασιών των λεμφαγγείων
  - ✓ κατά την ανάπτυξη νεοπλασμάτων.

# Λεμφαγγεία Ιστορική Αναδρομή

- Ο Ιπποκράτης (460–377 B.C.) περιέγραψε πρώτος τα λεμφαγγεία σαν <<Λευκό Αίμα >> και χρησιμοποίησε τον όρο χυλός.
- Ο χυλός είναι είναι γαλακτώδες υγρό των ιστών που αποτελείται από γαλακτοποιημένα λίπη και ελεύθερα λιπαρά οξέα σχηματίζεται από το πεπτικό σύστημα και προσλαμβάνεται από τα εξειδικευμένα λεμφικά αγγεία του εντέρου που λέγονται **χυλοφόρα τριχοειδή**



# Λεμφαγγεία Ιστορική Αναδρομή

- Ο ΗΡΟΦΙΛΟΣ ( 335-280 Π.Χ.) και ο ΕΡΑΣΙΣΤΡΑΤΟΣ (304- 250 Π.Χ.), δυο πατέρες της Ανατομίας κάνοντας συστηματικές μελέτες σε πτώματα έδωσαν περισσότερες πληροφορίες

# Λεμφαγγεία Ιστορική Αναδρομή

- Μετα από αυτές τις αναφορές ξεχάστηκε το λεμφικό σύστημα μέχρι το 1627, όταν ο ιταλός ανατόμος *Gaspare Aselli*, μελέτησε τα λεμφικά αγγεία του μεσεντερίου και τα ονόμασε γαλακτώδεις φλέβες “*venae albae et lacteae (milky veins)*”

# Λεμφαγγεία Ιστορική Αναδρομή

- Το 1902, ο αμερικανός ανατομος Florence Rena Sabin, με τεχνικές έγχυσης μελανιού στις φλέβες εμβρύων γουρουνιών έδειξε ότι τα λεμφαγγεία προέρχονται από τις πρώιμες εμβρυϊκές φλέβες

## ΛΕΜΦΑΓΓΕΙΑ -ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ

Ρυθμίζουν:

1. την ομοιόσταση του υγρού των ιστών,
2. την κυκλοφορία κυττάρων του ανοσοποιητικού συστήματος
3. την απορρόφηση του διαιτητικού λίπους.

Η απουσία λεμφαγγείων δεν είναι συμβατή με την ζωή και άτομα που έχουν δυσλειτουργία λεμφαγγείων υποφέρουν:

1. από χρόνια οίδημα
2. διαταραχές στην ανοσοαπόκριση

# ΛΕΜΦΑΓΓΕΙΑ - ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ

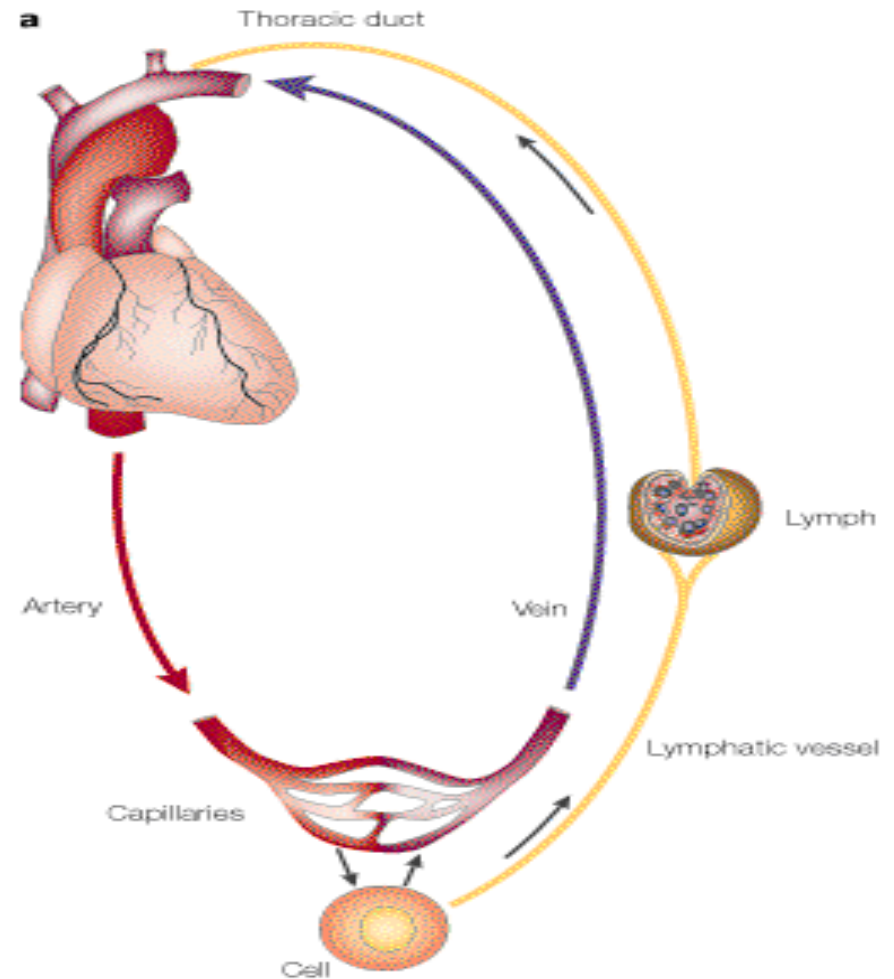
- Τα λεμφαγγεία που λέγονται χυλοφόρα τριχοειδή του εντέρου απορροφούν και μεταφέρουν μεγάλα μόρια ,λιπίδια και μεγάλα σωματίδια λιποπρωτεϊνών-χυλομικρά, που δημιουργούνται από τα εντεροκύτταρα και αποτελούνται από τριγλυκερίδια ,φωσφολιπίδια ,χοληστερόλη και πρωτεΐνες.
- Η λέμφος και τα χυλομικρά μπορεί να διεγείρουν την διαφοροποίηση λιποκυττάρων

# Πλαστικότητα ενδοθηλιακών κυττάρων αγγείων

- Αν και τα ενδοθηλιακά κύτταρα των αιμοφόρων αγγείων και τα ενδοθηλιακά κύτταρα των λεμφαγγείων αναπαριστούν δυο διαφορετικούς κυτταρικούς πληθυσμούς μπορούν κάτω από ορισμένες συνθήκες να αποκτήσουν τα χαρακτηριστικά το ένα του άλλου

# ΣΥΣΤΗΜΑ ΑΓΓΕΙΩΝ & ΛΕΜΦΑΓΓΕΙΩΝ

- Το αγγειακό σύστημα είναι ένα κλειστό σύστημα κυκλοφορίας στο οποίο η καρδιά διοχετεύει το αίμα στο σώμα μέσω αρτηριών, τριχοειδών & φλεβών
- Το λεμφικό σύστημα είναι ανοικτό **μονής κατεύθυνσης** σύστημα κυκλοφορίας, διασχίζει τους λεμφαδένες και επιστρέφει στο αίμα το υγρό, τα μακρομόρια, τα μεταναστεύοντα κύτταρα, προϊόντα μεταβολισμού (χυλομικρά) και κύτταρα ανοσίας από τον διάμεσο ιστό..



## ΟΡΓΑΝΩΣΗ ΛΕΜΦΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ

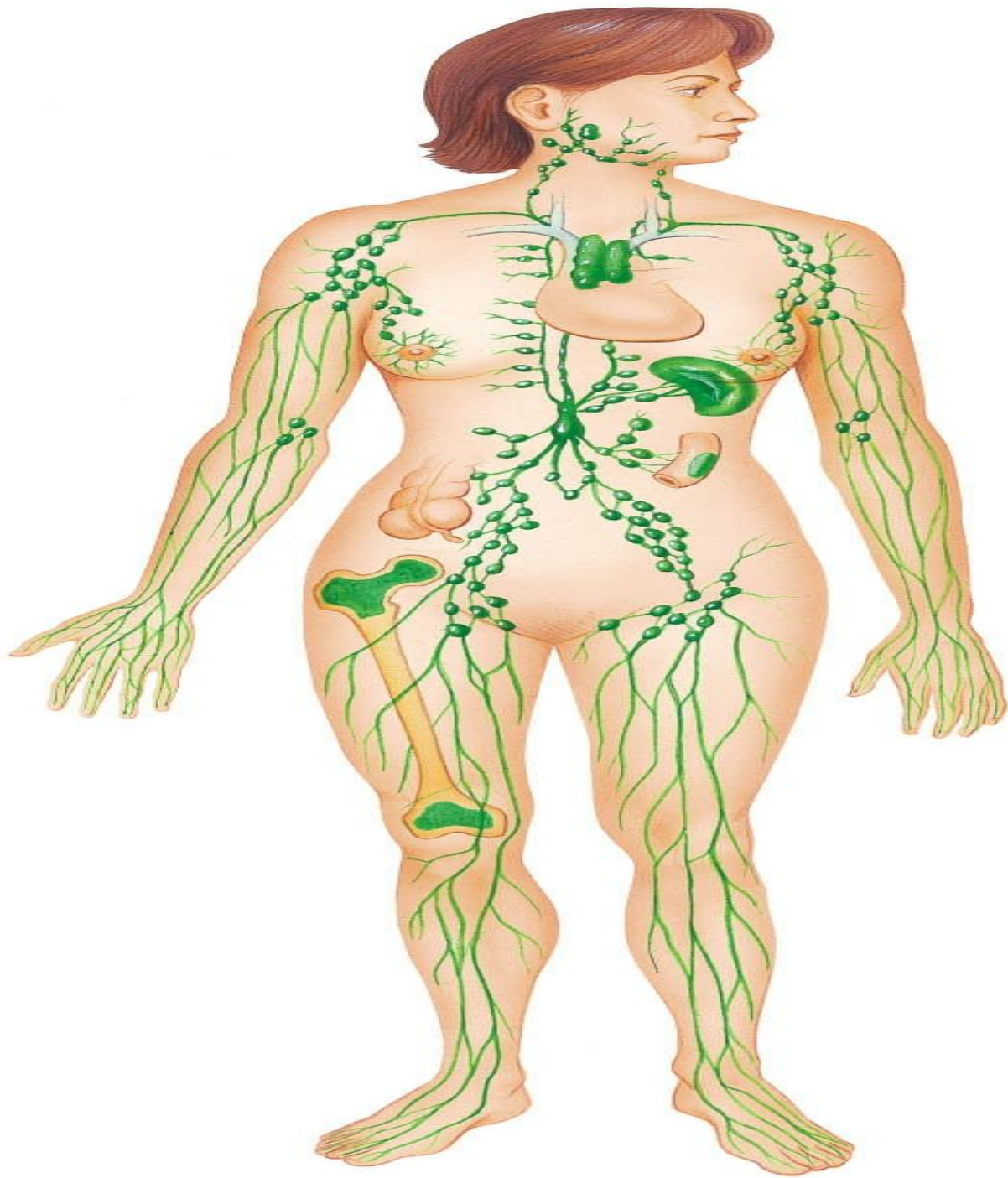
Τα λεμφικά τριχοειδή (αρχικά λεμφαγγεία) είναι πιο πολυάριθμα στο δέρμα, στους βλεννογόνους και σε υποορογόνιες θέσεις.

Τα λεμφικά τριχοειδή έχουν διάμετρο περίπου  $< 100 \mu\text{m}$  και χαρακτηρίζονται από χαλαρές διακυτταρικές συνδέσεις

Λεμφαγγεία δεν υπάρχουν

1. στο ΚΝΣ,
2. στον οφθαλμικό βολβό,
3. στο μυελό των οστών,
4. μέσα στα ηπατικά λόβια.



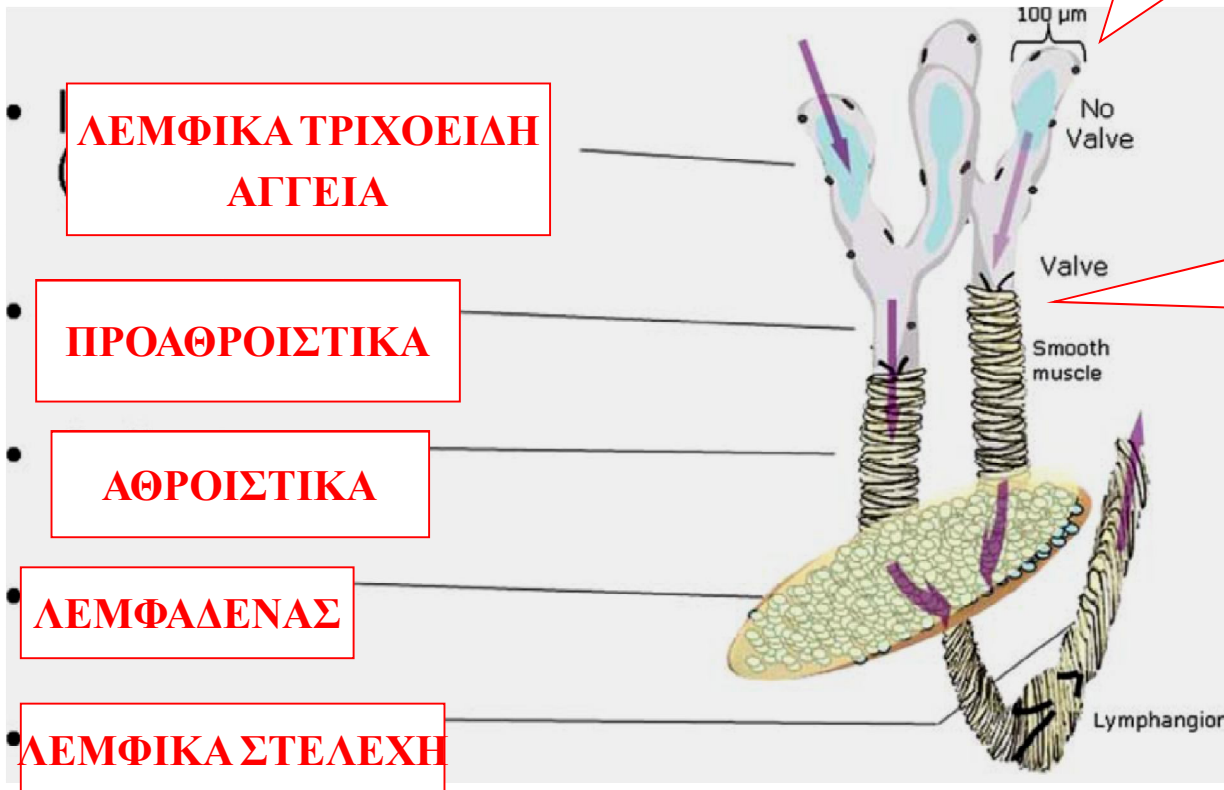


## ΥΠΟΔΙΑΙΡΕΣΗ ΛΕΜΦΑΓΓΕΙΩΝ

- Λεμφικά τριχοειδή (διαμ. περίπου 100μm).
- Προαθροιστικά λεμφαγγεία.
- Αθροιστικά λεμφαγγεία.
- Προσαγωγά αθροιστικά του λεμφαδένα.
- Απαγωγά αθροιστικά του λεμφαδένα.
  
- Λεμφικά στελέχη.

Η λέμφος εισέρχεται στα τυφλά άκρα των αρχικών λεμφαγγείων

Λεμφαγγεία μεγαλύτερης διαμέτρου & με μυϊκό τοίχωμα (συσταλτικότητα)

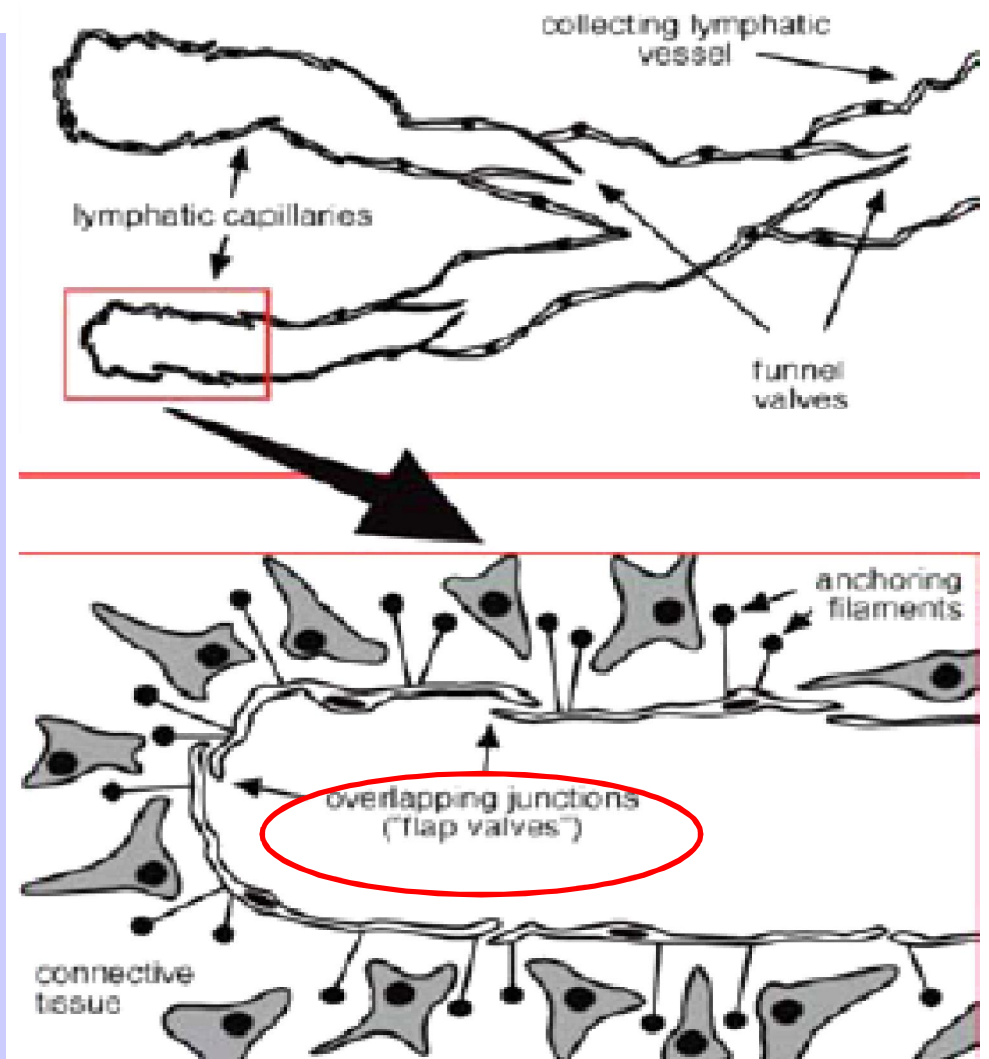


# Μορφολογικά χαρακτηριστικά των αρχικών λεμφαγγείων

## (λεμφικά τριχοειδή)

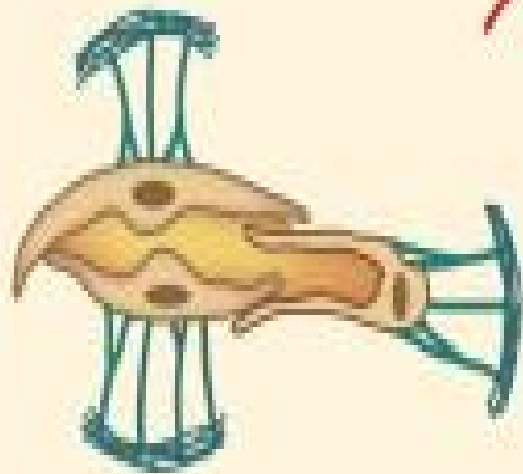
Αρχικά λεμφαγγεία η λεμφικά τριχοειδή

- ✓ Τυφλά απολήγοντα λεπτότοιχα τριχοειδή αποτελούμενα από μια μονήρη στιβάδα μη θυριδωτών ενδοθηλιακών κυττάρων
- ✓ ελάχιστη ή καθόλου βασική μεμβράνη
- ✓ Δεν περιβάλλονται από περικύτταρα.
- ✓ Συνδέονται με τις ίνες κολλαγόνου της εξωκυττάριας ουσίας με αγκυροβολούντα ινίδια που αποτελούνται κυρίως από την πρωτεΐνη **emillin-1** και την **φιμπριλίνη**

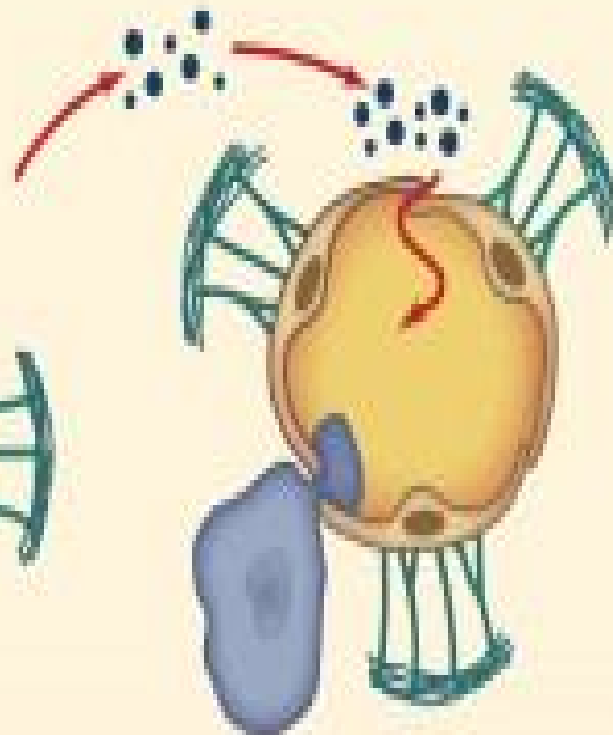


**A**

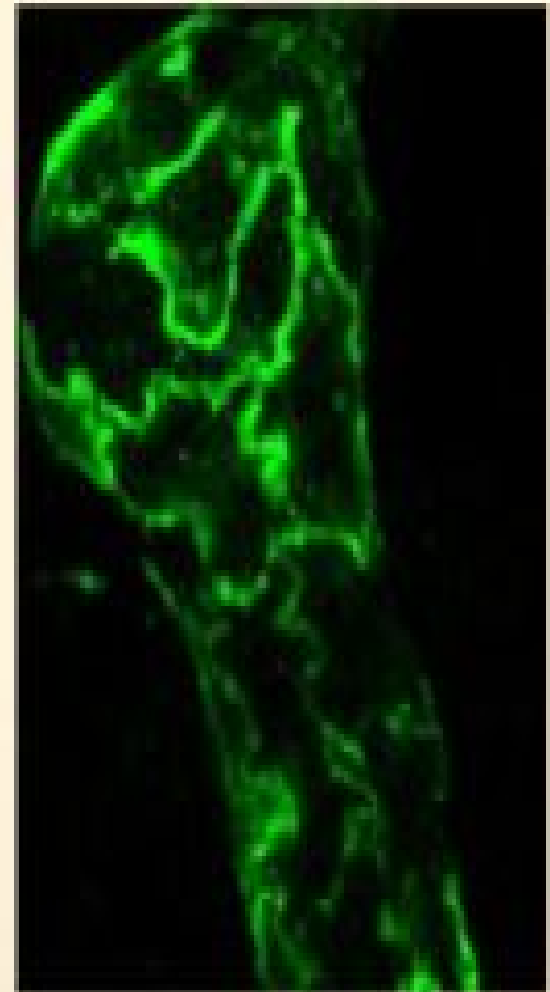
# Lymphatic capillaries

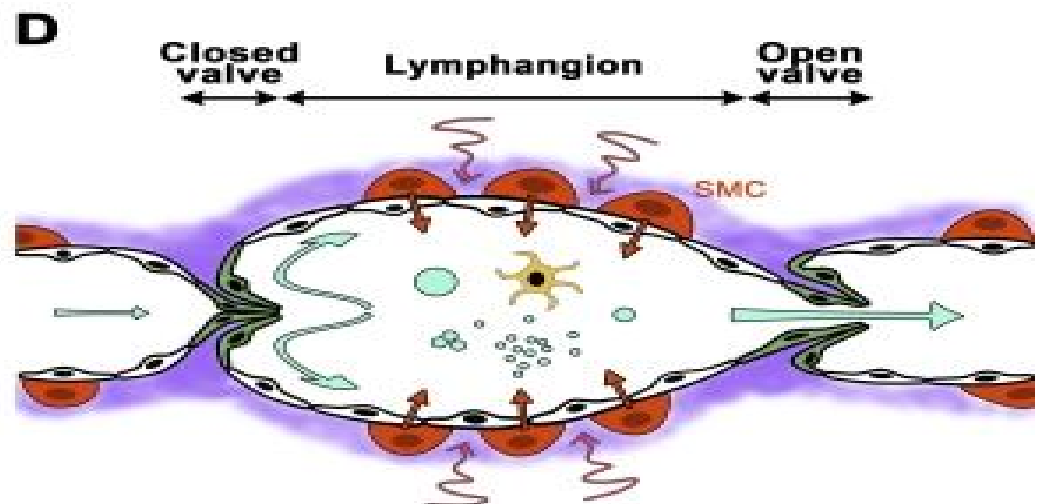
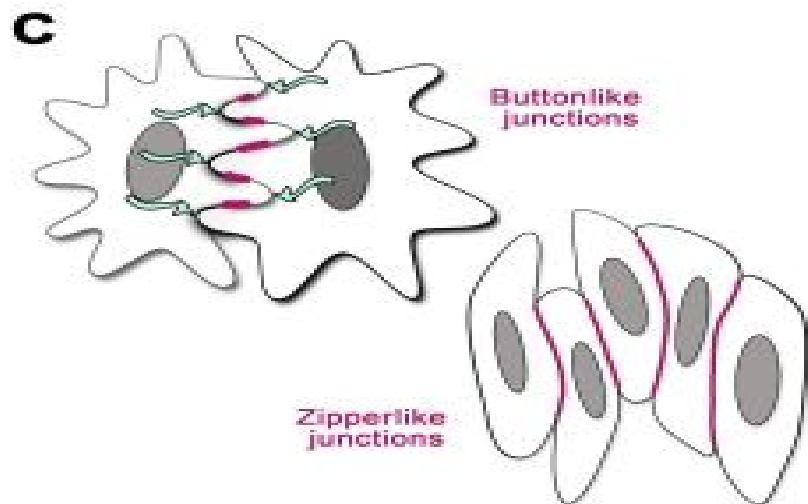
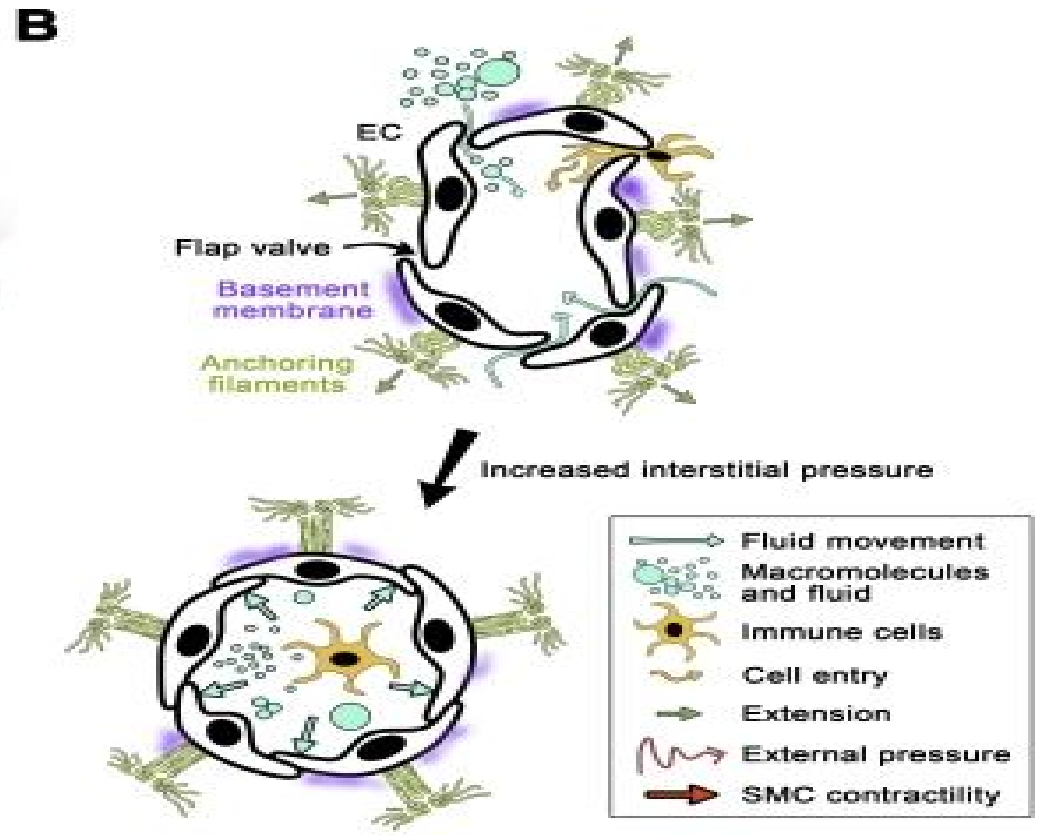
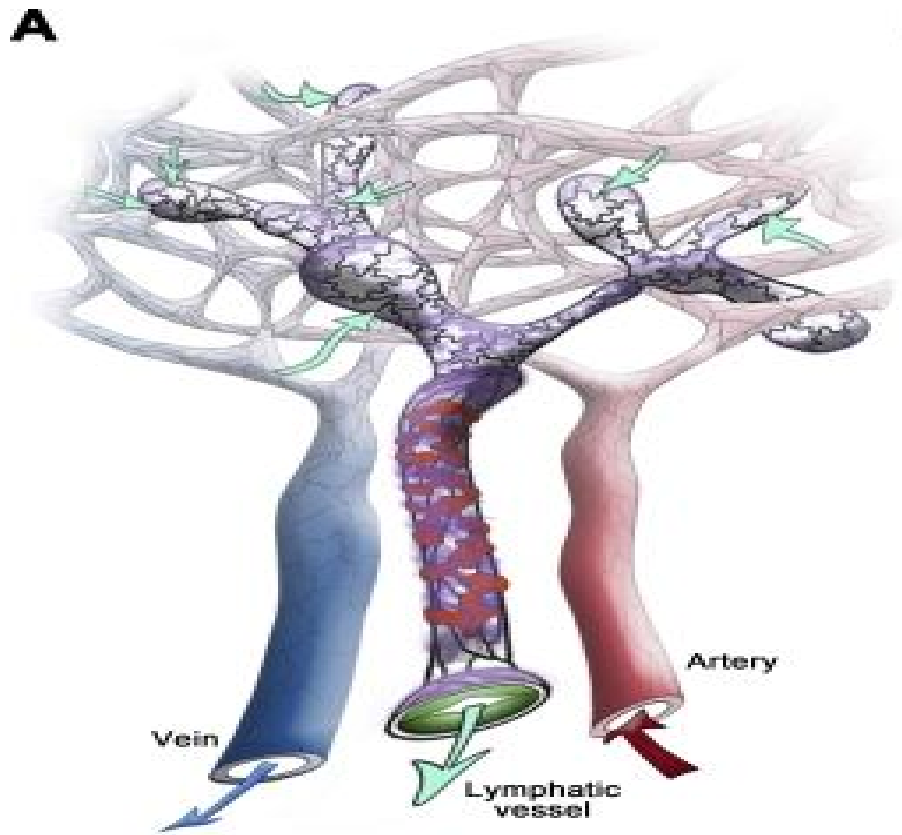


**Collapsed**



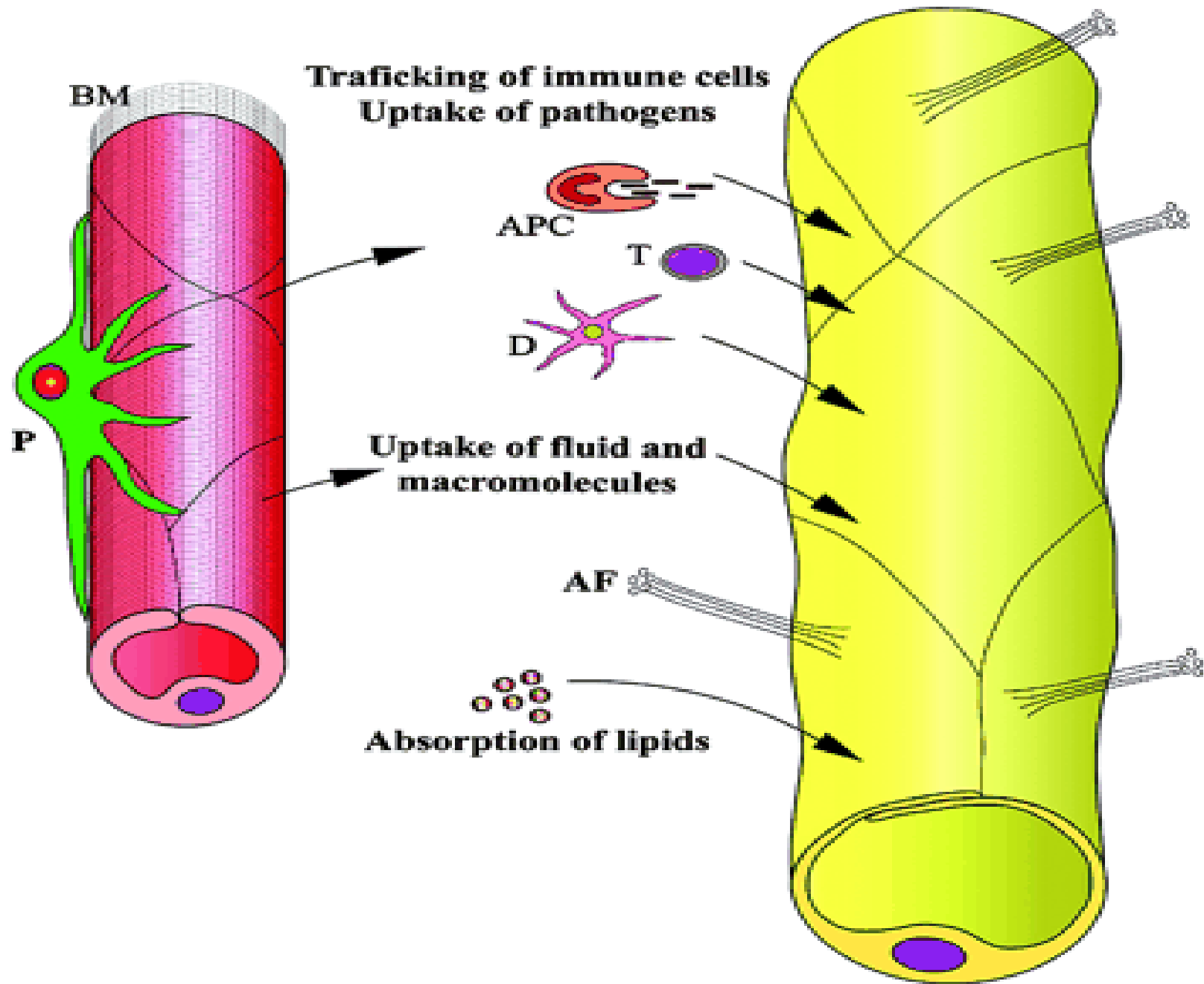
**Active**





# BLOOD CAPILLARY

# LYMPHATIC CAPILLARY

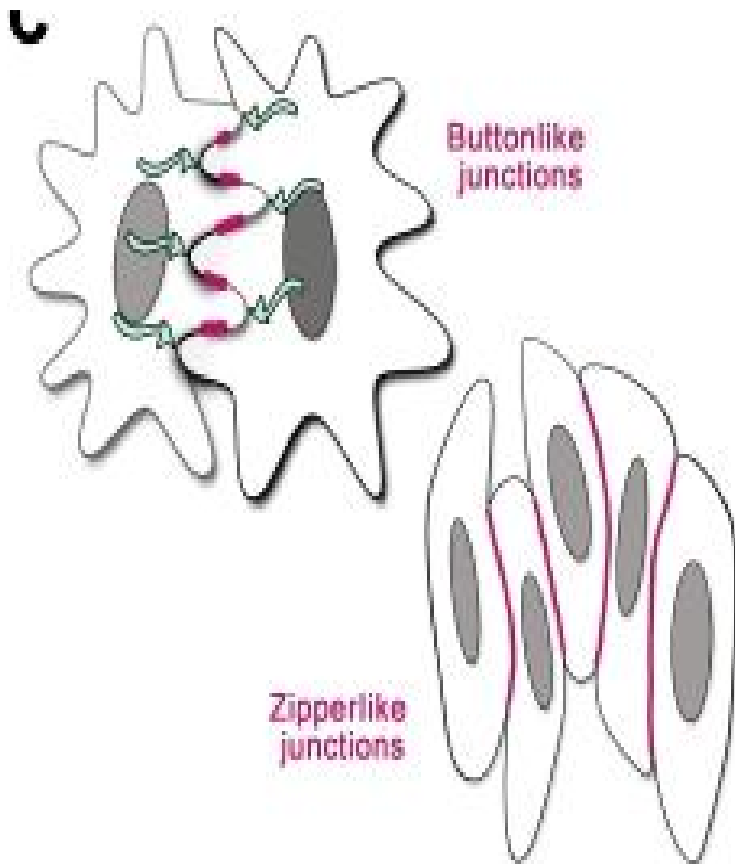


## ΛΕΜΦΑΓΓΕΙΑ -ΕΝΔΟΘΗΛΙΟ ΛΕΜΦΑΓΓΕΙΩΝ

- Τα ενδοθηλιακά κύτταρα των λεμφαγγείων εμφανίζουν φαινοτυπική ετερογένεια ανάλογα με την ανατομική τους θέση και την λειτουργική τους κατάσταση (πχ.κατα την ανάπτυξη ,επι φλεγμονώδους διεργασίας κλπ)



