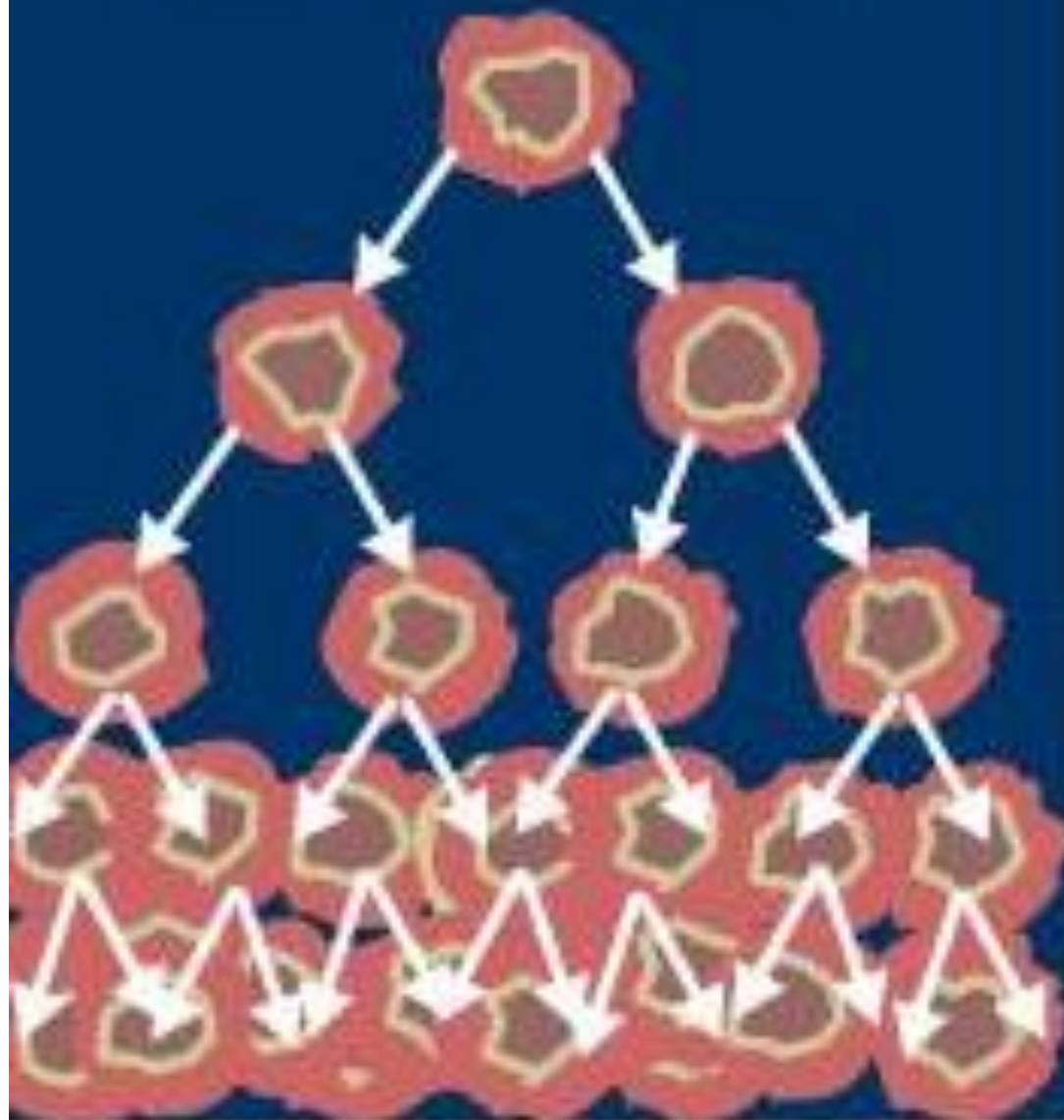


ΒΙΟΛΟΓΙΑ ΤΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ

ΚΑΡΚΙΝΟΣ

1. Ξεκινάει με την εξαλλαγή (μετατροπή σε καρκινικό) ενός κυττάρου και τη συνεπακόλουθη αρρύθμιστη κυτταρική διαίρεσή του, με αποτέλεσμα τη δημιουργία όγκου, τα κύτταρα του οποίου είναι όλα απόγονοι του ίδιου αρχικού (**κλωνικότητα**)
2. Κάποια από τα καρκινικά κύτταρα αποσπώνται από την αρχική εστία και μεταναστεύουν σε άλλα όργανα (**μετάσταση**)
3. Συστημική νόσος και καχεξία

Cancer Cell Division

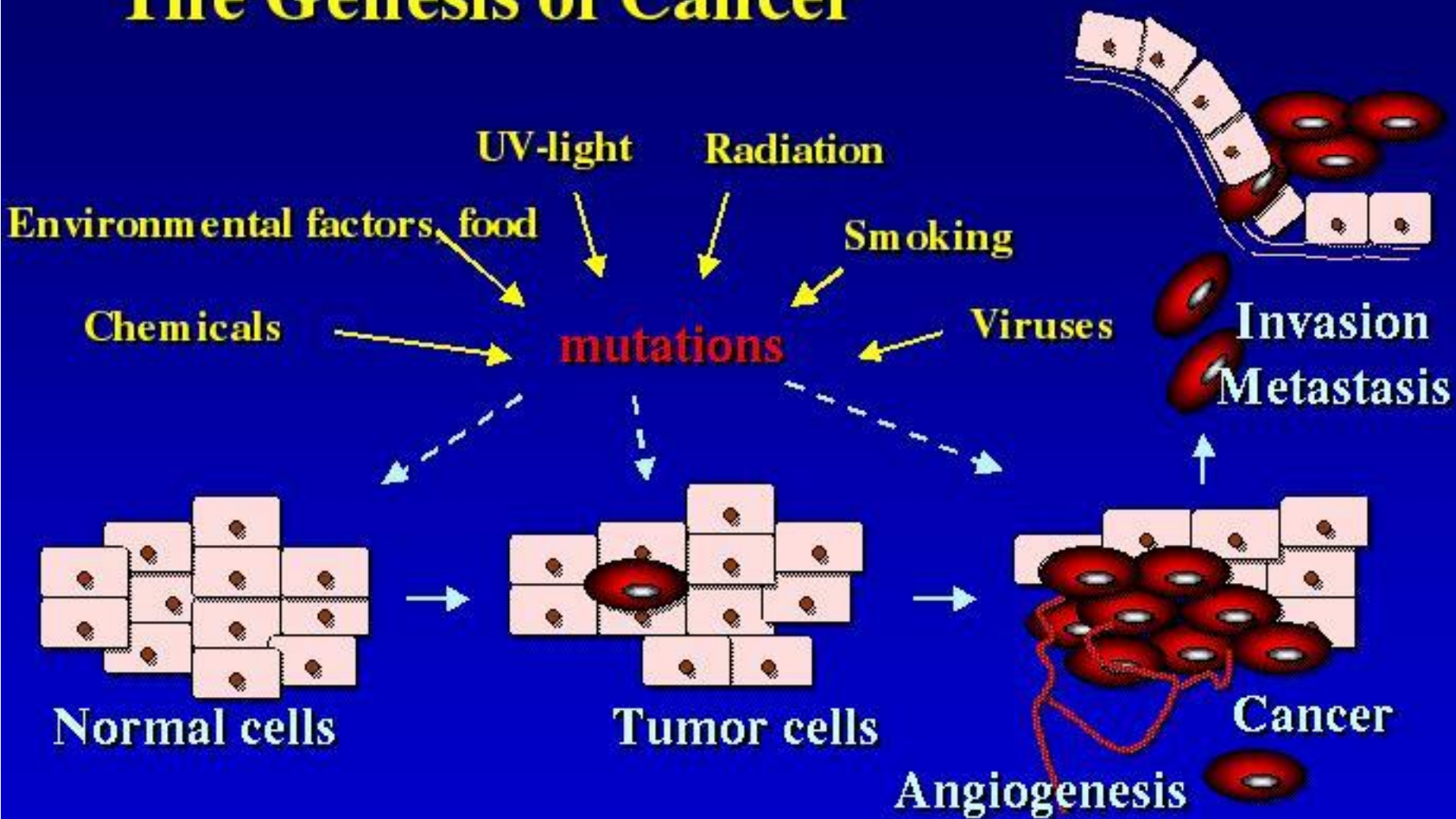


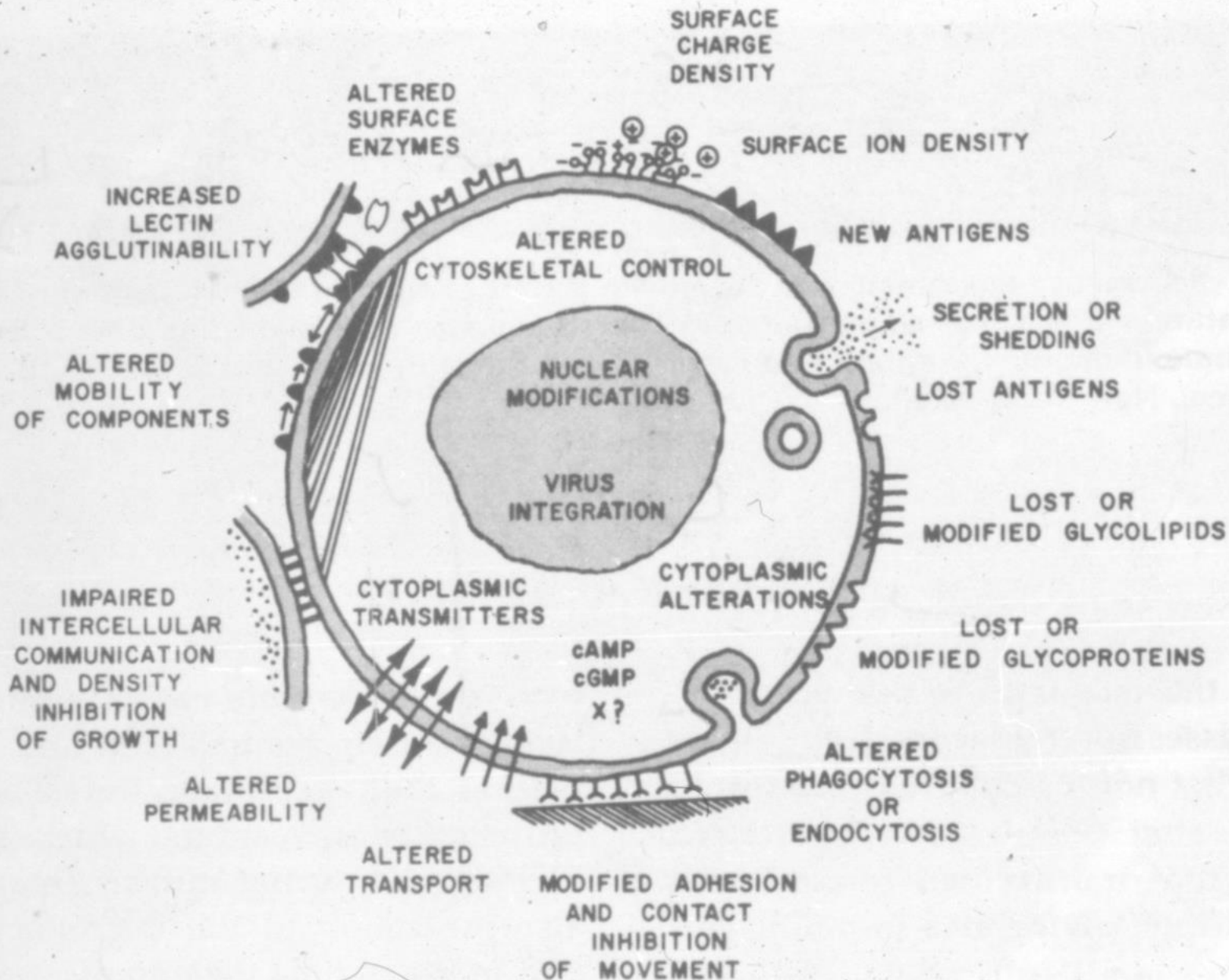
Lifetime risk

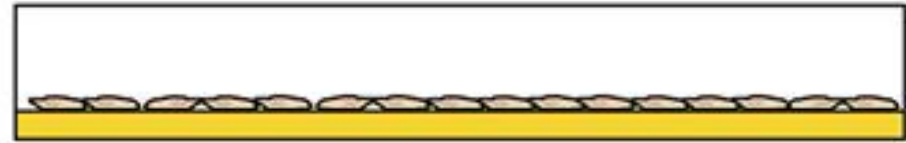
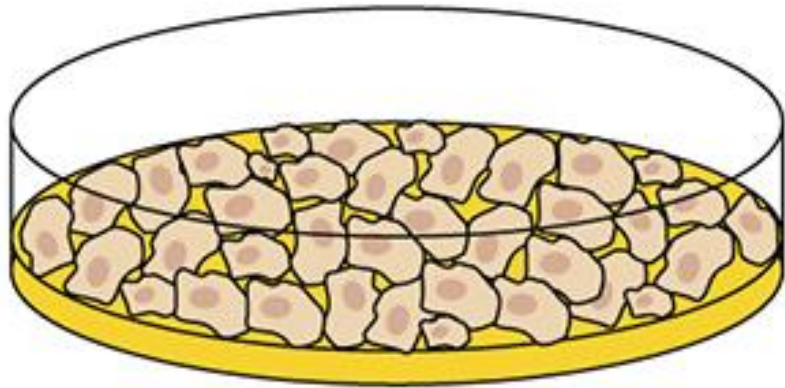
- **Chance of developing cancer sometime in your life:**
- **Men ~1 in 2 (~ 50%)**
- **Women ~ 1 in 3 (~ 33%)**

3/4 of all cancers are diagnosed at age 55 and older

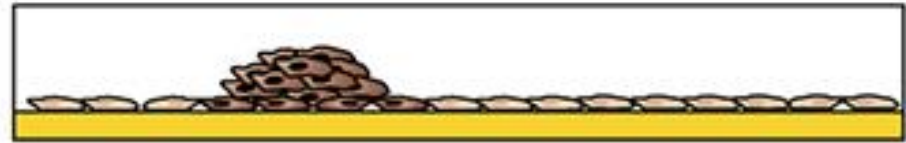
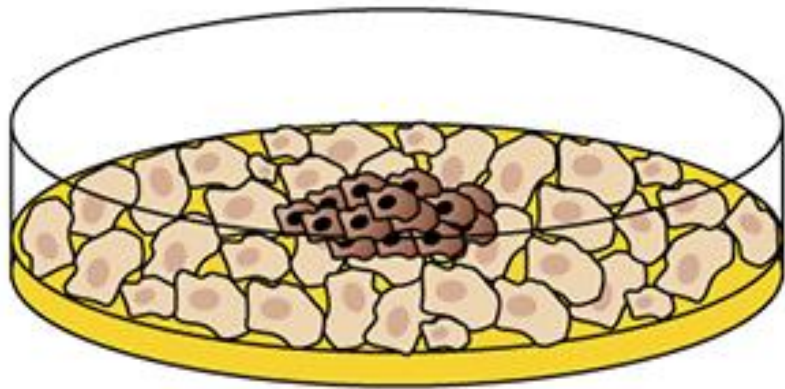
The Genesis of Cancer



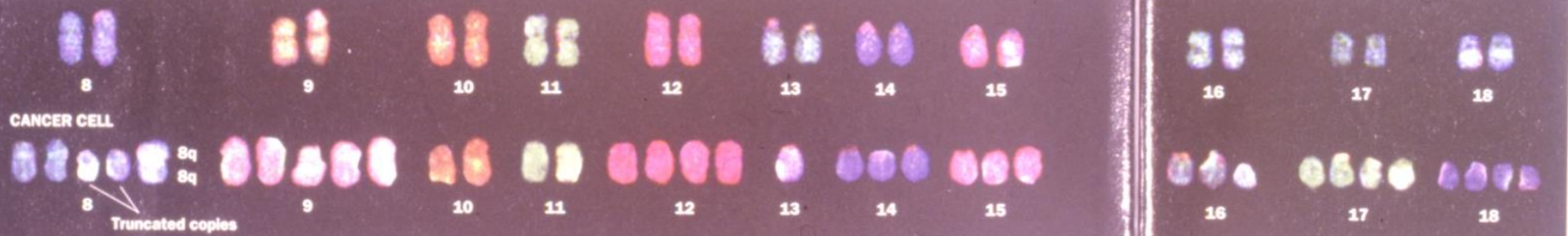




Φυσιολογικά κύτταρα που αυξάνουν σε μονόστιβα

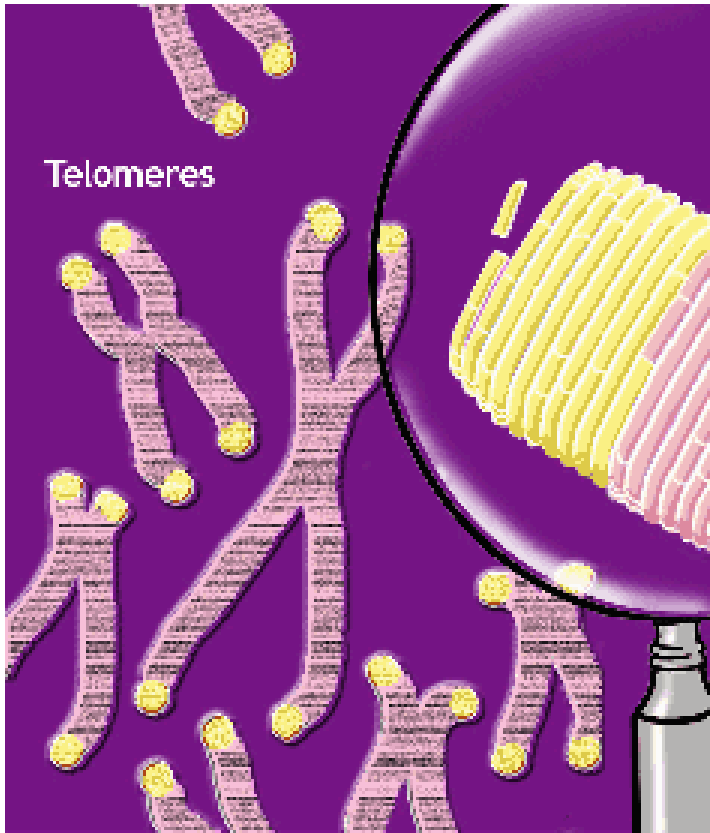


NORMAL CELL



CANCER CELL





STEPHEN ROUNTREE—LONELY

Helping cells live longer

Scientists have proved that bits of DNA called telomeres determine a cell's life span.