# Λεμφικά τριχοειδή- συνδέσεις ενδοθηλιακών κυττάρων

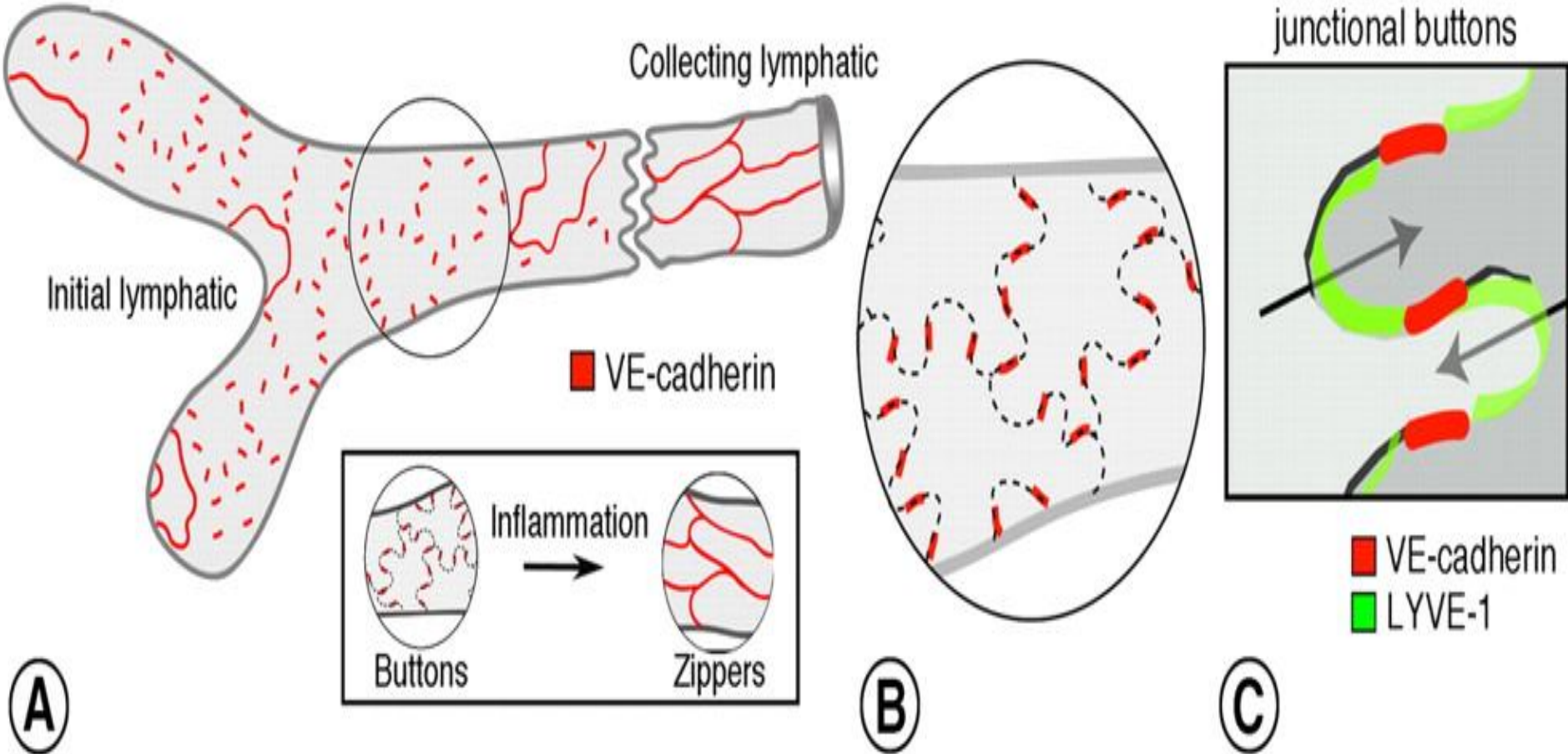


- Τα ενδοθηλιακά κύτταρα των λεμφαγγείων έχουν σχήμα φύλλου βελανιδιάς και αλληλοεπικαλύπτονται στα άκρα τους .
- Συνδέονται μεταξύ τους πλευρικά με ασυνεχείς συνδέσεις **ΤΥΠΟΥ ΚΟΥΜΠΙΩΝ** που διαφέρουν από τις συνδέσεις ΤΥΠΟΥ φερμουάρ που παρατηρούνται στα αθροιστικά λεμφαγγεία και στα αιμοφόρα αγγεία

## Λεμφικά τριχοειδή -συνδέσεις ενδοθηλιακών κυττάρων

- Οι συνδέσεις τύπου κουμπιών όπως και οι τύπου φερμουάρ αποτελούνται από την **vascular endothelial cadherin (VE-cadherin)**
- και από πρωτεΐνες των αποφρακτικών συνδέσεων όπως είναι
- **η occludin,**
- **claudin-5,**
- **zonula occludens-1,**
- **junctional adhesion molecule-A,**
- Η είσοδος του υγρού στα λεμφικά τριχοειδή γίνεται μέσω ανοιγμάτων μεταξύ των συνδέσεων τύπου «κουμπιών»

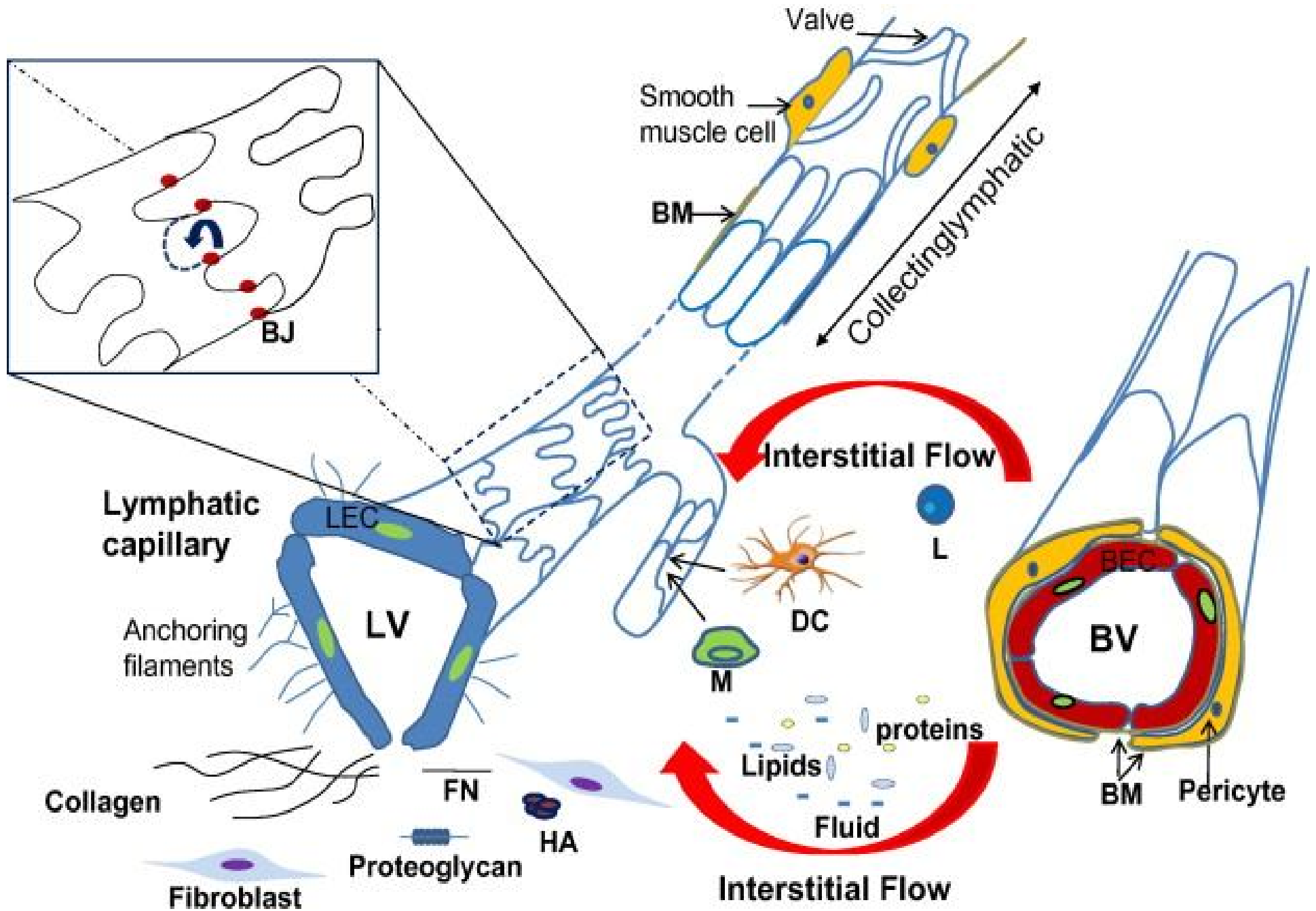
# Buttons and zippers in lymphatics



**A** Zipper junctions: collecting lymphatic

**B** Button junctions: initial lymphatic

**C** Button junctions: rendered



Scalloped border at button junction (SEM)

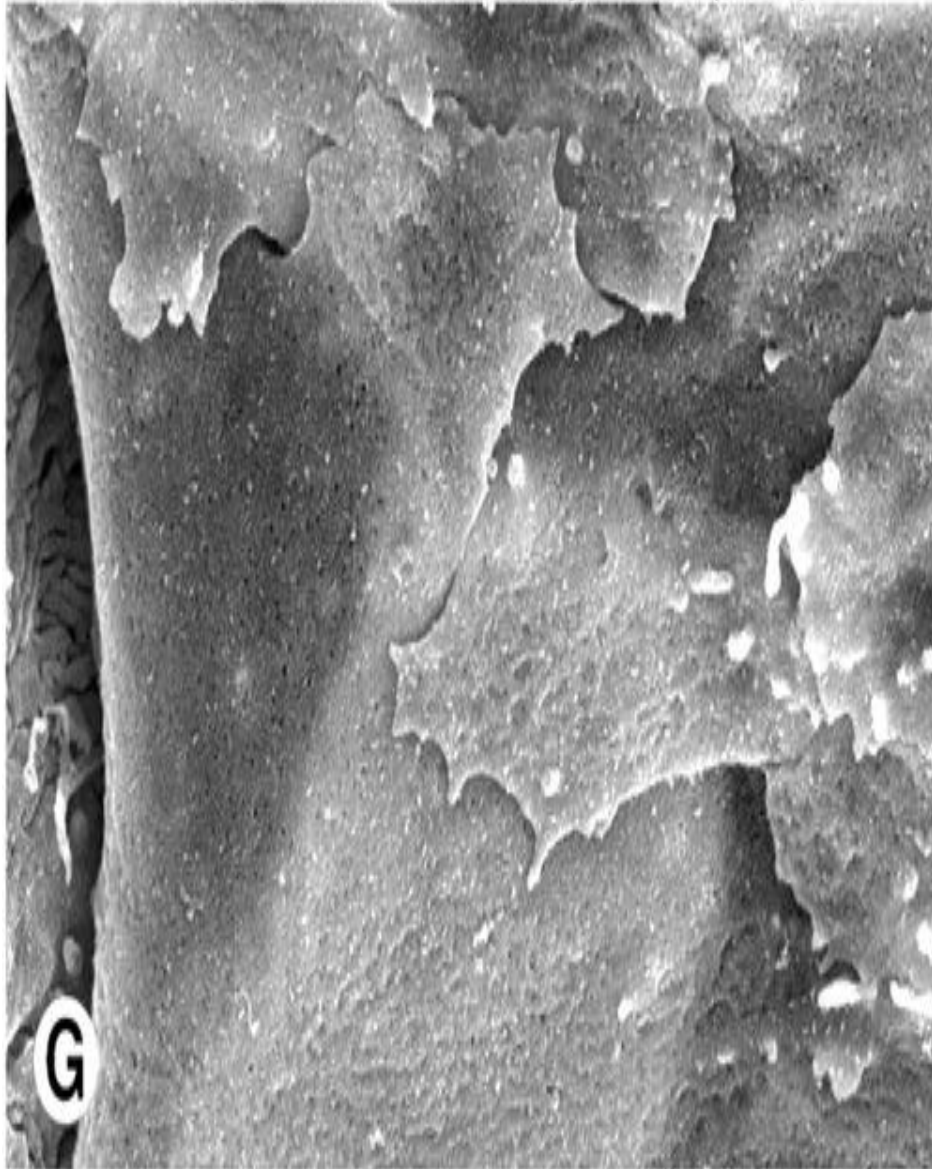
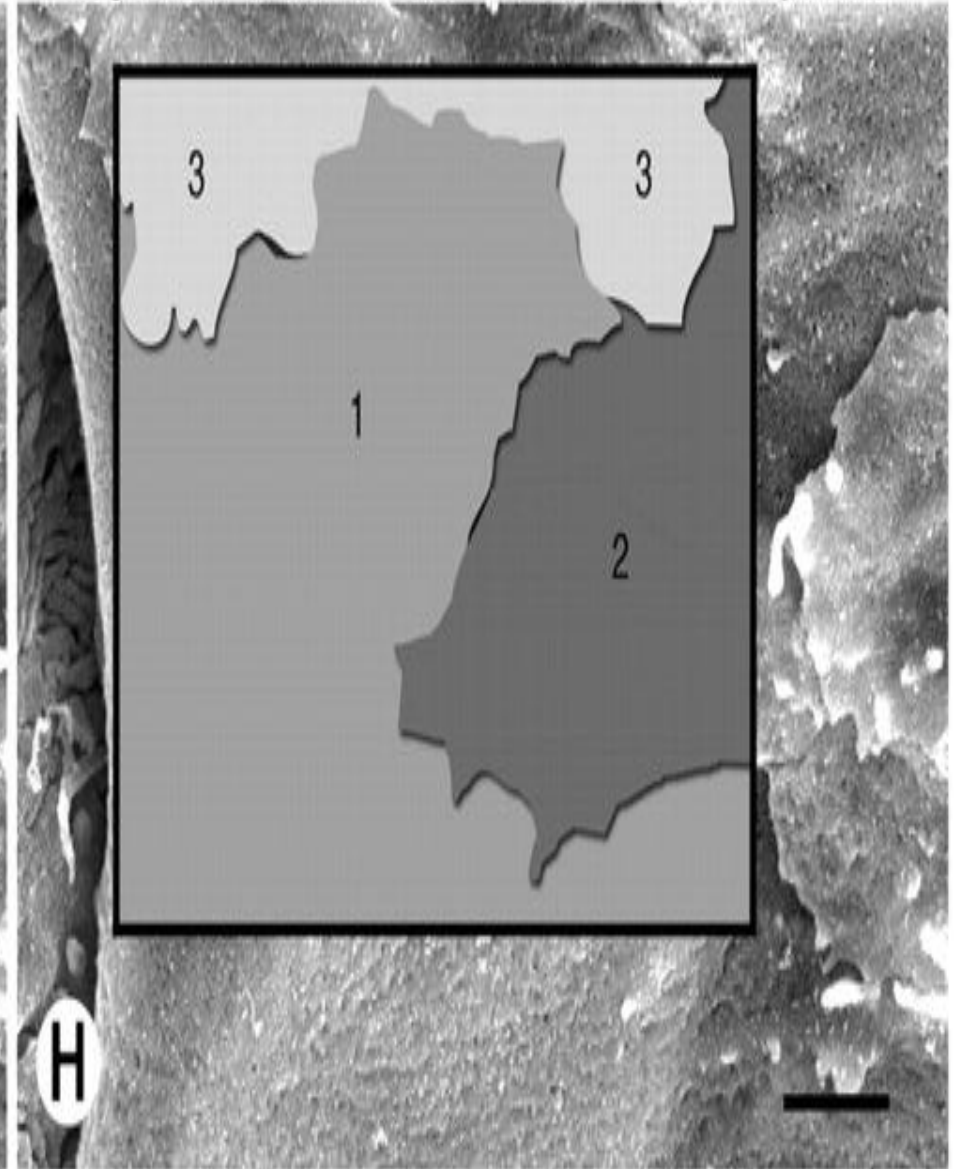
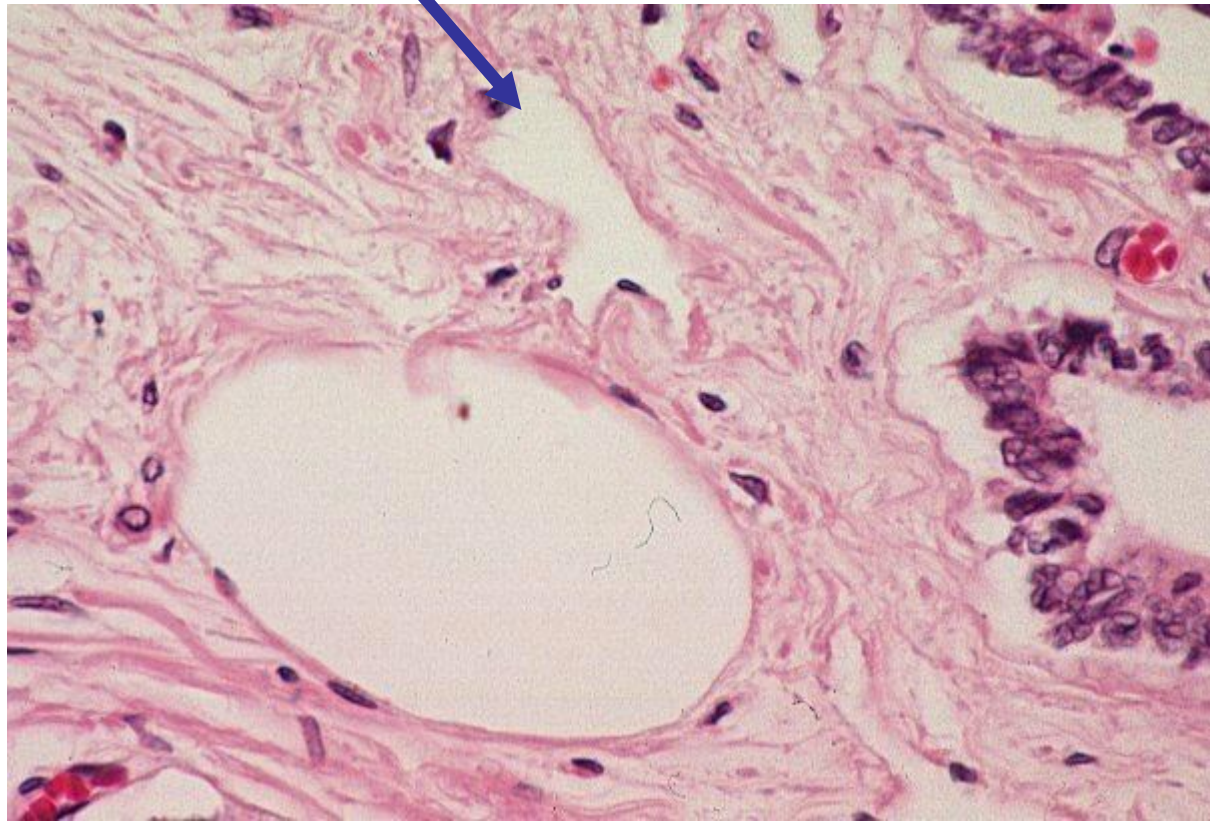


Diagram of endothelial cell borders at button junction



Άρα έχουν και τα ενδοθηλιακά κύτταρα των  
λεμφικών τριχοειδών συνδέσεις αλλά έχουν  
διαφορετική οργάνωση

## Λεμφικά τριχοειδή



# ΠΡΟΑΘΡΟΙΣΤΙΚΑ ΛΕΜΦΑΓΓΕΙΑ



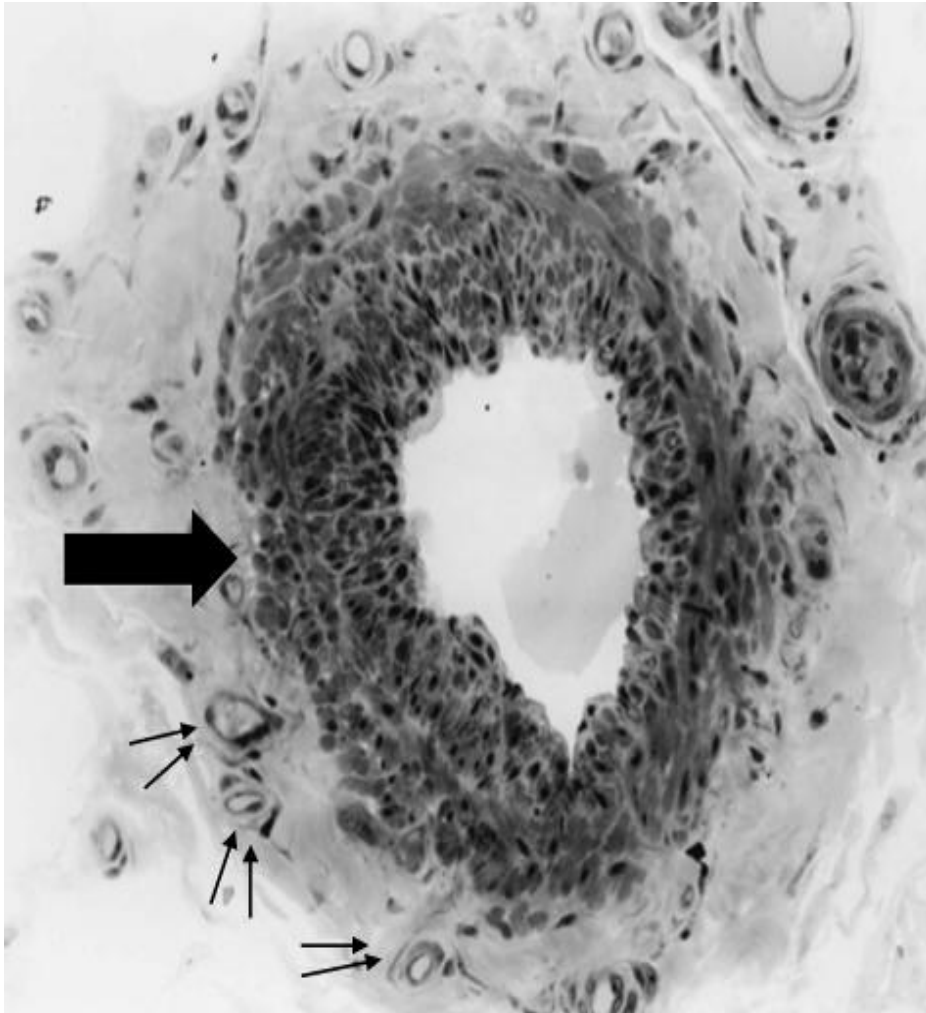
- Τα προαθροιστικά λεμφαγγεία βρίσκονται στις βαθύτερες στιβάδες του χορίου και χαρακτηρίζονται από την παρουσία:
- Ατελών βαλβίδων
- Βασικής μεμβράνης και
- Λείων μυϊκών κυττάρων στο τοίχωμα τους.



# Βαλβίδες Λεμφαγγείων

- Η μονόδρομος ροή της λέμφου εξασφαλίζεται από την περιφέρεια προς την αιματική κυκλοφορία από διχλώχινες βαλβίδες που είναι πλήρως ανεπτυγμένες στα αθροιστικά λεμφαγγεία
- Οι βαλβίδες καλύπτονται από ενδοθηλιακά κύτταρα και στις δυο πλευρές

# ΑΘΡΟΙΣΤΙΚΟΙ ΠΟΡΟΙ



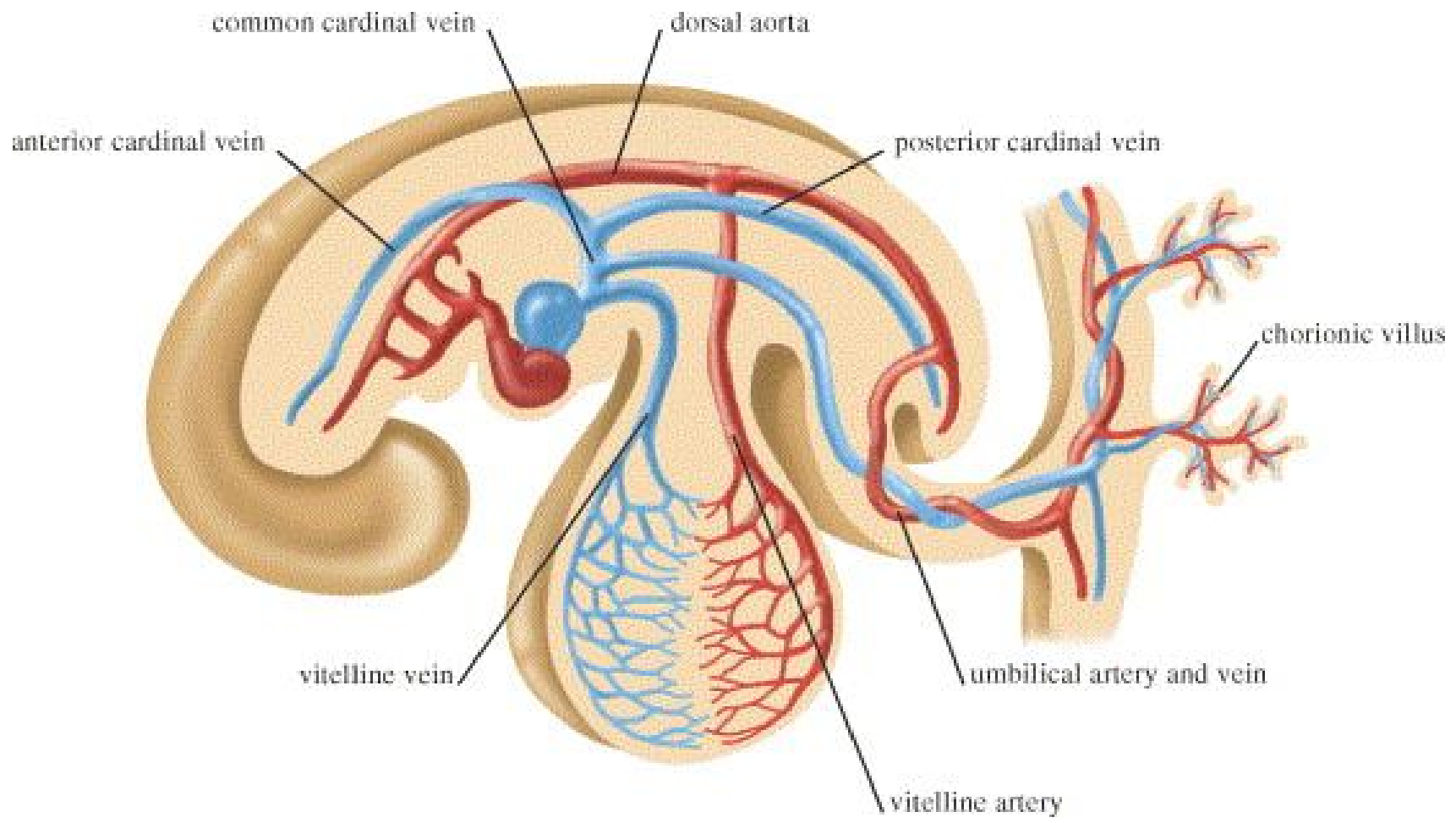
- Όταν τα προαθροιστικά λεμφαγγεία εισέλθουν στον υποδόριο ιστό ονομάζονται αθροιστικοί πόροι και
- εμφανίζουν:
  1. πιο ομοιόμορφες βαλβίδες
  2. κυκλωτερή λεία μυϊκή στιβάδα
  3. παχύτερο τοίχωμα
  4. συνεχή βασική μεμβράνη
- Οι αθροιστικοί αυτοί πόροι αποτελούν την κύρια οδό μεταφοράς του υγρού των ιστών πίσω στο καρδιαγγειακό σύστημα

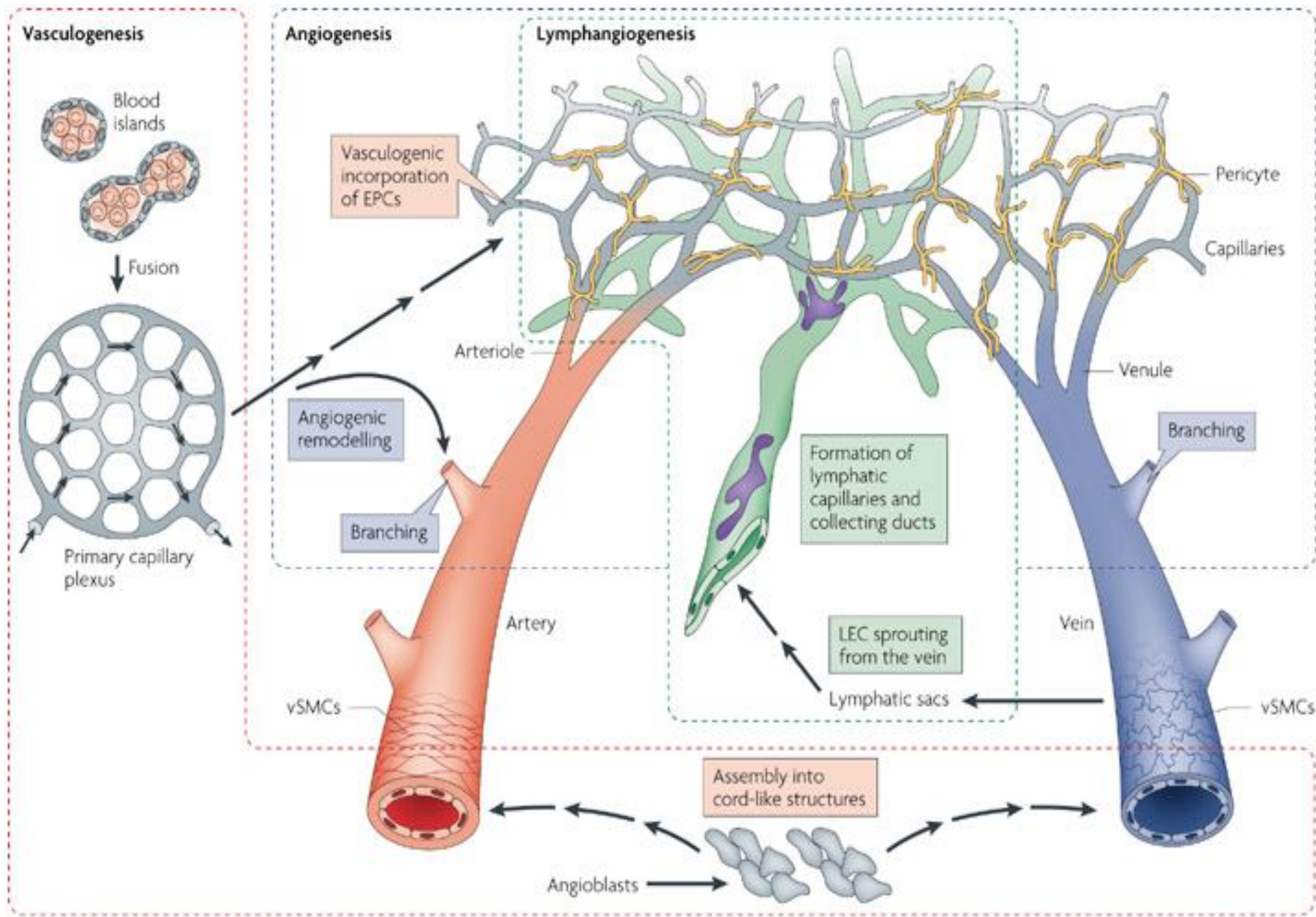
**Το λεμφικό σύστημα εμβρυολογικά  
προέρχεται απο και καταλήγει στο  
φλεβικό σύστημα.**

## ΠΩΣ ΑΝΑΠΤΥΣΣΟΝΤΑΙ ΤΑ ΛΕΜΦΑΓΓΕΙΑ?

Όπως και κατά την ανάπτυξη των αιμοφόρων αγγείων η πρώτη καταβολή των λεμφαγγείων αποτελείται αποκλειστικά από ενδοθηλιακά κύτταρα τα οποία μπορεί να προέρχονται σύμφωνα με μια θεωρία από τα ενδοθηλιακά κύτταρα των φλεβών (πρόσθια κύρια φλέβα ,την 6<sup>η</sup> εμβρυϊκή εβδομάδα στον άνθρωπο).

Η λεμφαγγειογένεση έπεται του σχηματισμού των αιμοφόρων αγγείων



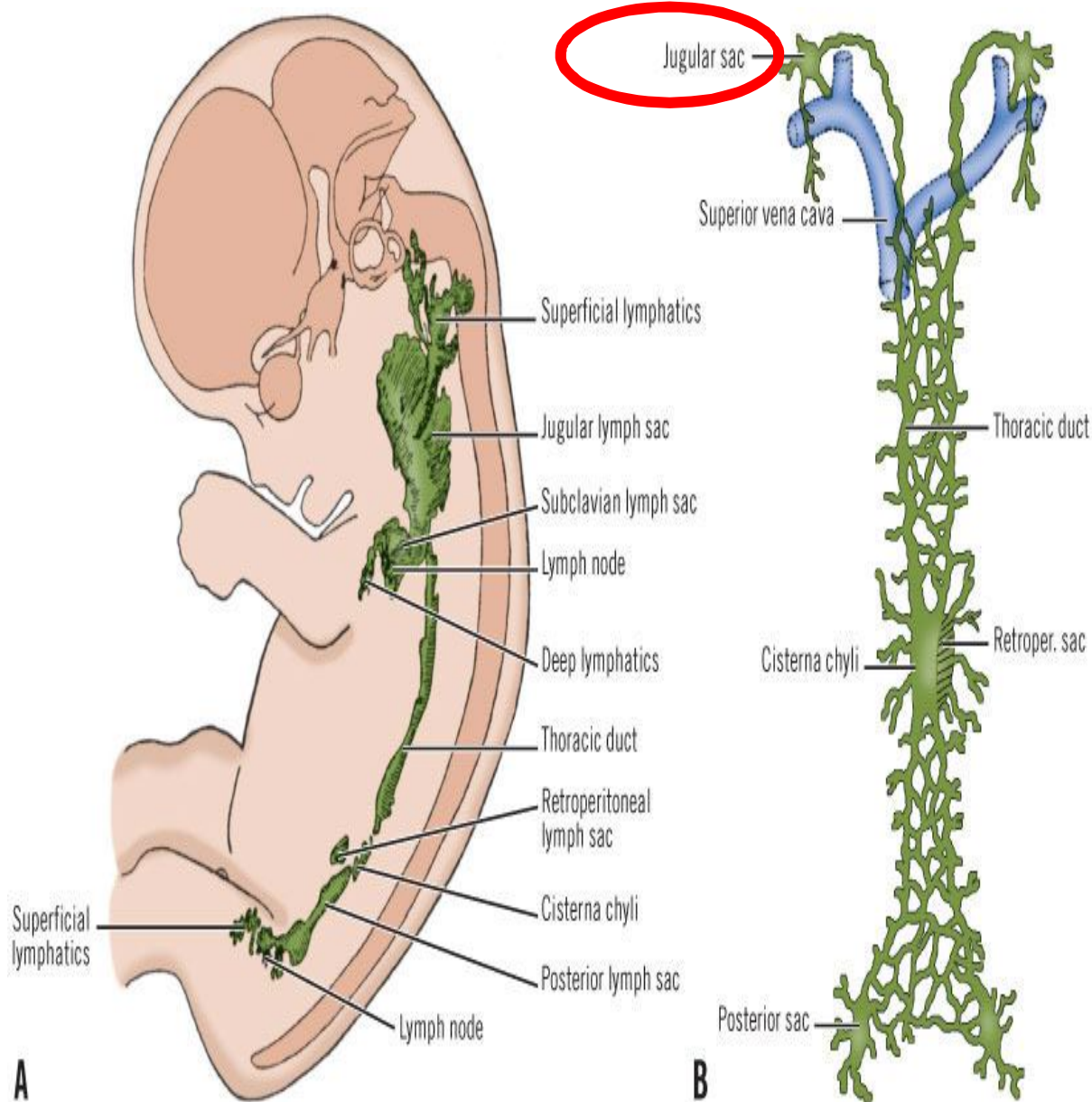


## ΛΕΜΦΑΓΓΕΙΑΚΗ ΑΝΑΠΤΥΞΗ SABIN MODEL 1902

Κατά την πρώιμη εμβρυική ανάπτυξη ενδοθηλιακά κύτταρα βλαστάνουν από τις φλέβες και σχηματίζουν τους πρωτογενείς λεμφικούς σάκους (σφαγιτιδικούς, οπίσθιους, οπισθοπεριτοναϊκό και χυλοφόρο δεξαμενή).

Από αυτούς τους σάκους, βλαστάνουν κύτταρα **φυγόκεντρα** προς την περιφέρεια σχηματίζοντας τριχοειδή που περιβάλλουν όργανα και ιστούς

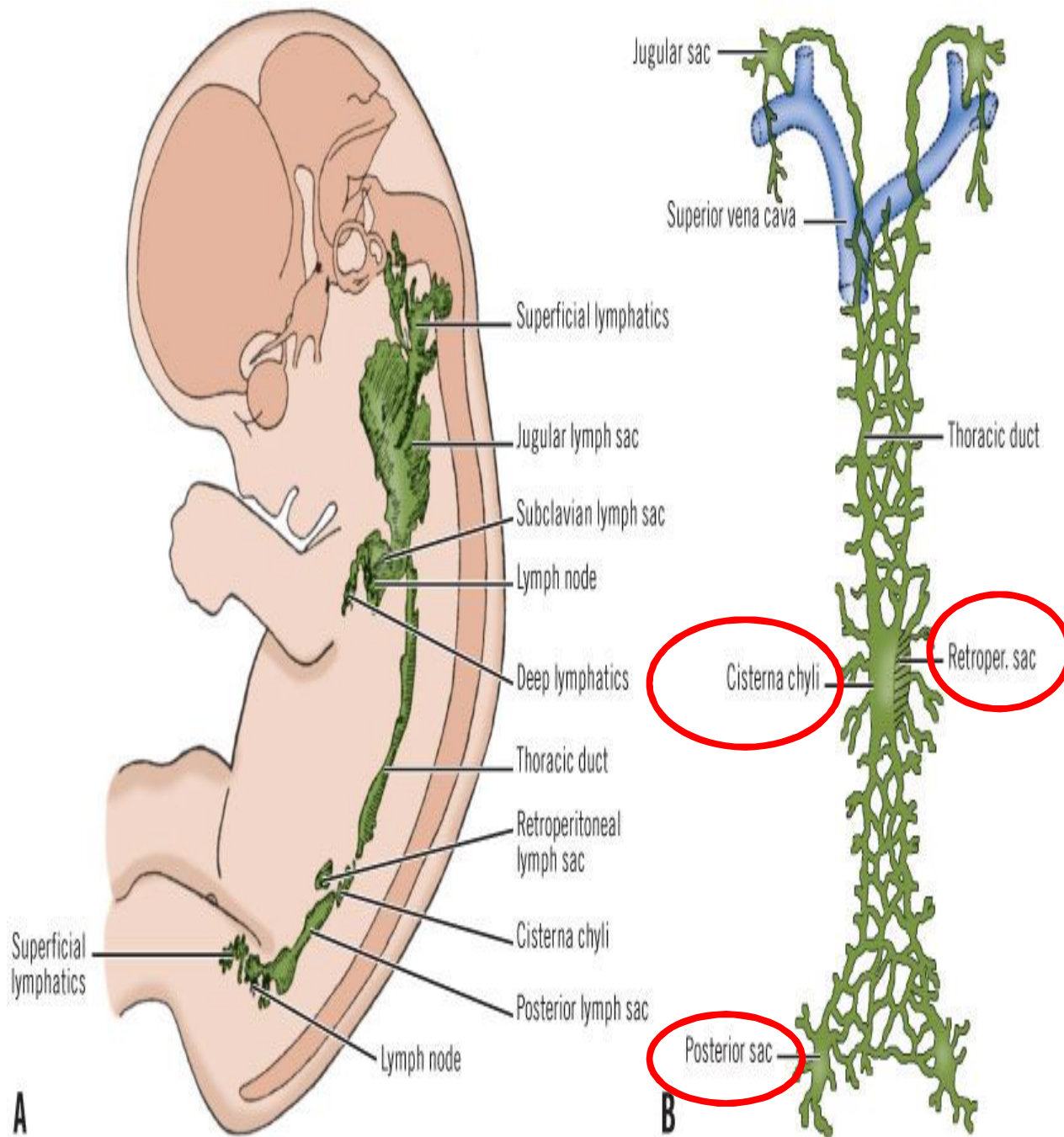
## Η δημιουργία του λεμφικού συστήματος παραμένει ένα αίνιγμα



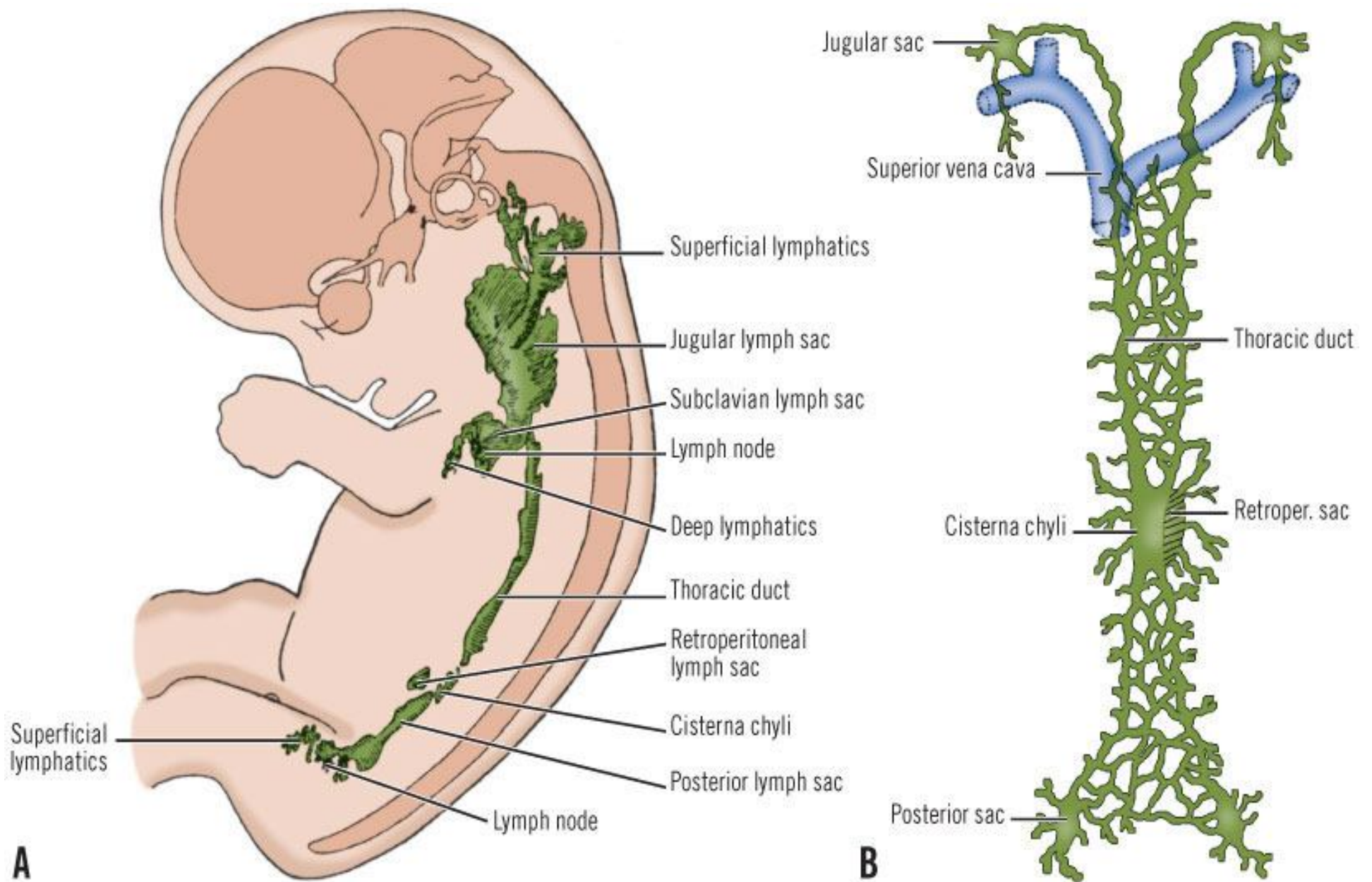
Κατά την 5<sup>η</sup> εβδομάδα της ανάπτυξης δυο ζεύγη ενδοθηλιακών λεμφικών σάκων στον τράχηλο, οι σφαγιτιδικοί σάκοι εμφανίζονται σαν προσεκβολές από τις φλέβες. Εντοπίζονται αμφοτερόπλευρα κατά την συμβολή της υποκλειδίου και της έσω σφαγιτιδας.