Each time a cell divides, its telomeres shorten. Eventually, the cell dies.

Nucleus

DNA

But an enzyme called telomerase lengthens telomeres, enabling cells to divide indefinitely.

Cell





Telomerase model

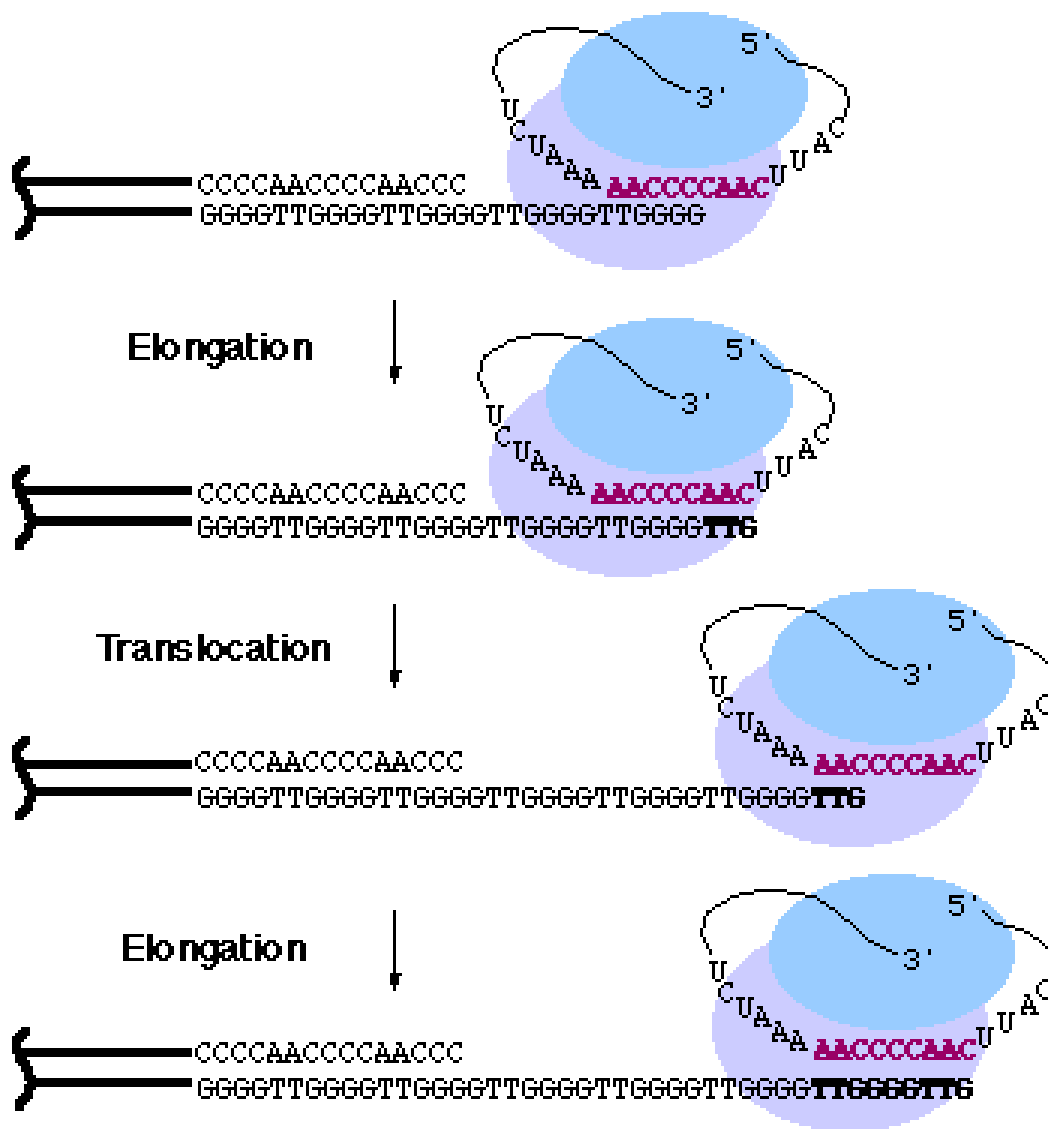


Figure modified & reproduced with permission from Carol Greider.

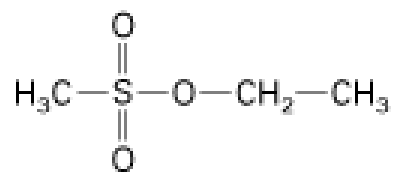
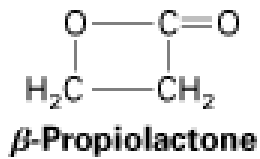
ΚΑΡΚΙΝΟΓΟΝΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ

1. Χημικά
2. Ακτινοβολία
3. Ιοί

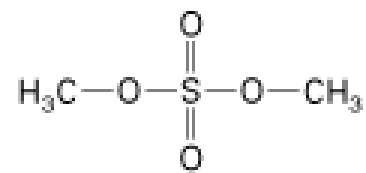
Occupational Carcinogens

- Asbestos (Αμίαντος)
 - higher when combined with cigarette smoking
 - 50 times greater risk than non-smokers, non-asbestos exposed men
- Chloromethyl methyl ether
- Ionizing radiation
- Nickel, arsenic (glass, paints, pesticides)
- Aromatic hydrocarbons (petroleum industry)

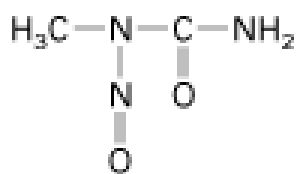
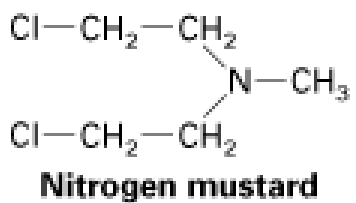
DIRECT-ACTING CARCINOGENS



Ethylmethane sulfonate (EMS)

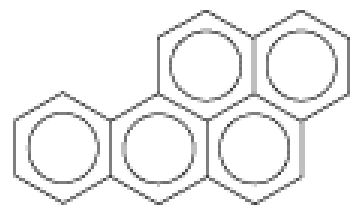


Dimethyl sulfate (DMS)

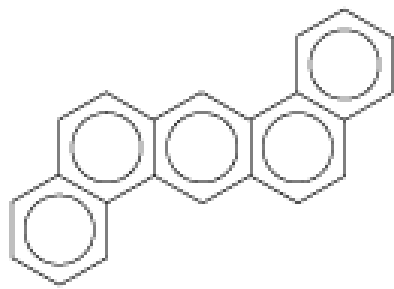


Methyl nitrosourea (MNU)

INDIRECT-ACTING CARCINOGENS



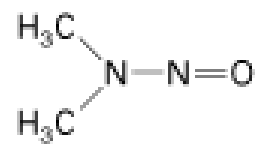
Benzo(a)pyrene (3,4-benzopyrene)



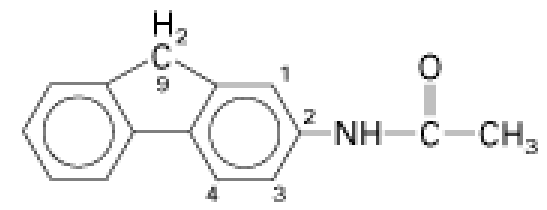
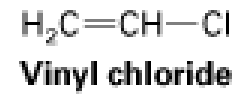
Dibenz(a,h)anthracene



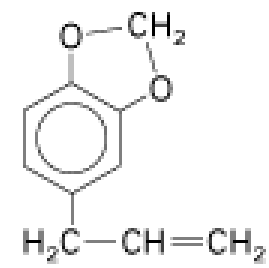
2-Naphthylamine



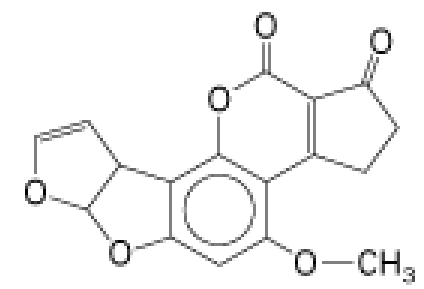
Dimethylnitrosamine



2-Acetylaminofluorene

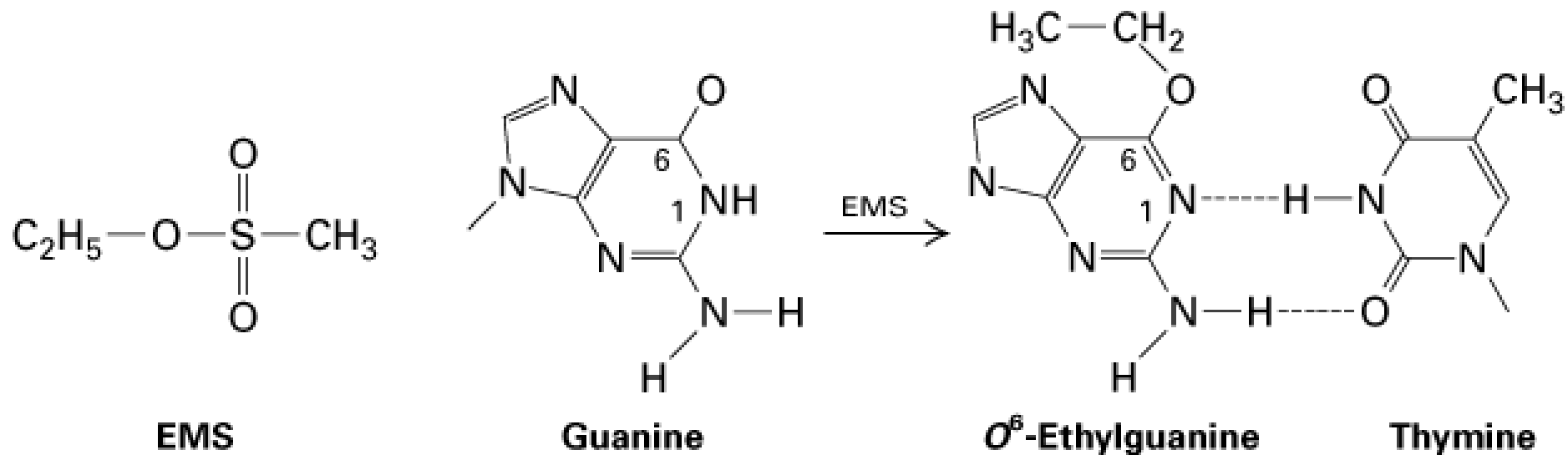


Safrole (sassafras)

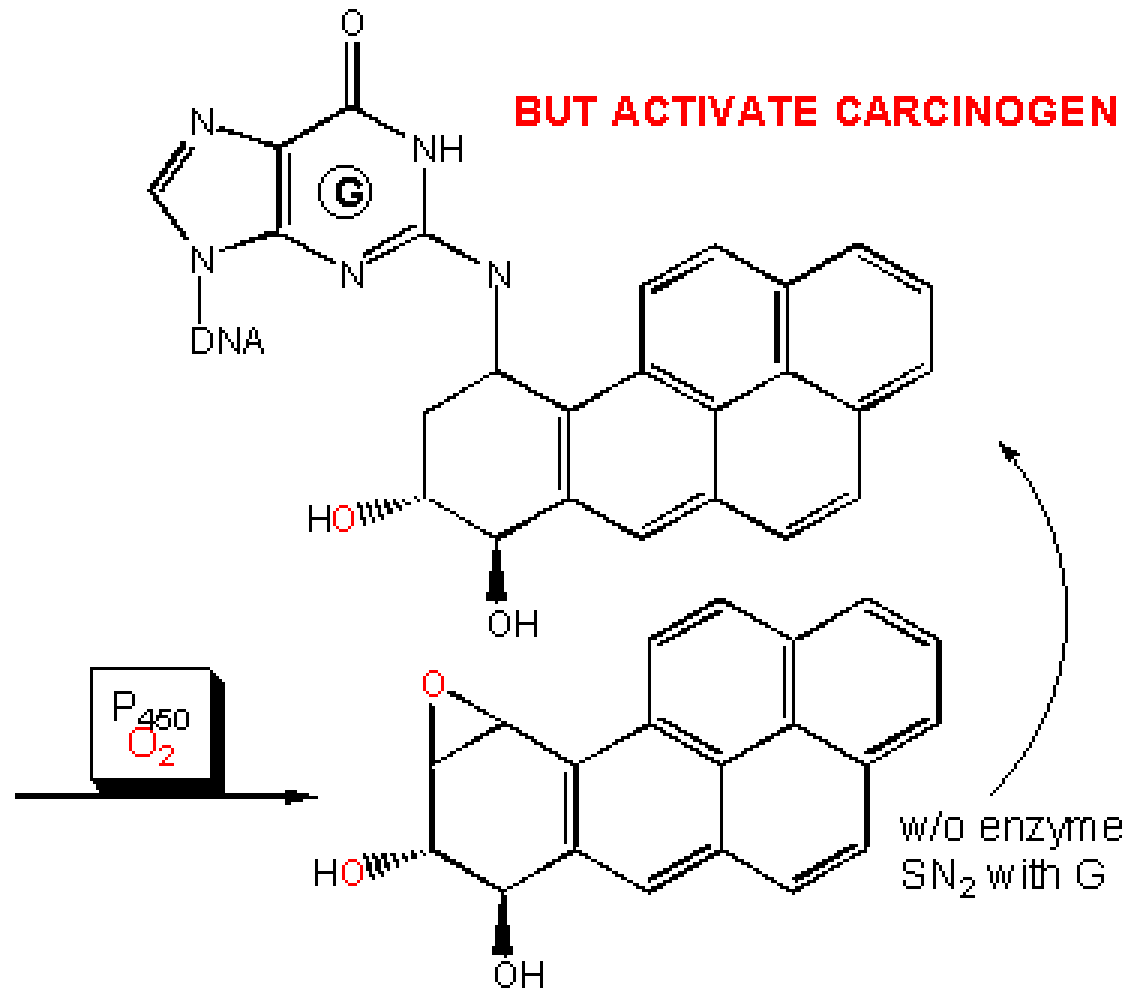
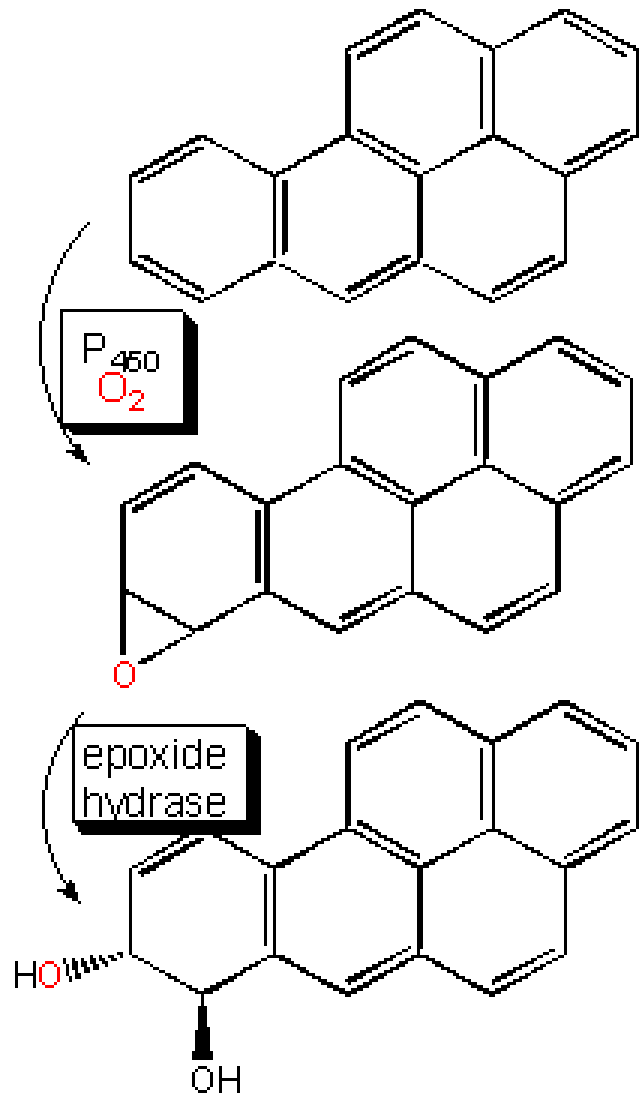