Αυτοί οι σάκοι σύντομα εκτείνονται προς τα ανω άκρα





- Ο επόμενος λεμφικός σάκος που εμφανίζεται βρίσκεται στην ρίζα του μεσεντερίου στον οπισθοπεριτοναϊκό χώρο
- Αργότερα δημιουργείται η χυλοφόρος δεξαμενή ραχιαία του μεσεντερικού σάκου
- Το τελικό ζεύγος λεμφικών σάκων οι οπίσθιοι σάκοι εμφανίζονται στην συμβολή των ισχιακών και μηριαίων φλεβών



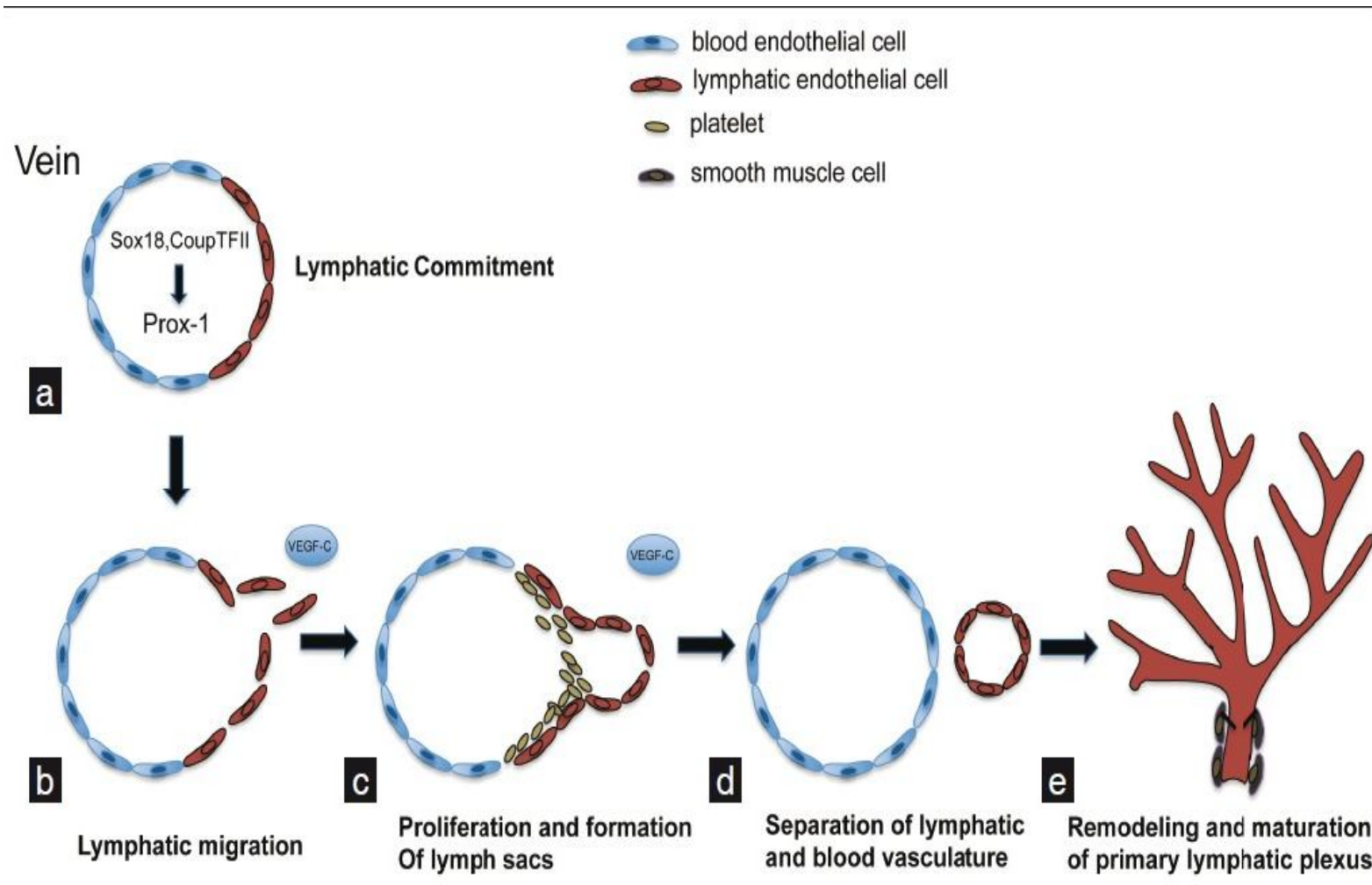
Στο τέλος της 6<sup>ης</sup> εβδομάδας οι 6 λεμφικοί σάκοι συνδέονται μεσω πολλαπλων ενδοθηλιακών σωληναρίων και σχηματίζουν το σύνθετο σύστημα των λεμφαγγείων .

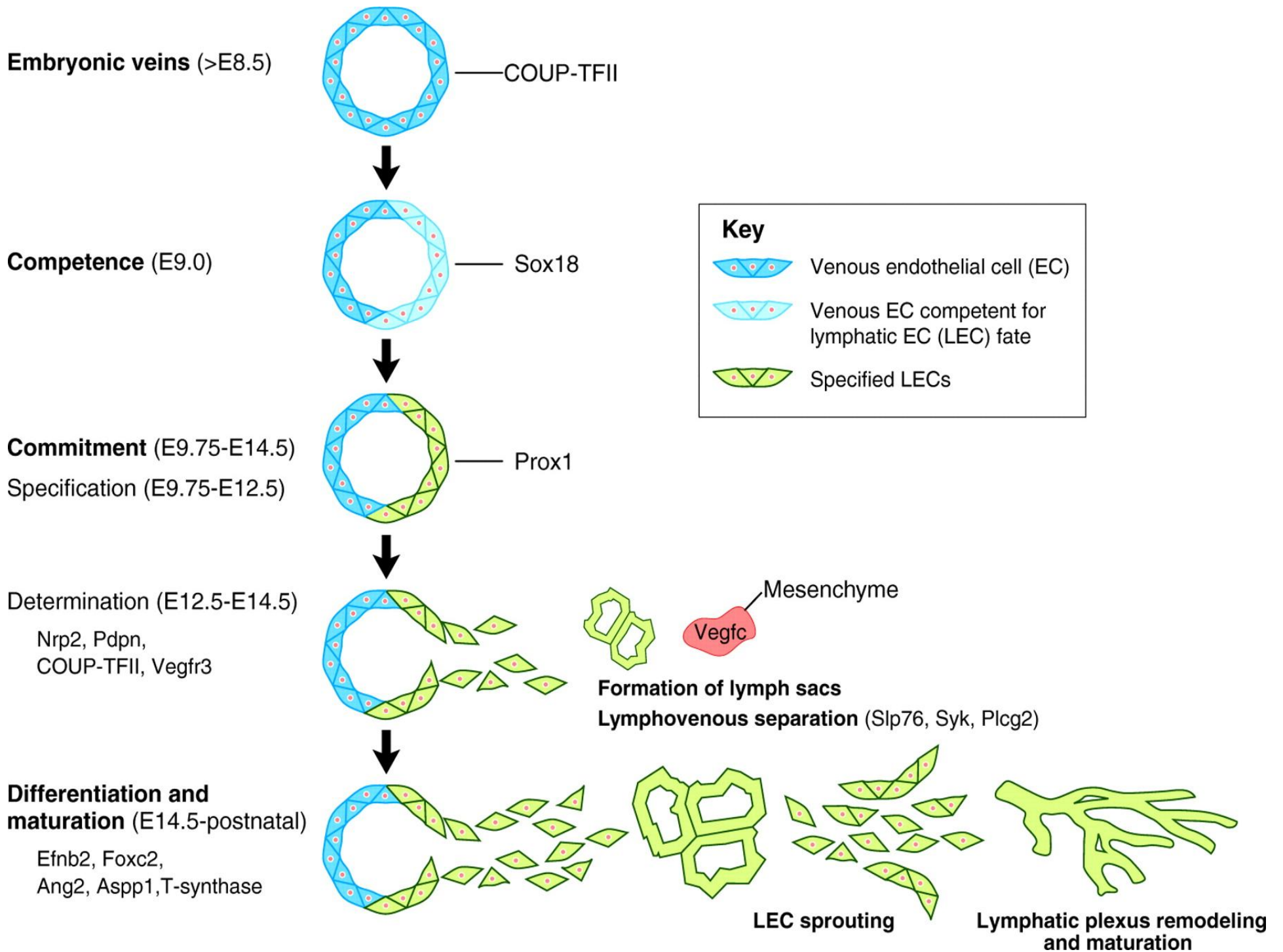
**Εξειδίκευση και διαφοροποίηση των  
ενδοθηλιακών κυττάρων των λεμφαγγείων**

Οι μεταγραφικοί παράγοντες:

1. **Prox1** (Prospero homeobox protein 1),
2. **Sox18** (SRY (sex determining region Y)-box 18) και
3. **COUP-TFII** (chicken ovalbumin upstream promoter transcription factor 2).

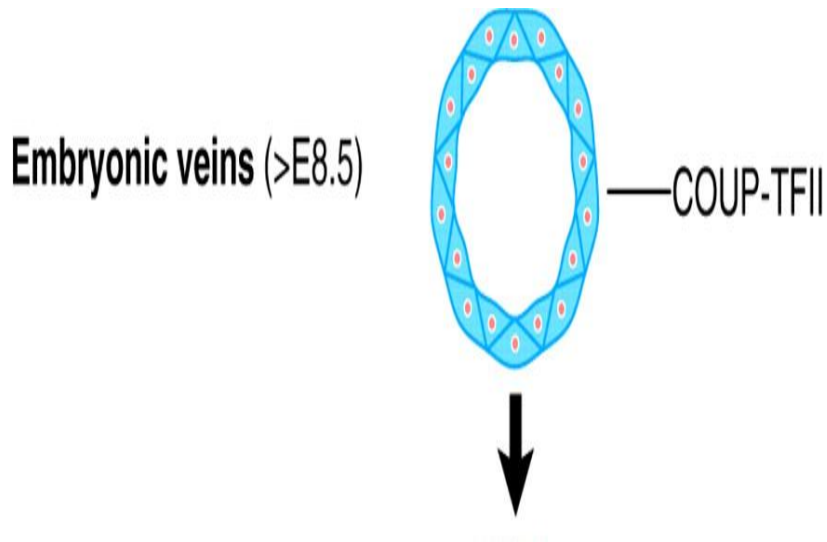
είναι οι παράγοντες κλειδιά για την εξειδίκευση και διαφοροποίηση των ενδοθηλιακών κυττάρων των λεμφαγγείων





## COUP-TFII (chicken ovalbumin upstream promoter-transcription factor II)

- Ο μεταγραφικός παράγοντας COUP-TFII έχει γενικά σημαντικό ρόλο στην ρύθμιση της οργανογένεσης, νευρογένεσης και της κυτταρικής διαφοροποίησης κατά την εμβρυογένεση

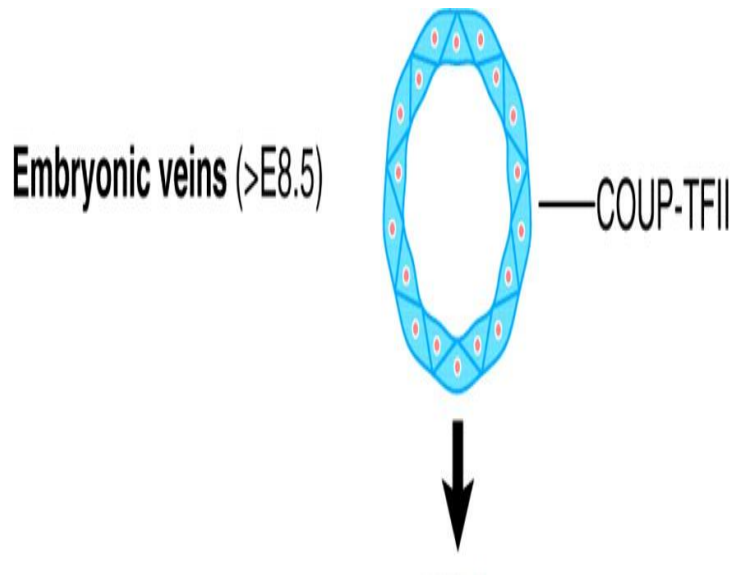


Στα αιμοφόρα αγγεία εκφράζεται στα ενδοθηλιακά κύτταρα των φλεβών αλλά όχι στο ενδοθήλιο των αρτηριών E8.5

Στα ενδοθηλιακά κύτταρα των φλεβών που θα διαφοροποιηθούν προς ενδοθηλιακά κύτταρα λεμφαγγείων ο COUP-TFII εκφράζεται καθολικά την εμβρυογένεση και την ενηλικίωση



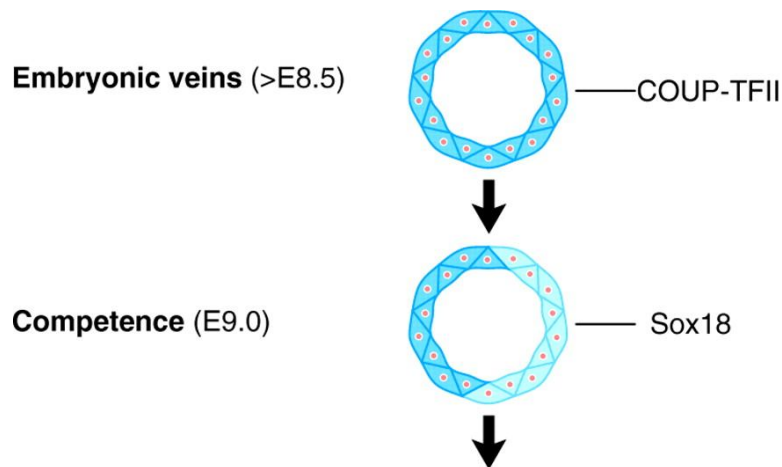
# Ο COUP-TFII



- Άμεσα ενεργοποιεί την έκφραση του *Prox1* στα προγονικά ενδοθηλιακά κύτταρα των φλεβών και διατηρεί την έκφραση του *Prox1* μέσω απευθείας σύνδεσης με τον εκκινητή του *Prox1*

Αλληλεπιδρά με τον *Prox1* για τη ρύθμιση της έκφρασης δεικτών λεμφαγγείων όπως ο *VEGFR3*

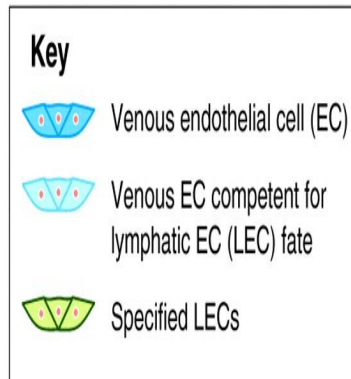
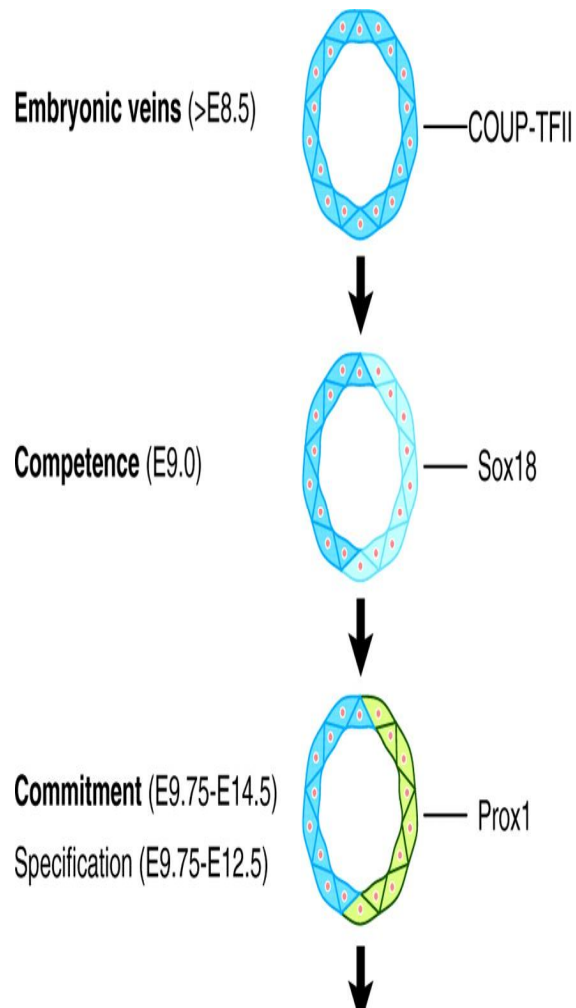
# Ο μεταγραφικός παράγοντας Sox18



- Επάγει την έκφραση του μεταγραφικού παράγοντα Prox1 στα κύτταρα των πρόσθιων κύριων φλεβών του εμβρύου.

Αυτή η επαγωγή είναι το πρωϊμότερο γνωστό γεγονός κατά την εξειδίκευση των ενδοθηλιακών κυττάρων των λεμφαγγείων

# Ο μεταγραφικός παράγοντας Sox18



- Ο μεταγραφικός παράγοντας Sox18 εκφράζεται στον υποπληθυσμό των ενδοθηλιακών κυττάρων της πρόσθιας κύριας φλέβας περίπου μισή ημέρα πριν να αρχίσει η έκφραση του Prox1 και σταδιακά μειώνεται η έκφραση του στα λεμφαγγεία

Αν και ο Sox18 παίζει σημαντικό ρόλο στην επαγωγή του Prox1 στα ενδοθηλιακά κύτταρα της φλέβας ο Sox18 δεν φαίνεται να εμπλέκεται στη διατήρηση της έκφρασης του Prox1 στα ώριμα ενδοθηλιακά κύτταρα των λεμφαγγείων διότι σε αυτά δεν ανιχνεύεται

# Ο Prox1

- Εκφράζεται σε ένα υποπληθυσμό ενδοθηλιακών κυττάρων των κύριων φλεβών από όπου τα κύτταρα αυτά μεταναστεύουν για να σχηματίσουν τους αρχέγονους λεμφικούς σάκους
- Η εκφραση του Prox1 φαίνεται ότι είναι απαραίτητη και επαρκής για να εξειδικεύσει τον φαινότυπο των ενδοθηλιακών κυττάρων των λεμφαγγείων.

# Ο Prox1.

Σε ποντίκια που απουσιάζει ο Prox1, διαταράσσεται η μετανάστευση των ενδοθηλιακών κυττάρων των λεμφαγγείων με αποτέλεσμα πλήρης απουσία των λεμφαγγείων.

Ο Prox1 είναι απαραίτητος επίσης για την επαγωγή έκφρασης δεικτών των ενδοθηλιακών κυττάρων των λεμφαγγείων και την καταστολή έκφρασης δεικτών ενδοθηλιακών κυττάρων αιμοφόρων αγγείων

Αρα έχει την ικανότητα διπλής μεταγραφικής ικανότητας  
**turning the BEC program off and the  
LEC program on.**

**O Prox1** διατηρεί την ταυτότητα των ενδοθηλιακών κυττάρων των λεμφαγγείων

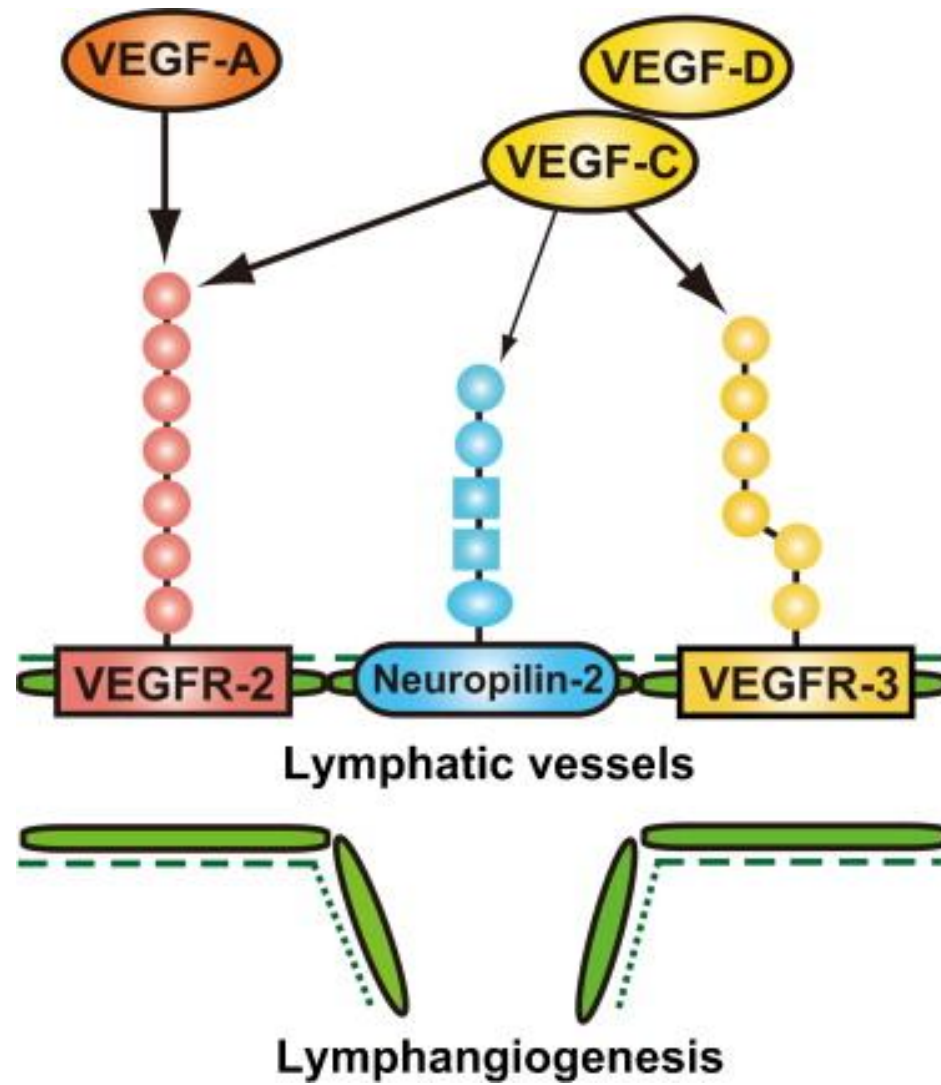
Επι απαλειφής του Prox1 μειώνεται η έκφραση των δεικτών των λεμφαγγείων όπως είναι ο VEGFR3 , η ποδοπλανίνη και η SLC και αυξάνονται οι δείκτες αιμοφόρων αγγείων όπως είναι **η endoglin και CD34.**

Αυτό το φαινόμενο δηλώνει ότι ο ωριμος φαινότυπος των λεμφαγγείων έχει πλαστικότητα και μπορεί να επαναπρογραμματισθεί.

Η διατήρηση αυτού του φαινότυπου των ενδοθηλιακών κυττάρων των λεμφαγγείων εξαρτάται από την σταθερή δράση του Prox1

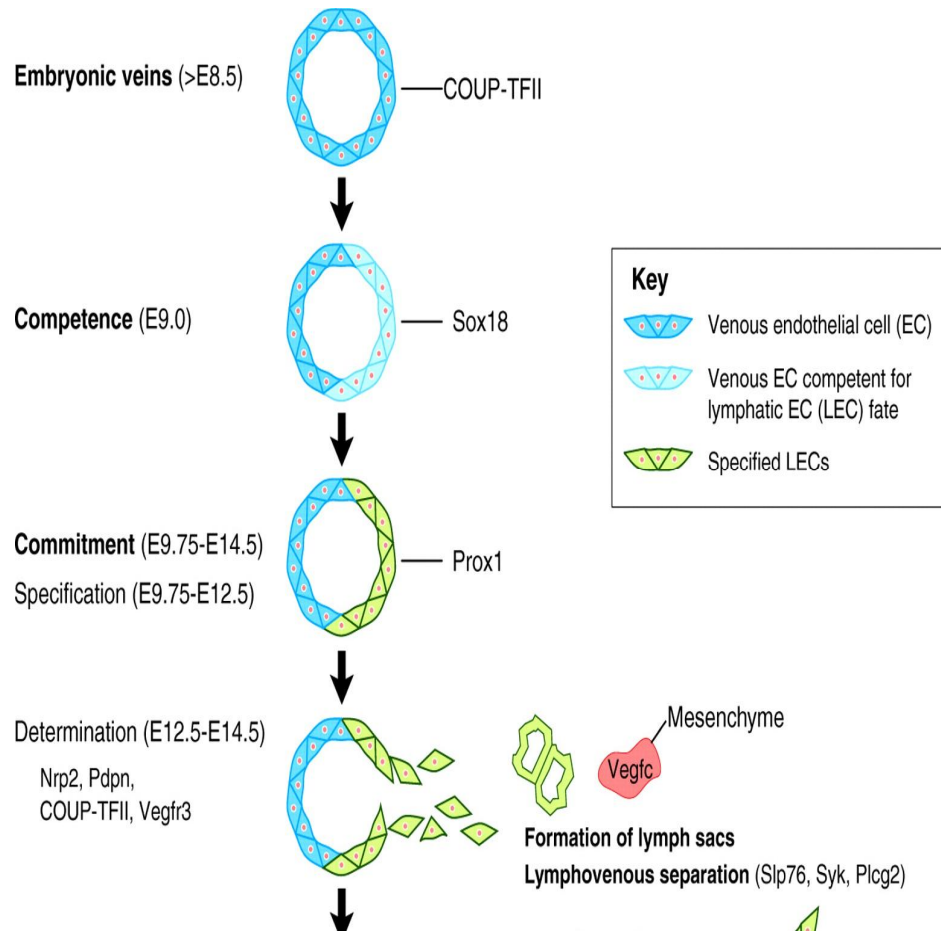
## Νευροπιλίνες (Νευροπιλίνη 2) και προγραμματισμος λεμφαγγείων

- Η *neuropilin 2 (Nrp2)*, είναι υποδοχέας για την τάξη III των Σεμαφορινών ο οποίος μπορεί επίσης να αλληλεπιδρά με τον υποδοχέα *Vegfr2 and Vegfr3*
- Εκφράζεται και στις φλέβες αρχικά αλλά κατά το στάδιο σχηματισμού των λεμφικών σάκων εξαφανίζεται από τις φλέβες και **παραμένει η έκφραση του στα ενδοθηλιακά κύτταρα των λεμφαγγείων**





# Καθορισμός (Προγραμματισμός-διαφοροποίηση) ενδοθηλιακών κυττάρων λεμφαγγείων

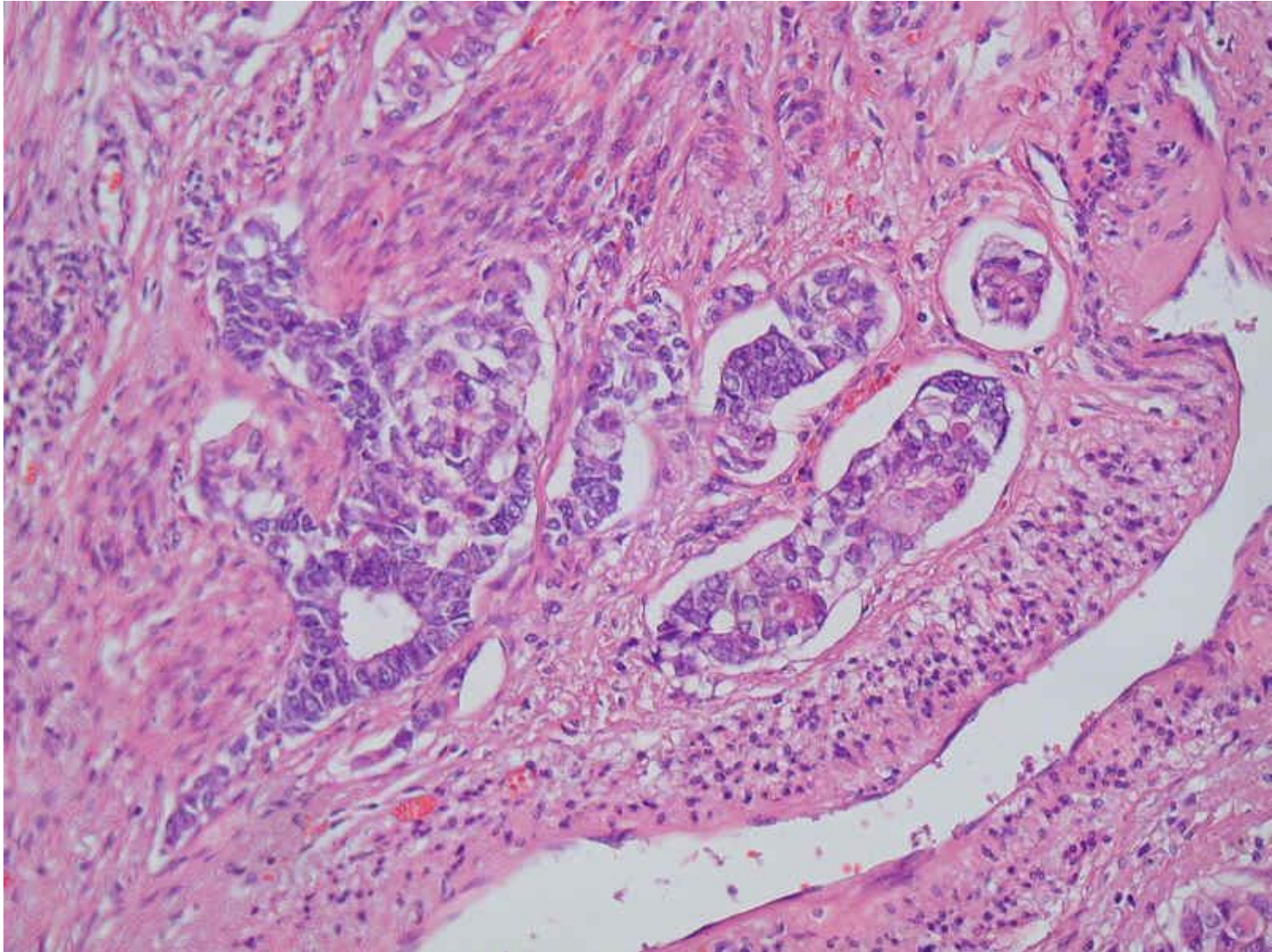


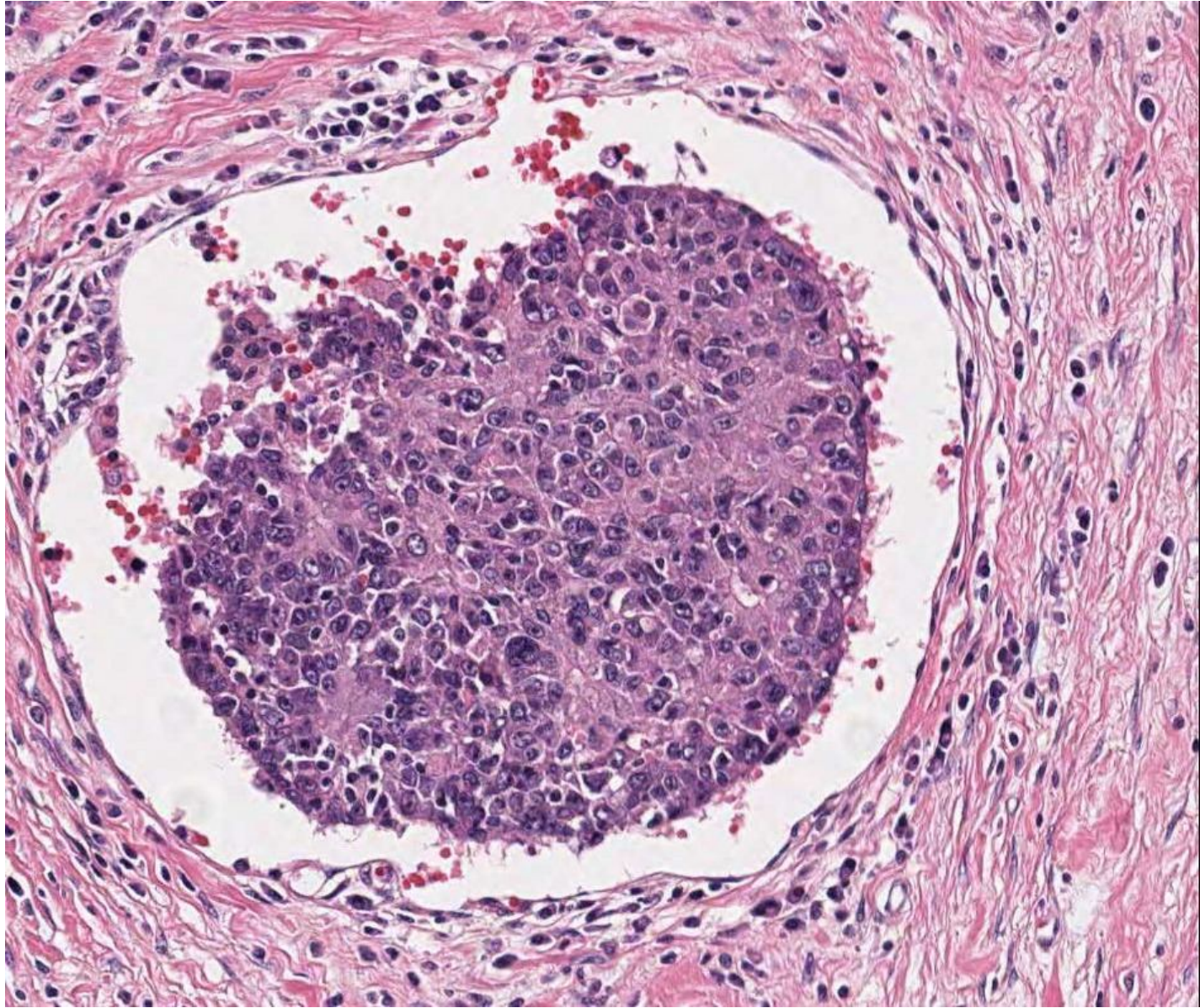
- Μόλις τα ενδοθηλιακά κύτταρα των φλεβών εκφράσουν **Prox1** με την συνέργεια του **COUP-TFII** και του **Sox18**, αρχίζουν να προγραμματίζονται ώστε να διαφοροποιηθούν σε ενδοθηλιακά κύτταρα λεμφαγγείων και αρχίζουν να εκφράζουν μόρια (πιθανόν επαγόμενα από τον **Prox1**) τα οποία μπορούν να χρησιμοποιηθούν **ως δείκτες των ενδοθηλιακών κυττάρων των λεμφαγγείων**

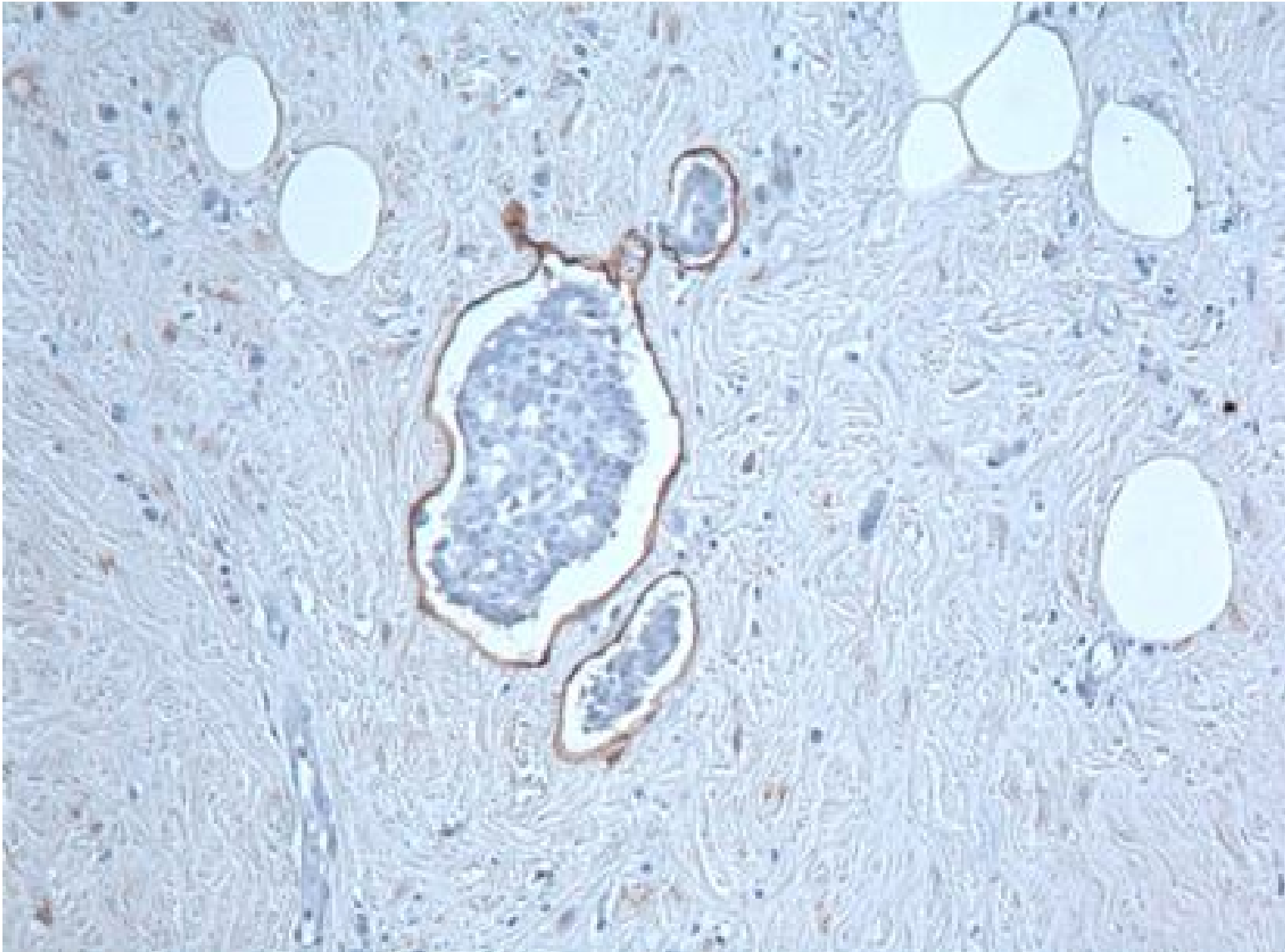
## ΜΟΡΙΑ ΠΟΥ ΜΠΟΡΕΙ ΝΑ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΟΥΝ ΣΑΝ ΔΕΙΚΤΕΣ ΓΙΑ ΤΟ ΛΕΜΦΑΓΓΕΙΑΚΟ ΕΝΔΟΘΗΛΙΟ.

Τα τελευταία χρόνια διάφοροι δείκτες έχουν προταθεί ως ειδικοί για το λεμφαγγειακό ενδοθήλιο.

Όμως είναι σημαντικό να γνωρίζουμε ότι κανένας από αυτούς δεν έχει ακόμα αποδειχθεί ως απολύτως ειδικός για την ταυτοποίηση των λεμφαγγείων.



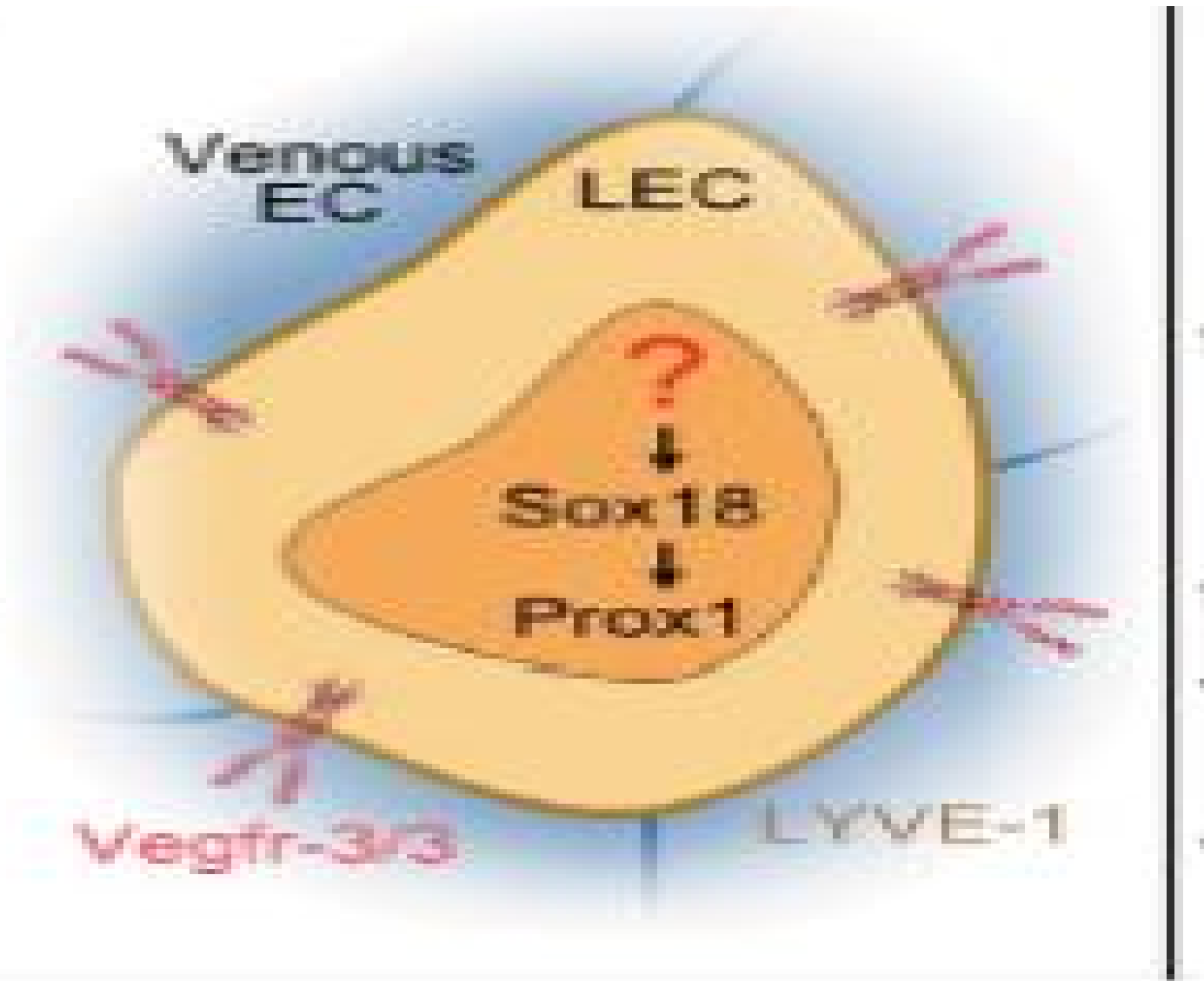




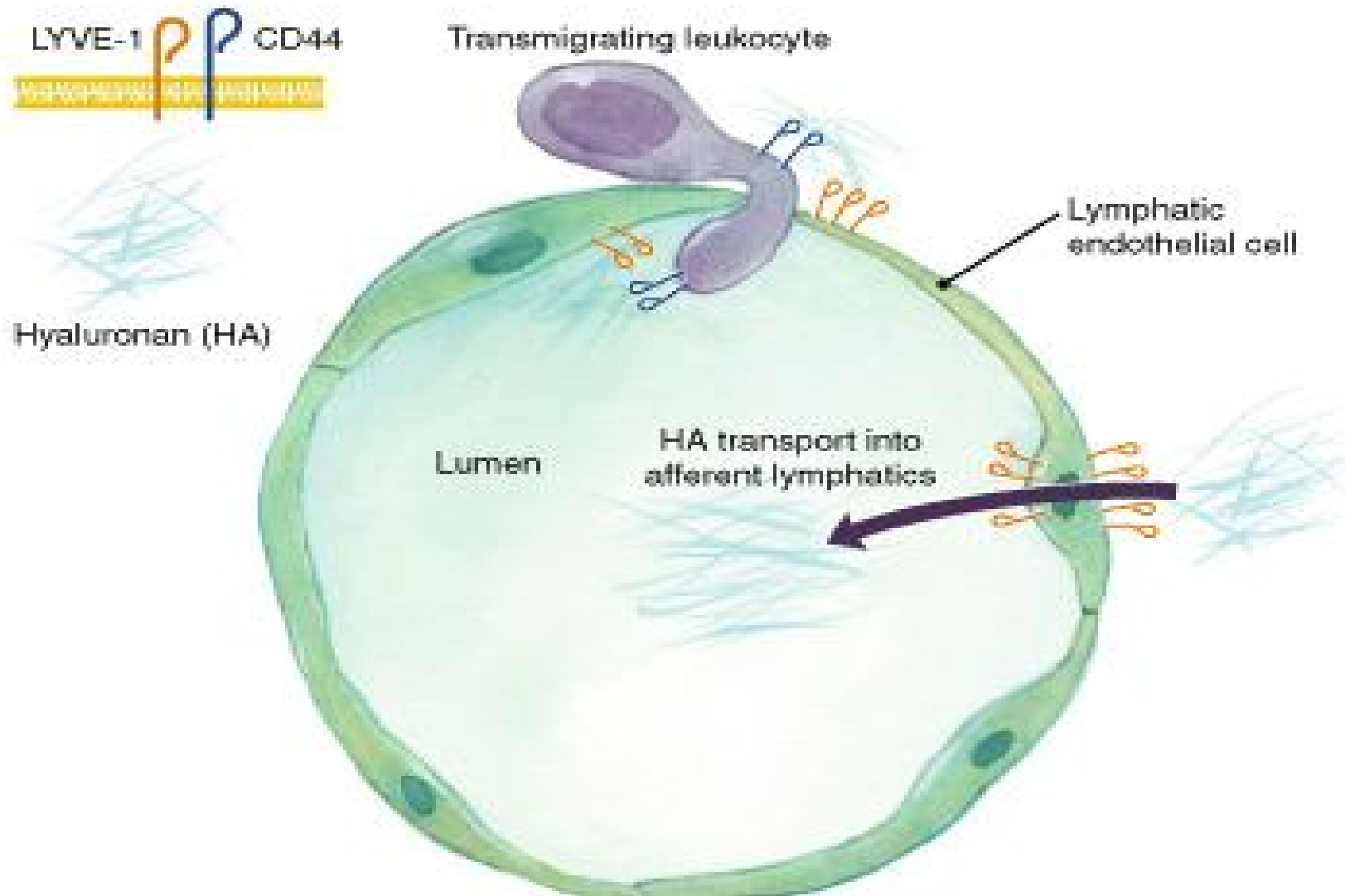
**Οι έξι πιο συχνά χρησιμοποιούμενοι δείκτες για να ταυτοποιήσουν τα ενδοθηλιακά κύτταρα των λεμφαγγείων σε σχέση με αυτά των αιμοφόρων αγγείων είναι :**

- **1. vascular endothelial growth factor receptor-3 (VEGFR-3),**
- **2. Prospero-related homeobox-1 (Prox1),**
- **3. hyaluronan receptor LYVE-1,**
- **4. podoplanin (a mucin-type transmembrane glycoprotein)**
- **5. integrin alpha-9,**
- **6. neuropilin-2 (NRP2)**

# LEC specification

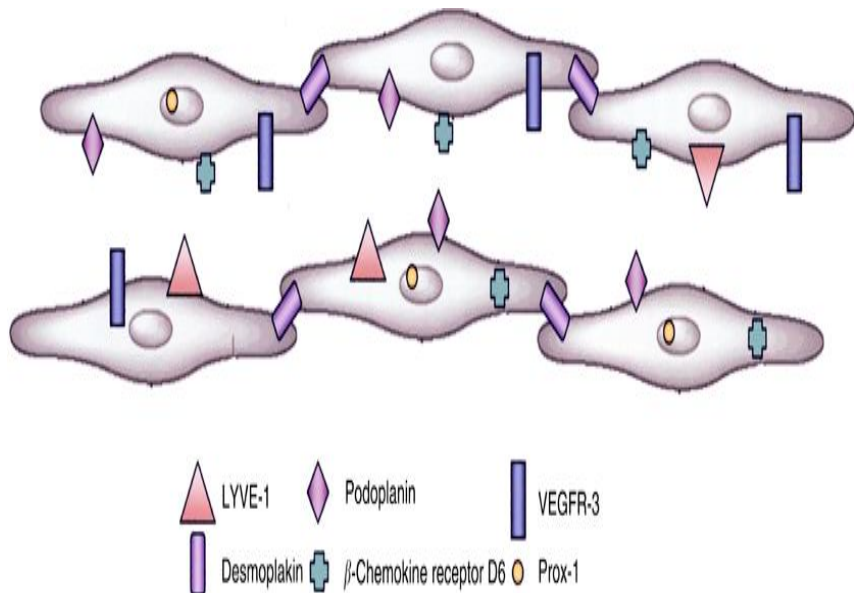


Υποδοχέας του υαλουρονικού  
που εκφράζεται στο λεμφαγγειακό ενδοθήλιο ( LYVE-1)





## Υποδοχέας του υαλουρονικού που εκφράζεται στο λεμφαγγειακό ενδοθήλιο ( LYVE-1)

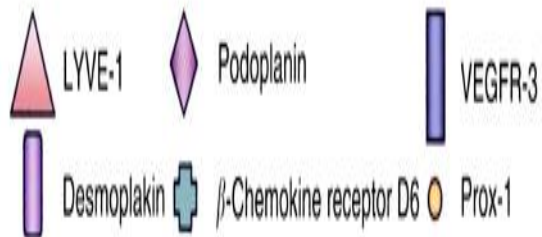
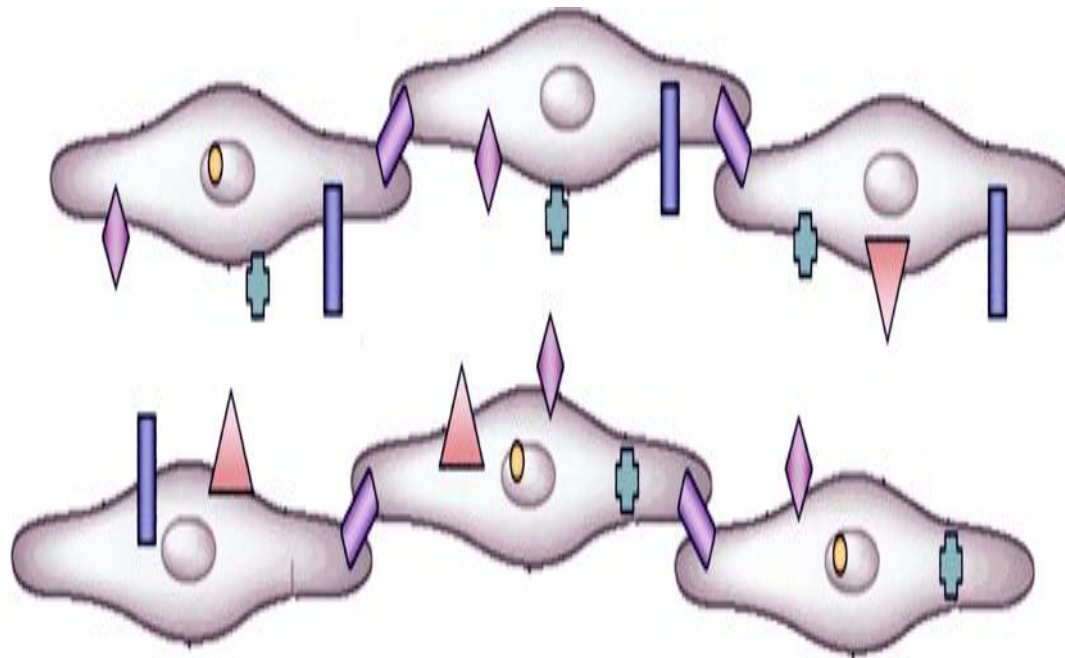


- Αναγνωρίστηκε πρόσφατα σαν μια ειδική διαμεμβρανική πρωτεΐνη ομόλογη του υποδοχέα του υαλουρονικού CD44 , στα ενδοθηλιακά λεμφαγγειακά κύτταρα και στα μακροφάγα
- Κατά την εμβρυογένεση ο υποδοχέας LYVE-1 εκφράζεται στην κύρια φλέβα σχεδόν ταυτόχρονα με το Prox-1
- Φαίνεται να εκφράζεται αποκλειστικά στα ενδοθηλιακά λεμφαγγειακά τριχοειδή ενώ είναι μειωμένη η έκφραση του στα ενδοθήλια των αθροιστικών λεμφαγγείων

# Ο υποδοχέας LYVE-1

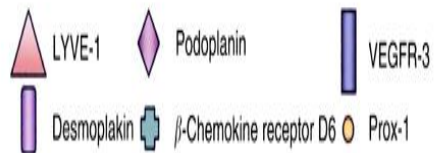
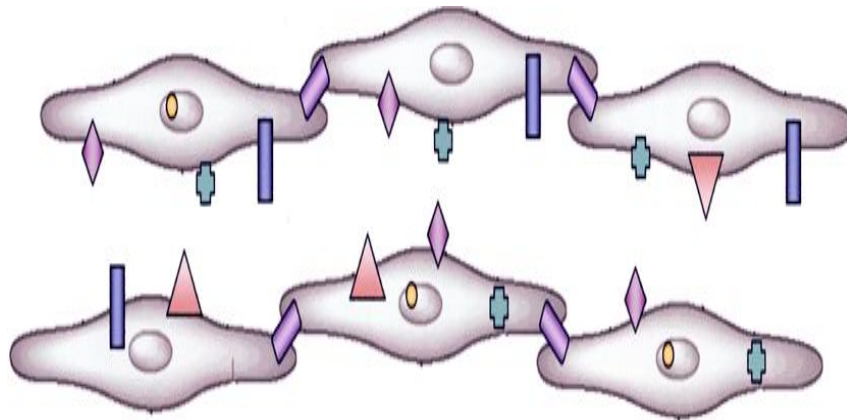
- Ο υποδοχέας LYVE-1 μειώνεται σε έκφραση καθώς τα λεμφικά τριχοειδή ωριμάζουν και εξελίσσονται σε αθροιστικά λεμφαγγεία

## Ο ΜΕΤΑΓΡΑΦΙΚΟΣ ΠΑΡΑΓΟΝΤΑΣ PROX-1



- Φαίνεται να είναι απαραίτητος για την εντολή ένταξης των ενδοθηλιακών κυττάρων στο πρόγραμμα της λεμφαγγειακής διαφοροποίησης.
- Στο έμβρυο εκφράζεται σε ένα υποπληθυσμό ενδοθηλιακών κυττάρων στις εμβρυικές φλέβες τα οποία κύτταρα είναι προγραμματισμένα να ακολουθήσουν το μονοπάτι της λεμφαγγειακής διαφοροποίησης.
- Λειτουργική αδρανοποίηση αυτού προκαλεί διακοπή της ανάπτυξης των λεμφαγγείων

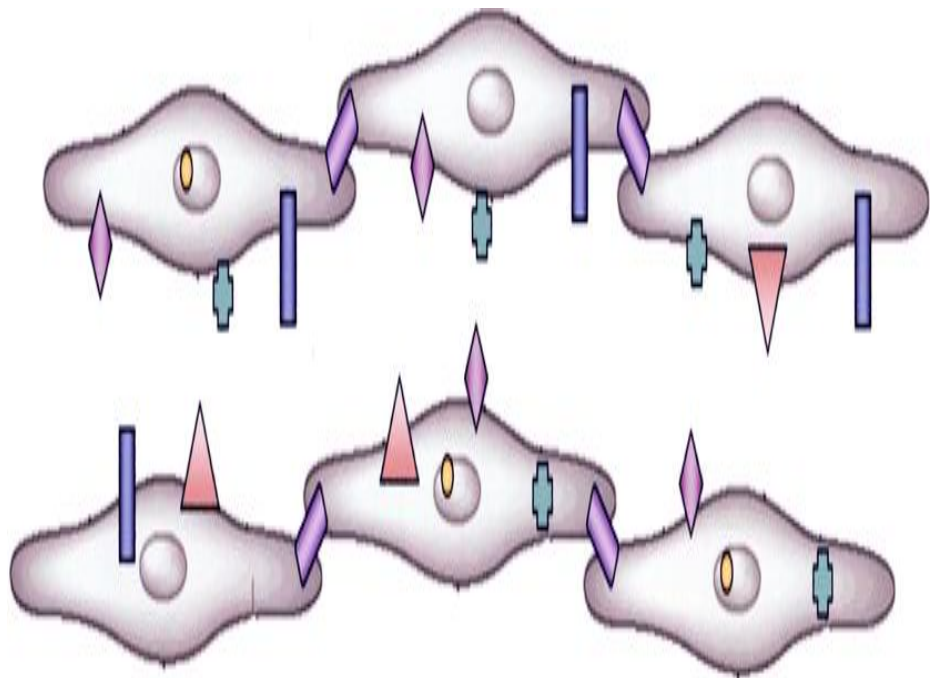
# ΠΟΔΟΠΛΑΝΙΝΗ



- Περίπου την 11 εβδομάδα αρχίζει να εκφράζεται στα βλαστάνοντα ενδοθηλιακά κύτταρα μιά διαμεμβρανική βλενωδούς τύπου γλυκοπρωτεΐνη η **ποδοπλανίνη**.
- Απουσία αυτής της πρωτεΐνης προκαλεί λεμφοίδημα και διάταση των λεμφαγγείων.
- Η ποδοπλανίνη εκφράζεται και στα αναπτυσσόμενα και στα ώριμα ενδοθηλιακά κύτταρα των λεμφαγγείων.

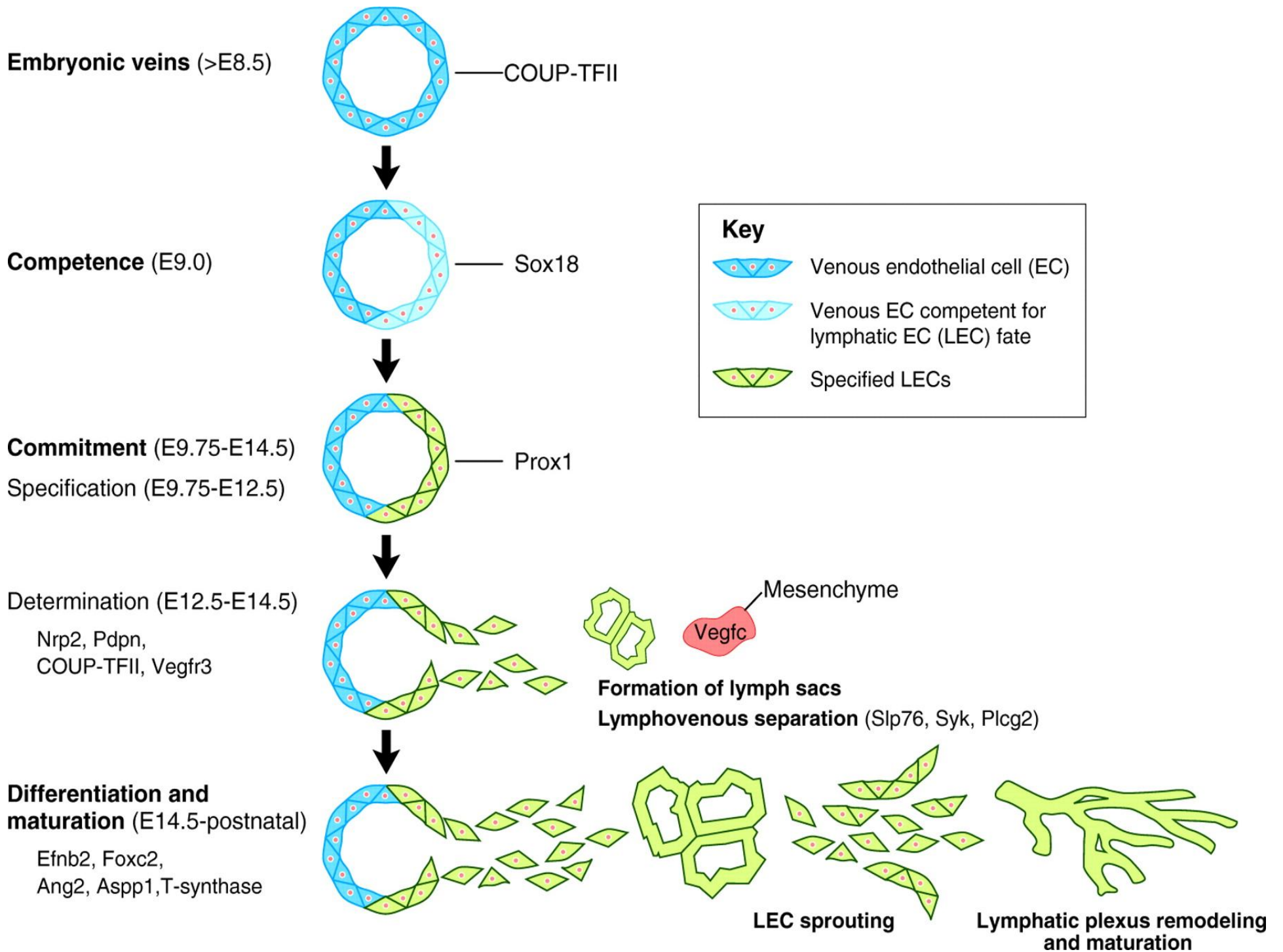
# ΥΠΟΔΟΧΕΑΣ VEGFR3

- Πρώιμα στην εμβρυική ανάπτυξη ο VEGFR3 εκφράζεται και από τα αιμοφόρα και από τα λεμφικά ενδοθήλια συμπεριλαμβανόμενης και της κύριας φλέβας, όμως **κατά την όψιμη εμβρυική περίοδο και στην ενήλικη ζωή η έκφραση του περιορίζεται στο λεμφαγγειακό ενδοθήλιο**



## Σχηματισμός των αρχέγονων λεμφικών σάκων και πλεγμάτων

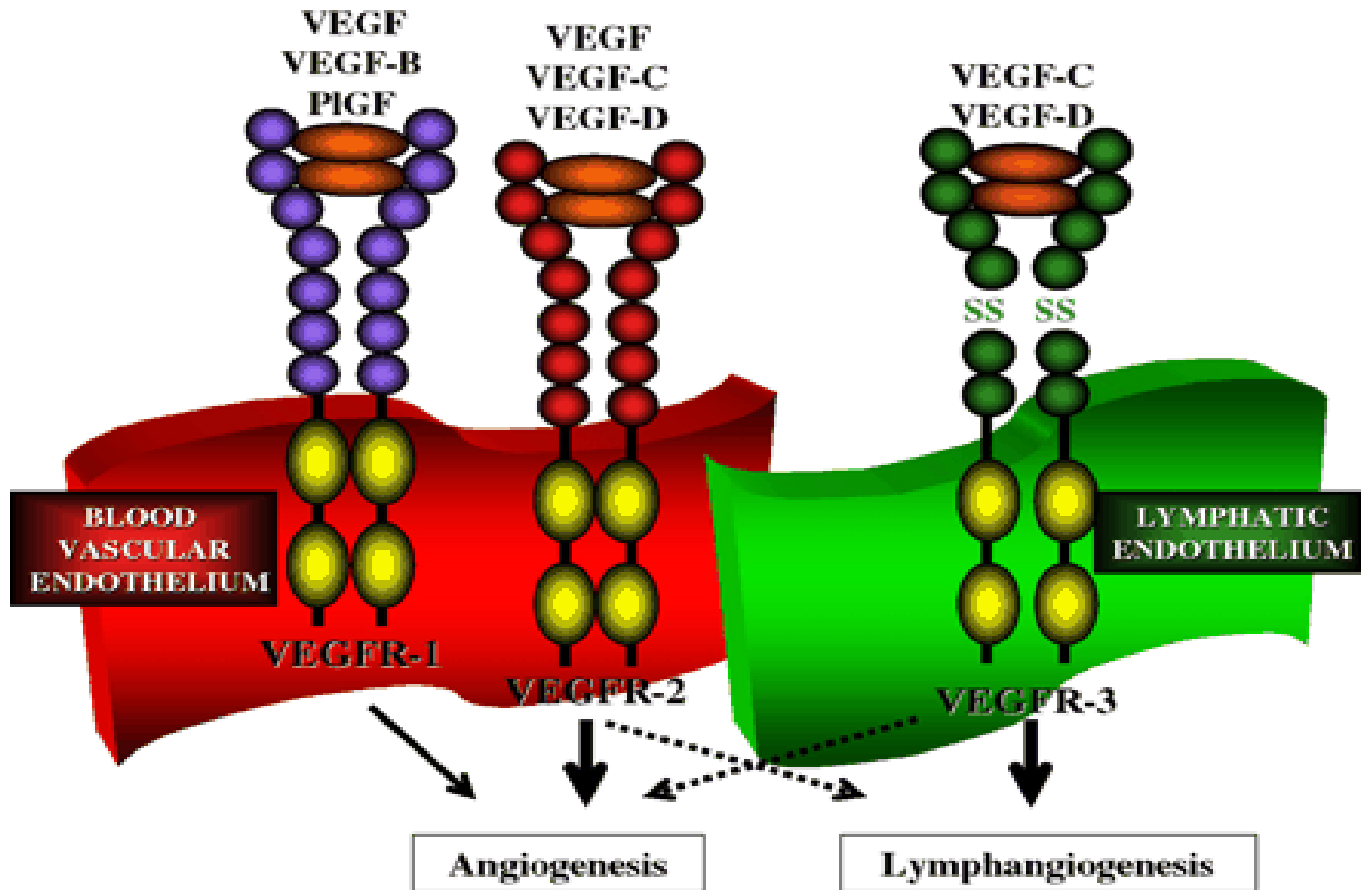
- Την E10.5 περίπου, όταν τα ενδοθηλιακά κύτταρα έχουν προγραμματισθεί να γίνουν το ενδοθήλιο των λεμφαγγείων βλάστανουν από την κύρια φλέβα και μεταναστεύουν προς τον γύρω μεσεγχυματικό ιστό όπου πολλαπλασιάζονται και δημιουργούν τους πρωτογενείς λεμφικούς σάκους (6 σάκους στον άνθρωπο ).
- Η εκβλάστηση κυττάρων από τους σάκους και ο πολλαπλασιασμός τους δημιουργεί το αρχέγονο λεμφικό δίκτυο



## VEGF-C και μετανάστευση και την επιβίωση των νεοσχηματιζόμενων LEC's.

- Είναι από τα κυριότερα χημειοτακτικά μόρια το οποίο εκφράζεται από μεσεγχυματικά κύτταρα που βρίσκονται κοντά στα αναπτυσσόμενα λεμφαγγεία.
- Το σύμπλεγμα VEGF-C/VEGFR-3 είναι απαραίτητο για την μετανάστευση και την επιβίωση των νεοσχηματιζόμενων LEC's.

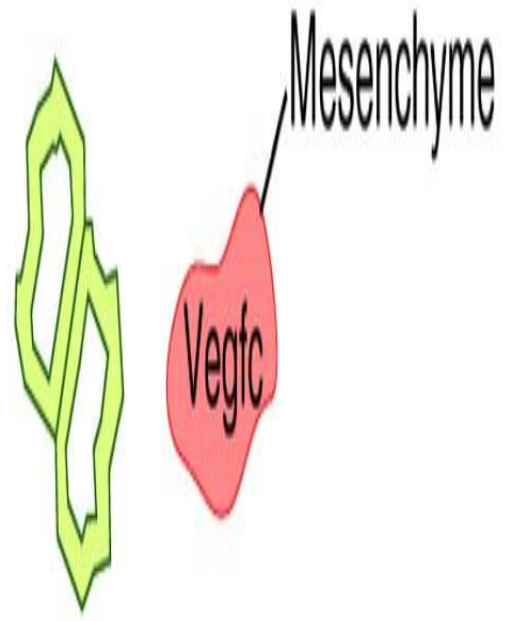
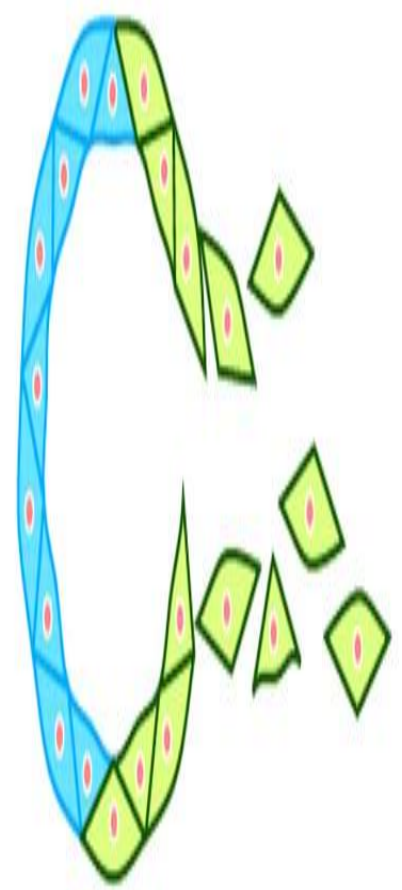






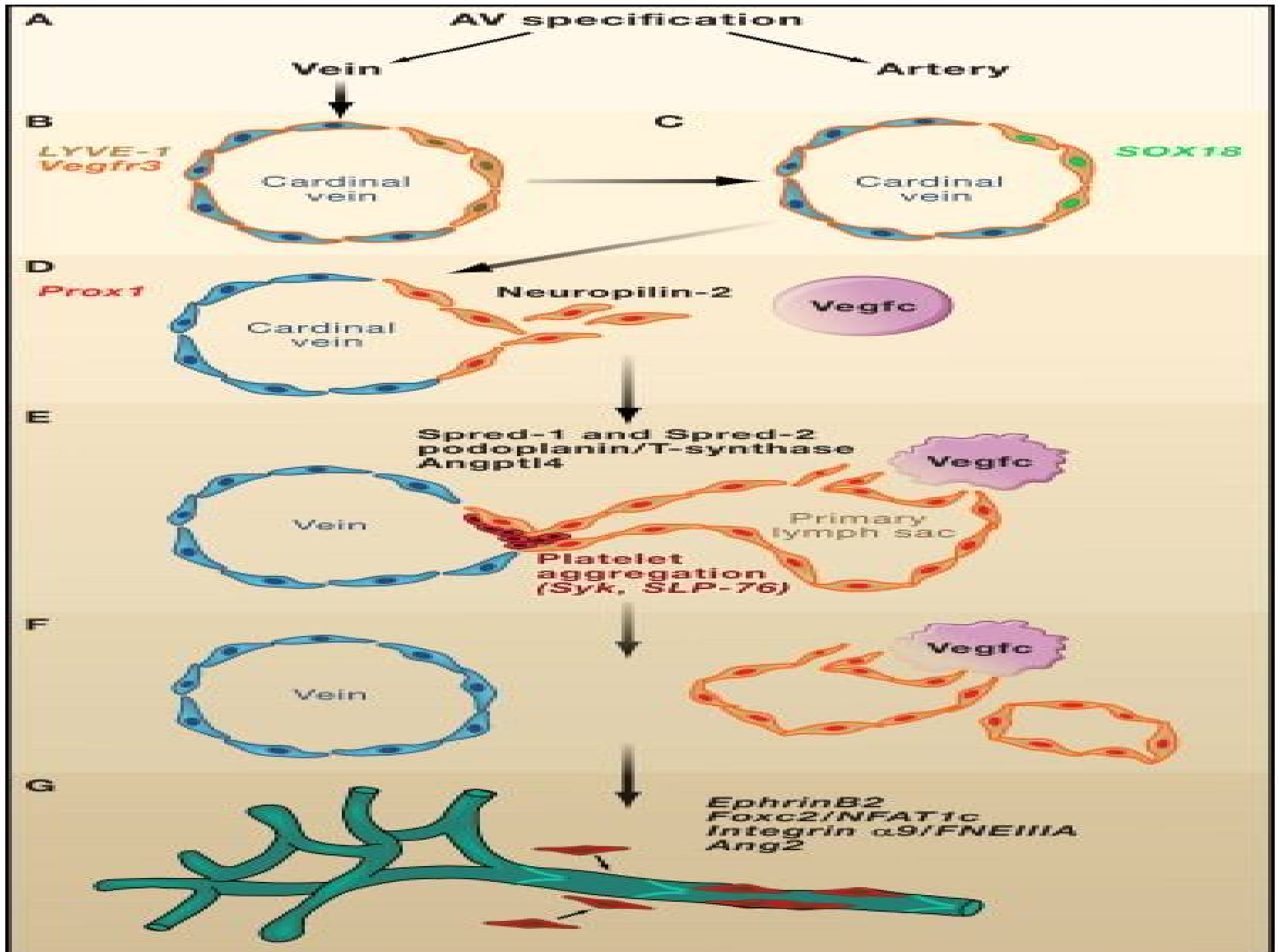
Determination (E12.5-E14.5)

Nrp2, Pdpn,  
COUP-TFII, Vegfr3



Formation of lymph sacs

Lymphovenous separation (Slp76, Syk, Plcg2)



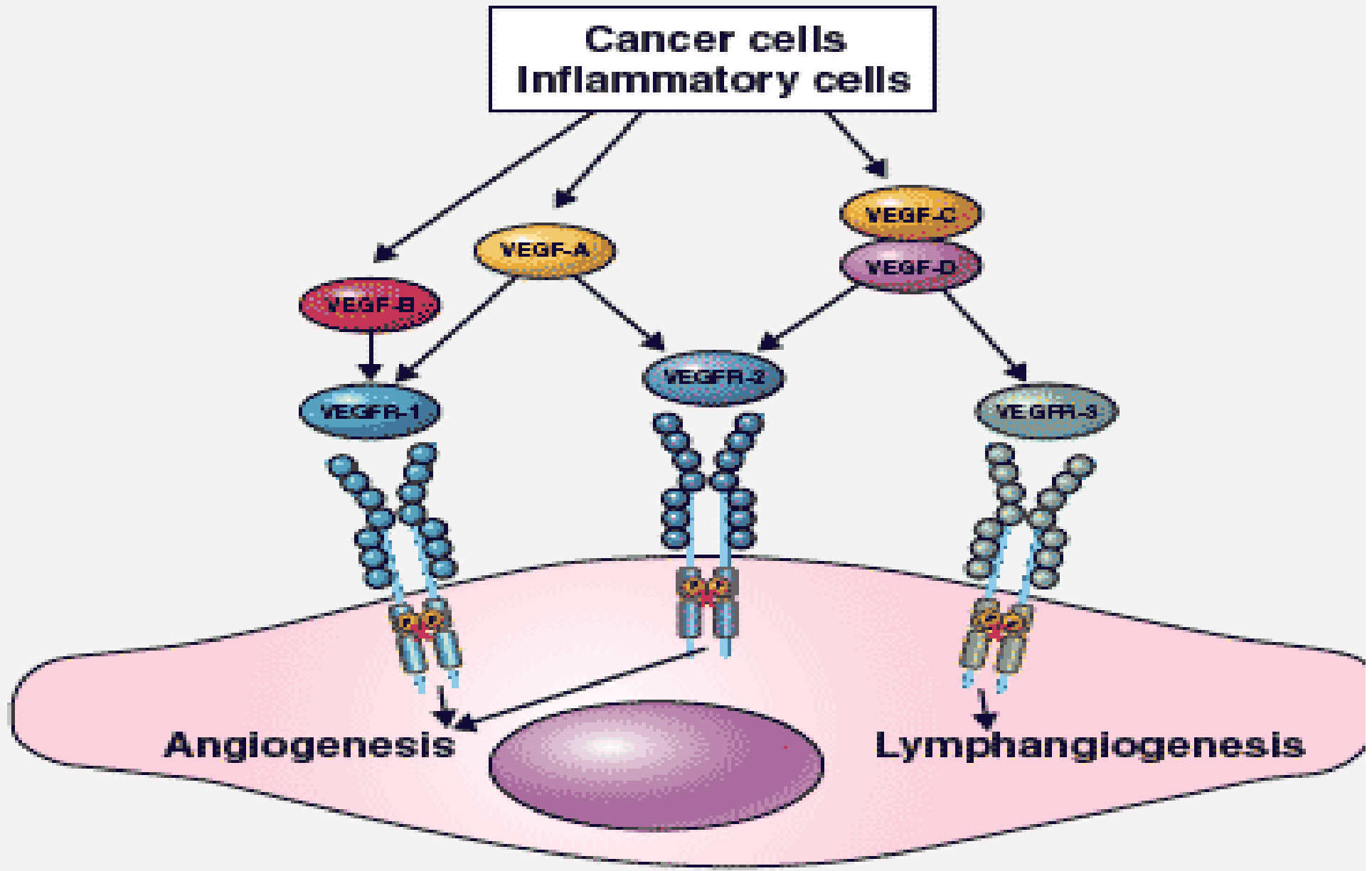
# ΟΙ ΑΥΞΗΤΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ VEGFC και VEGFD ΚΑΙ Ο ΥΠΟΔΟΧΕΑΣ ΤΟΥΣ VEGFR3

διεγείρουν την αγγειογένεση και λεμφαγγειογένεση ανάλογα με το αν δεσμευτούν με τον VEGFR2 ή τον VEGFR3 αντίστοιχα.