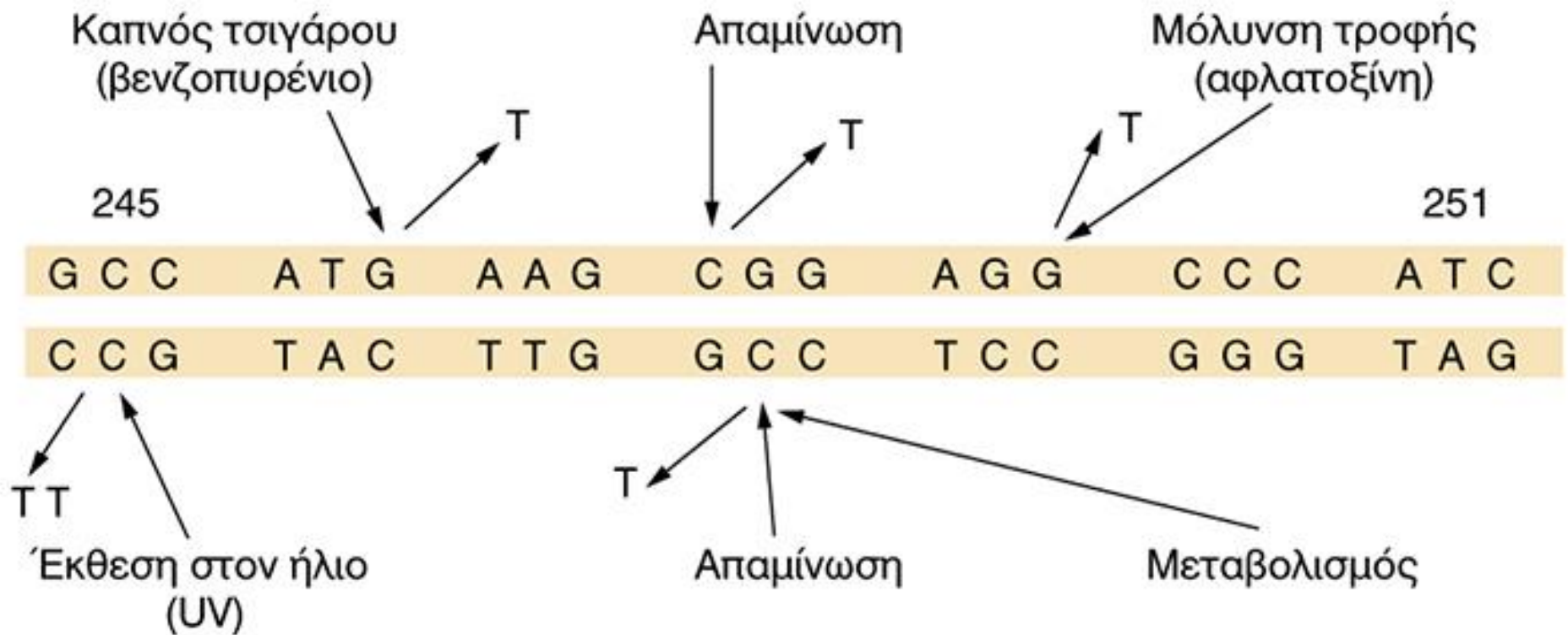
Aflatoxin B₁ (Aspergillus flavus)

ΑΜΕΣΗ ΜΕΤΑΒΟΛΗ ΧΗΜΙΚΗΣ ΔΟΜΗΣ ΒΑΣΕΩΝ DNA

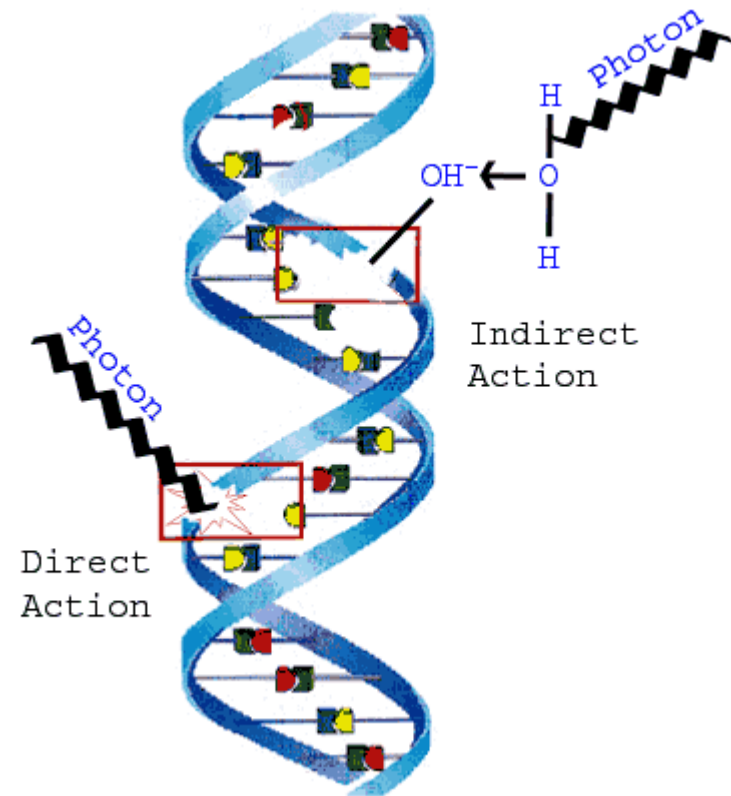
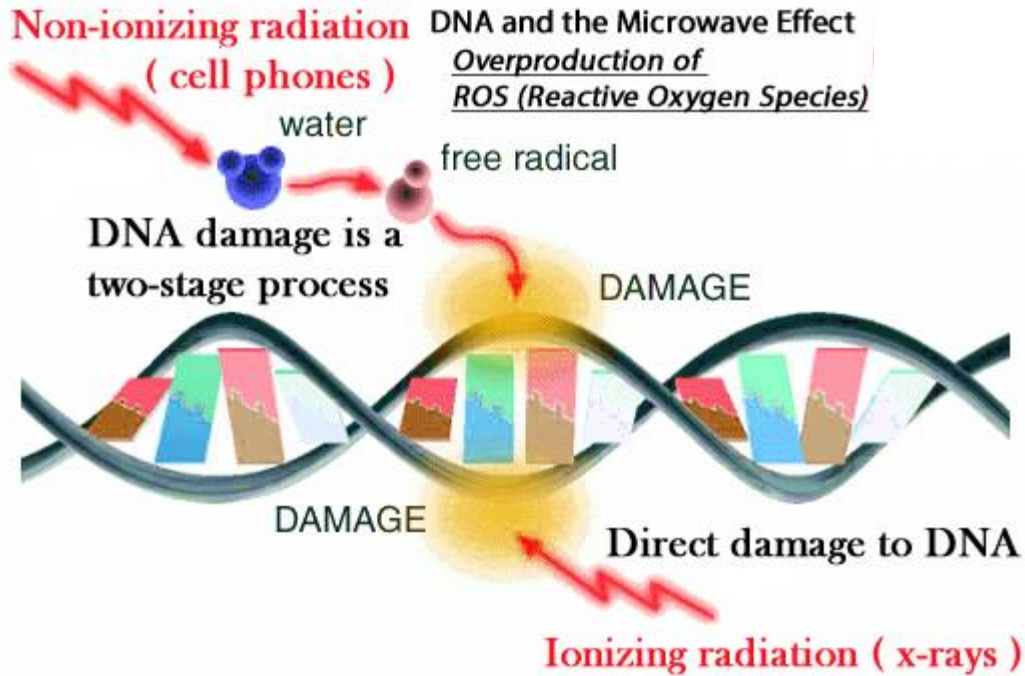


ΛΑΝΘΑΣΜΕΝΟ ΖΕΥΓΑΡΩΜΑ ΒΑΣΕΩΝ

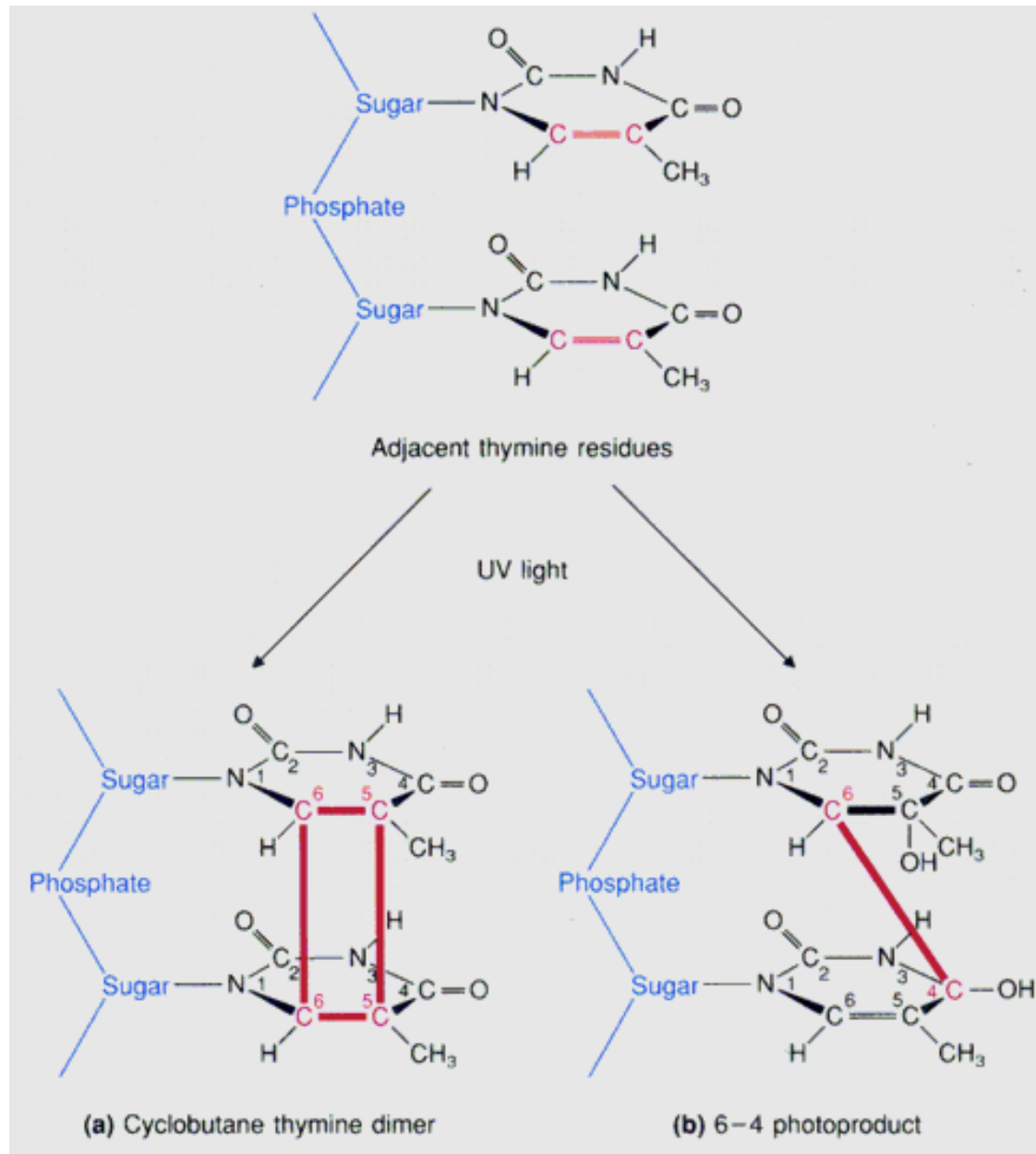




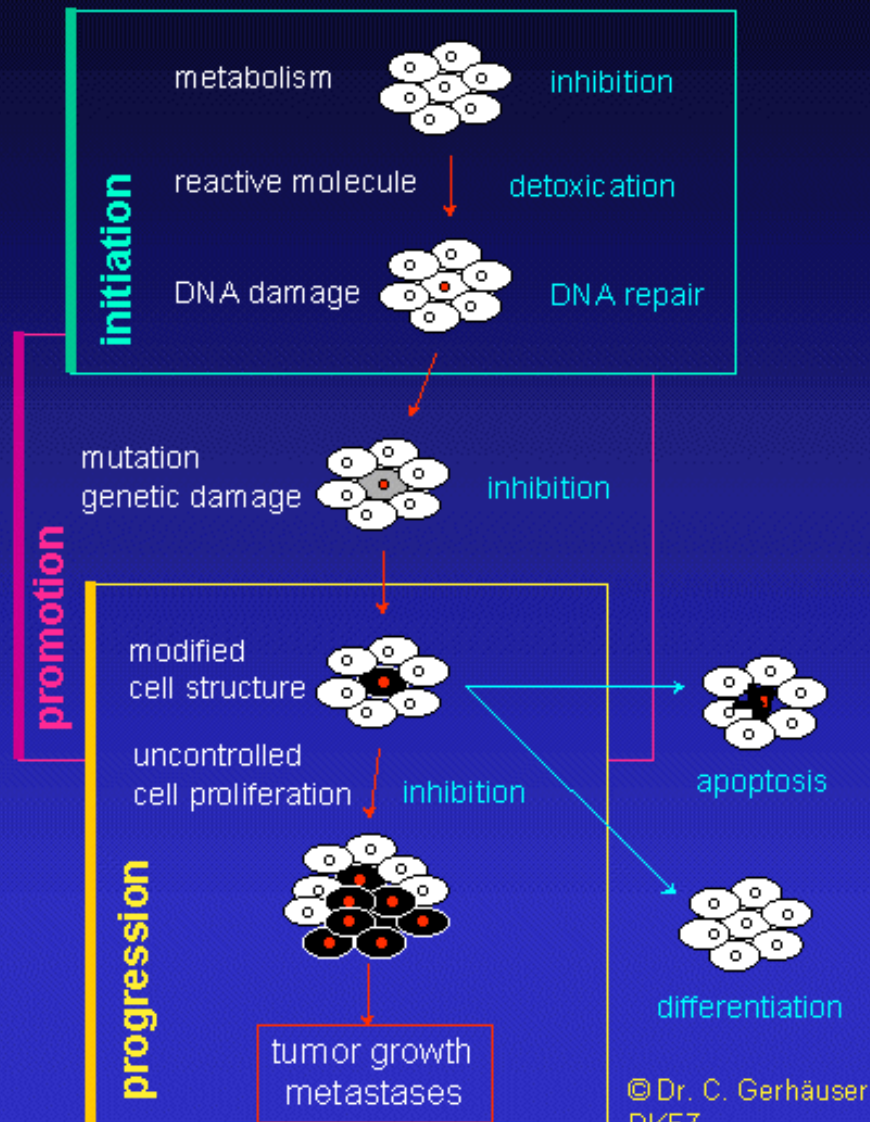
ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΙΟΝΙΖΟΥΣΑΣ ΚΑΙ ΜΗ ΙΟΝΙΖΟΥΣΑΣ ΑΚΤΙΝΟΒΟΛΙΑΣ



ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΥΠΕΡΙΩΔΟΥΣ ΑΚΤΙΝΟΒΟΛΙΑΣ



Cellular Carcinogenesis



Ογκογόνοι Ιοί

I. Ιοί με δίκλωνο DNA

- Ιός του Παπιλώματος (HPV-16, HPV-18)
- Ιός του Έρπητα
- Αδενοιοί
- Ιός του Epstein-Barr
- Ιός του πολυώματος
- SV40

II. Ιός της Ηπατίτιδας B

III. Ρετροιοί

Rous sarcoma virus
(a non-defective, transforming avian virus)



**Abelson murine
Leukemia virus**
(defective)



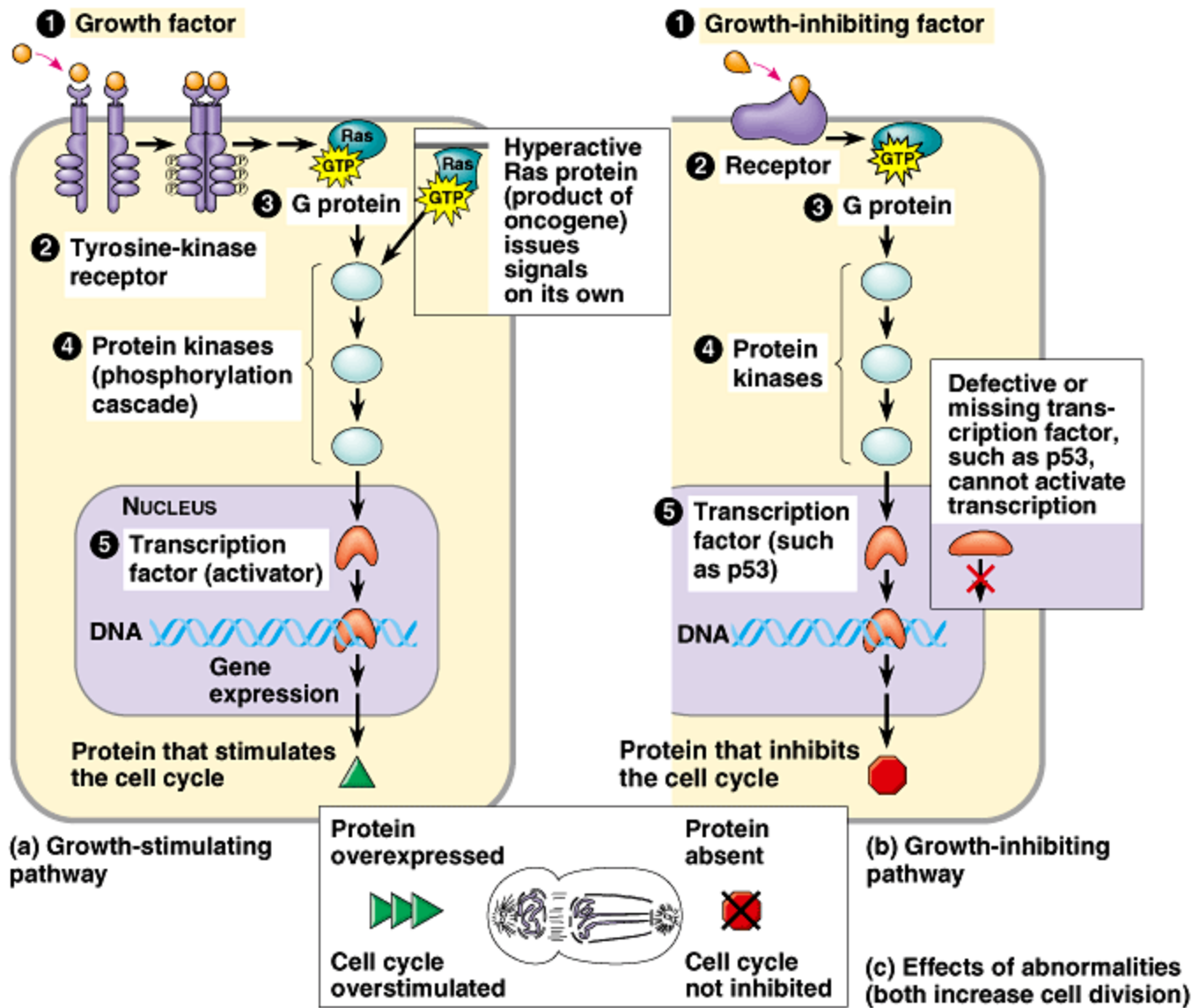
Harvey sarcoma virus
(a defective murine virus)