Πρώιμα στην εμβρυική ανάπτυξη ο VEGFR3 εκφράζεται και από τα αιμοφόρα και από τα λεμφικά ενδοθήλια συμπεριλαμβανόμενης και της κύριας φλέβας, όμως κατά την όψιμη εμβρυική περίοδο

και στην ενήλικη ζωή **η έκφραση του περιορίζεται στο λεμφαγγειακό ενδοθήλιο**

# The Vascular Endothelial Growth Factors and Their Receptors



## **VEGF-C -VEGF-R3 -Prox1**

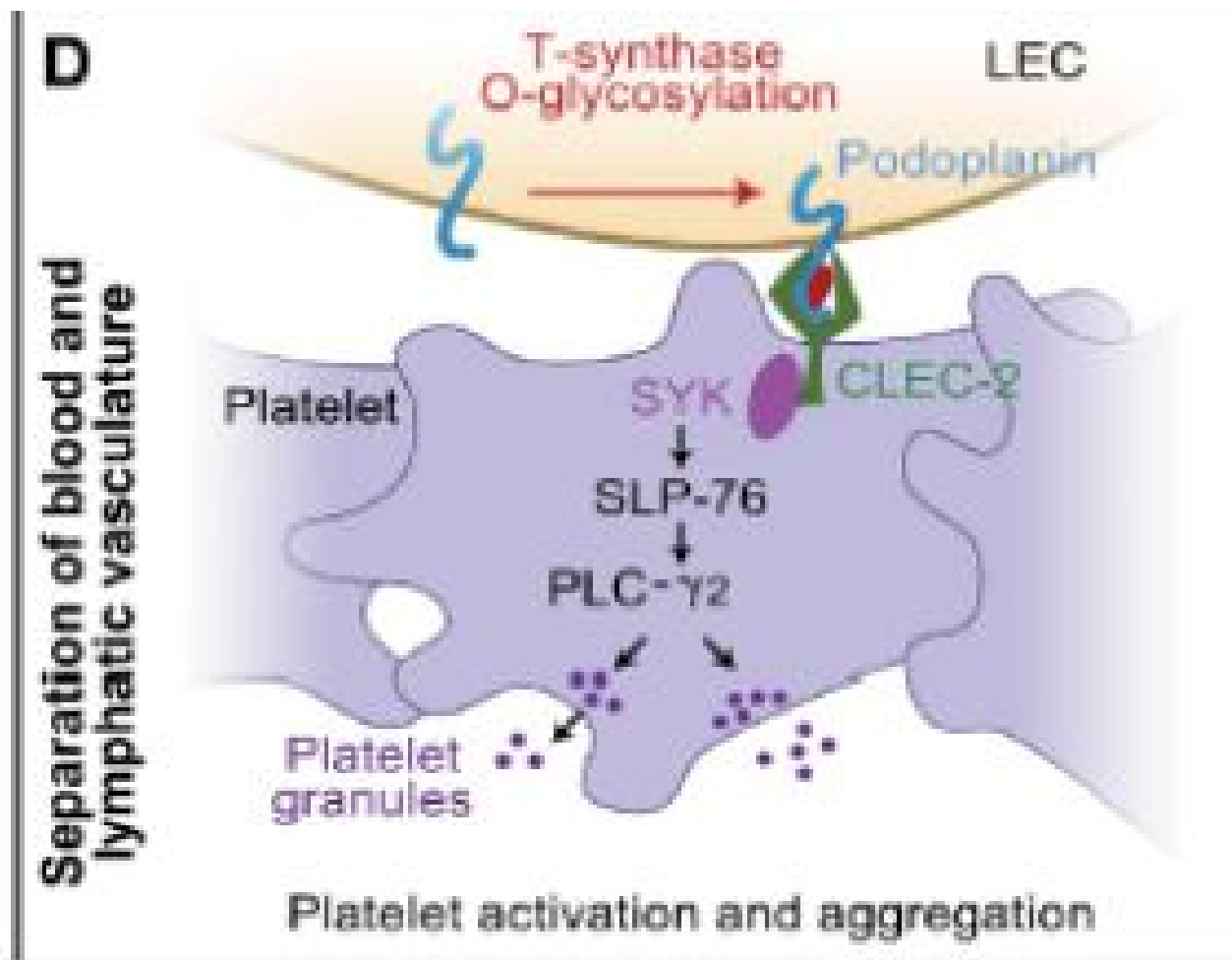
Ο Prox1 είναι απαραίτητος για την δημιουργία εκβλάστησης από συγκεκριμένο πόλο και για την καθοδήγηση της μετανάστευσης των ενδοθηλιακών προγονικών λεμφαγγειακών κυττάρων προς τον VEGF-C που παράγεται από παρακείμενα μεσεγυματικά κύτταρα με στόχο την δημιουργία των λεμφικών σάκων

Αρα ο Prox1- επάγει την έκφραση στο ενδοθήλιο των λεμφαγγείων του υποδοχέα VEGFR3 που είναι υποδοχέας του VEGF-C

## ΔΙΑΧΩΡΙΣΜΟΣ ΛΕΜΦΙΚΟΥ ΑΓΓΕΙΑΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ ΑΠΌ ΤΟ ΑΙΜΟΦΟΡΟ ΑΓΓΕΙΑΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ

- Εκτός από τις δυο συνδέσεις με το φλεβικό σύστημα στην περιοχή του τραχήλου το λεμφαγγειακό σύστημα είναι πλήρως διαχωρισμένο από το αιμοφόρο σύστημα αγγείων
- Πως γίνεται ο διαχωρισμός δεν είναι διευκρινισμένο
- Πρόσφατες μελέτες εμπλέκουν την ποδοπλανίνη και την ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων σε αυτό το διαχωρισμό .

## Ενεργοποίηση του υποδοχέα CLEC-2 (C-type lectin-like protein)



Τα αιμοπετάλια διαμεσολαβούν τον διαχωρισμό αιμοφόρων αγγείων και λεμφαγγείων μέσω ενεργοποίησης του υποδοχέα CLEC-2 ο οποίος συνδέεται με την ποδοπλανίνη που εκφράζεται στο ενδοθήλιο των λεμφαγγείων

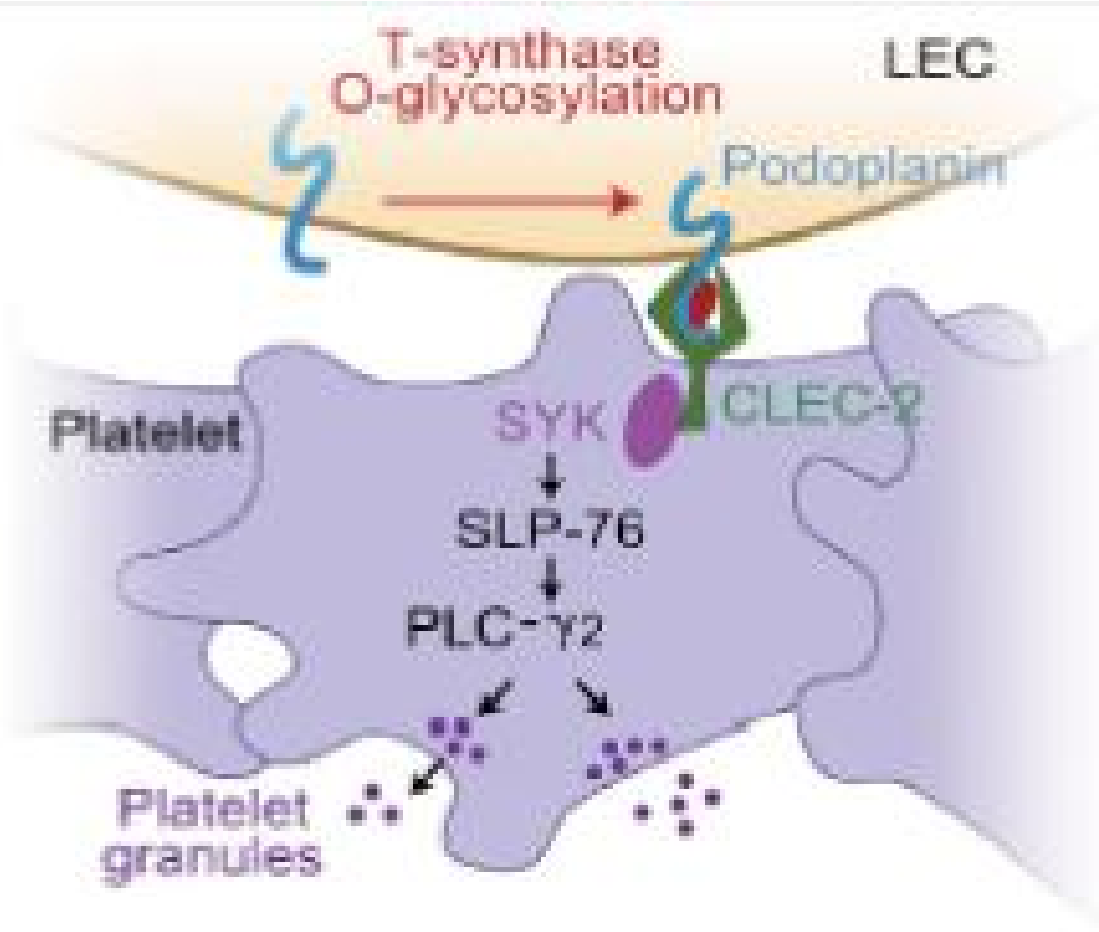


# Η σύνδεση της ποδοπλανίνης με τον υποδοχέα CLEC-2

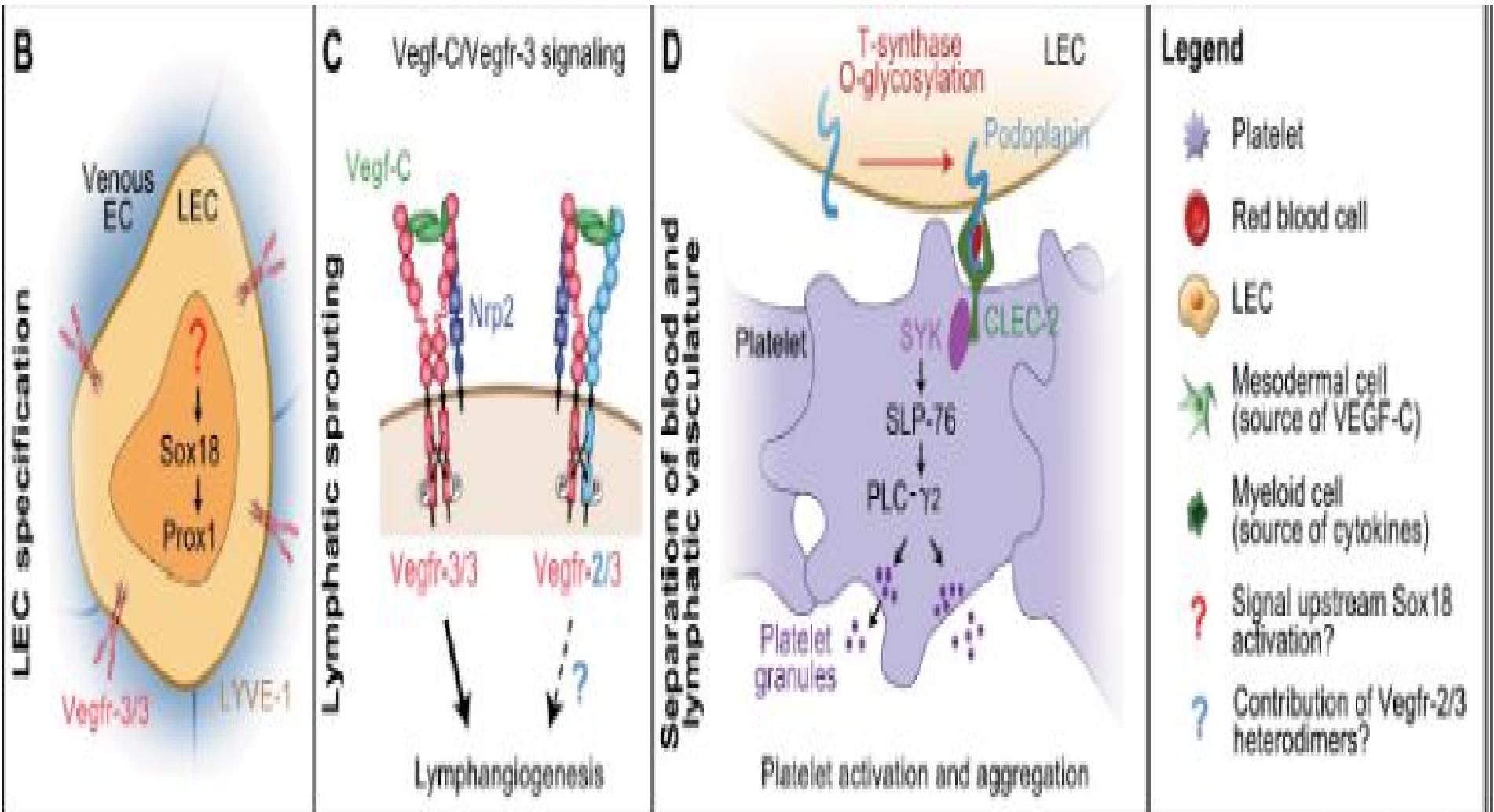
- Η σύνδεση της ποδοπλανίνης με τον υποδοχέα CLEC-2 (C-type lectin-like protein) προκαλεί συσσώρευση αιμοπεταλίων στο σημείο επικοινωνίας των λεμφικών σάκων με τις κύριες φλέβες και αυτό προκαλεί σύσπαση του τοιχώματος της περιοχής αυτής .
- Η σύνδεση ποδοπλανίνης με τον υποδοχέα CLEC-2 πυροδοτεί μια ενδοκυττάρια σηματοδοτική οδό η οποία εξαρτάται από την Syk (Spleen tyrosine kinase) , την SLP-76 (SH2 domain-containing leukocyte protein of 76 kDa) and την PLCg2 (Phospholipase C, gamma 2)

**D**

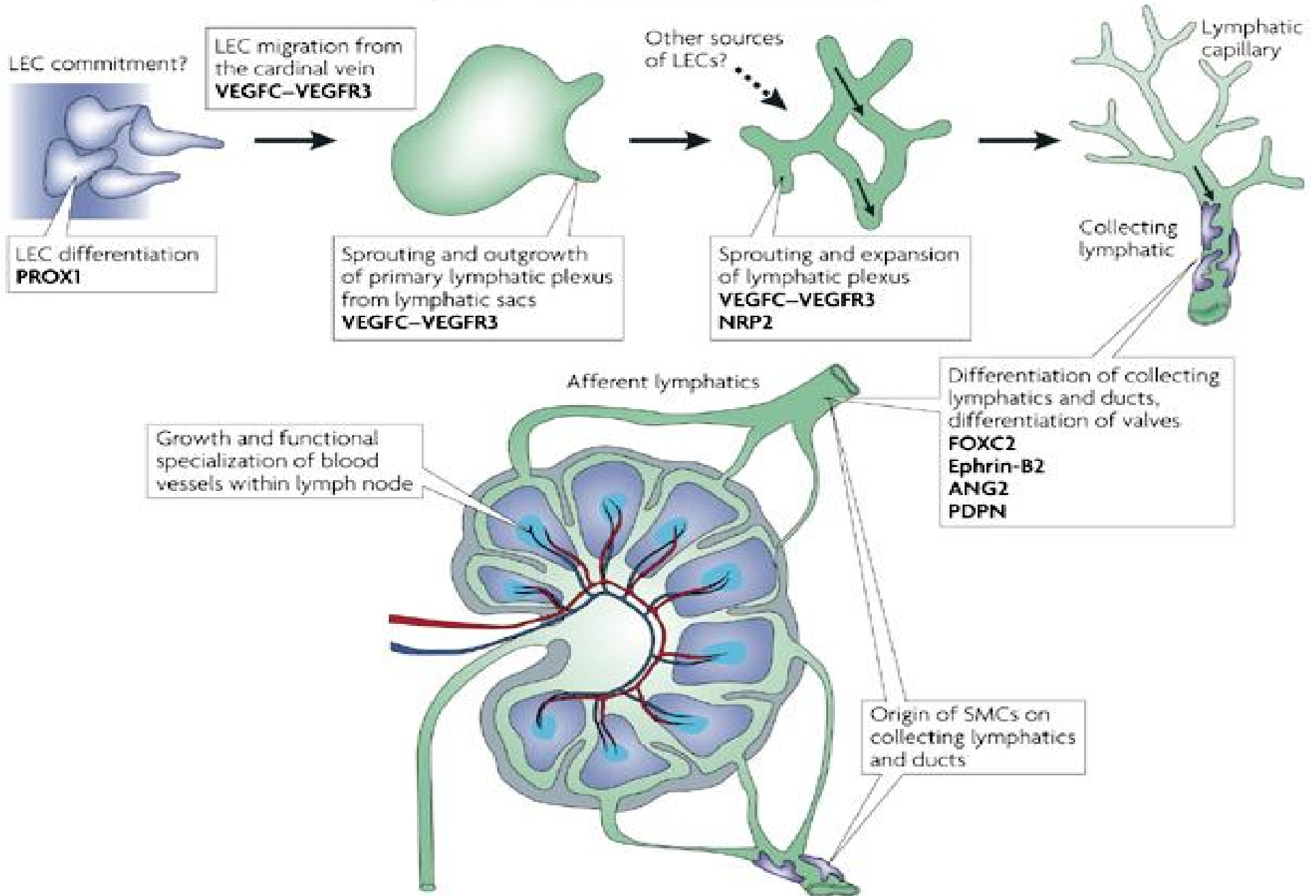
**Separation of blood and lymphatic vasculature**



**Platelet activation and aggregation**



Separation of lymphatics and blood vessels  
**SYK, SLP76, FIAF**



## Ωρίμανση λεμφαγγείων

- Καθώς ωριμάζουν τα λεμφαγγειακά τριχοειδικά δίκτυα υφίστανται ουσιαστικές μορφολογικές αλλαγές και αποκτούν τα χαρακτηριστικά των αθροιστικών λεμφαγγείων (μεγαλύτερη διάμετρο, λεία μυϊκά κύτταρα στο τοίχωμα τους, βαλβίδες στον αυλό και ελαφρά διακλάδωση)
- Κυρίως όμως πέφτουν τα επίπεδα έκφρασης ορισμένων λεμφαγγειακών δεικτών όπως είναι Lyve-1, Prox1 and VEGFR3

## Ωρίμανση λεμφαγγείων ΚΑΙ Μεταγραφικός παραγοντας Foxc2

- Ένας κύριος ρυθμιστής του φαινότυπου των αθροιστικών λεμφαγγείων .
- Μεταλλάξεις του είναι η αιτία του κληρονομικού συνδρόμου lymphedema-distichiasis στον άνθρωπο με εμφάνιση λεμφοιδήματος των άκρων κατά την εφηβεία .
- Επι αδρανοποίησης του σε πειραματοζωα παρατηρείται διαταραχή ανάπτυξης των βαλβίδων και αυξημένος αριθμός λείων μυϊκών κυττάρων στο τοίχωμα .

# Μεταγραφικός παραγοντας NFATc1

- Η έκφραση του ελέγχεται από τη σηματοδότηση του VEGF-C/VEGFR3

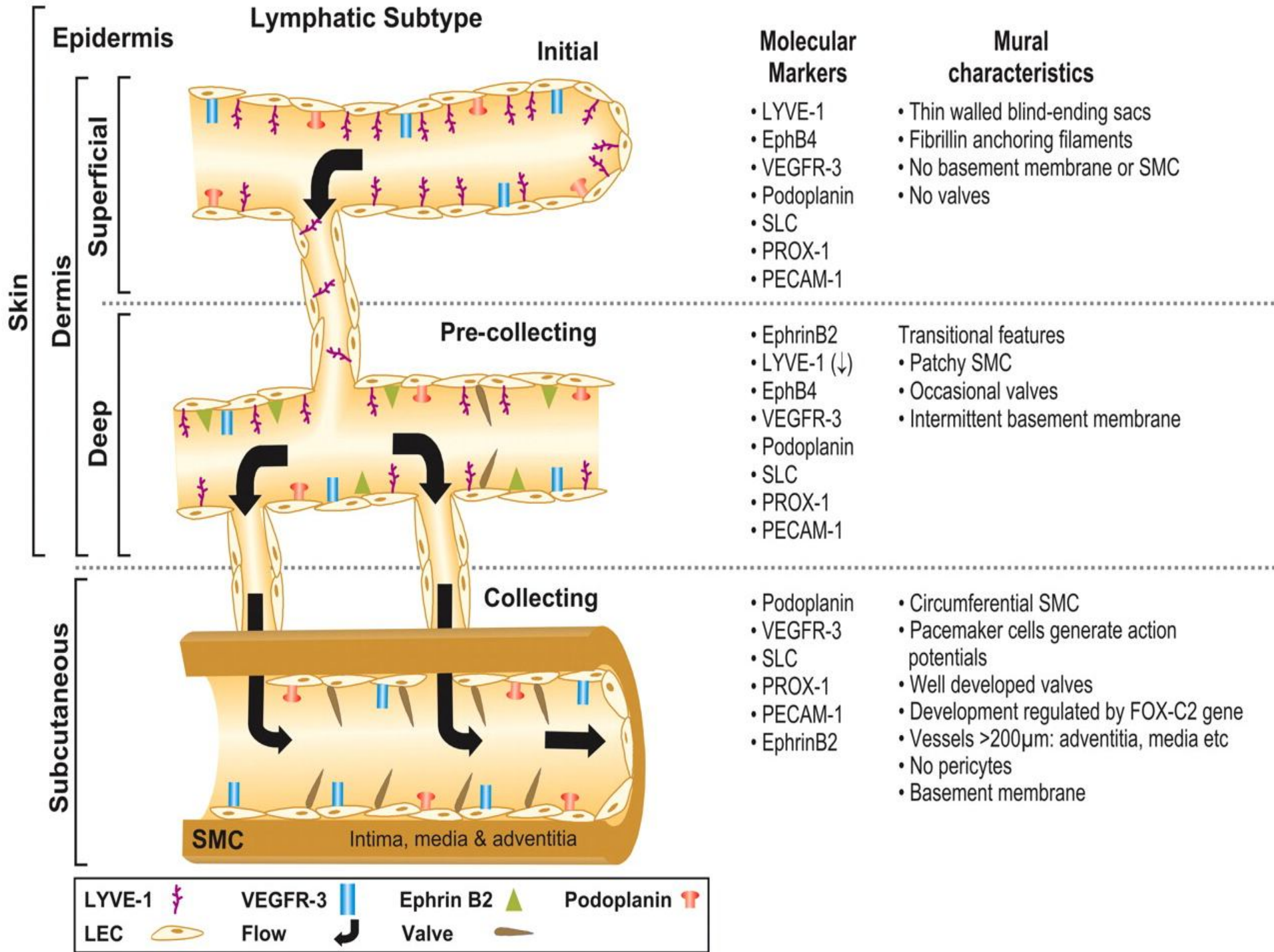
Ο NFATc1

σε συνεργασία με τον FoxC2 πυροδοτεί το γενετικό πρόγραμμα της ωρίμανσης των λεμφαγγείων

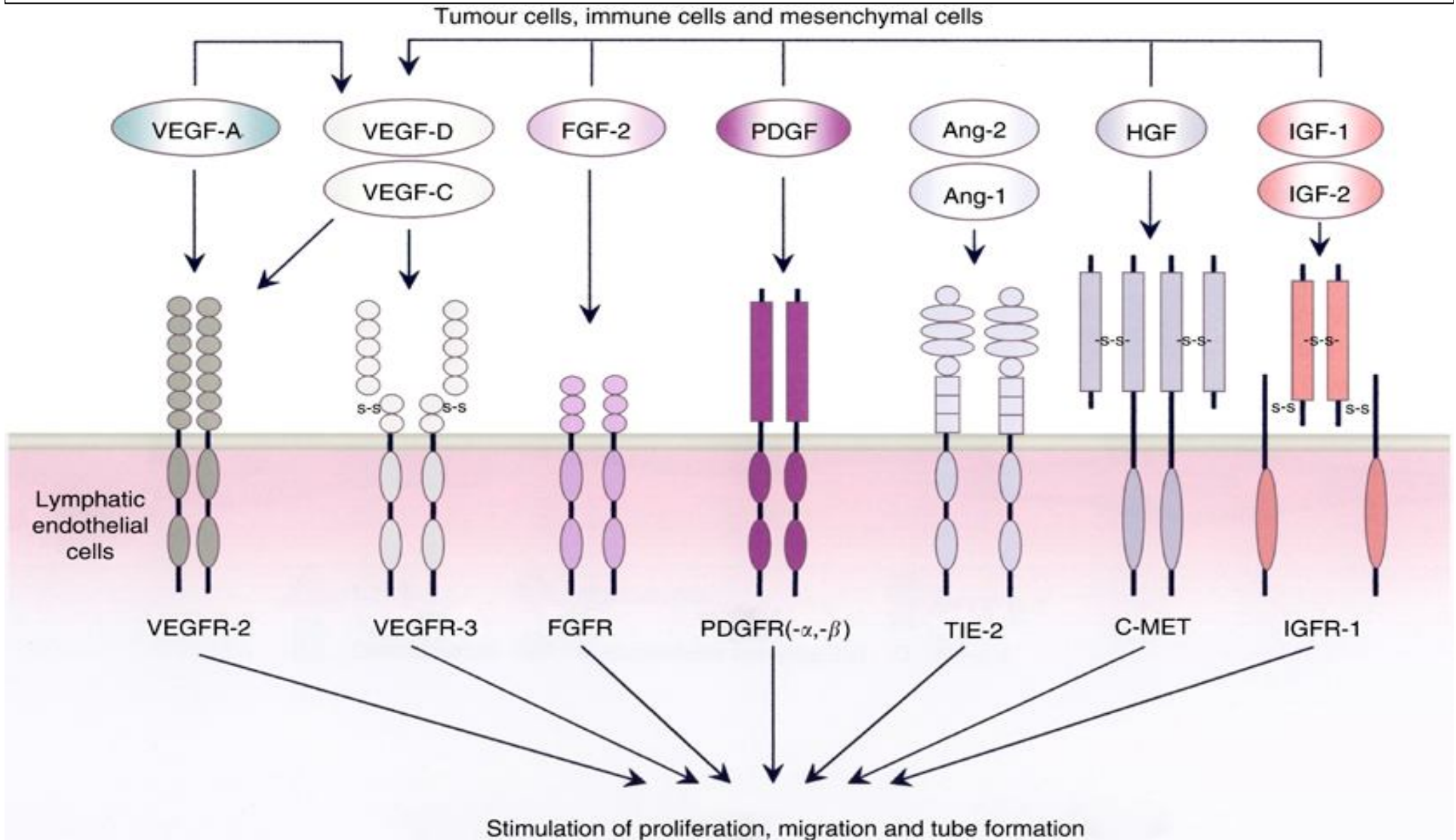
## Ωρίμανση λεμφαγγείων και Αγγειοποιητίνες

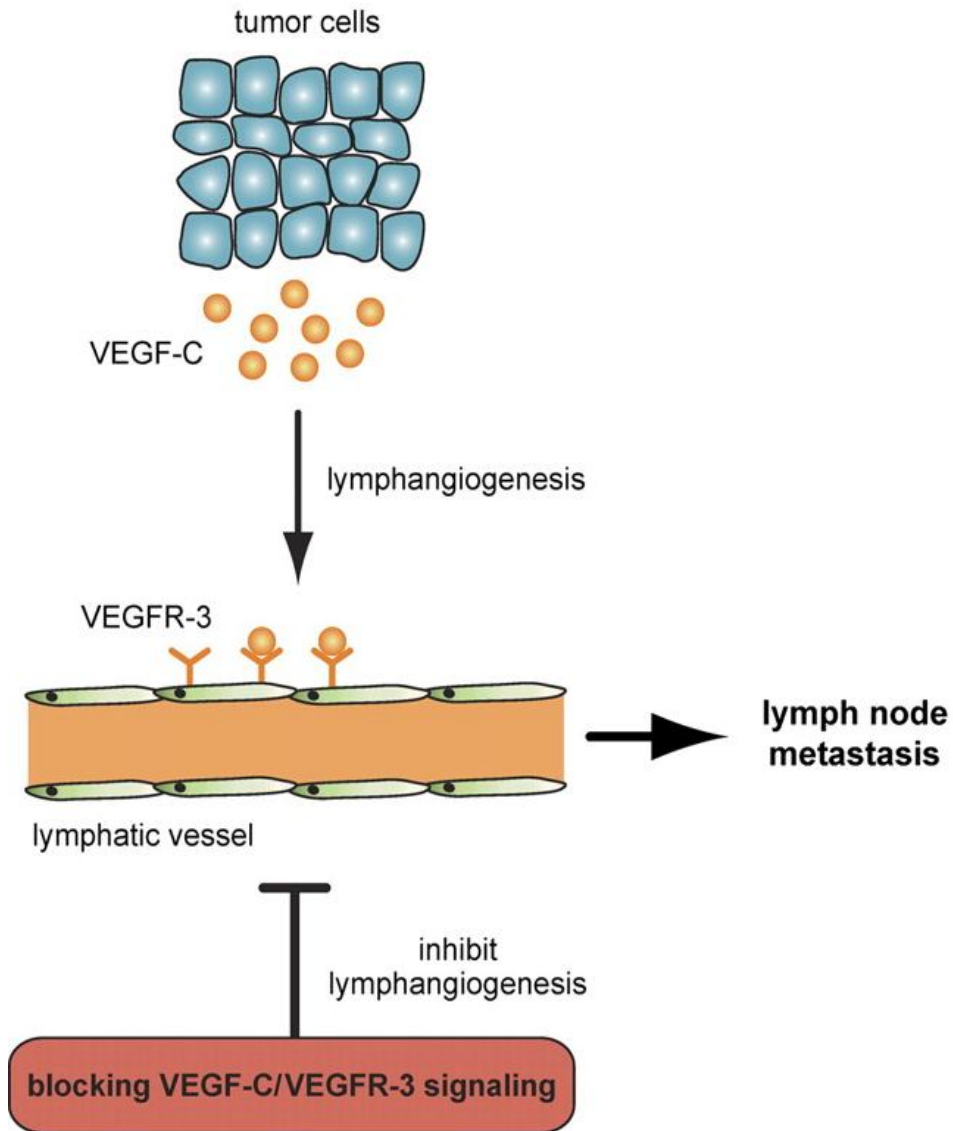
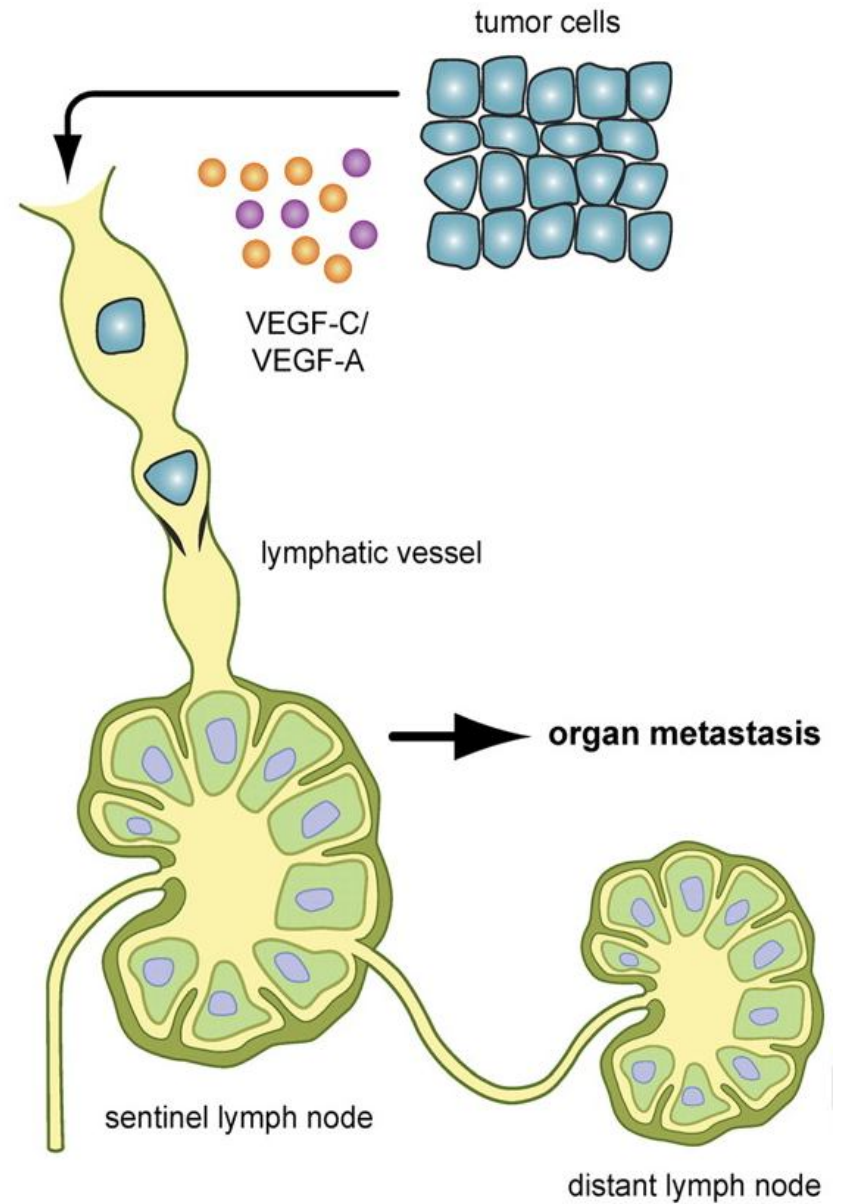
- Δεσμεύονται στους υποδοχείς τους (υποδοχείς τυροσινικής κινάσης) Tie2 και συμβάλλουν στην ωρίμανση των λεμφαγγείων .
- Φαίνεται να παρεμποδίζουν την πρώιμη προσέλκυση λείων μυϊκών κυττάρων στο τοίχωμα των λεμφικών τριχοειδών