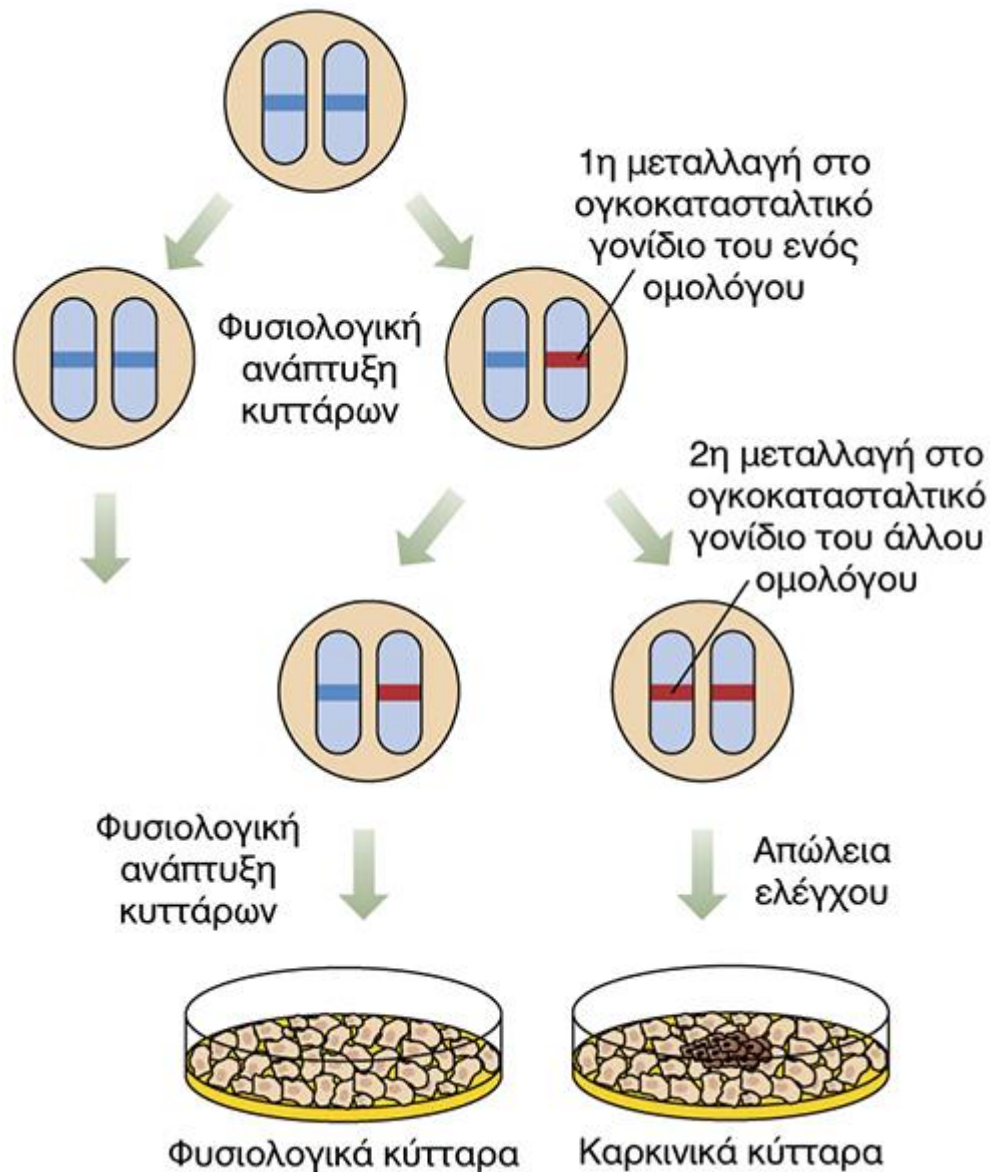
↑ ↑
sequences from a
rat retrovirus, VL30

src, *abl* and *ras* are v-onc sequences which were picked up (probably as processed transcripts) from c-onc sequences in the host.

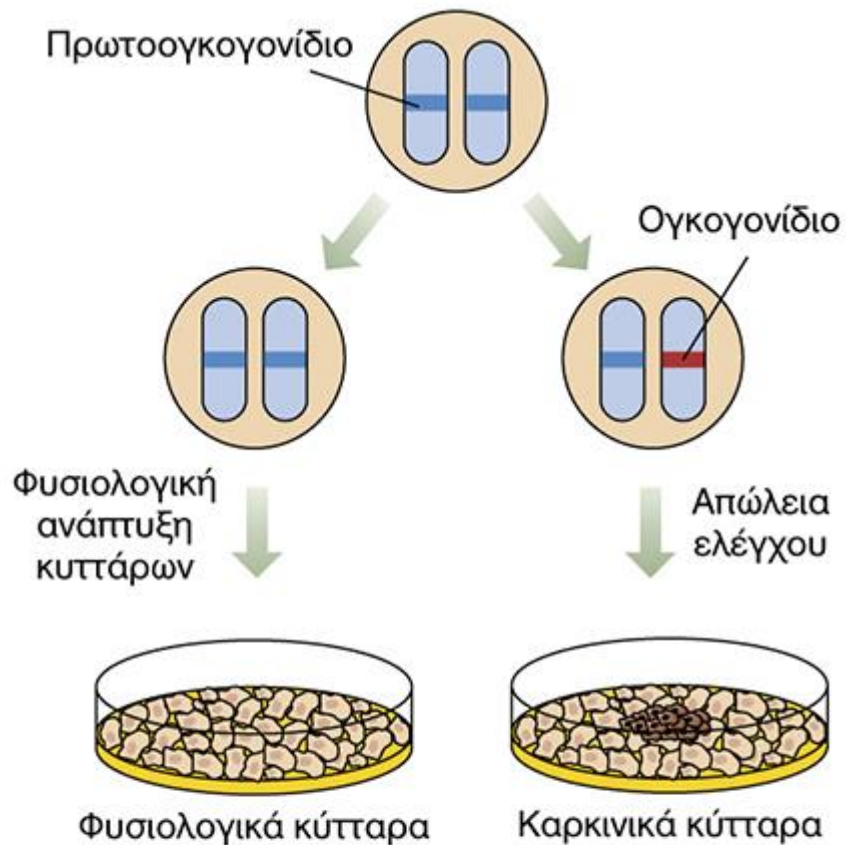
ΚΑΡΚΙΝΟΣ=ΝΟΣΟΣ ΓΟΝΙΔΙΩΝ

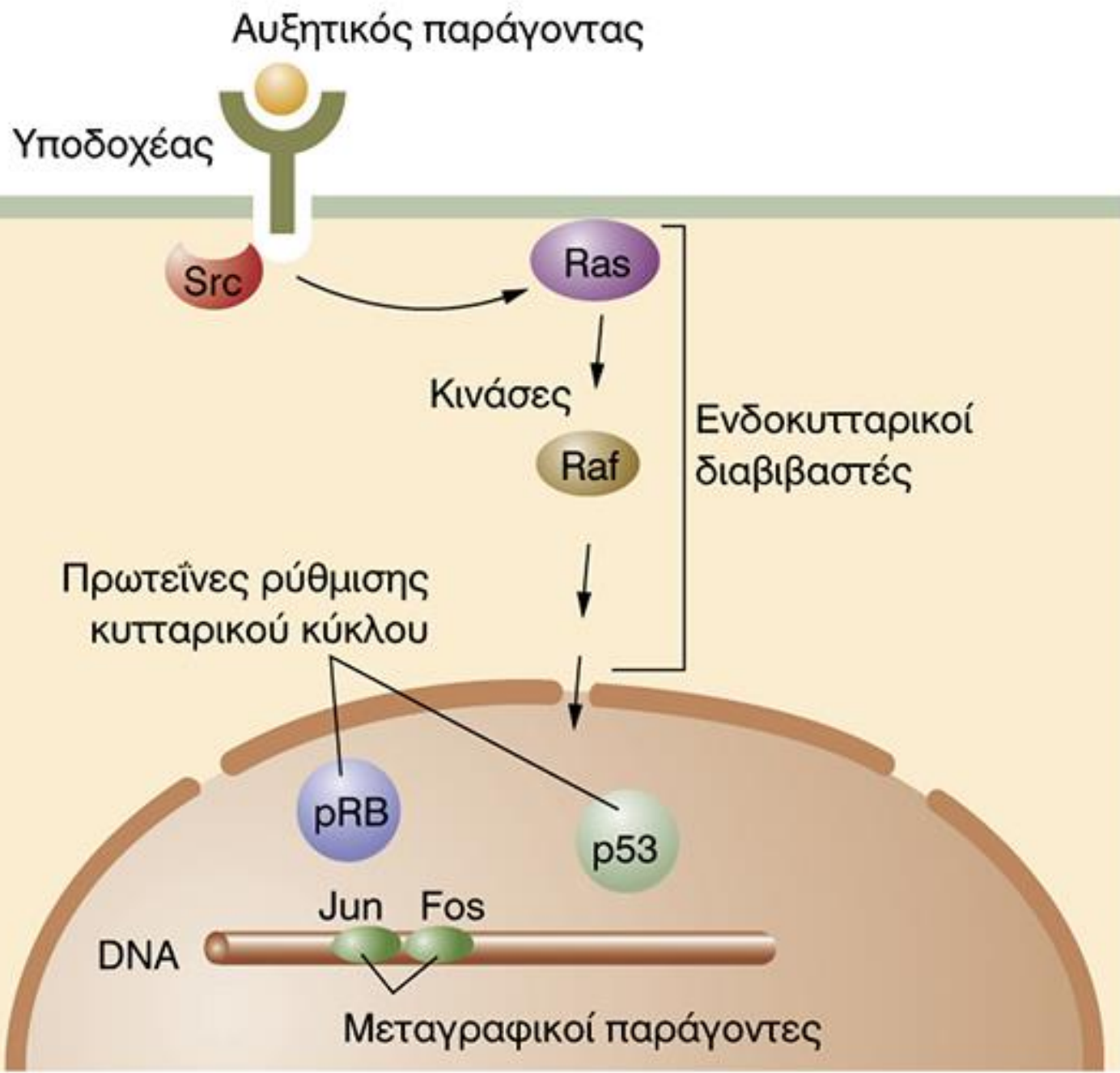


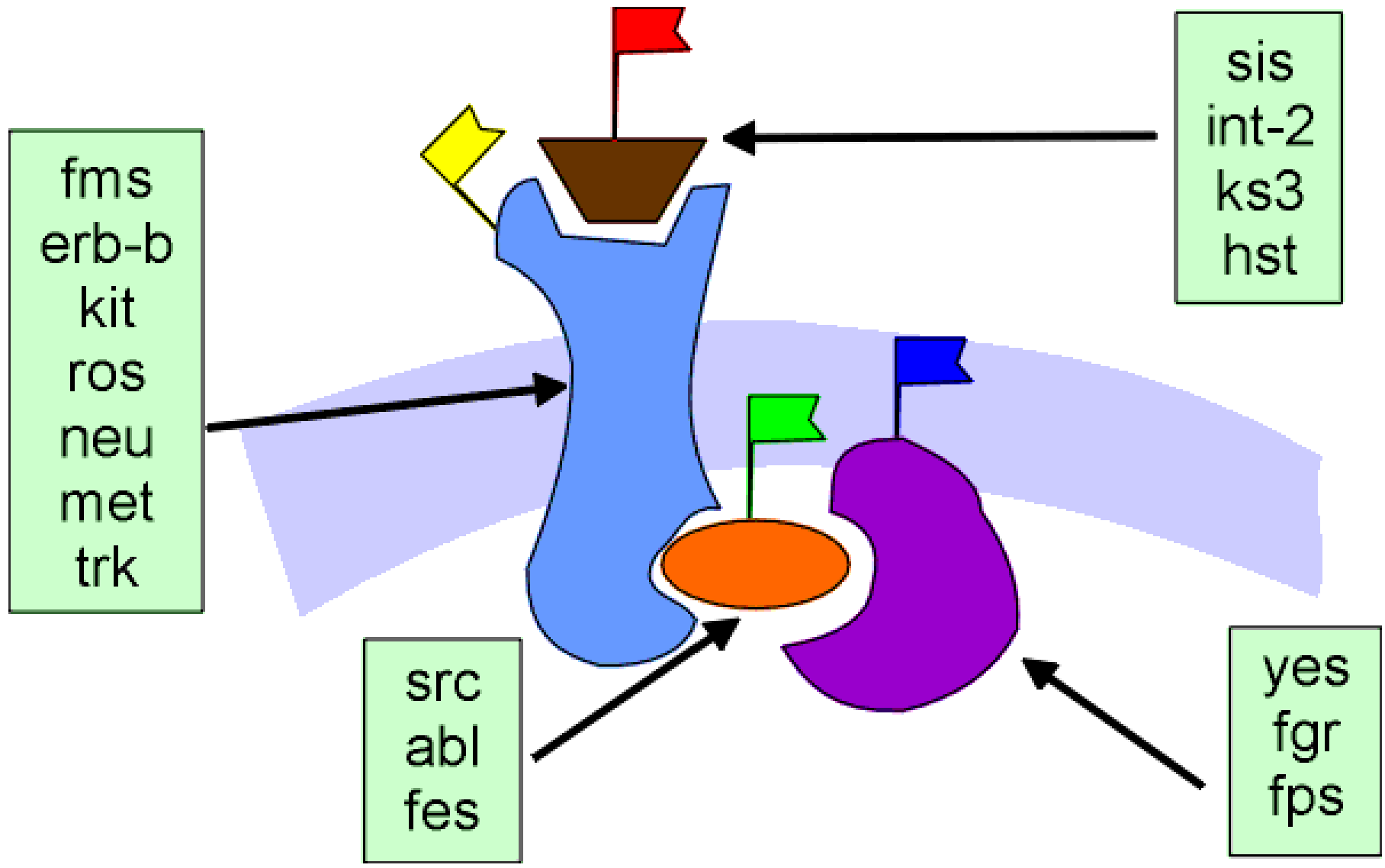
Ογκοκατασταλτικά γονίδια

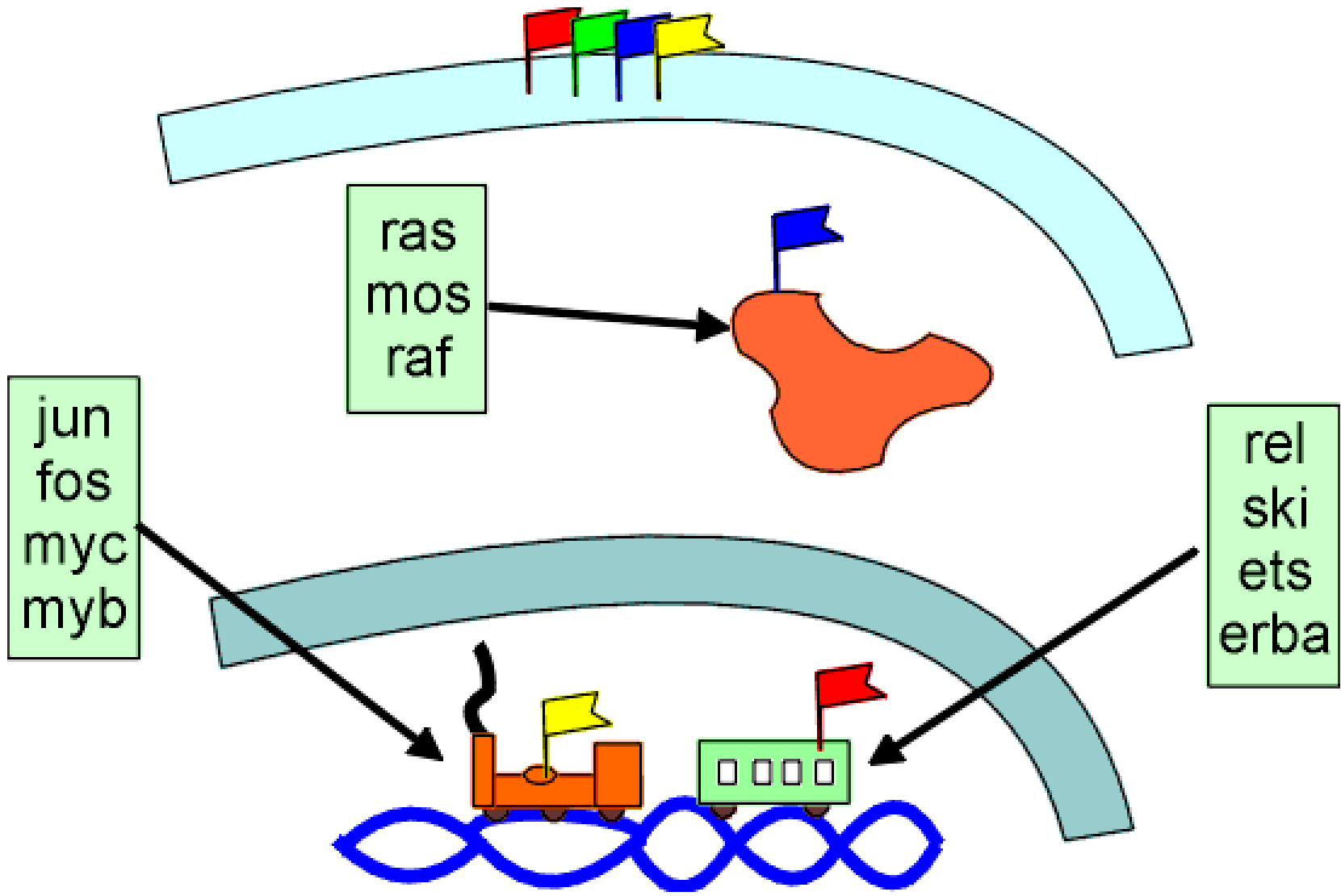


Ογκογονίδια



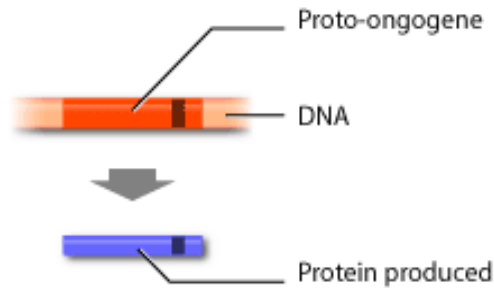






1. Deletion or Point Mutation in Coding Sequence:

constitutively active protein produced in normal amounts



2. Gene Amplification: normal protein produced in much higher amounts



3. Chromosome Rearrangement:

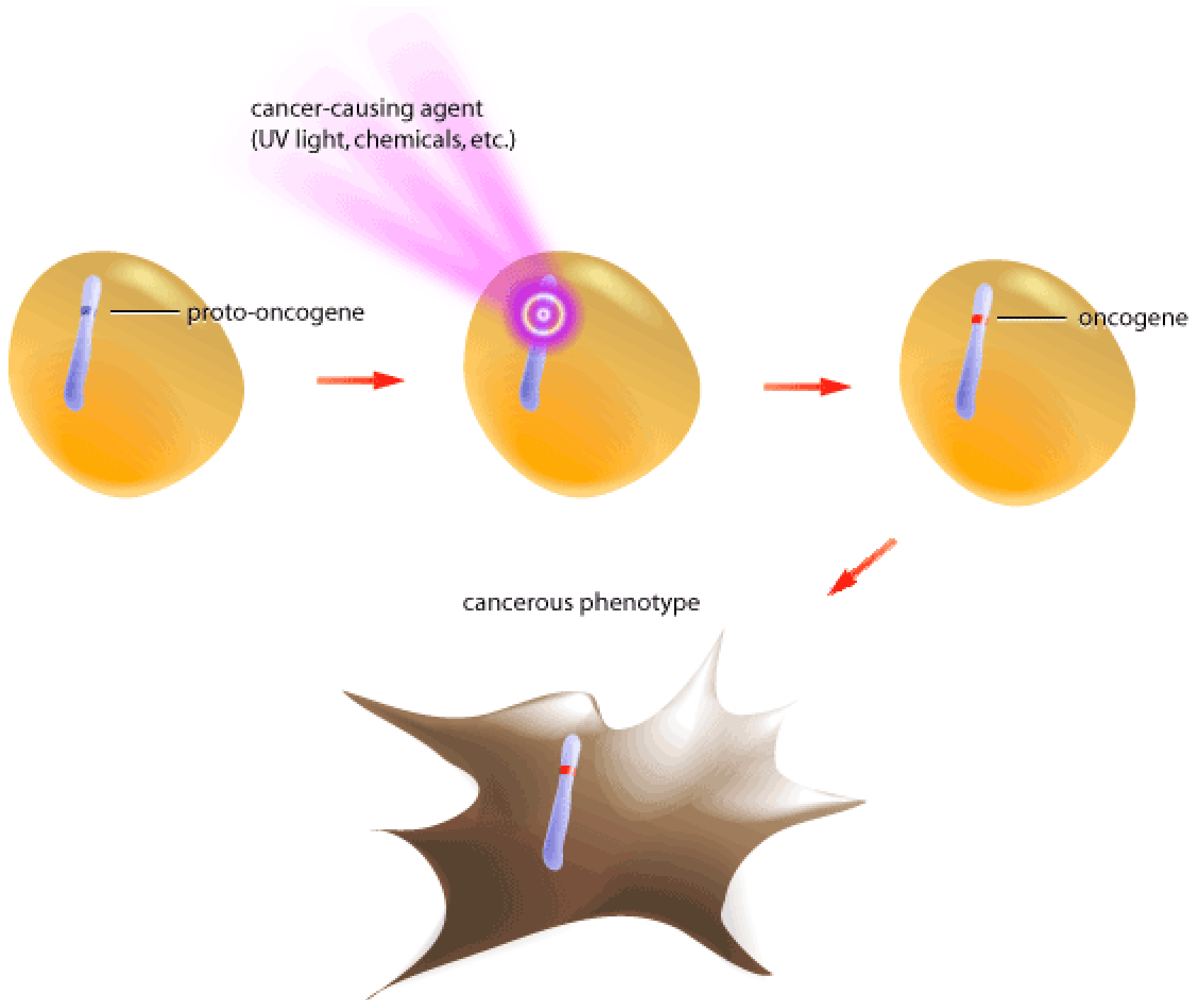
a) placement of strong enhancer nearby causes overproduction of normal protein



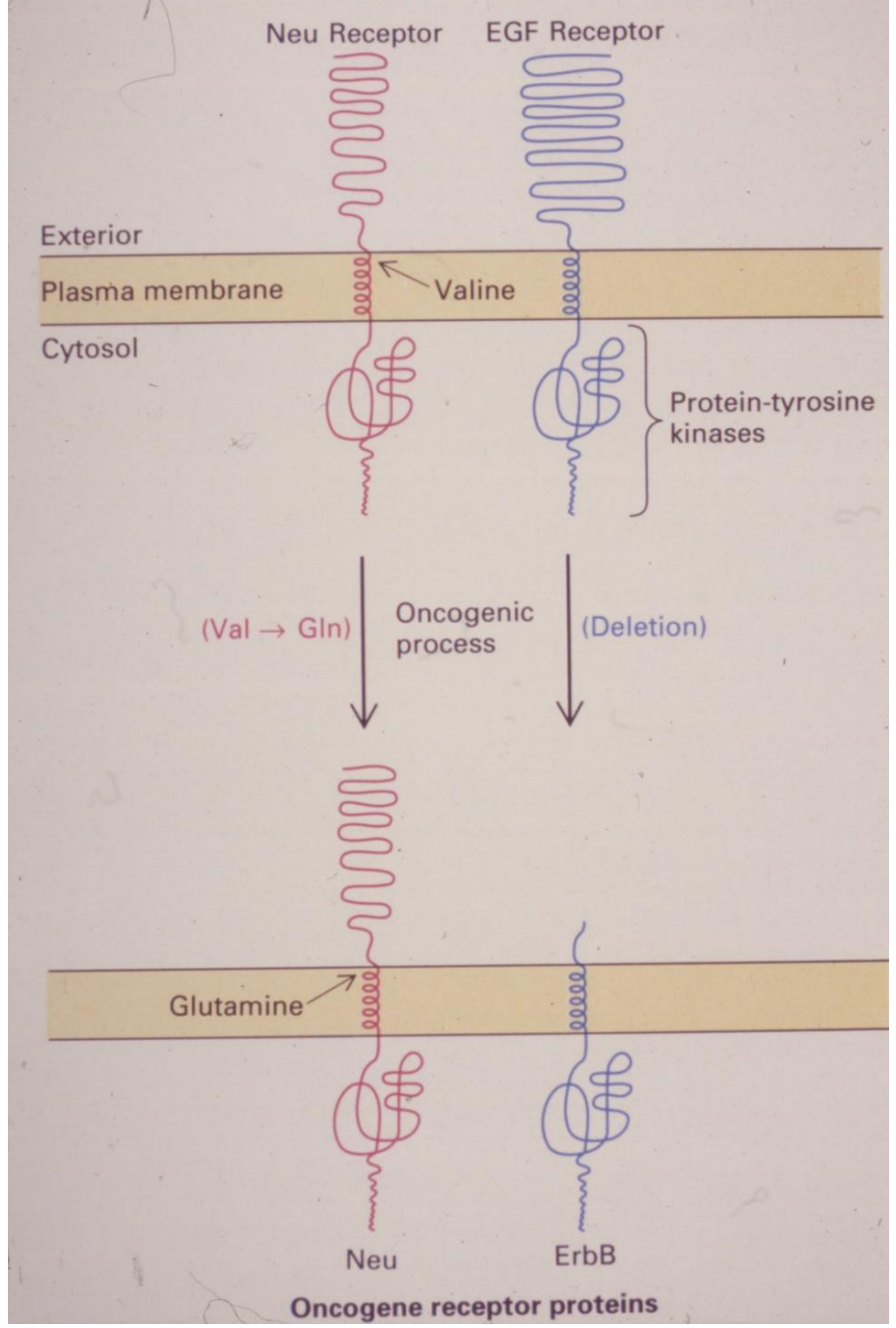
OR

b) fusion to another actively transcribed gene results in either increased levels of the fusion product (normal activity overproduced) or the fusion protein is hyperactive (increased activity in normal amounts)





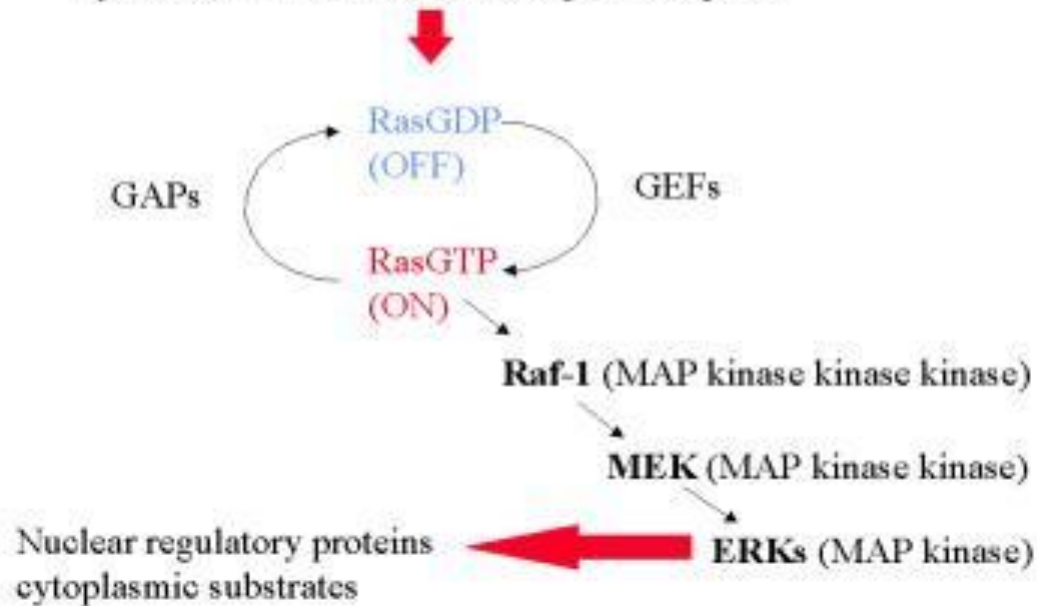
Proto-oncogene receptor proteins



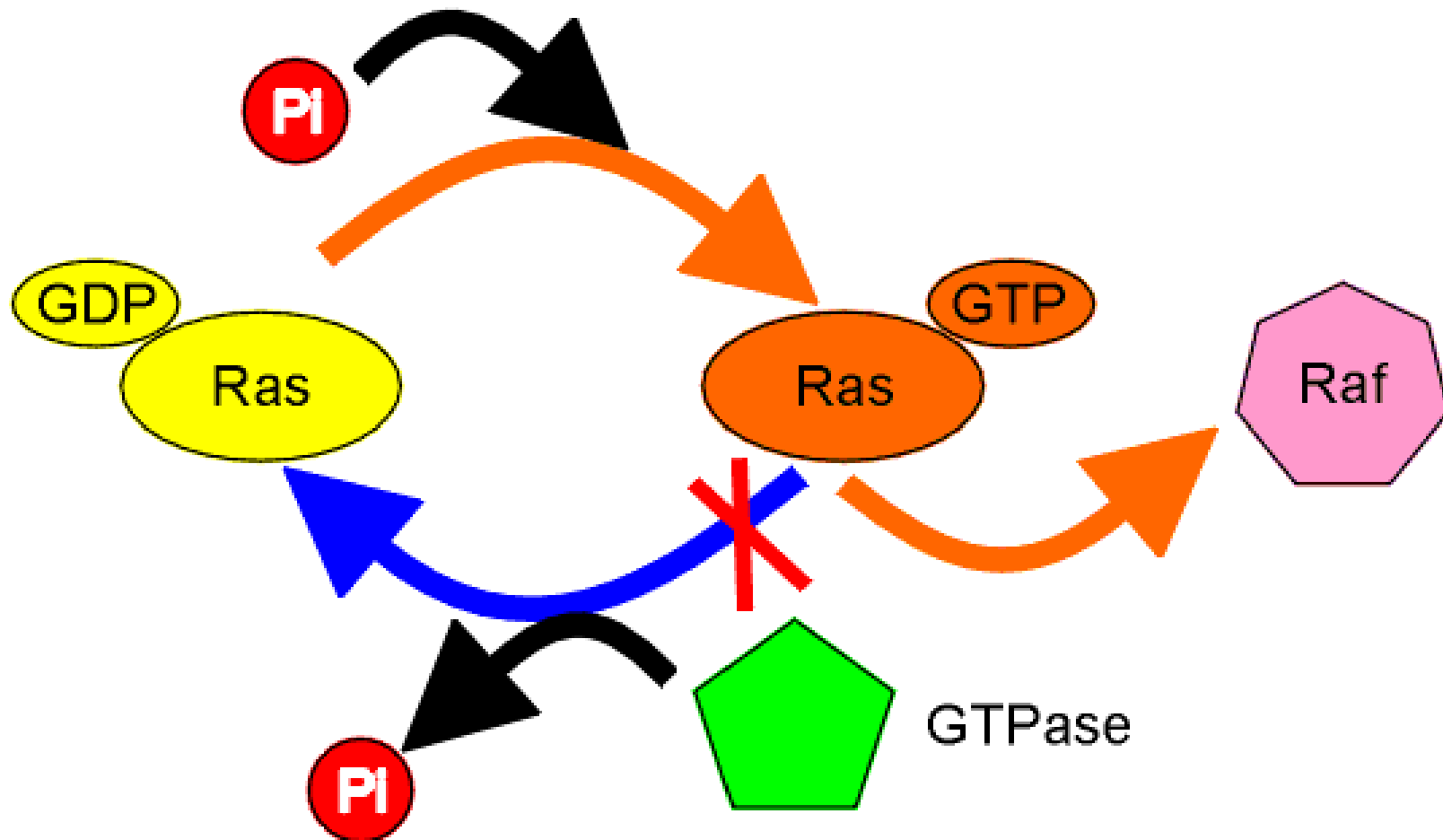
Oncogene receptor proteins

Ras Activation and the MAP Kinase Cascade

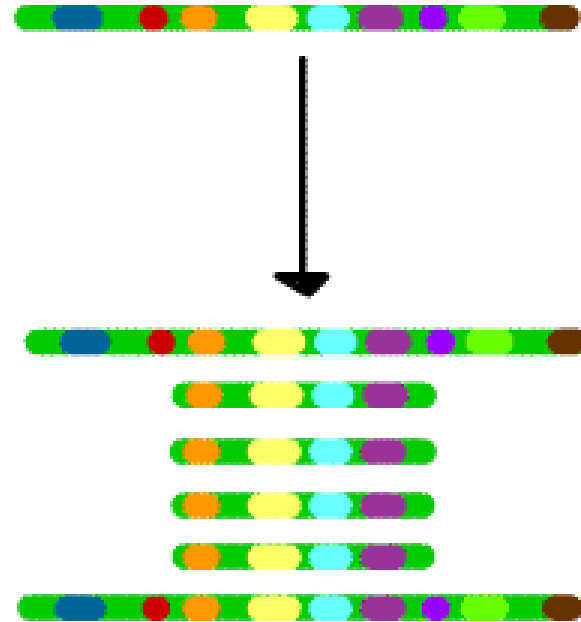
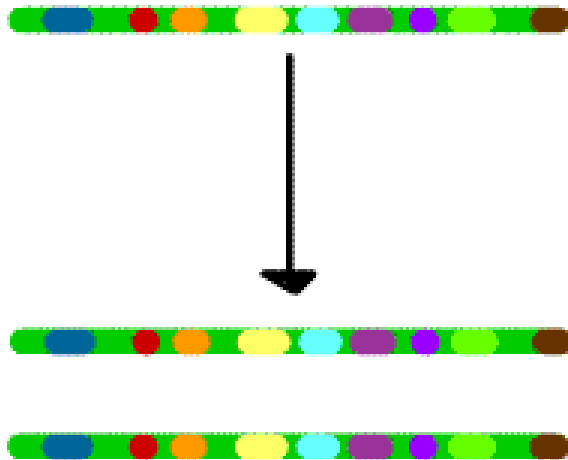
Tyrosine kinases, G-Protein coupled receptors