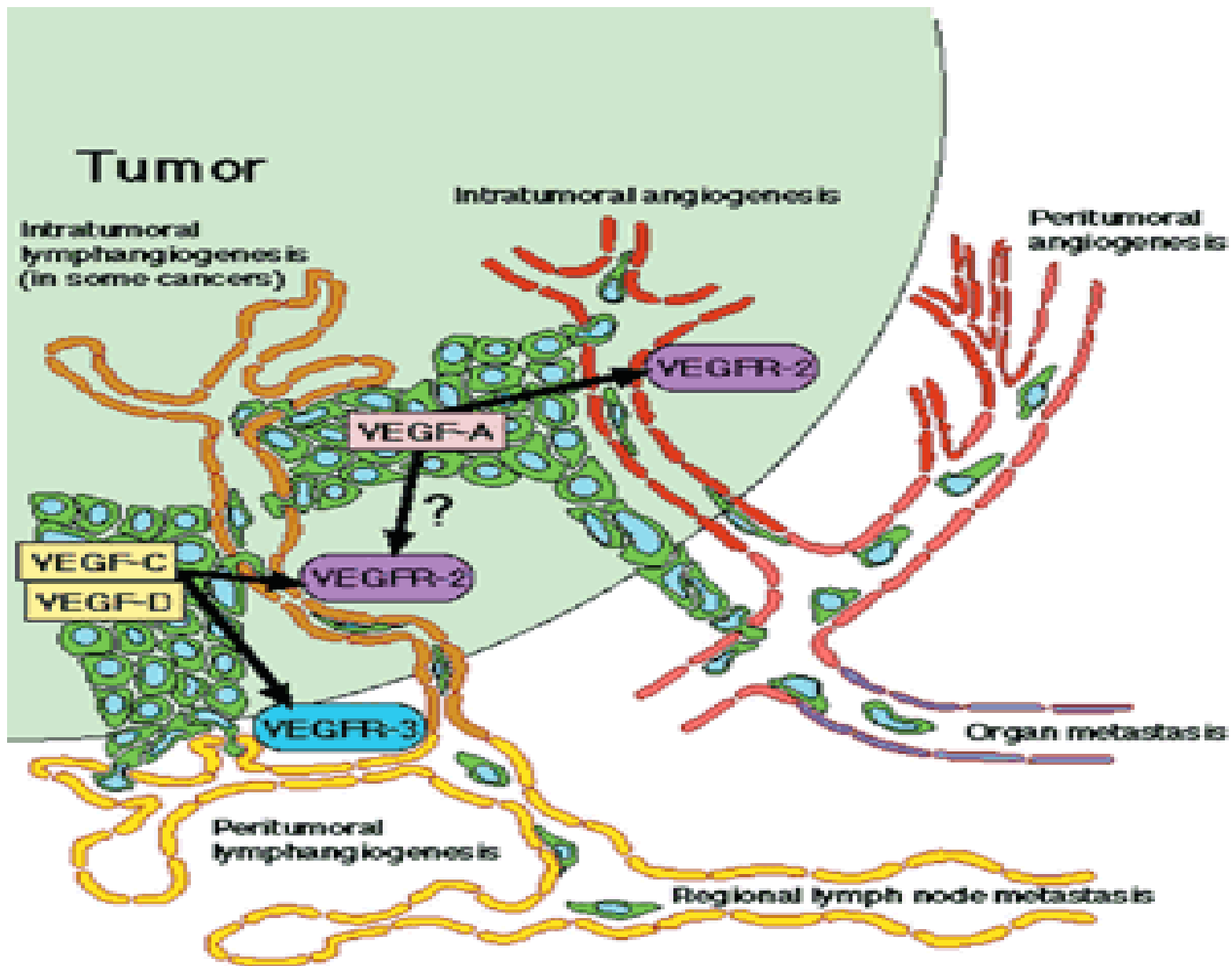


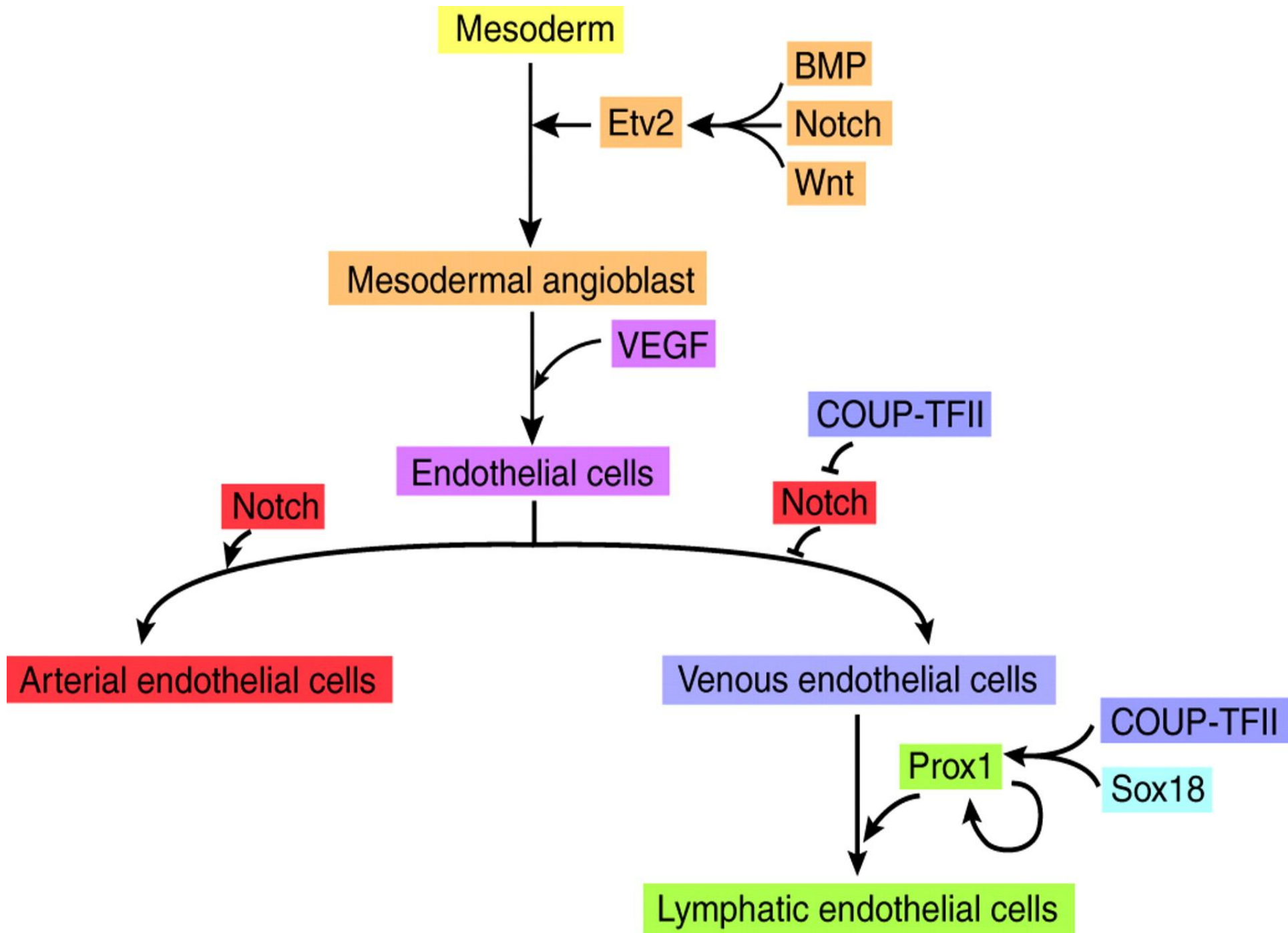


ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΛΕΜΦΑΓΓΕΙΟΓΕΝΕΣΗΣ  
ΠΟΥ ΕΚΚΡΙΝΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΚΥΤΤΑΡΑ ΤΟΥ ΟΓΚΟΥ,  
ΚΥΤΤΑΡΑ ΑΝΟΣΟΠΟΙΗΤΙΚΟΥ ΚΑΙ ΑΠΟ  
ΜΕΣΕΓΧΥΜΑΤΙΚΑ ΚΥΤΤΑΡΑ ΚΑΙ ΟΙ ΥΠΟΔΟΧΕΙΣ  
ΤΟΥΣ ΣΤΟ ΕΝΔΟΘΗΛΙΟ ΤΩΝ ΛΕΜΦΑΓΓΕΙΩΝ



**A****B**





## Ο σχηματισμός των βαλβίδων των λεμφαγγείων και η $\alpha 9$ -integrin.

- Ο σχηματισμός των βαλβίδων των λεμφαγγείων εξαρτάται από την παρουσία της  $\alpha 9$ -integrin.
- Η έκφραση της  $\alpha 9$ -integrin αυξάνεται σε ενδοθηλιακά κύτταρα λεμφαγγείων Prox1+/FoxC2+ κατά την φάση ωρίμανσης και αργότερα η έκφραση της περιορίζεται στα ενδοθηλιακά κύτταρα των βαλβίδων των λεμφαγγείων

# ΑΝΕΝΕΡΓΟΣ ΜΑΣΤΟΣ

Λιπώδης ιστός

Σύστημα γαλακτοφόρων πόρων

Γαλακτοφόρος κόλπος

Στόμιο κόλπου

# ΓΑΛΟΥΧΩΝ ΜΑΣΤΟΣ

Λιπώδης ιστός

Μεγεθυσμένα εκκριτικά λόβια  
Πολύπλοκο σύστημα εκφορητικών πόρων

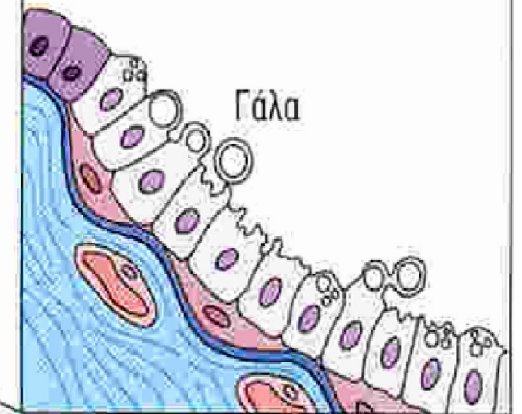
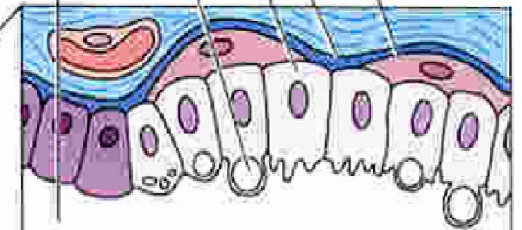
Μυοεπιθηλιακά κύτταρα

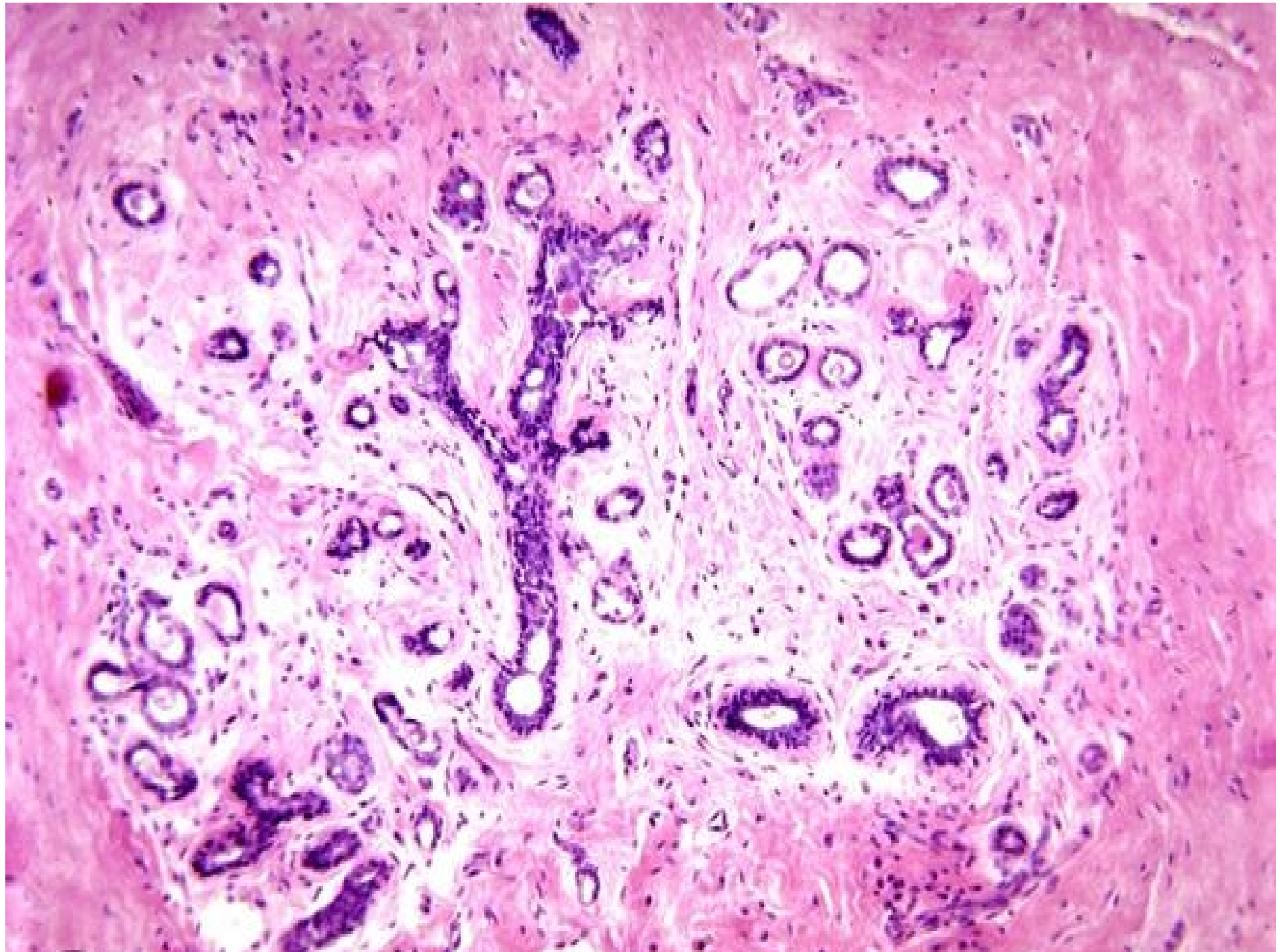
Βασικός υμένας

Κυψελικά κύτταρα  
Λιπισταγονίδια

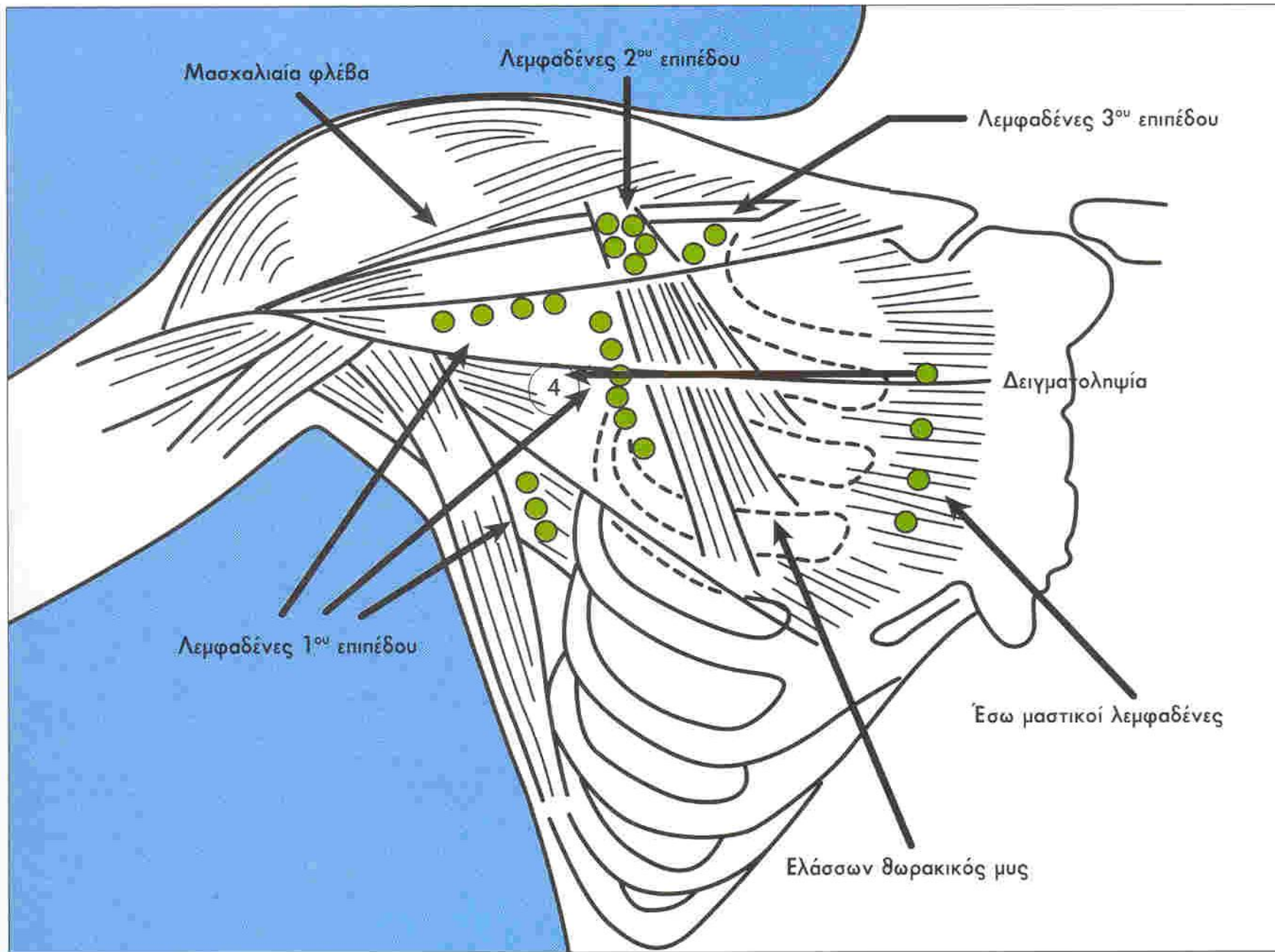
γάλακτος

Πόρος

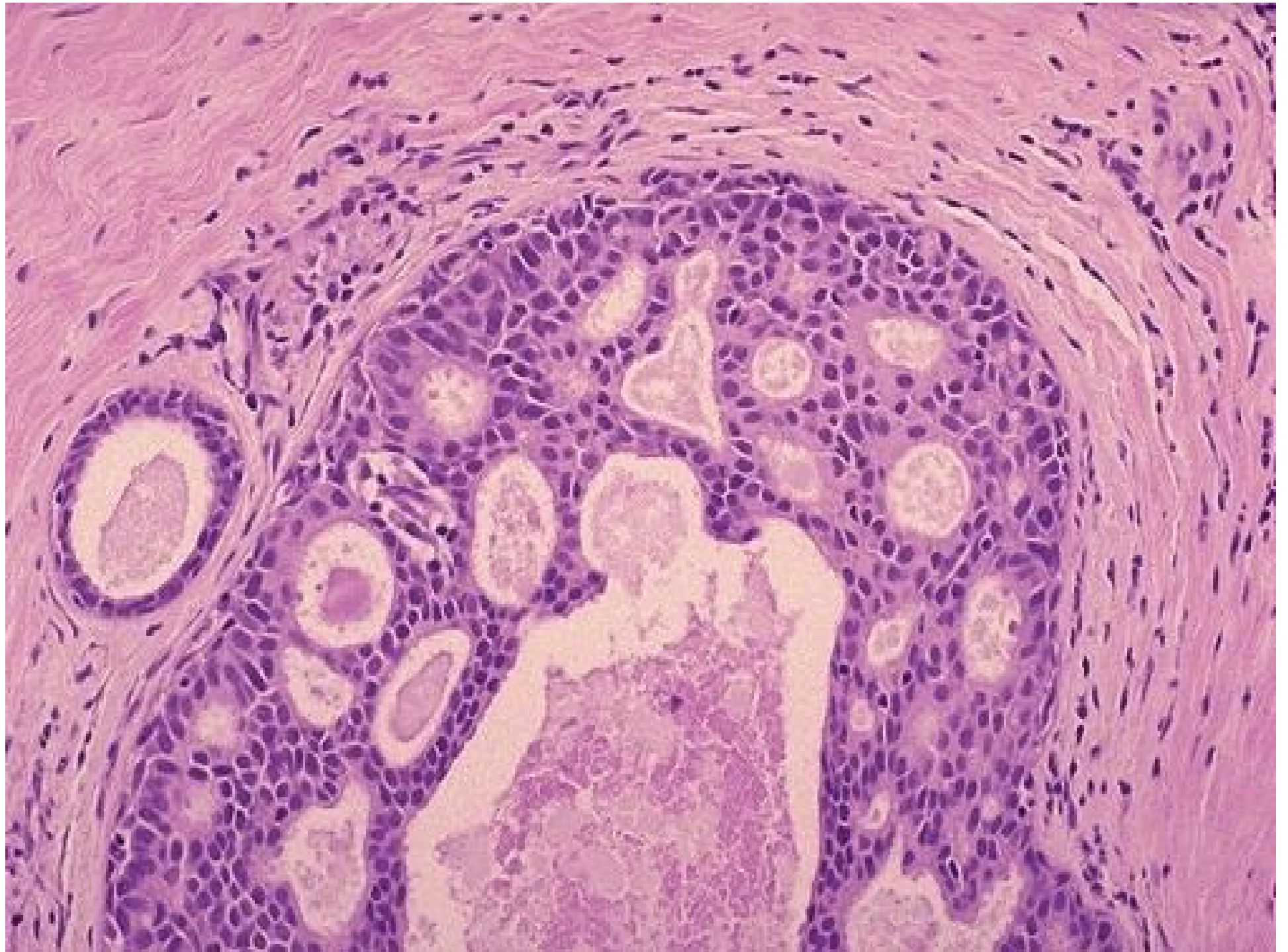


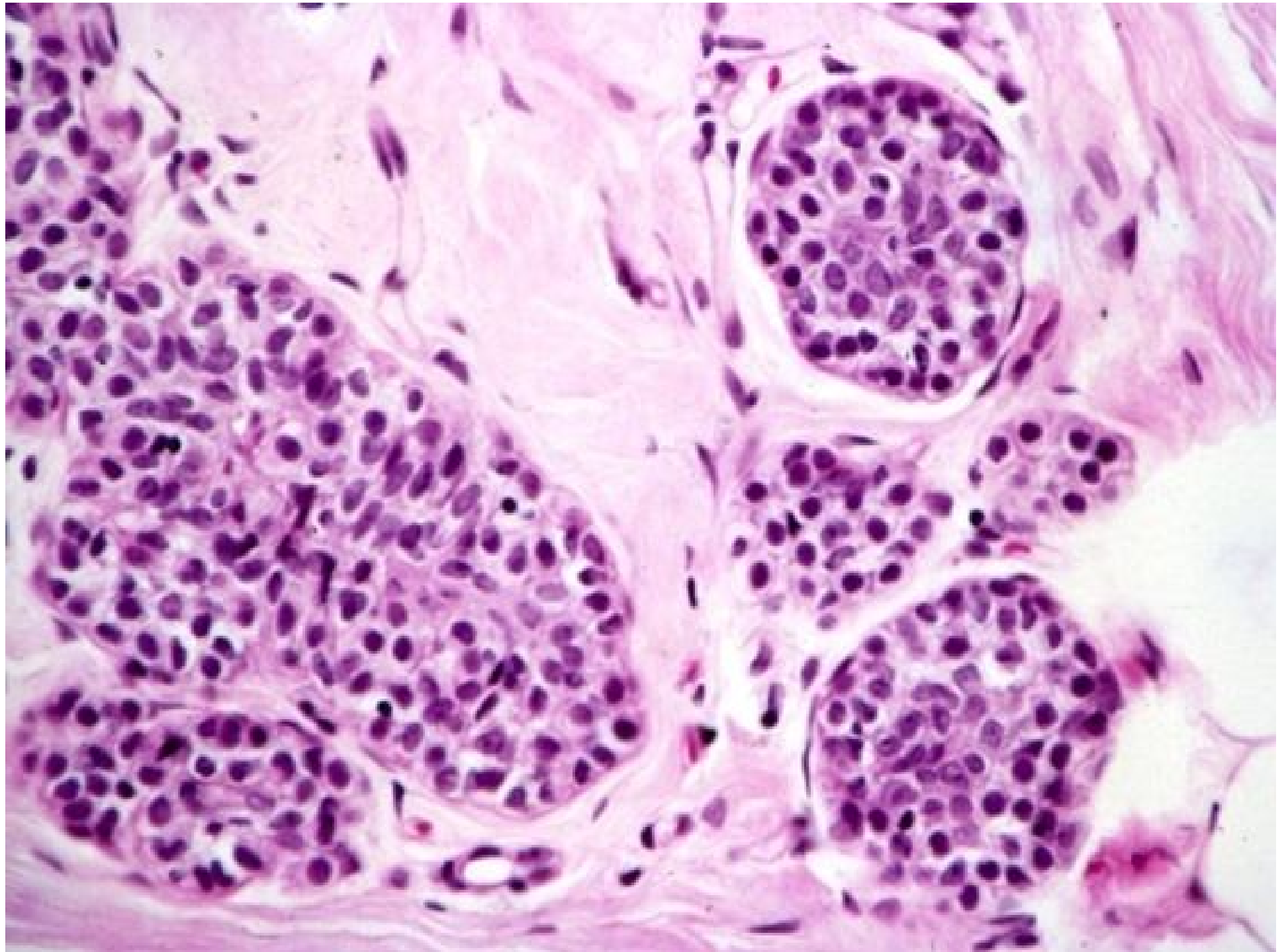


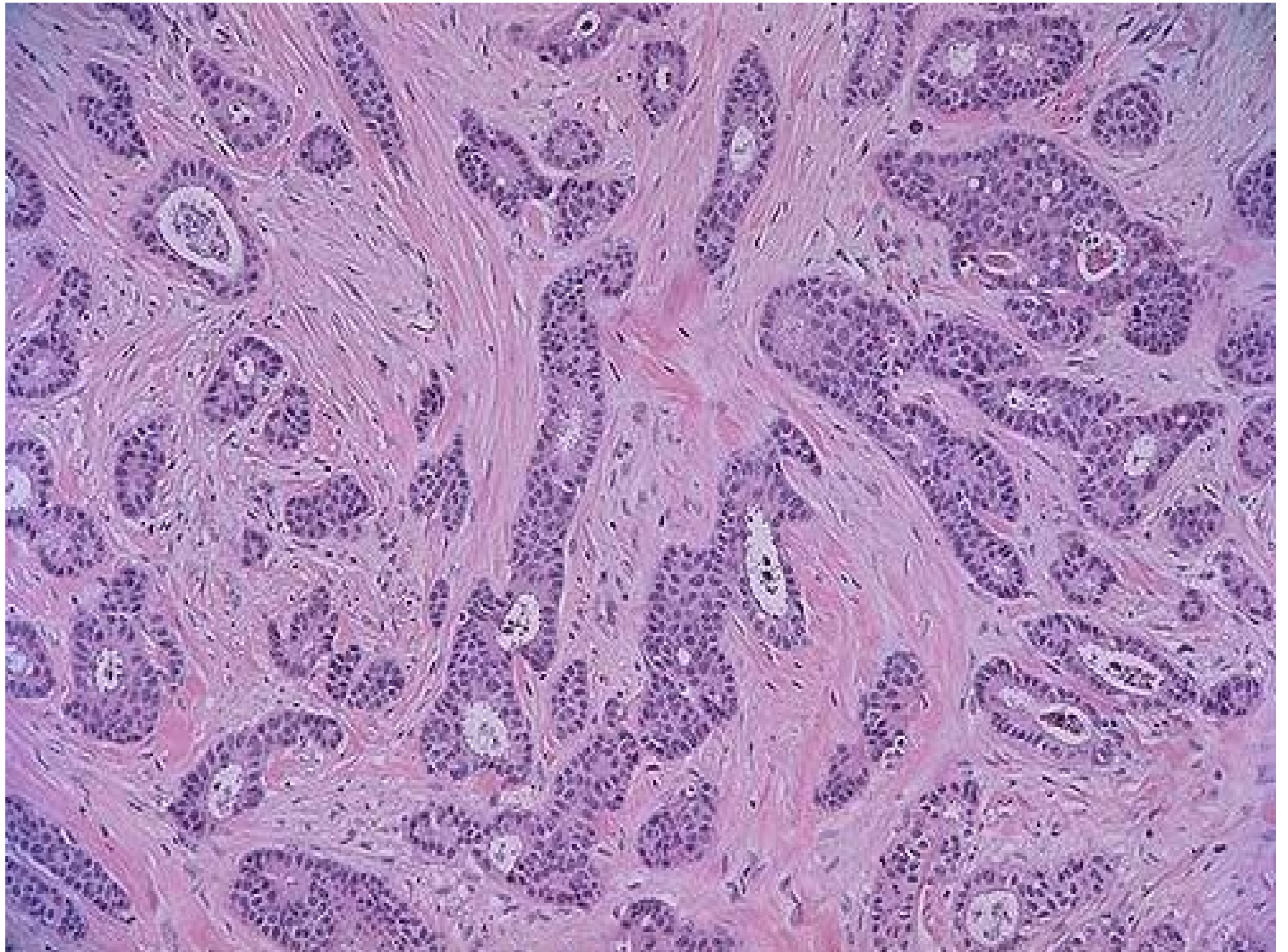


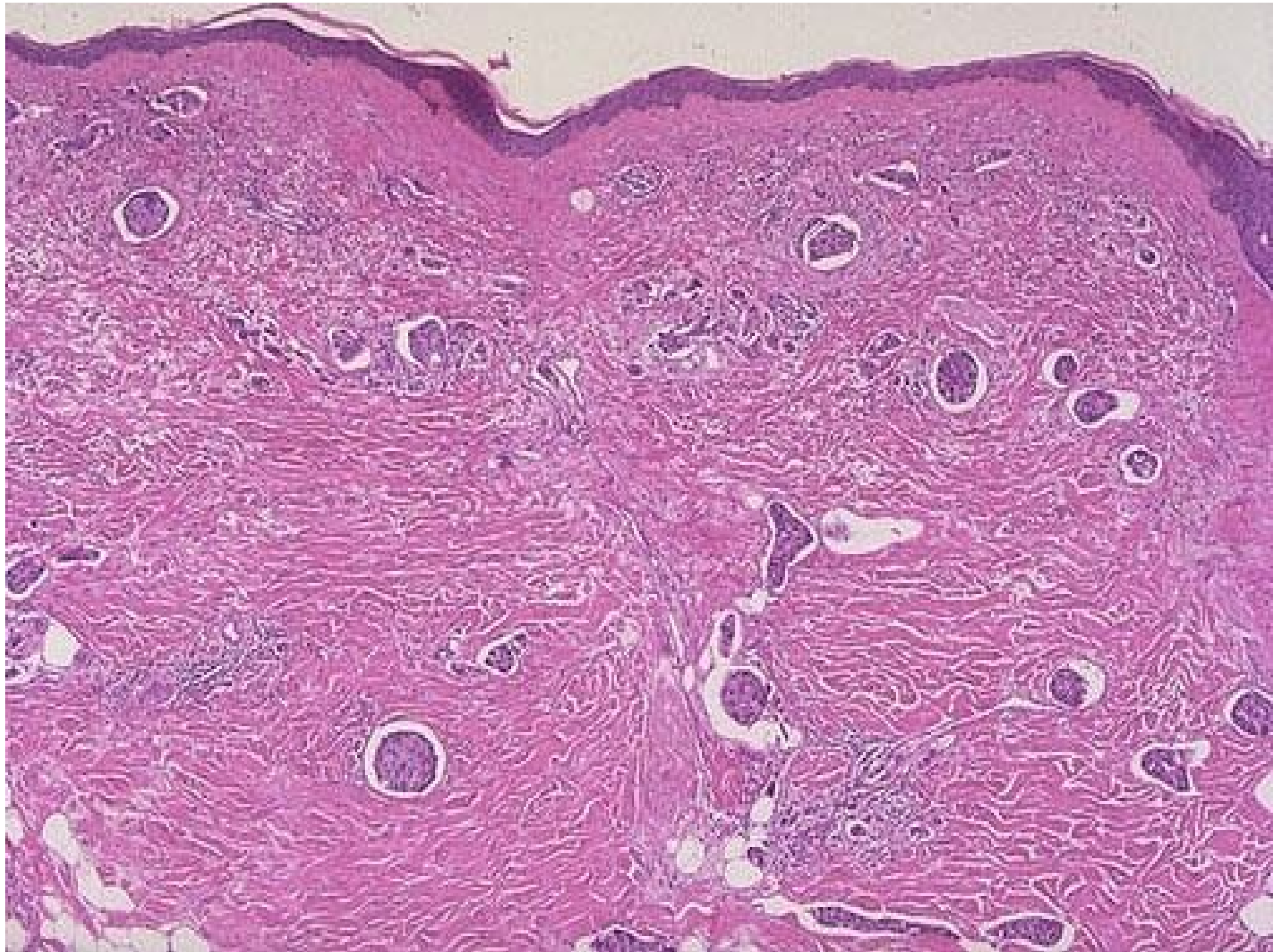


Δειγματοληψία και επίπεδα I και II αφαίρεσης των μασχαλιαίων λεμφαδένων

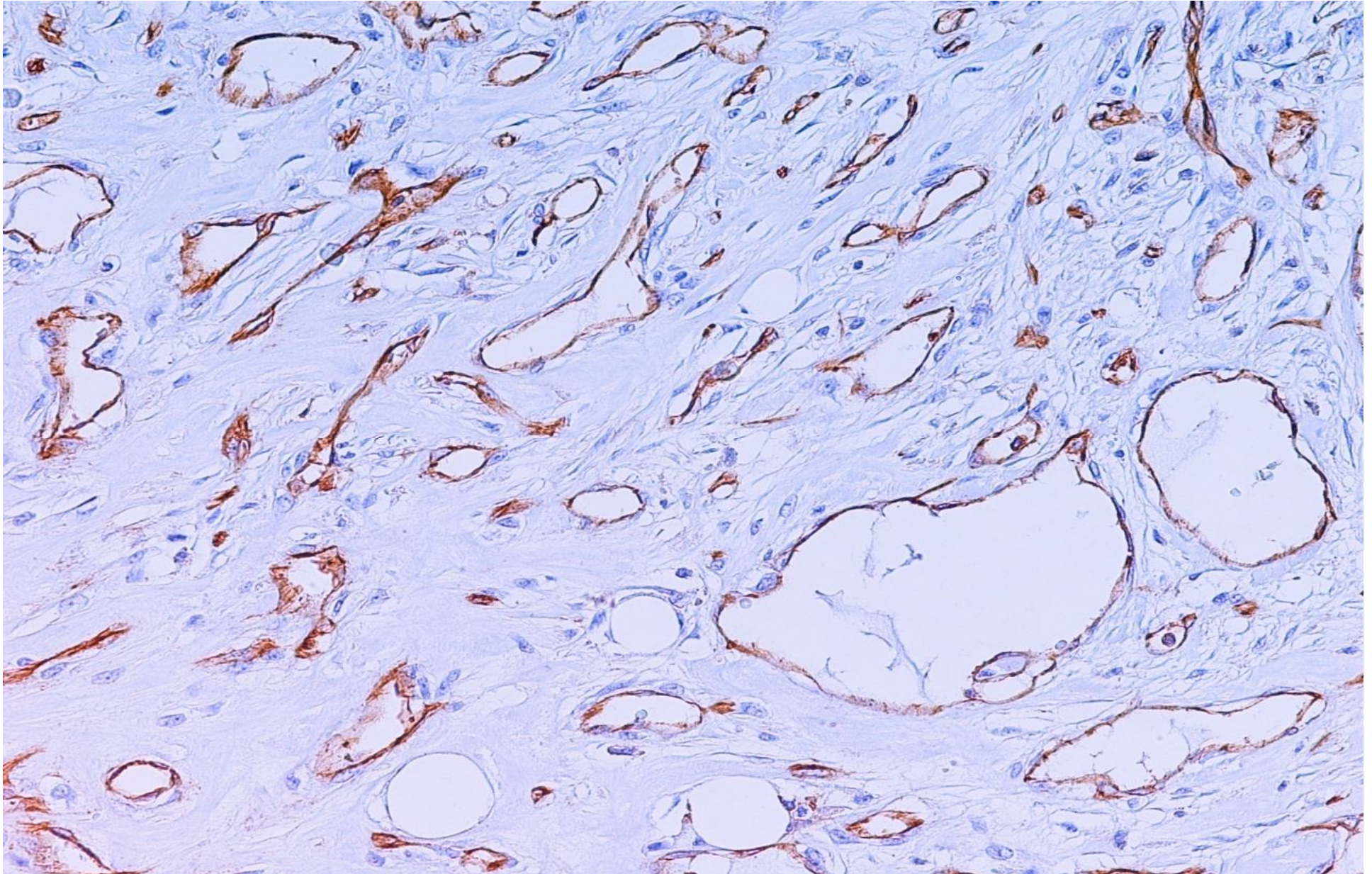




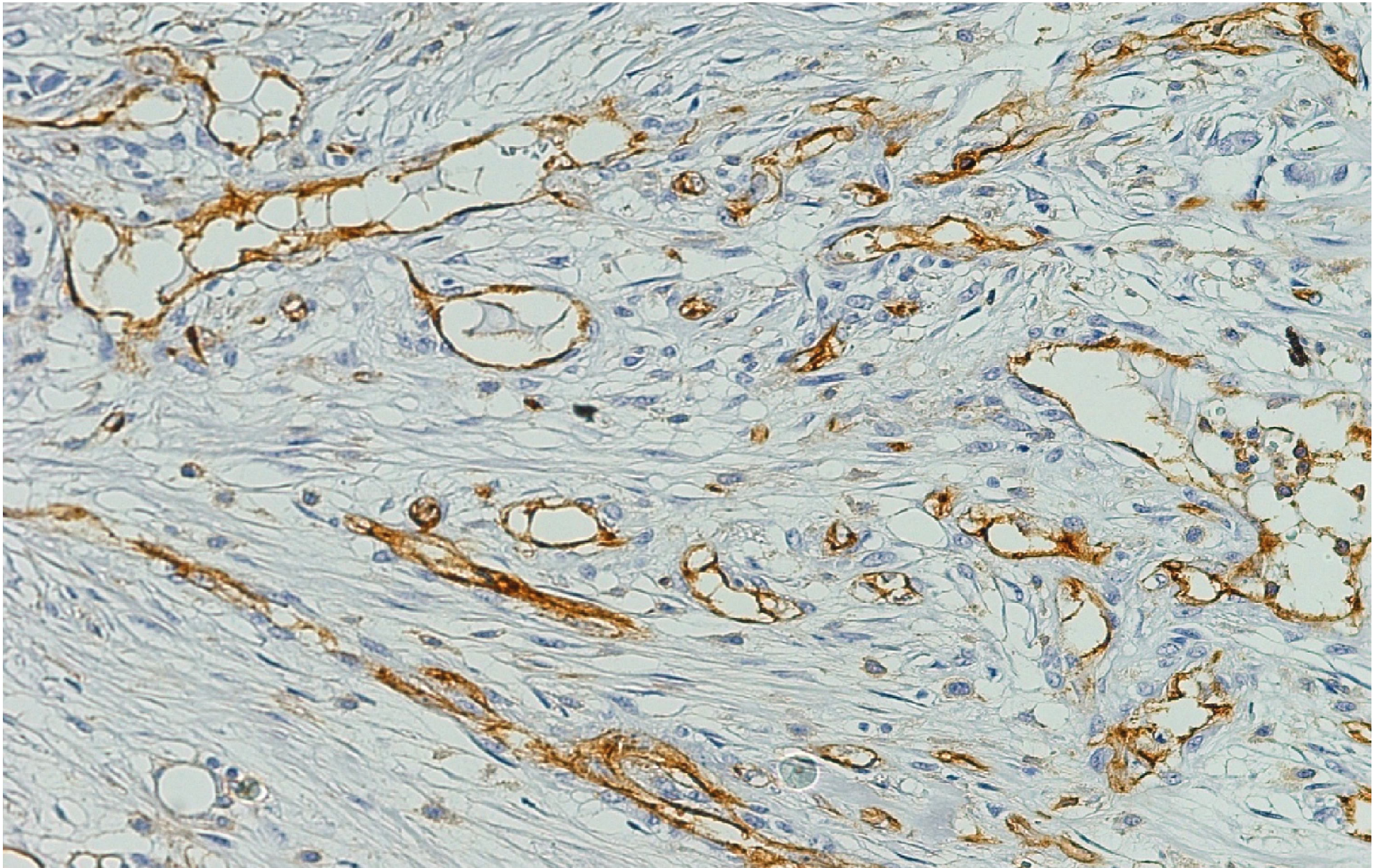




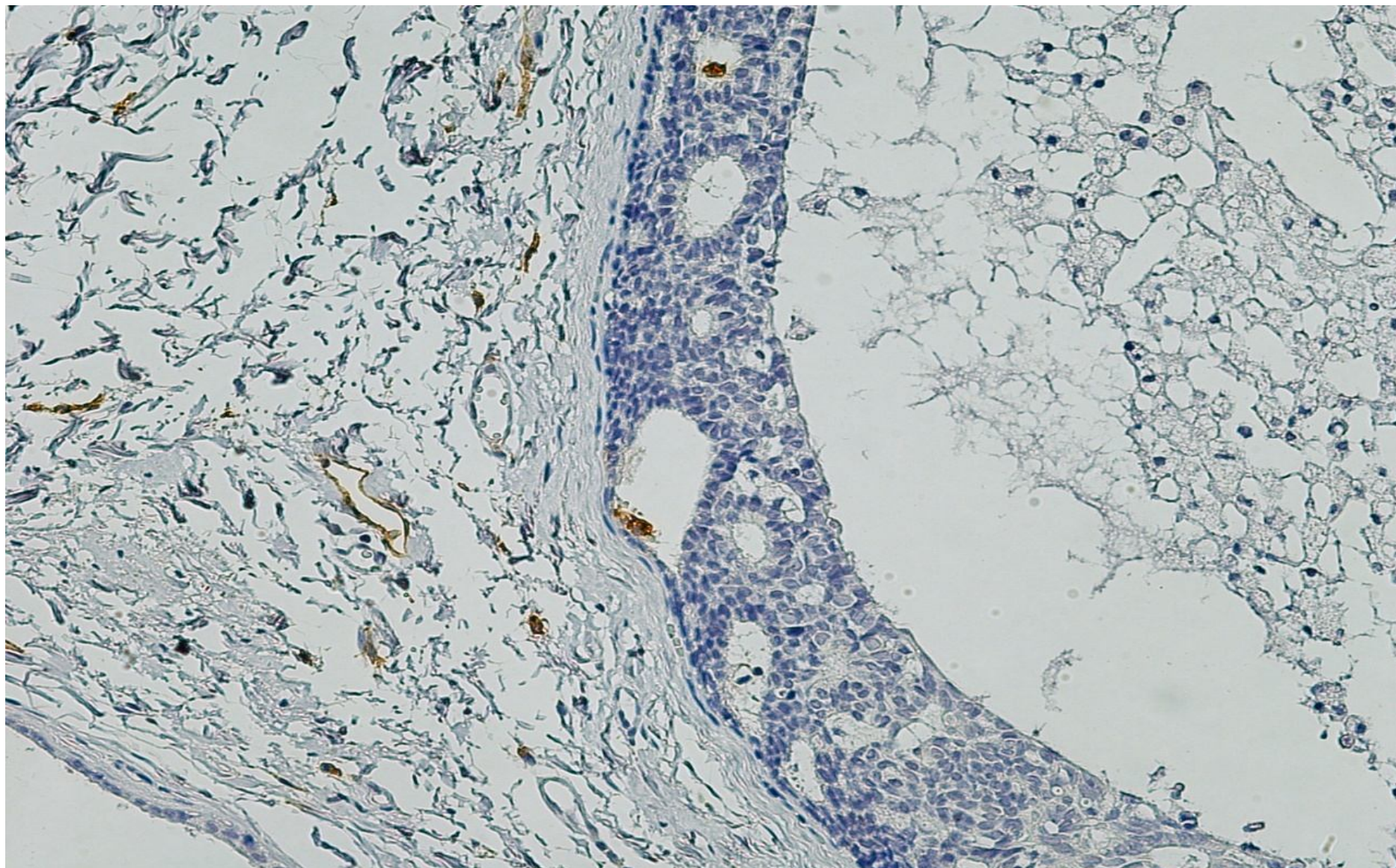
**ΑΝΟΣΟΪΣΤΟΧΗΜΙΚΗ ΕΚΦΡΑΣΗ ΤΟΥ CD31  
ΣΕ ΚΑΡΚΙΝΩΜΑ ΜΑΣΤΟΥ**