Ενεργοποίηση με μετάλλαξη :
Στο ras στα κωδικόνια 12, 13 και 61



Gene Amplification – Γονιδιακή Ενίσχυση

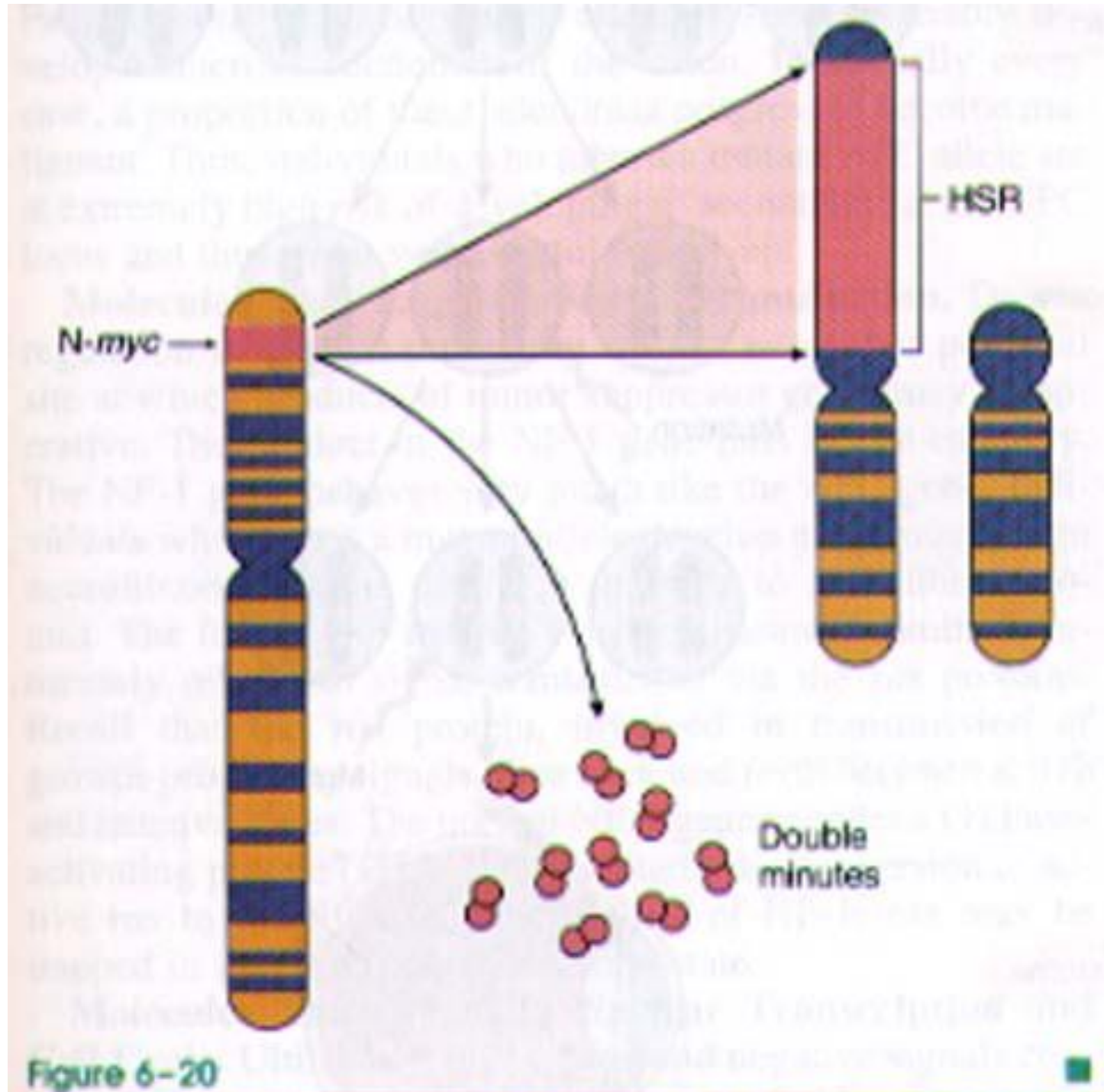


N-myc

HSR

Double
minutes

Figure 6-20



normal cell

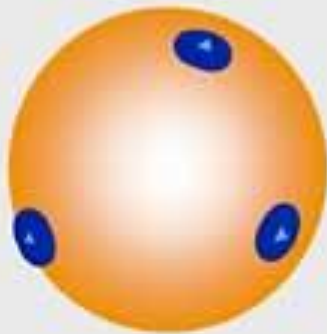


Nucleolus

HER2
HER2 gene



HER2 protein

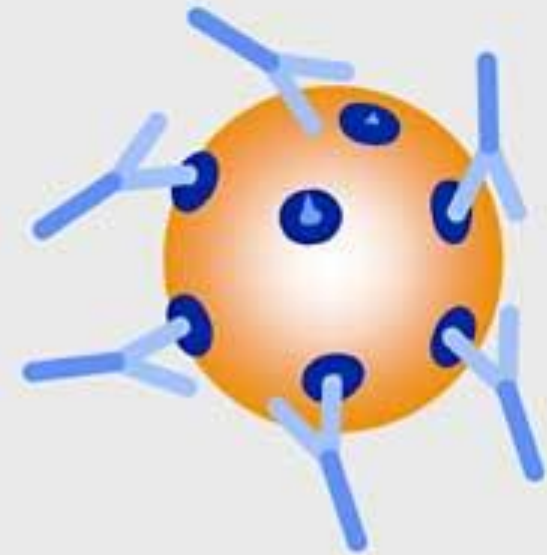
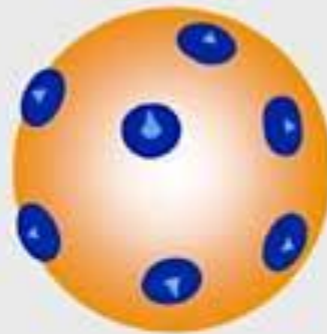


tumor cell



Gene amplification

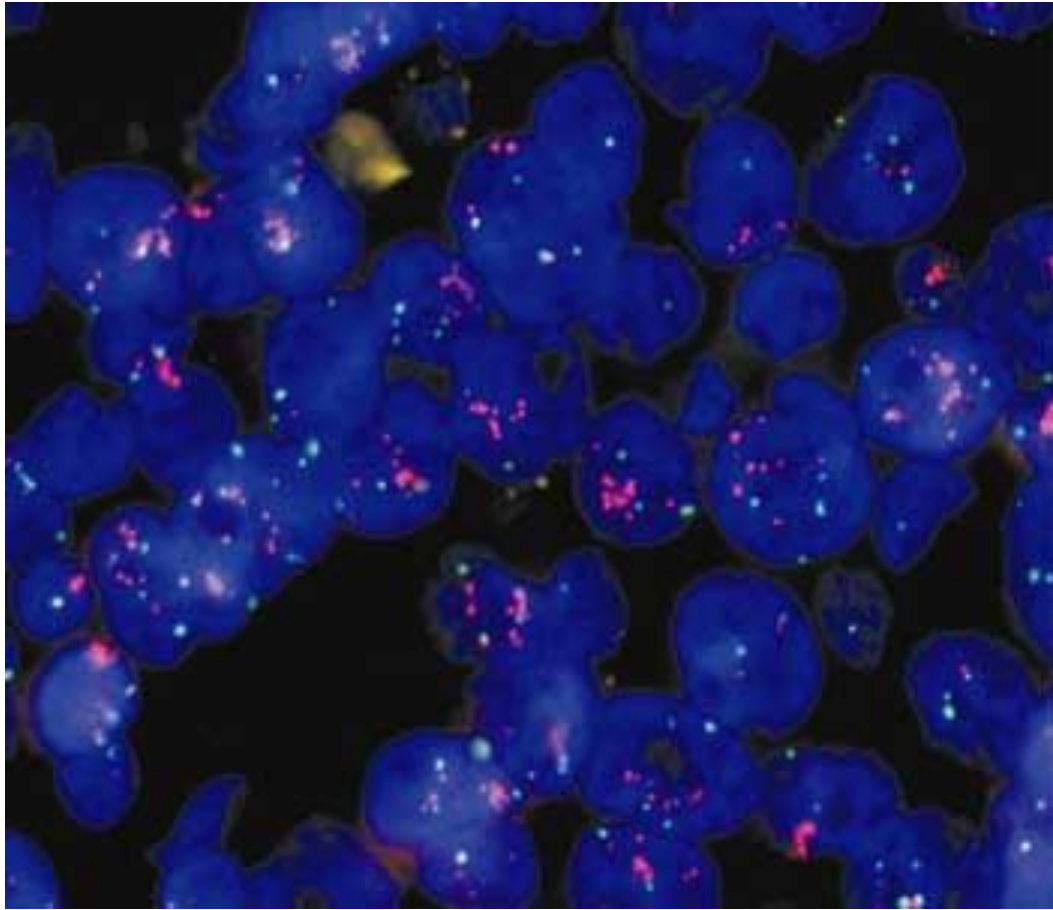
overexpression
of HER2 proteins
(10- to 100-fold)

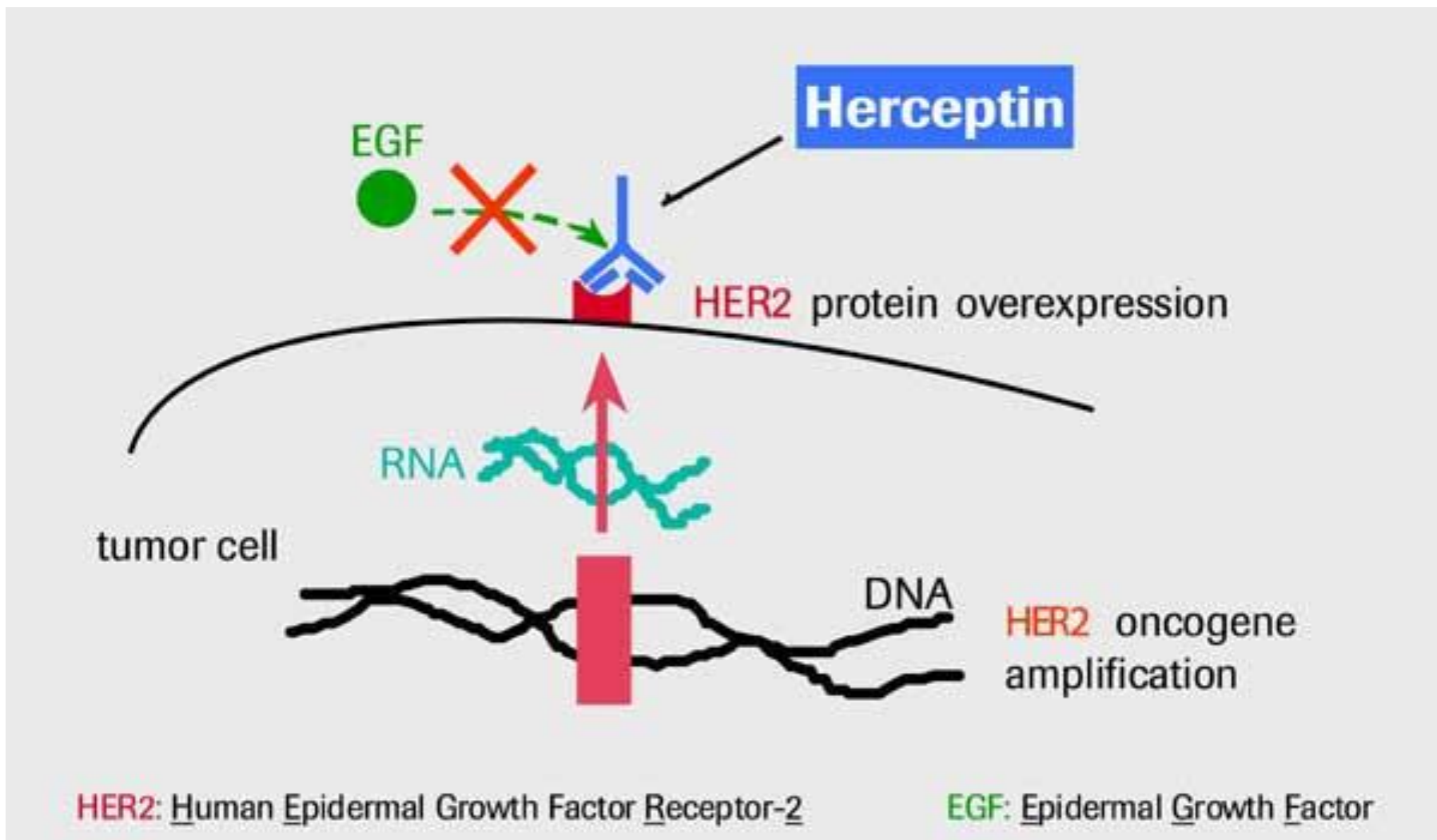


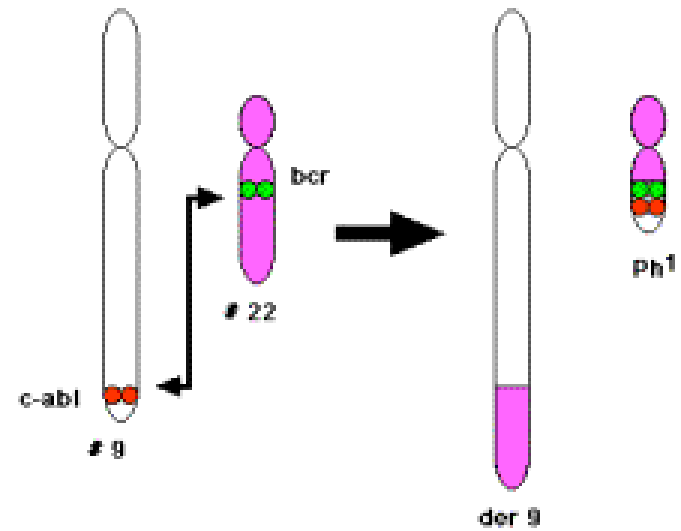
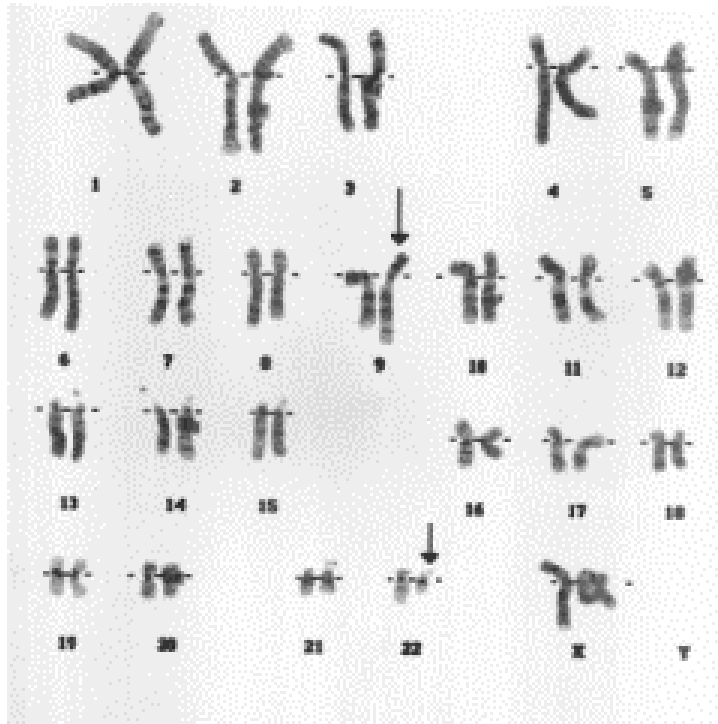
Herceptin

monoclonal antibody
selectively targets the
extracellular domain
of the HER2 protein

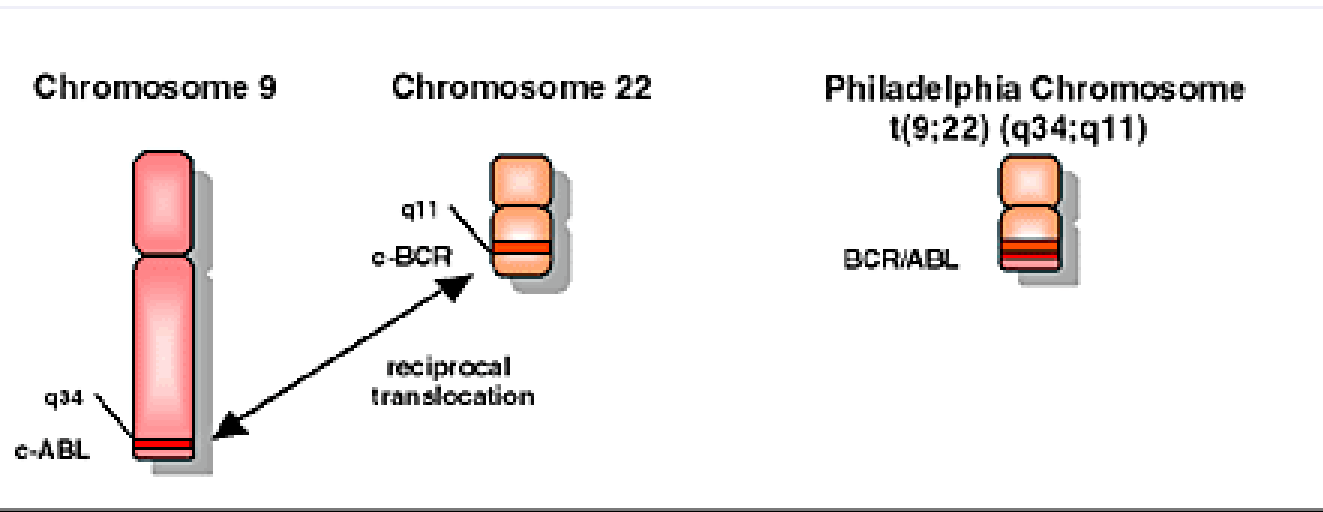
cell surface with extracellular domains of HER2 protein



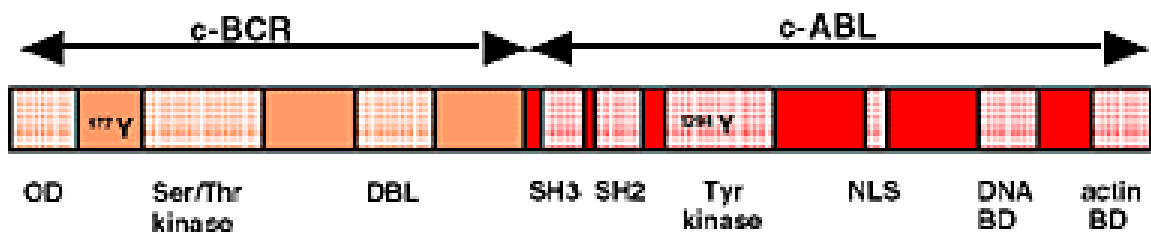




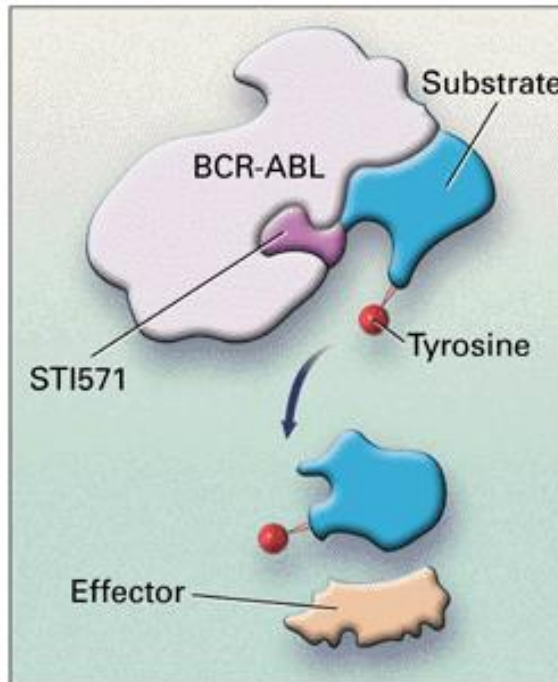
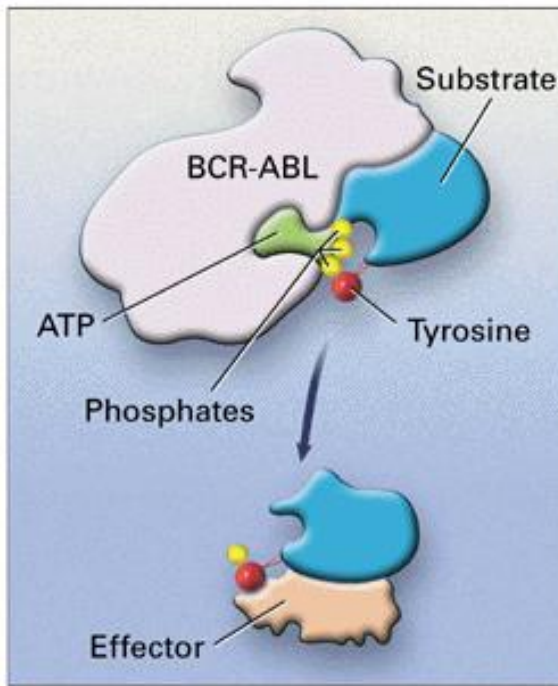
Reciprocal translocation between one # 9 and one #22 chromosome forms an extra-long chromosome 9 ("der 9") and the Philadelphia chromosome (Ph¹) containing the fused *abl-bcr* gene. This is a schematic view representing metaphase chromosomes.

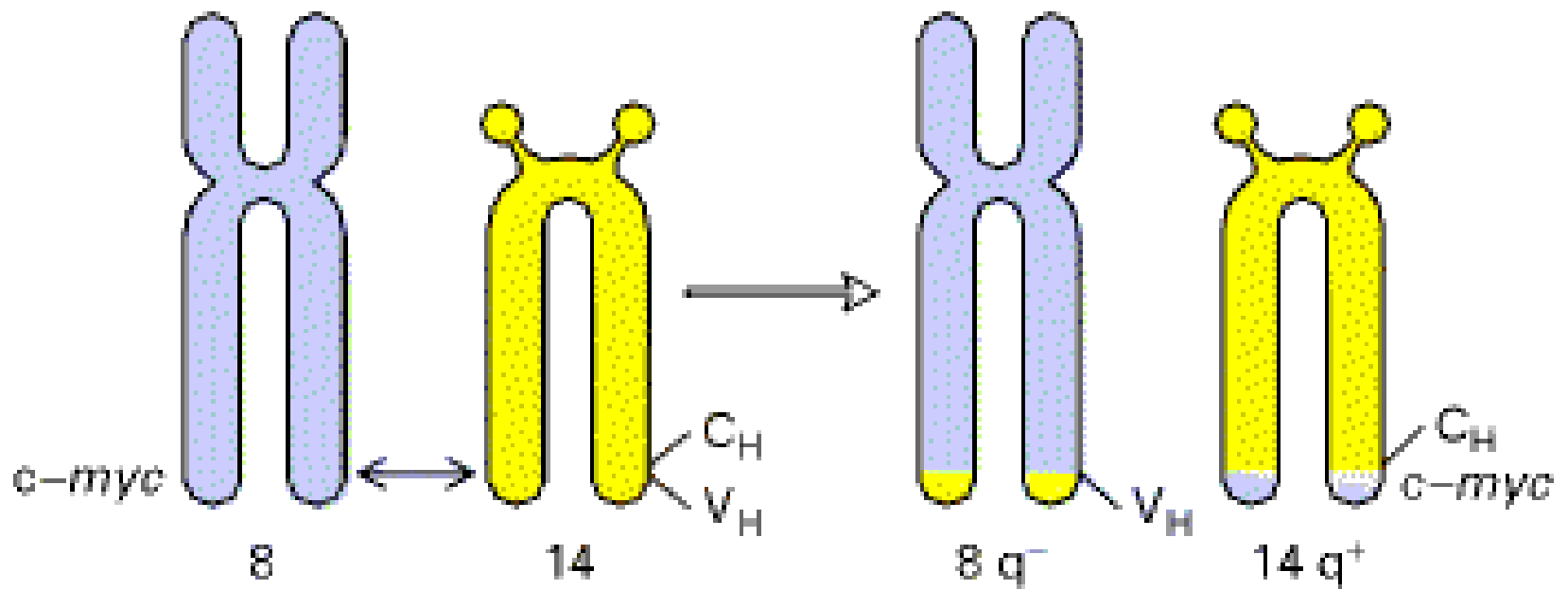


BCR/ABL (210 kDa)



Gleevec





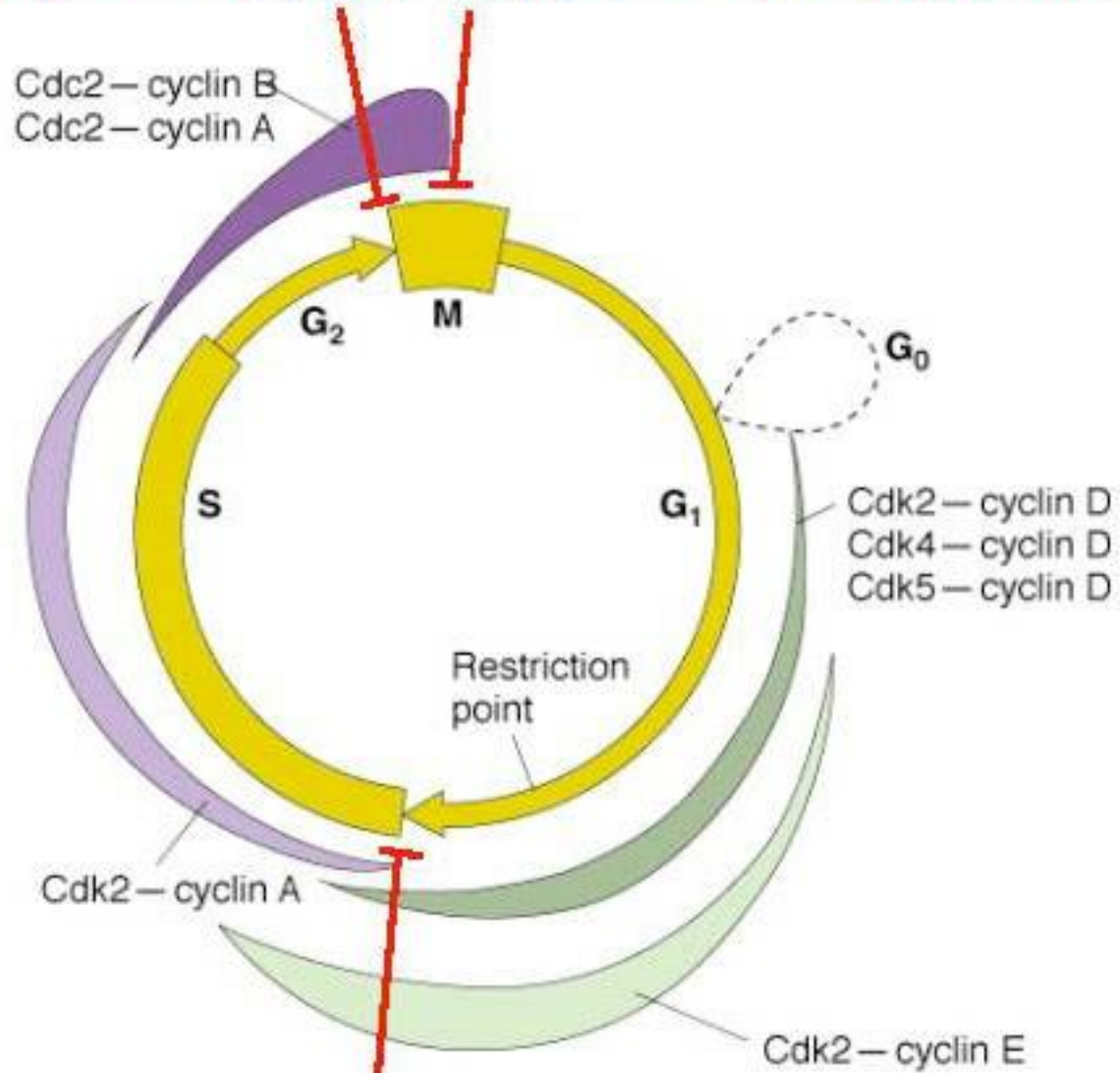
Burkitt's lymphoma



The classical picture of a Burkitt's lymphoma of the left parotid in a 10 year old boy in Uganda.

This boy was treated by Dr Dennis Burkitt in 1964 with methotrexate.

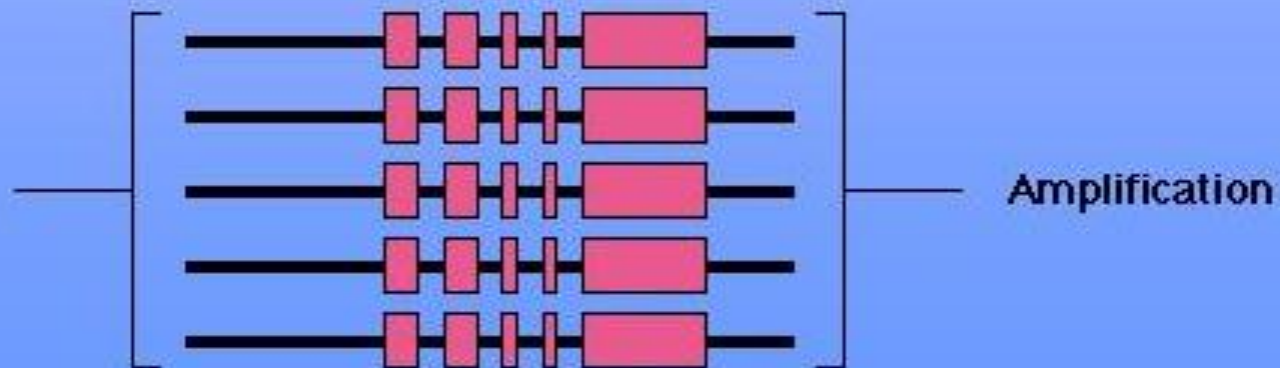
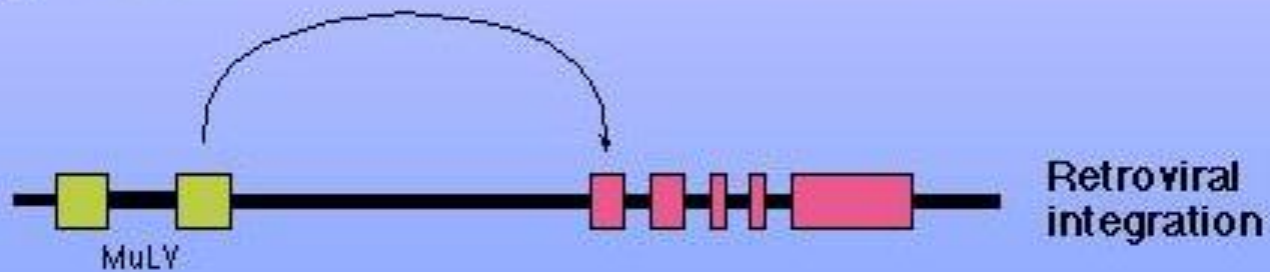
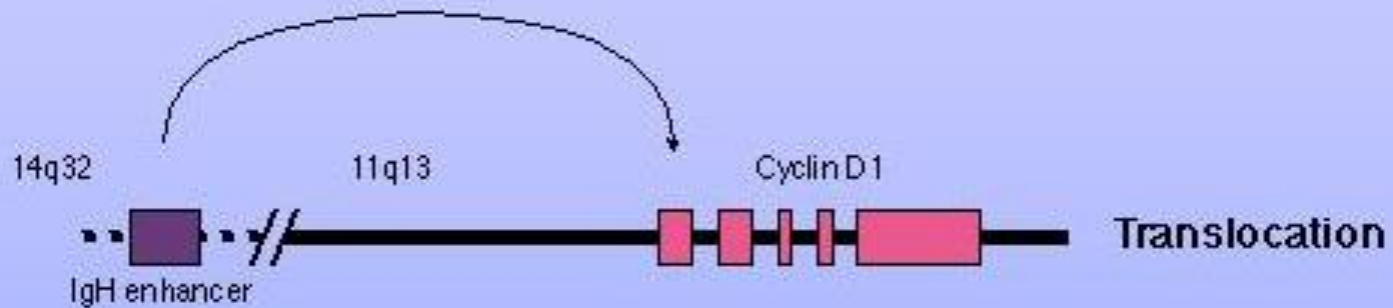
DNA damage → **RAD9 Mad** ← kinetochore attachment



DNA damage → **p53**

Cdk2, Cdk4
Cyclin D, E } Επάγονται από
Αυξητικούς Παράγοντες

Activation of cyclin D1 in tumours



ΓΟΝΙΔΙΟ	ΤΥΠΟΣ ΚΑΡΚΙΝΟΥ	ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΣ ΕΝΕΡΓΟΠΟΙΗΣΗΣ	ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ ΠΡΩΤΕΪΝΗΣ
abl	χρόνια μυελογενής λευχαιμία	Μετατόπιση	—
bcl-2	Λέμφωμα Β-κυττάρων	Μετατόπιση	Αναστολέας απόπτωσης
erbB	Καρκίνωμα πλακώδους επιθηλίου, αστροκύτωμα	Γονιδιακή επέκταση	Υποδοχέας EGF: Κινάση πρωτεϊνών (τυροσίνης)
ret	Καρκίνωμα θυρεοειδούς	Αναδιάταξη DNA	—
N-ras	Καρκίνωμα θυρεοειδούς και ουρογεννητικού σωλήνα, μελάνωμα	Σημειακή μεταλλαγή	G πρωτεΐνη
K-ras	Οξεία μυελογενής και λεμφοβλαστική λευχαιμία, καρκίνωμα θυρεοειδούς, μελάνωμα	Σημειακή μεταλλαγή	G πρωτεΐνη
H-ras	Καρκίνος παχέος εντέρου, πνεύμονος, παγκρέατος και θυρεοειδούς, μελάνωμα	Σημειακή μεταλλαγή	G πρωτεΐνη
Cdk4	Σαρκώματα	Γονιδιακή επέκταση	Κινάση ρύθμισης κυτταρικού κύκλου
N-myc	Νευροβλάστωμα, μικροκυτταρικός καρκίνος πνεύμονος	Γονιδιακή επέκταση	Μεταγραφικός παράγοντας
L-myc	Καρκίνος πνεύμονα	Γονιδιακή επέκταση	Μεταγραφικός παράγοντας