**ΑΝΟΣΟΪΣΤΟΧΗΜΙΚΗ ΕΚΦΡΑΣΗ ΤΟΥ CD31  
ΣΕ ΚΑΡΚΙΝΩΜΑ ΜΑΣΤΟΥ**

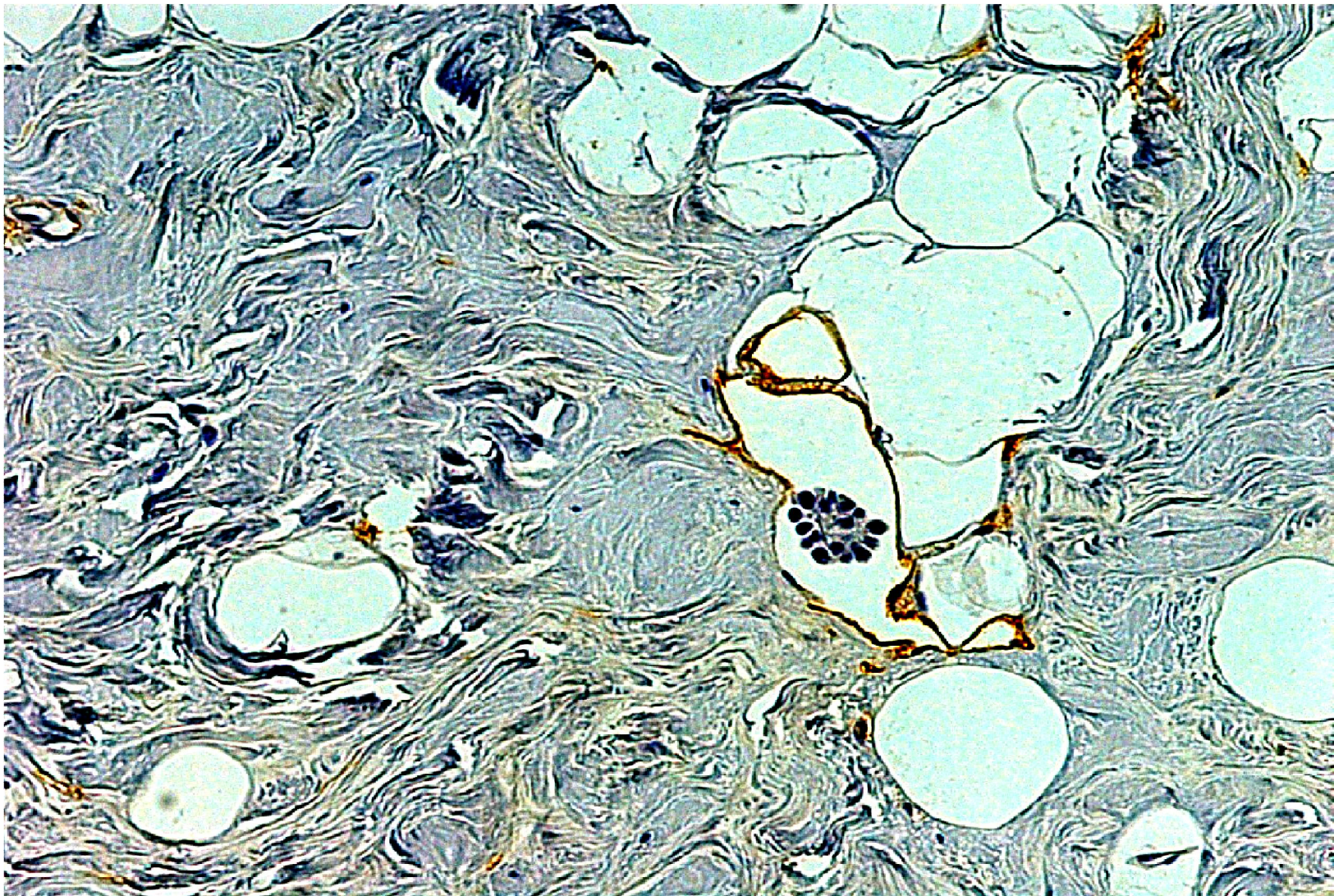


**ΑΝΟΣΟΪΣΤΟΧΗΜΙΚΗ ΕΚΦΡΑΣΗ ΤΟΥ LYVE-1  
ΣΕ ΚΑΡΚΙΝΩΜΑ ΜΑΣΤΟΥ**

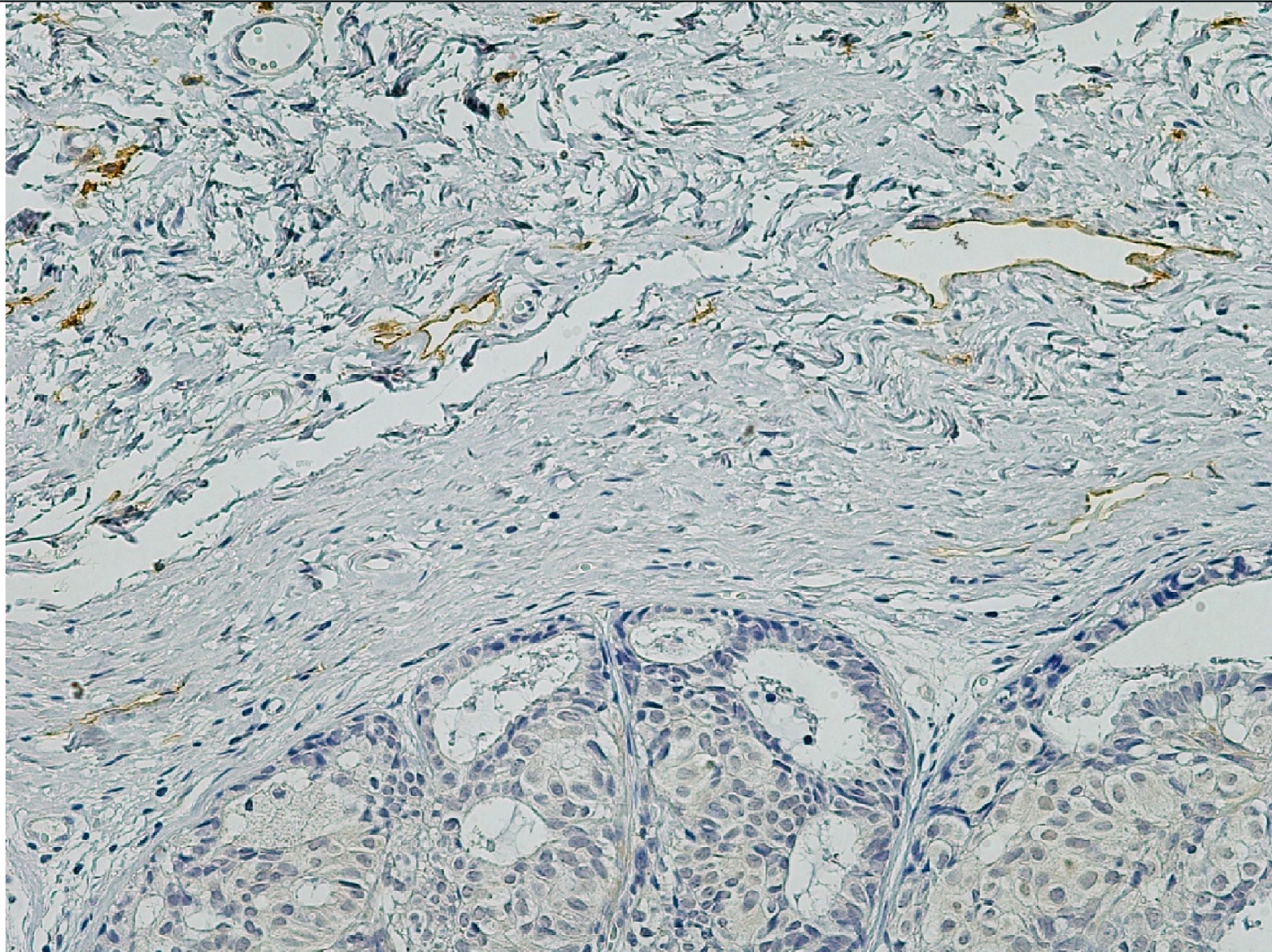




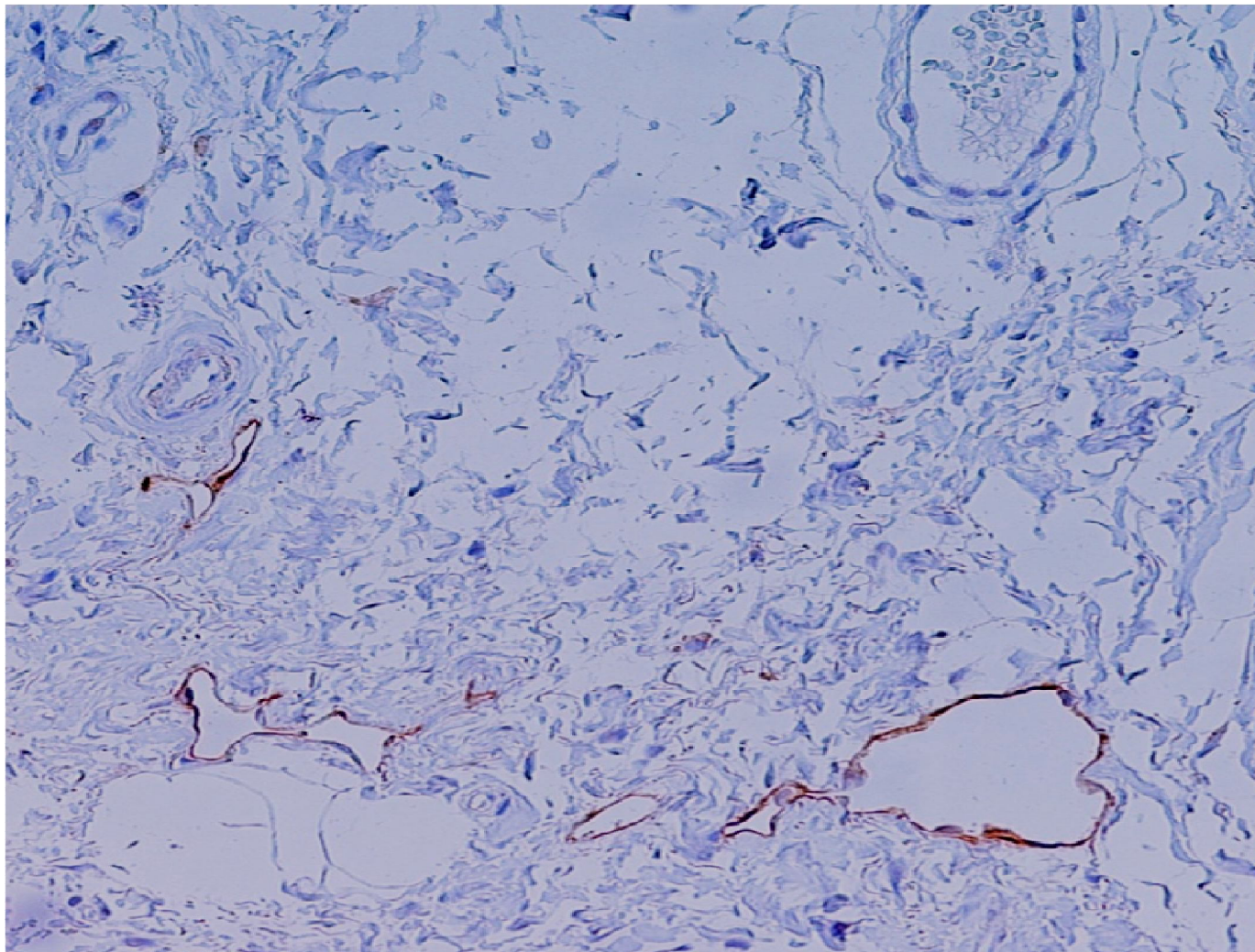
**ΑΝΟΣΟΪΣΤΟΧΗΜΙΚΗ ΕΚΦΡΑΣΗ ΤΟΥ LYVE-1  
ΣΕ ΚΑΡΚΙΝΩΜΑ ΜΑΣΤΟΥ -ΔΙΑΚΡΙΝΕΤΑΙ ΚΑΡΚΙΙΚΟ  
ΕΜΒΟΛΟ ΜΕΣΑ ΣΕ ΛΕΜΦΑΓΓΕΙΟ**



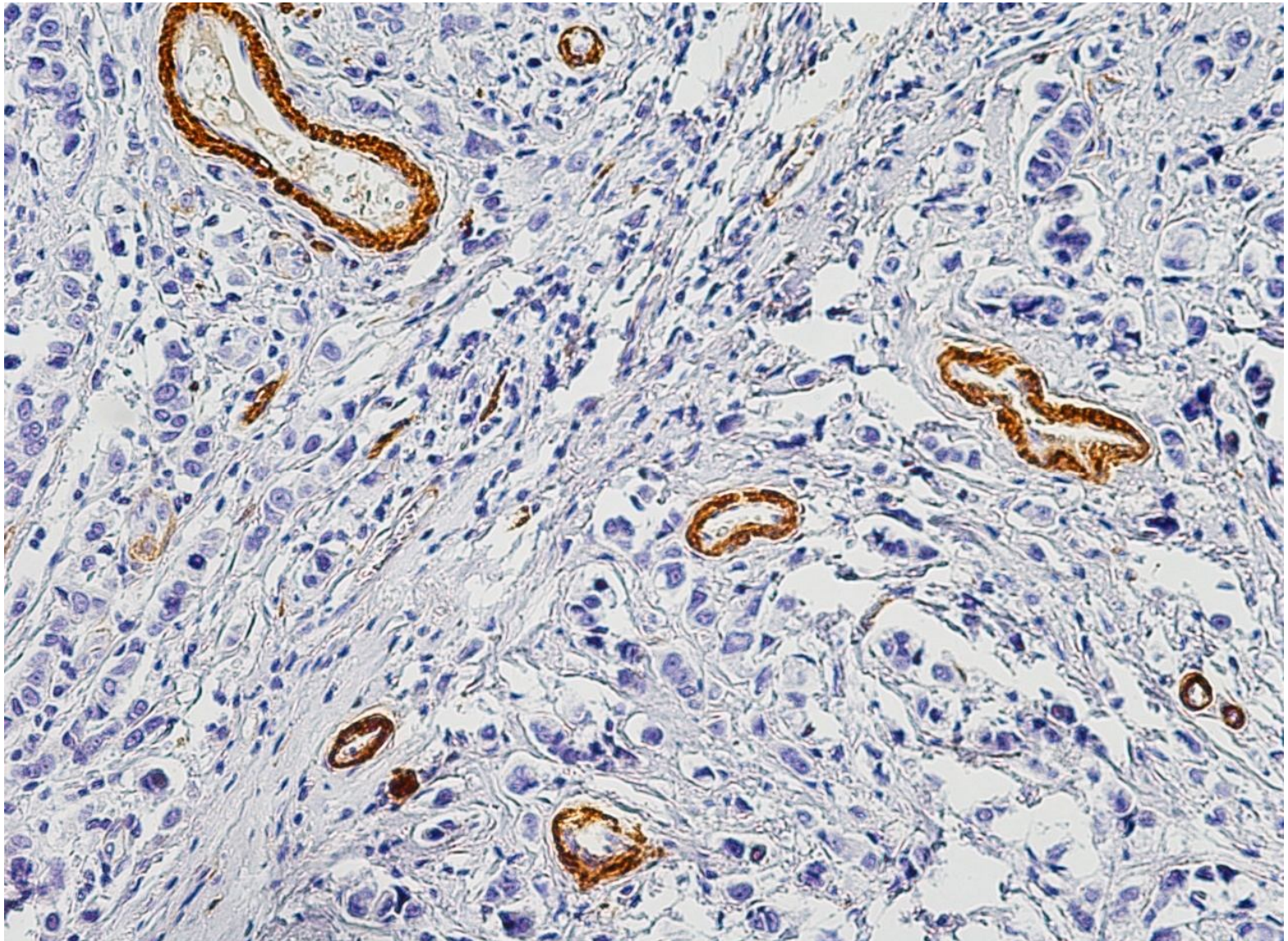
**ΑΝΟΣΟΪΣΤΟΧΗΜΙΚΗ ΕΚΦΡΑΣΗ ΤΟΥ LYVE-1  
ΣΕ ΚΑΡΚΙΝΩΜΑ ΜΑΣΤΟΥ**



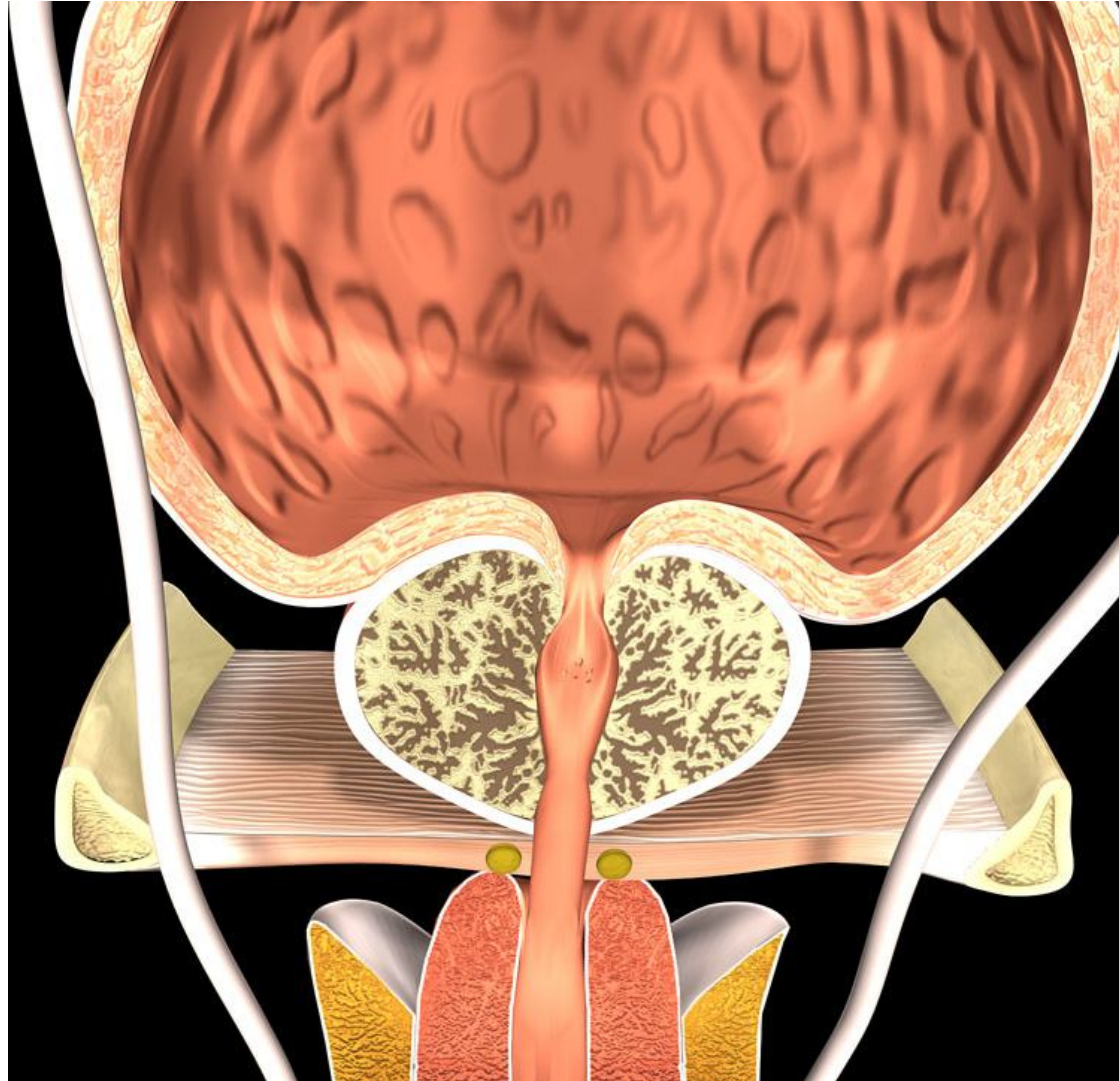
**ΑΝΟΣΟΪΣΤΟΧΗΜΙΚΗ ΕΚΦΡΑΣΗ ΤΟΥ LYVE-1  
ΣΕ ΚΑΡΚΙΝΩΜΑ ΜΑΣΤΟΥ**

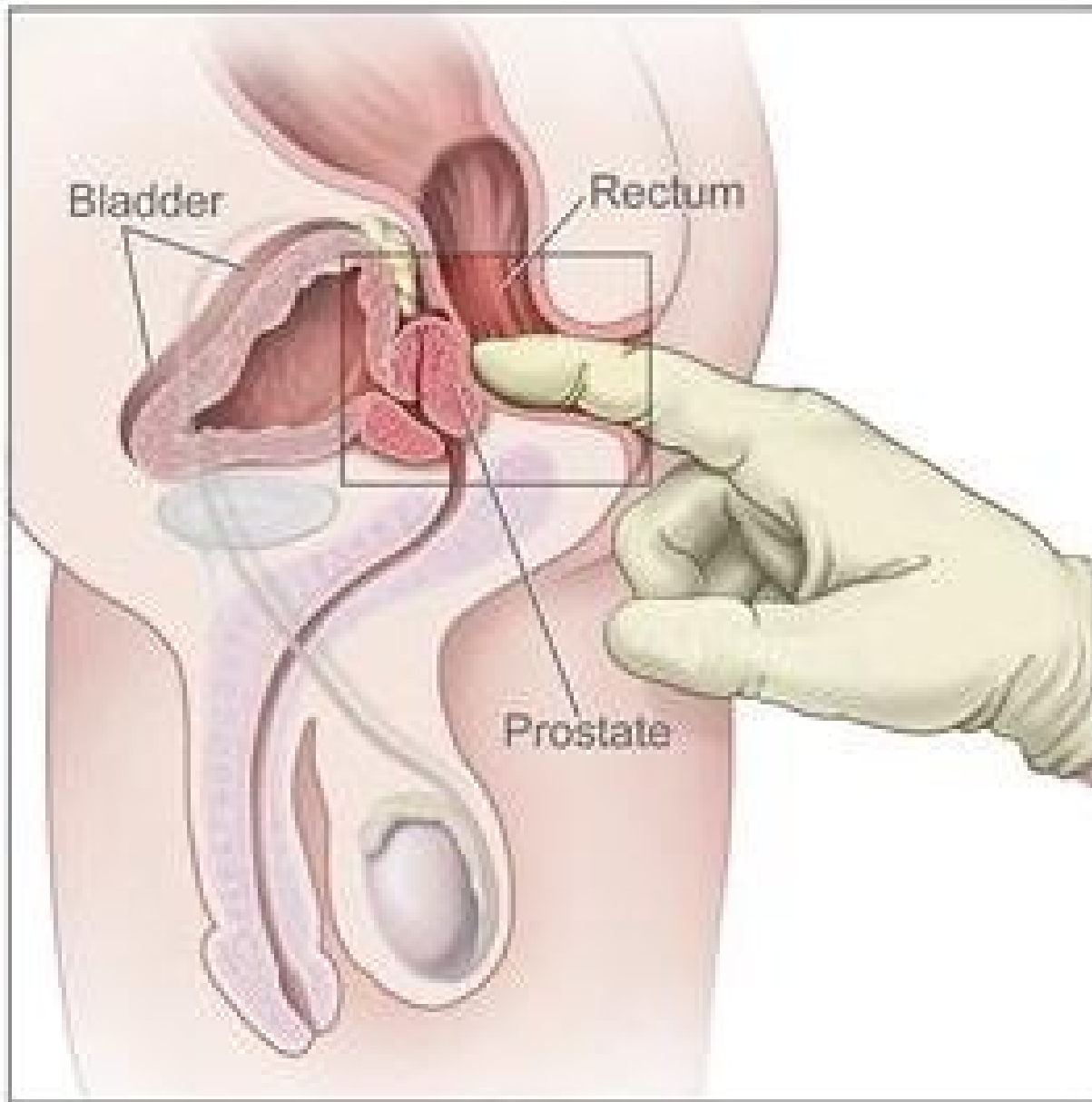


**ΑΝΟΣΟΪΣΤΟΧΗΜΙΚΗ ΕΚΦΡΑΣΗ ΤΟΥ VEGF-R3  
ΣΕ ΚΑΡΚΙΝΩΜΑ ΜΑΣΤΟΥ**

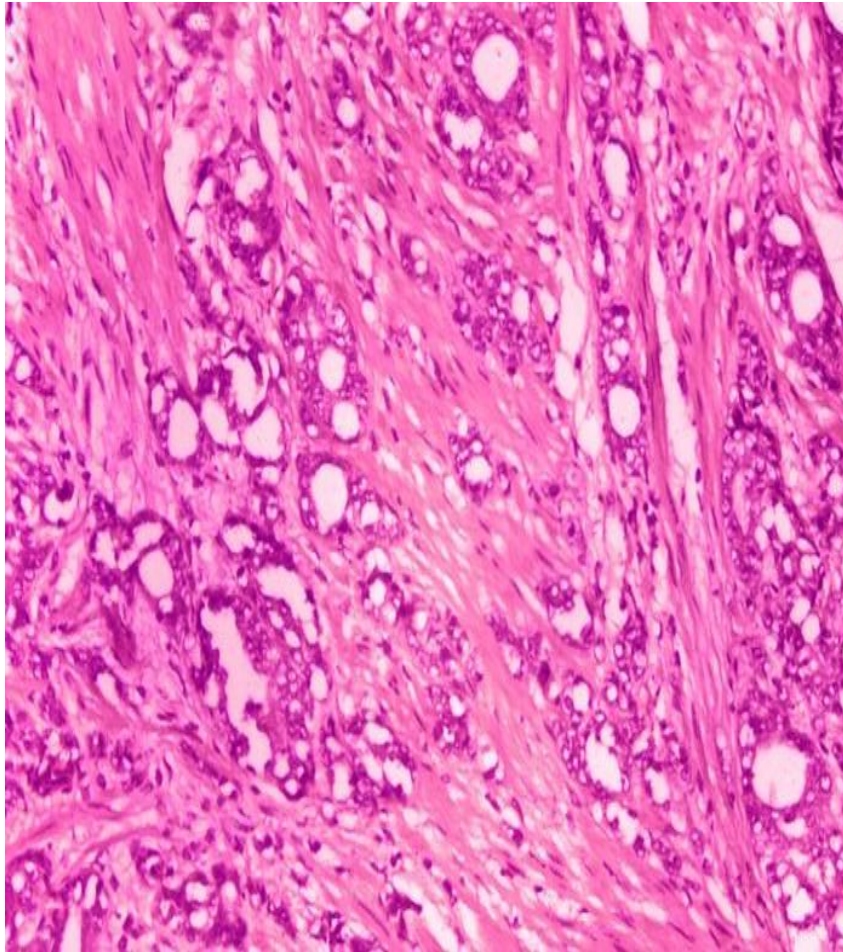


# Ο προστάτης.

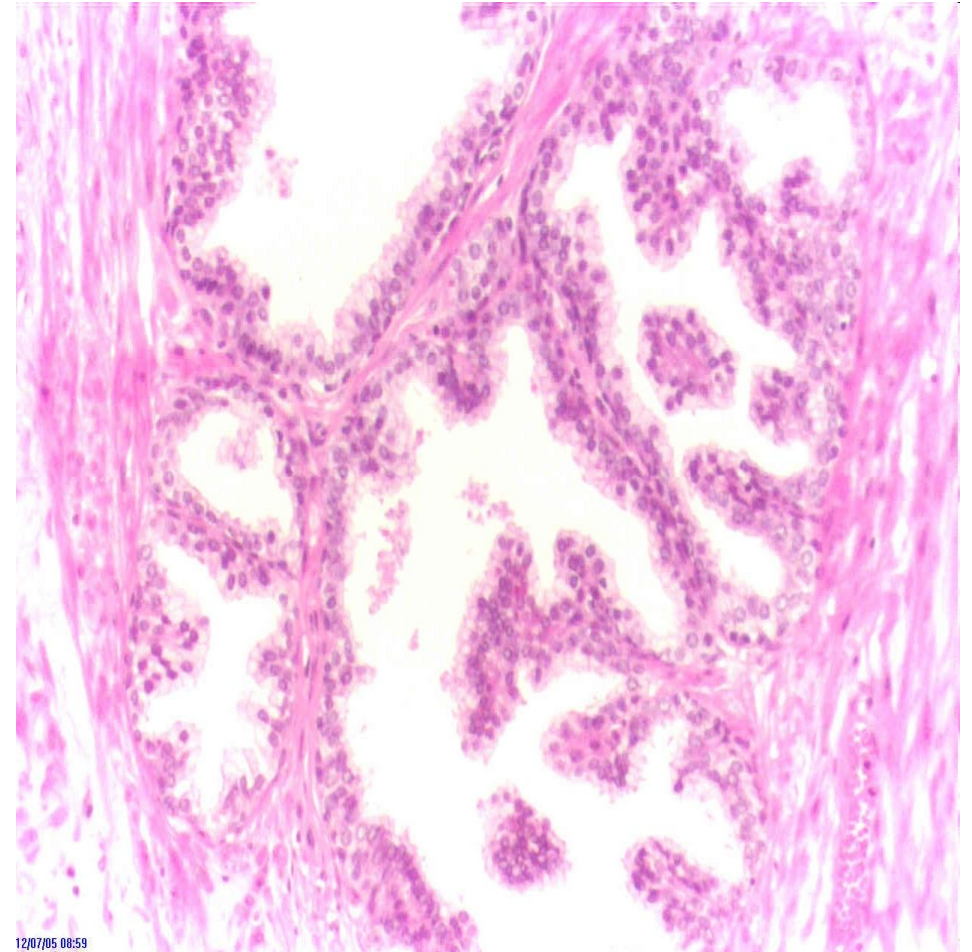




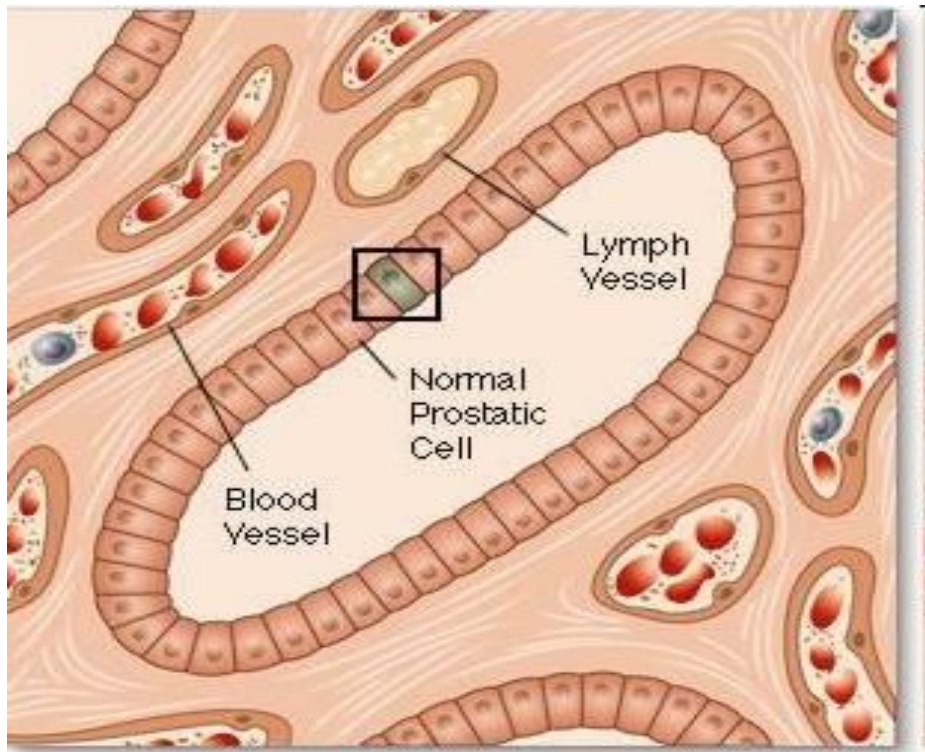
## Καρκίνωμα Προστάτη



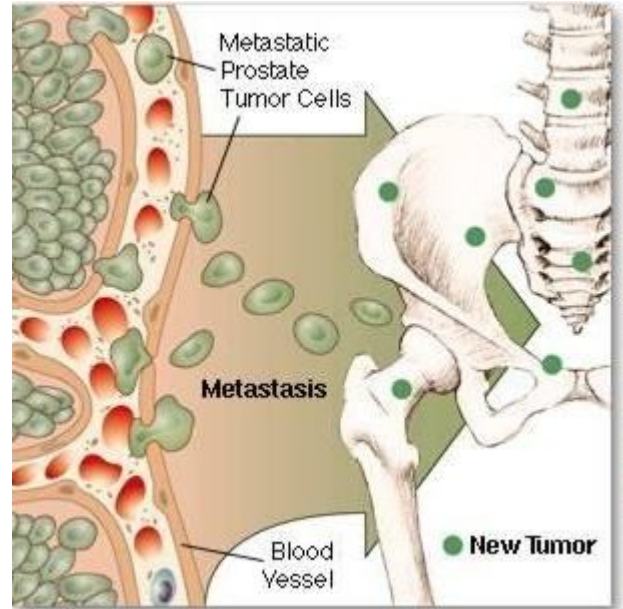
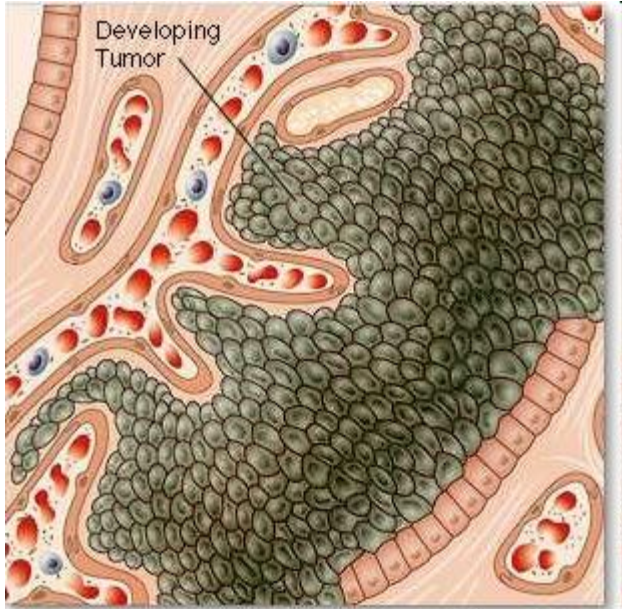
## Φυσιολογικός Προστάτης



12/07/05 08:59

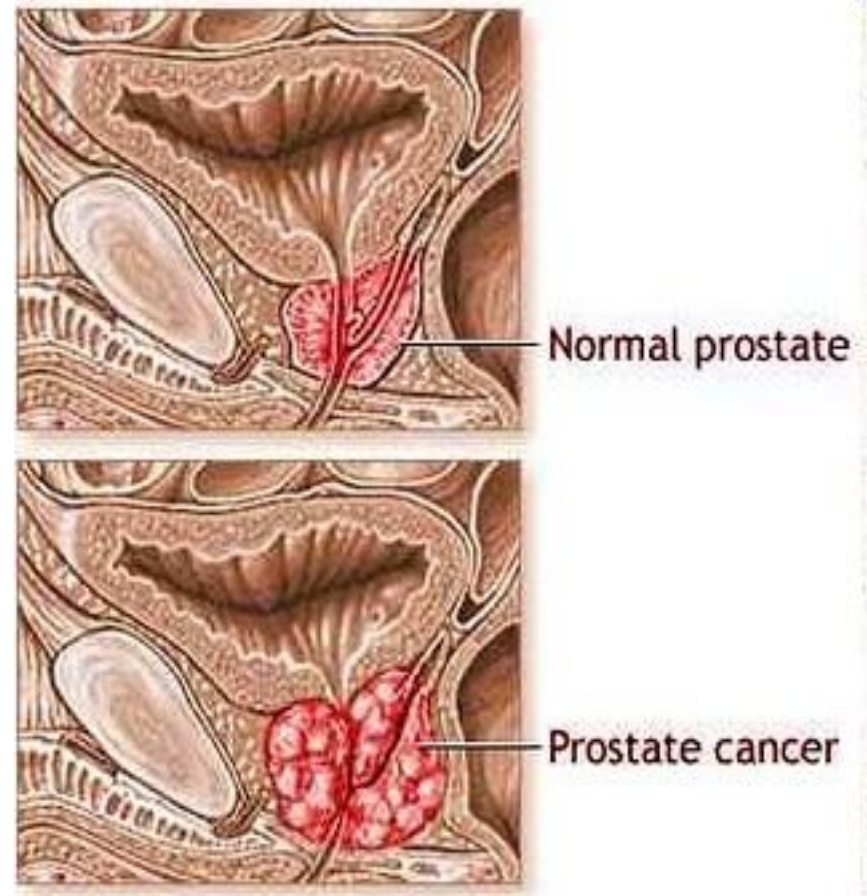




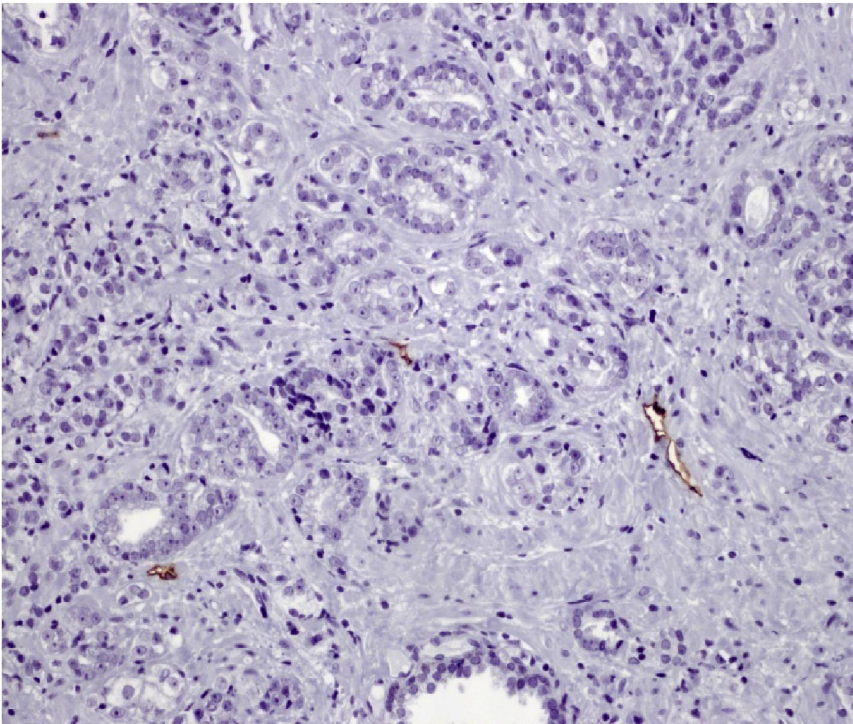


# Ο καρκίνος του προστάτη.

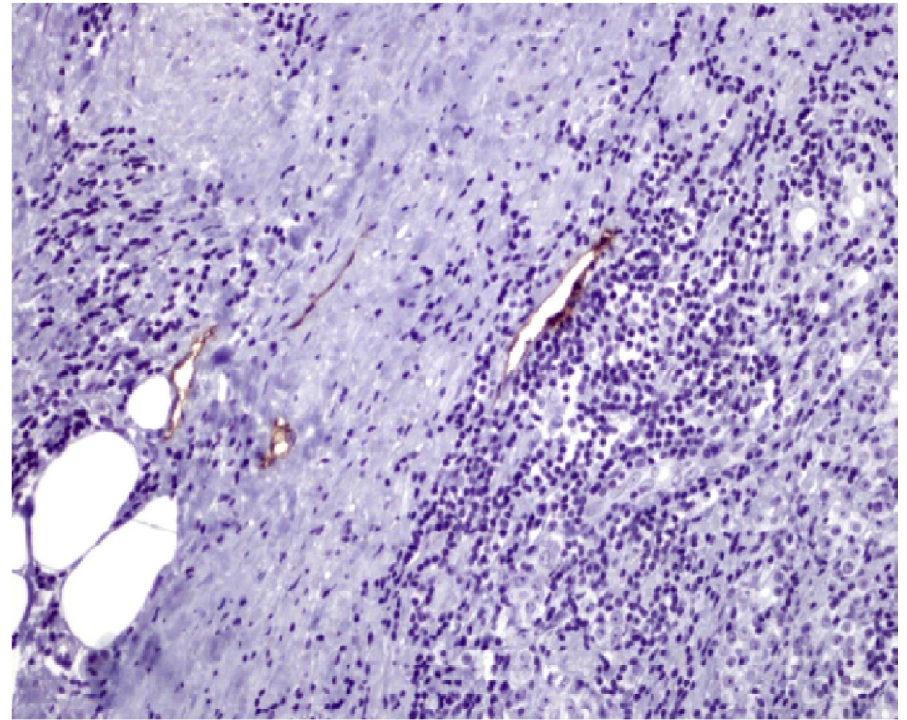
- Αποτελεί τον πιο συχνό καρκίνο στους άνδρες.
- 20 ετών → 20%, 50 ετών → 30%, 80ετών → 70%.
- Κλινικά σημαντικός καρκίνος του προστάτη είναι πολύ σπάνιος σε ηλικία μικρότερη των 50.
- Φαίνεται να πλήττει περισσότερο τον μαύρο πληθυσμό και λιγότερο τους Ασιάτες.



## D2-40

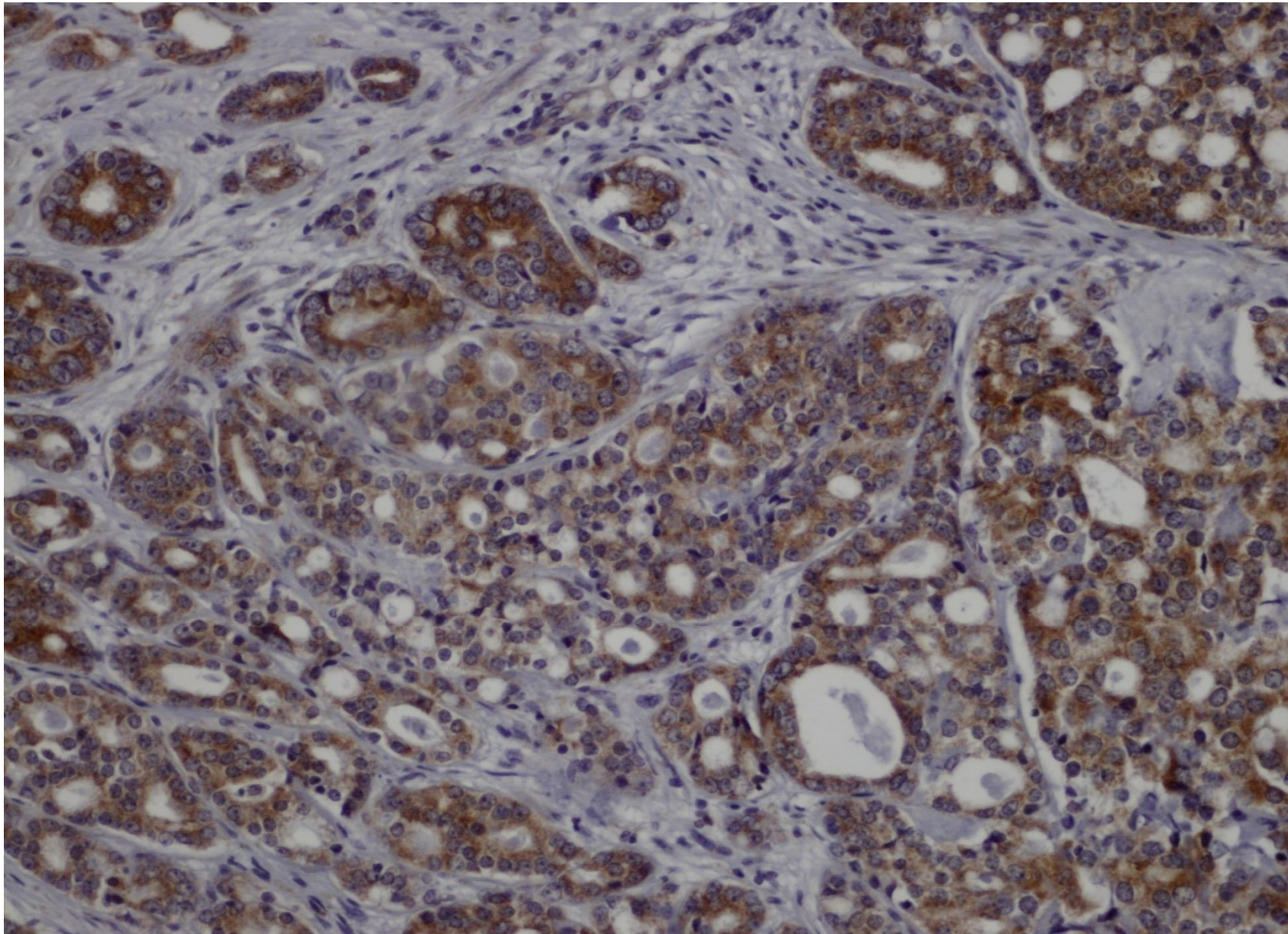


Λεμφαγγεία στο εσωτερικό  
του όγκου.

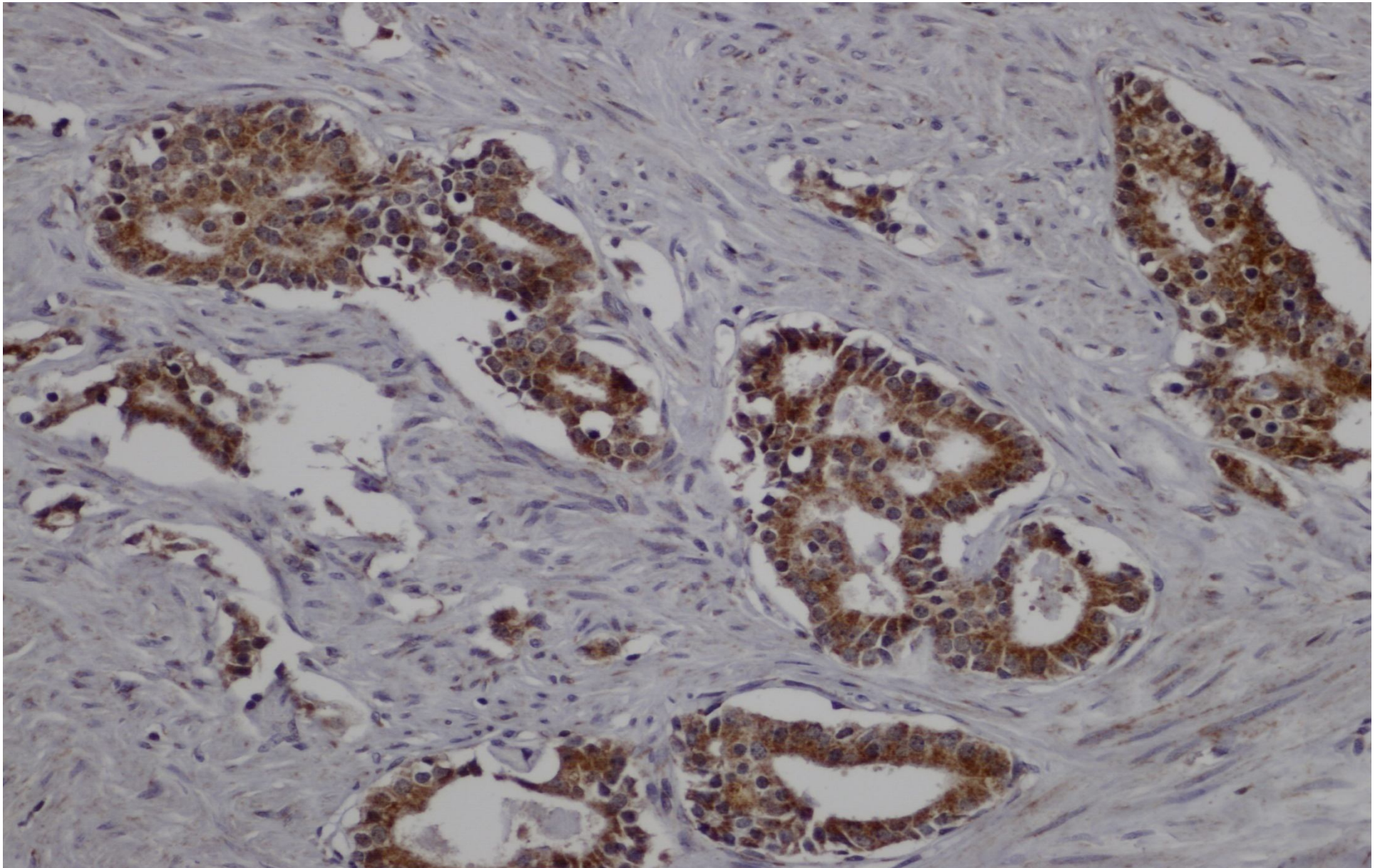


Λεμφαγγεία στην περιφέρεια  
του όγκου.

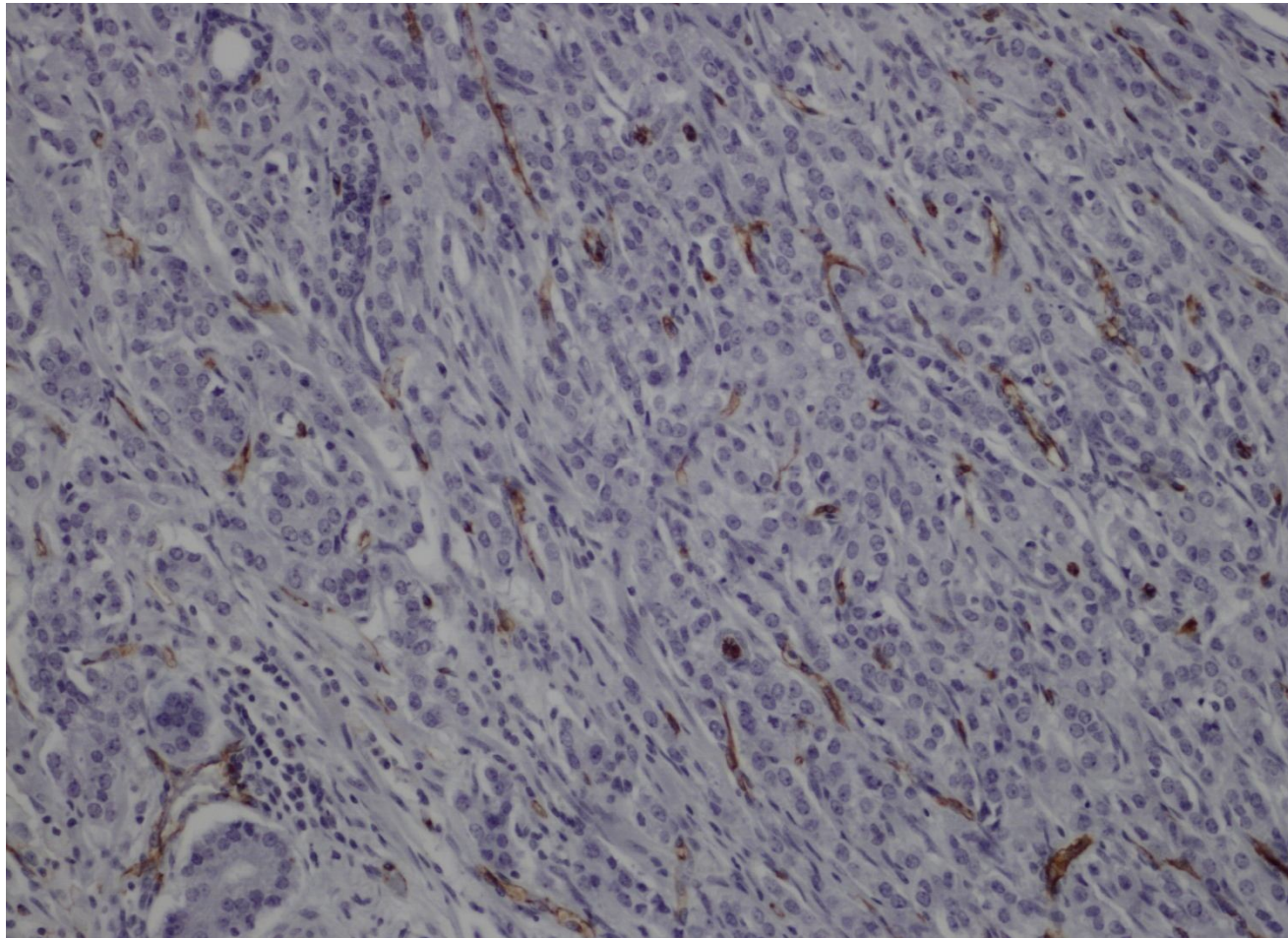
# ΑΝΑΣΟΪΣΤΟΧΗΜΙΚΗ ΕΚΦΡΑΣΗ VEGF-C ΣΕ ΚΑΡΚΙΝΩΜΑ ΤΟΥ ΠΡΟΣΤΑΤΗ ΑΔΕΝΑ



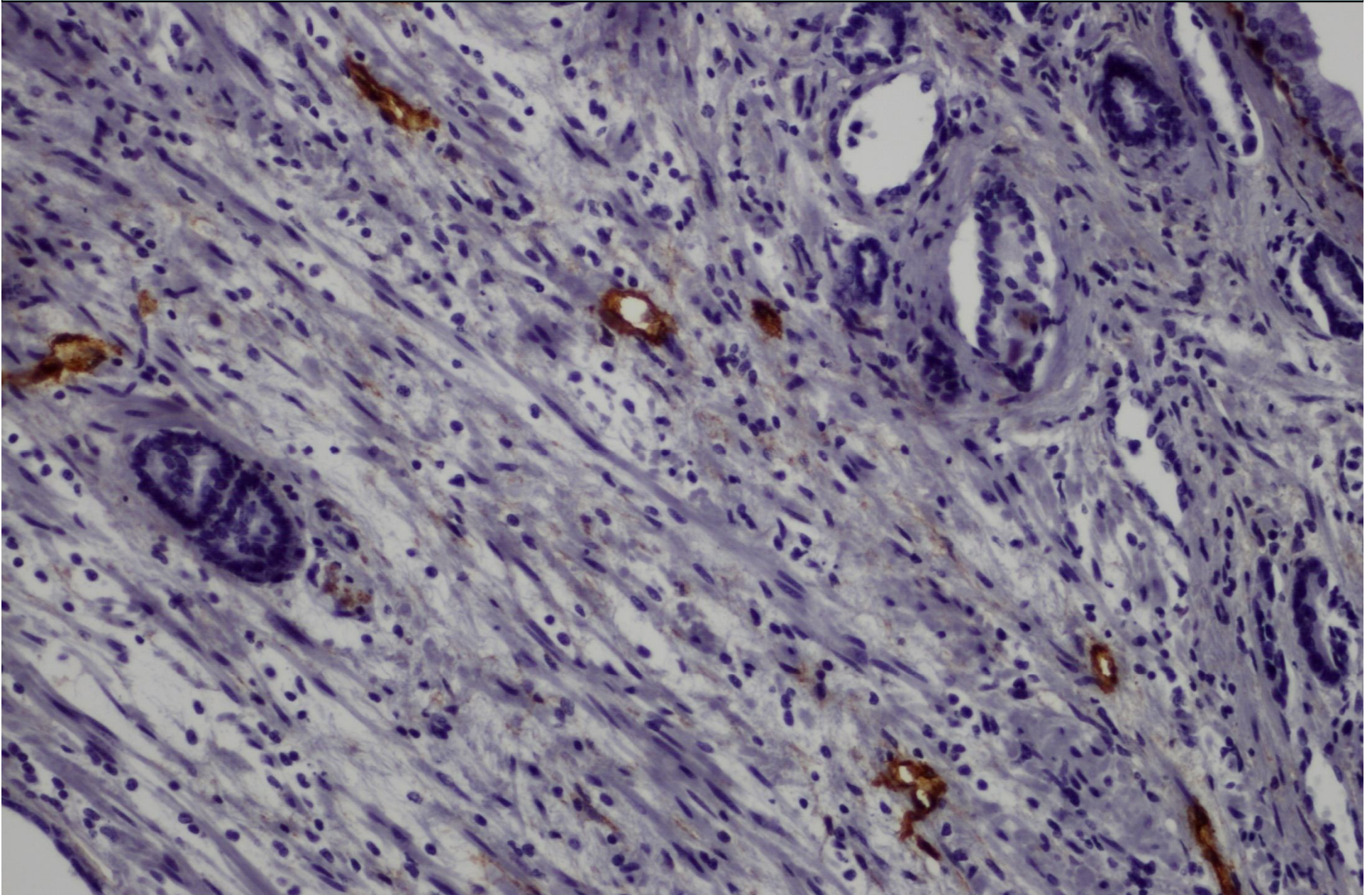
# ΑΝΑΣΟΪΣΤΟΧΗΜΙΚΗ ΕΚΦΡΑΣΗ VEGF-C ΣΕ ΚΑΡΚΙΝΩΜΑ ΤΟΥ ΠΡΟΣΤΑΤΗ ΑΔΕΝΑ



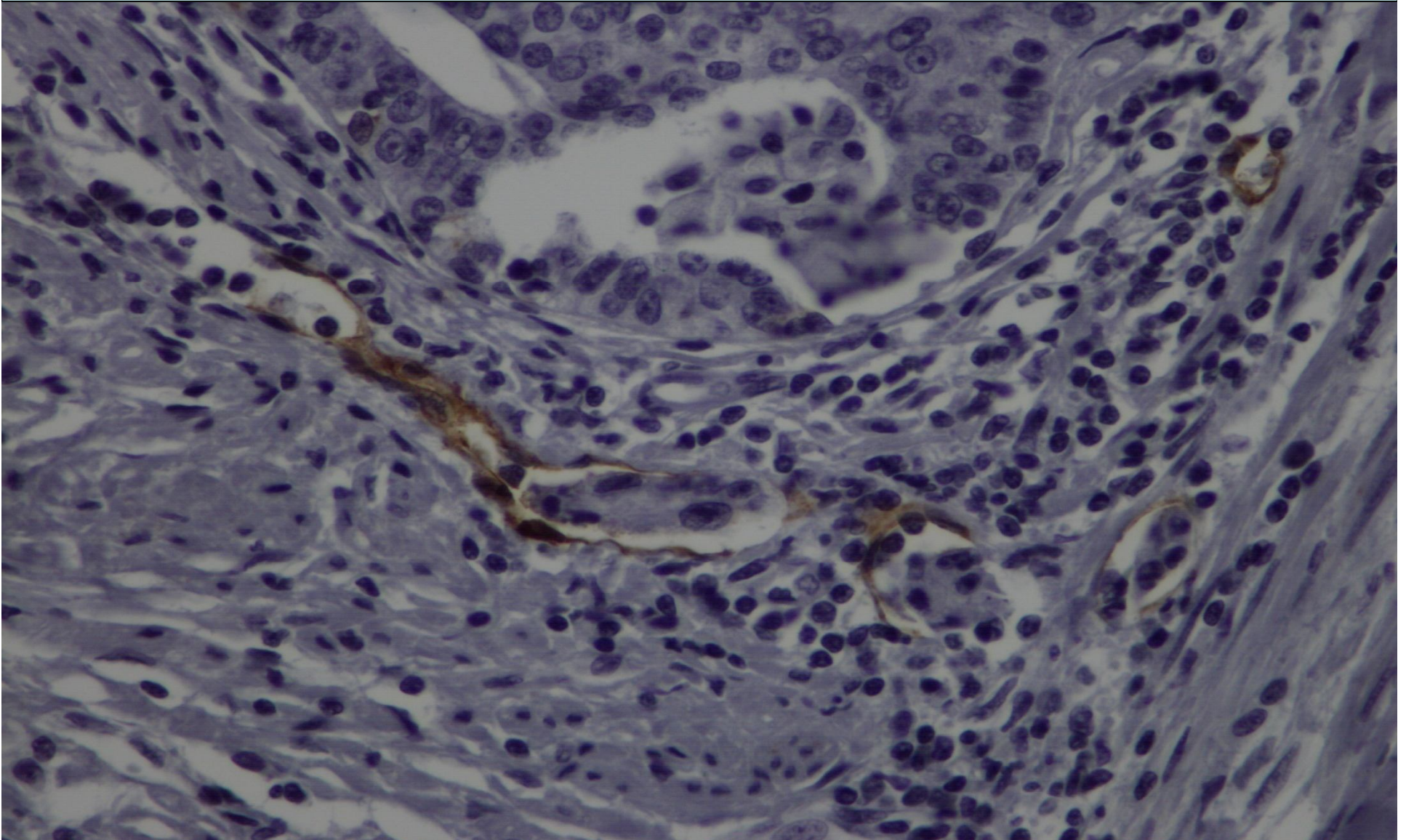
**ΑΝΑΣΟΪΣΤΟΧΗΜΙΚΗ ΕΚΦΡΑΣΗ CD-31ΣΕ  
ΚΑΡΚΙΝΩΜΑ ΤΟΥ ΠΡΟΣΤΑΤΗ ΑΔΕΝΑ**



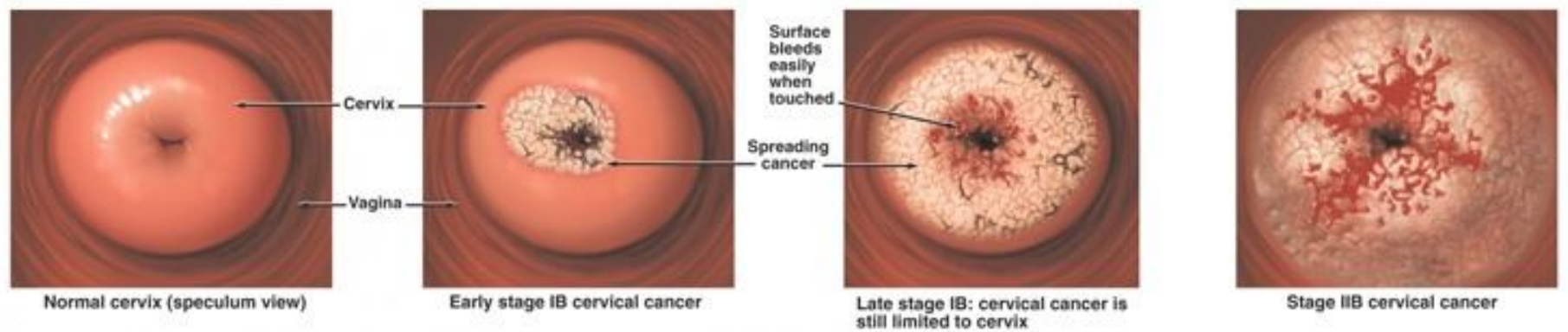
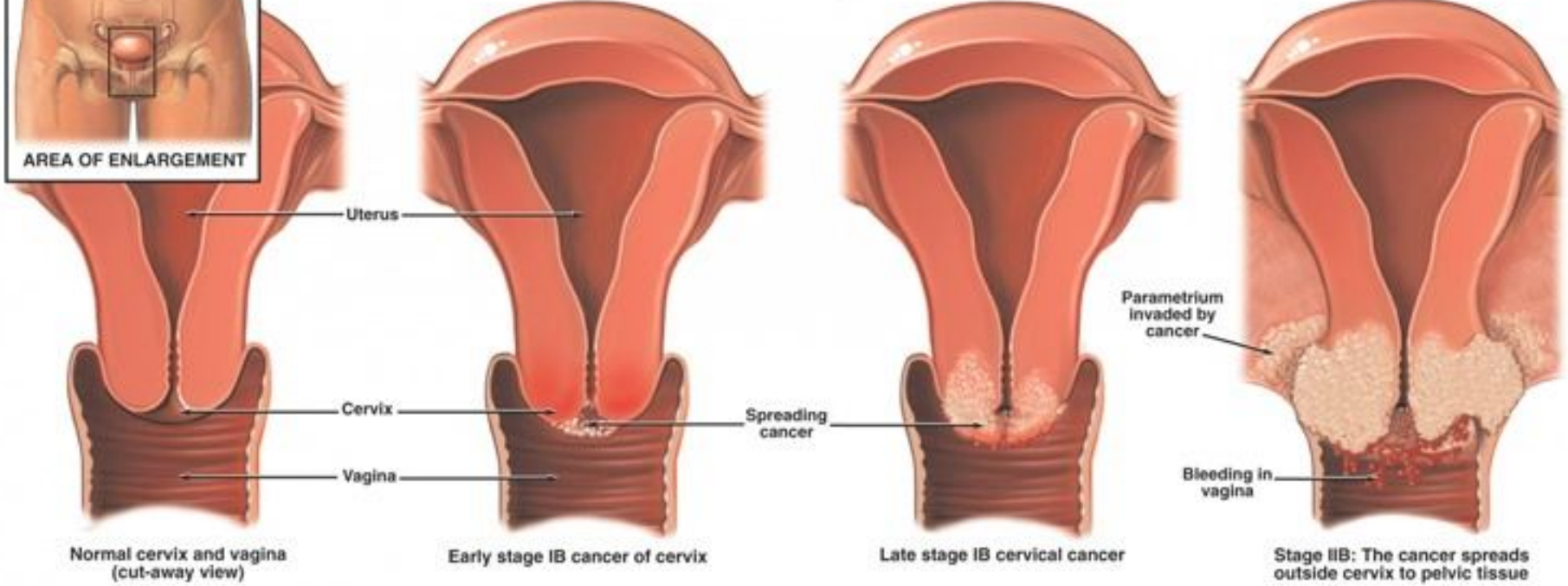
**ΑΝΑΣΟΪΣΤΟΧΗΜΙΚΗ ΕΚΦΡΑΣΗ D2-40 ΣΕ  
ΚΑΡΚΙΝΩΜΑ ΤΟΥ ΠΡΟΣΤΑΤΗ ΑΔΕΝΑ**

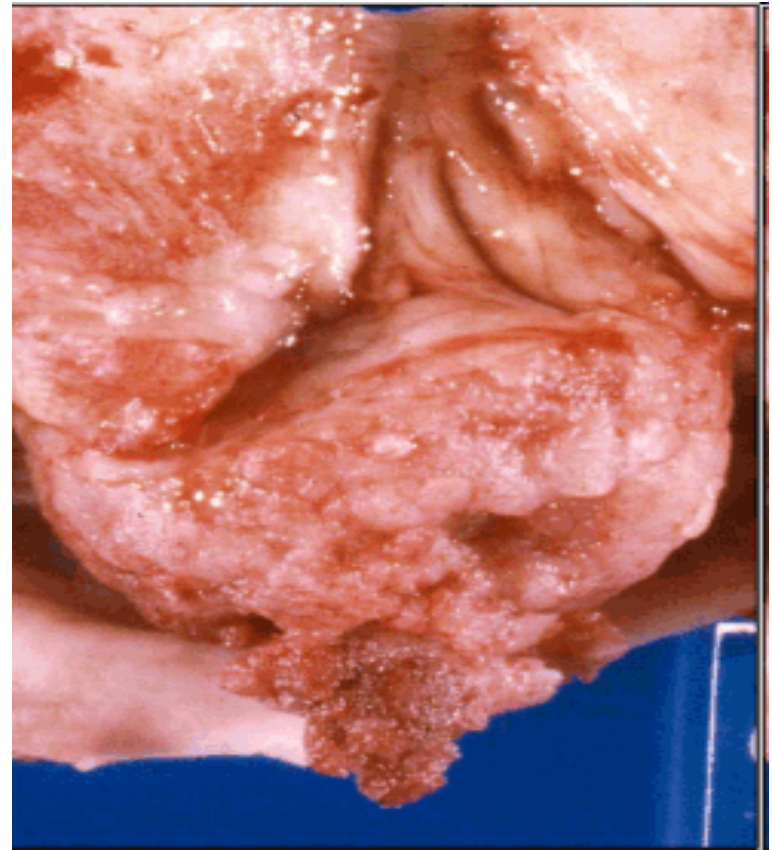


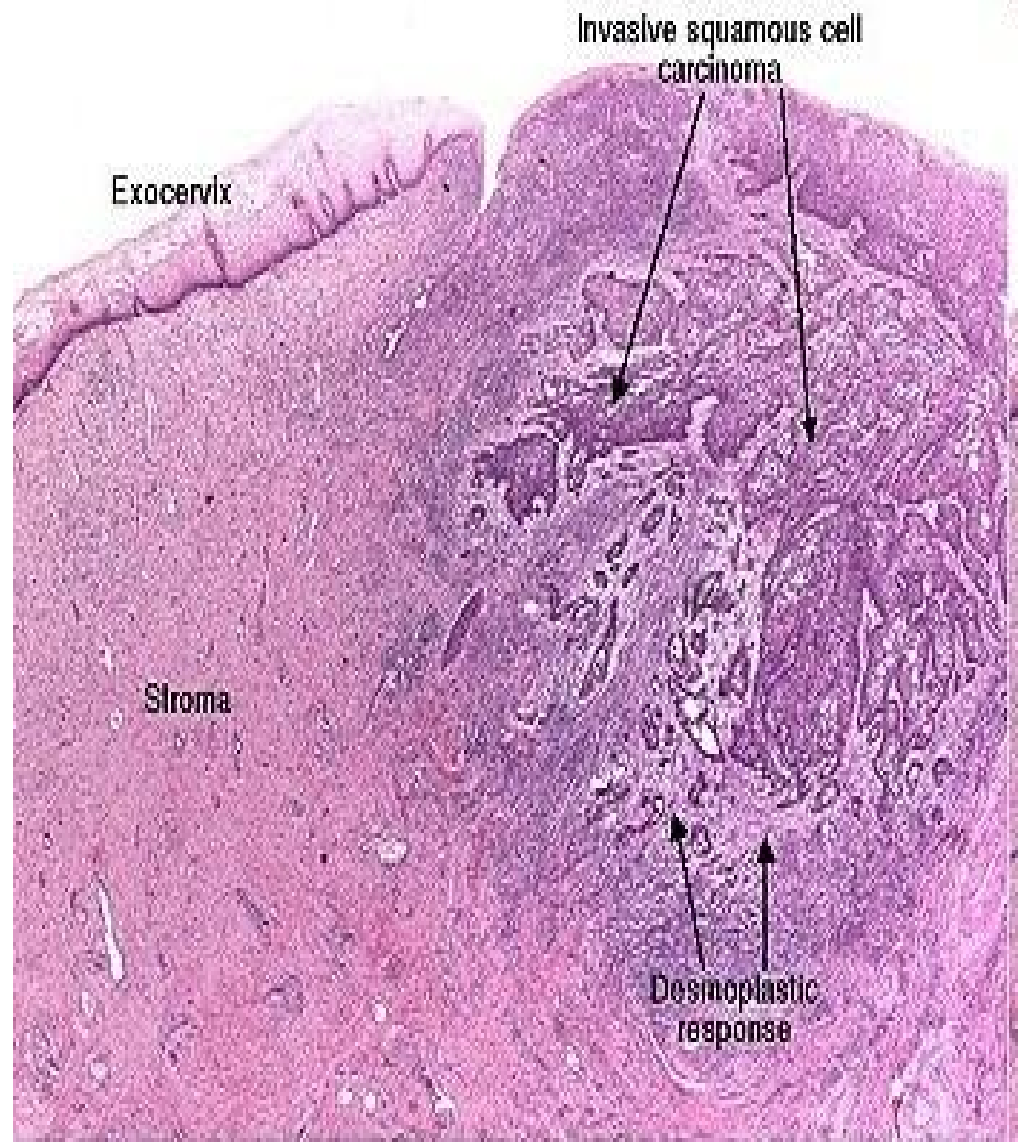
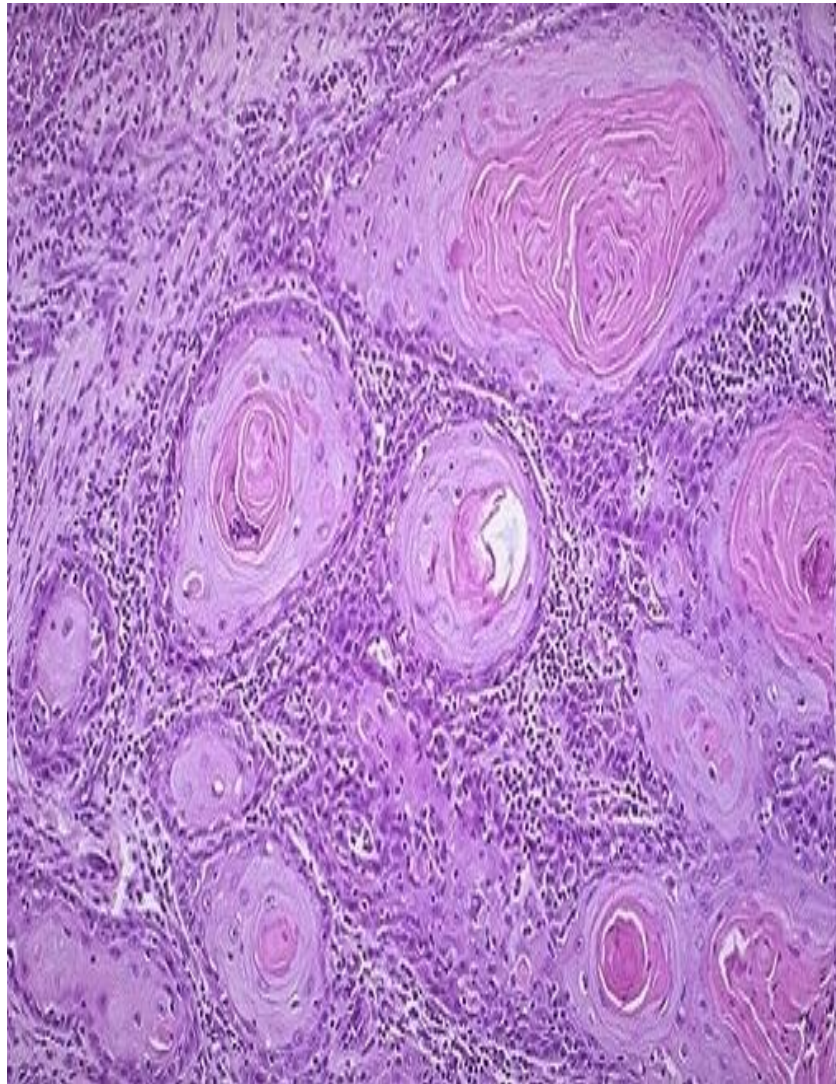
**ΑΝΑΣΟΪΣΤΟΧΗΜΙΚΗ ΕΚΦΡΑΣΗ D2-40 ΣΕ  
ΚΑΡΚΙΝΩΜΑ ΤΟΥ ΠΡΟΣΤΑΤΗ ΑΔΕΝΑ ΚΑΡΚΙΝΙΚΟ ΕΜΒΟΛΟ  
ΣΕ ΛΕΜΦΑΓΓΕΙΑ**











# ΚΑΡΚΙΝΩΜΑ ΤΡΑΧΗΛΟΥ ΜΗΤΡΑΣ

## A. ΕΚΦΡΑΣΗ VEGF-C    B. ΕΚΦΡΑΣΗ VEGFD