Ρυθμιστική περιοχή Πρωτοογκογονίδιο



Πρωτεΐνη
πρωτοογκογονιδίου

Μεταλλαγή ή έλλειψη

1



Πρωτεΐνη
με αλλαγμένη
δομή / λειτουργία

Μεταλλαγή ή έλλειψη

2



Αυξημένη σύνθεση
της πρωτεΐνης

Μεταφερθείσα ρυθμιστική
περιοχή

3



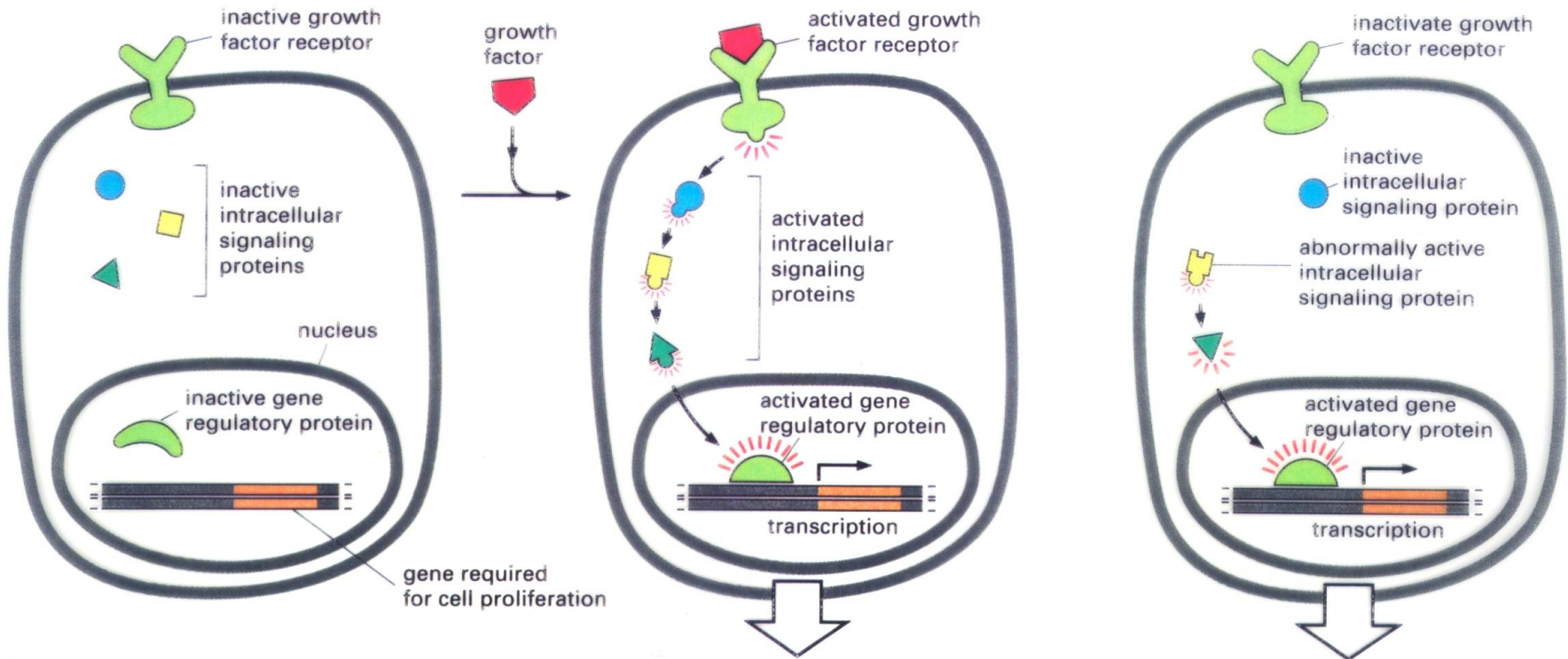
Αυξημένη σύνθεση
της πρωτεΐνης

Μεταφερθείσα κωδική
περιοχή

4



Σύνθεση πρωτεΐνης
που περιέχει τμήματα
κωδικοποιούμενα από
διαφορετικά γονίδια



(A) NORMAL RESTING CELL

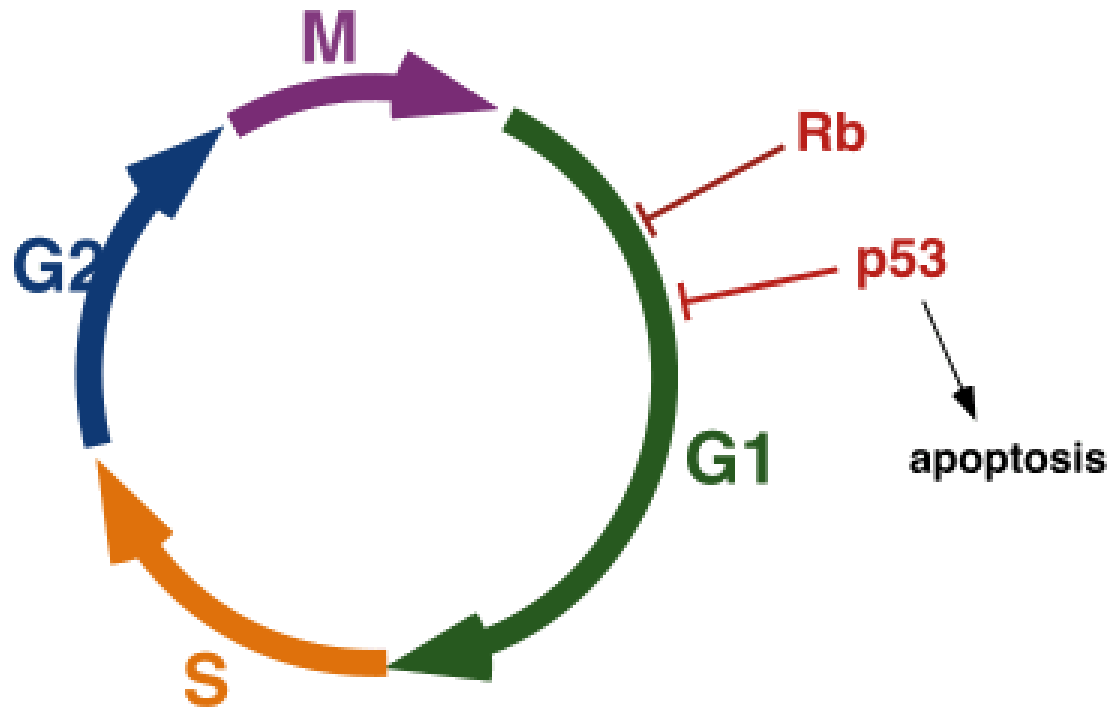
(B) NORMAL PROLIFERATING CELL

(C) PROLIFERATING CANCER CELL

CELL PROLIFERATION
IN ABSENCE OF GROWTH FACTOR

	ΓΟΝΙΔΙΟ	ΤΥΠΟΣ ΚΑΡΚΙΝΟΥ	ΚΑΤΗΓΟΡΙΑ ΓΟΝΙΔΙΟΥ
<i>Οικογενής καρκίνος στήθους</i>	BRCA1	Μαστός, ωθήκη	Ογκοκατασταλτικό
	BRCA2	Μαστός (και στα δύο φύλα)	Ογκοκατασταλτικό
	p53	Μαστός, σάρκωμα	Ογκοκατασταλτικό
<i>Καρκίνος παχέος εντέρου</i>	MSH2	Παχύ έντερο, ενδομήτριο, (όχι πολυποδίαση)	Επιδιόρθωσης DNA
	MLH1	Παχύ έντερο, ενδομήτριο, (όχι πολυποδίαση)	Επιδιόρθωσης DNA
	PMS1, 2	Παχύ έντερο, ενδομήτριο, (όχι πολυποδίαση)	Επιδιόρθωσης DNA
	APC	Παχύ έντερο, ενδομήτριο, (πολυποδίαση)	Ογκοκατασταλτικό
<i>Μελανώματα</i>	MTS1 (CDKN2)	Δέρμα, πάγκρεας	Ογκοκατασταλτικό
	CDK4	Δέρμα	Ογκοκατασταλτικό
<i>Νευροενδοκρινείς</i>	NF-1	Εγκέφαλος, άλλα	Ογκοκατασταλτικό
	NF-2	Εγκέφαλος, άλλα	Ογκοκατασταλτικό
	RET	Θυρεοειδής, άλλα	Ογκογονίδιο
<i>Καρκίνος νεφρού</i>	WT1	Καρκίνος Wilm	Ογκοκατασταλτικό
	VHL	Νεφροί, άλλα	Ογκοκατασταλτικό
<i>Γλοίωμα αμφιβληστροειδούς</i>	RB	Γλοίωμα αμφιβληστροειδούς	Ογκοκατασταλτικό
<i>(ρετινοβλάστωμα)</i>	p53	Σύνδρομο Li-Fraumeni, εγκέφαλος, σάρκωμα, άλλα	Ογκοκατασταλτικό

Tumor Suppressor Proteins and the Cell Cycle

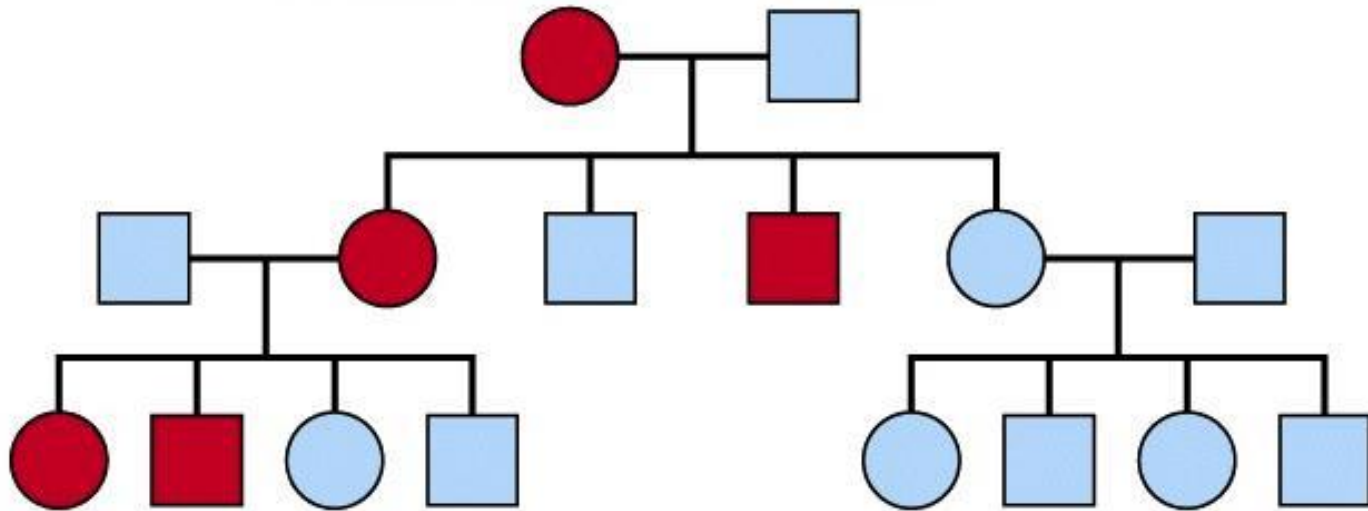


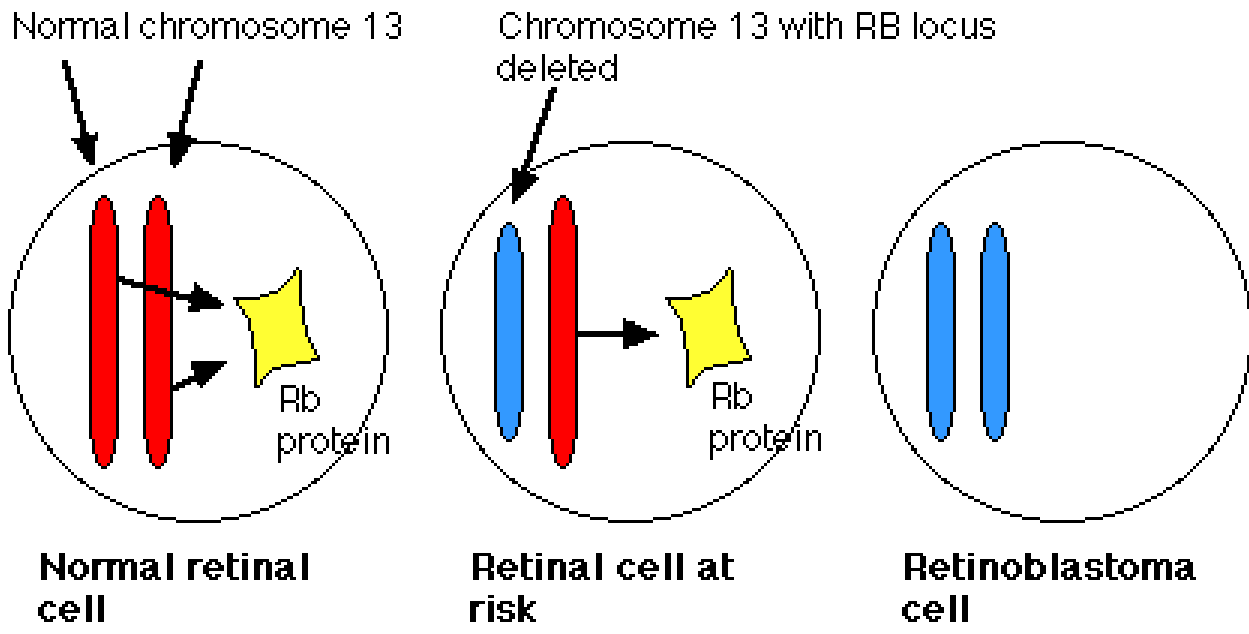
Tumor Suppressor Genes

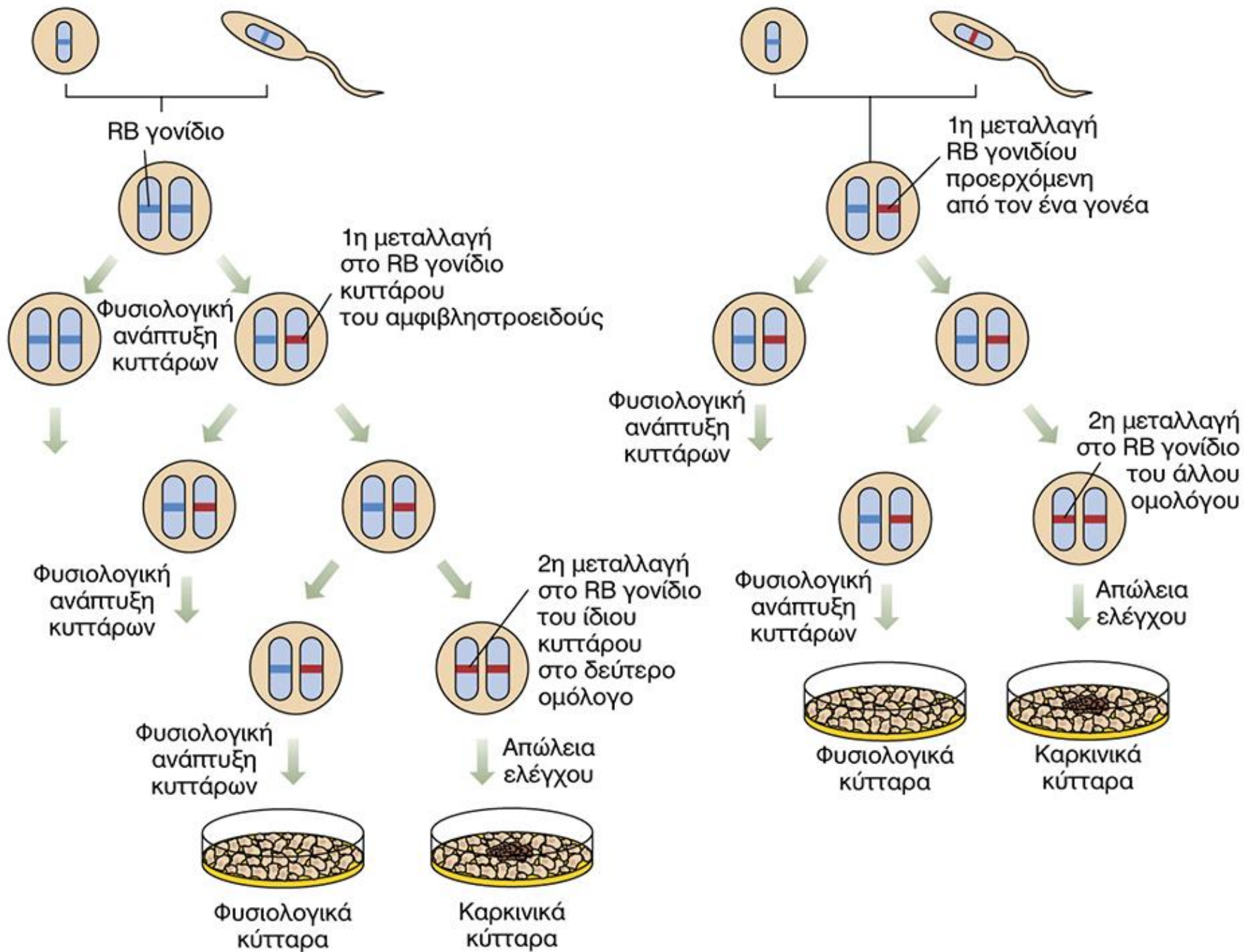
- At the present time, approximately 20 genes have been implicated as tumor suppressors in human, they can be classified into several categories.
- *Cell-cycle regulators*: Rb (retinoblastoma, bind E2F, G1/S regulation), p16(melanoma, MTS1, CDK4/6 inhibitor), p53 (cancer, transcription factor, induce p21 cell cycle inhibitor)
- *Inhibitory to growth*: NF1 (neurofibroma, activate GTPases of Ras), APC (colon cancer, binds b-catenin, inhibit myc), PTEN (breast, thyroid, phosphatase, antagonize PI3K), WT1 (Wilm tumor of kidney, transcription factor , compete with egr1)
- *DNA repair*: BRCA1 (breast cancer, transcription factor, coupled with DNA repair), MSH2, HNPCC (colon cancer, mismatch repair)
- *Apoptosis*: p53, BAD, etc
- Others: VHL (kidney, protein ubiquitin degradation)

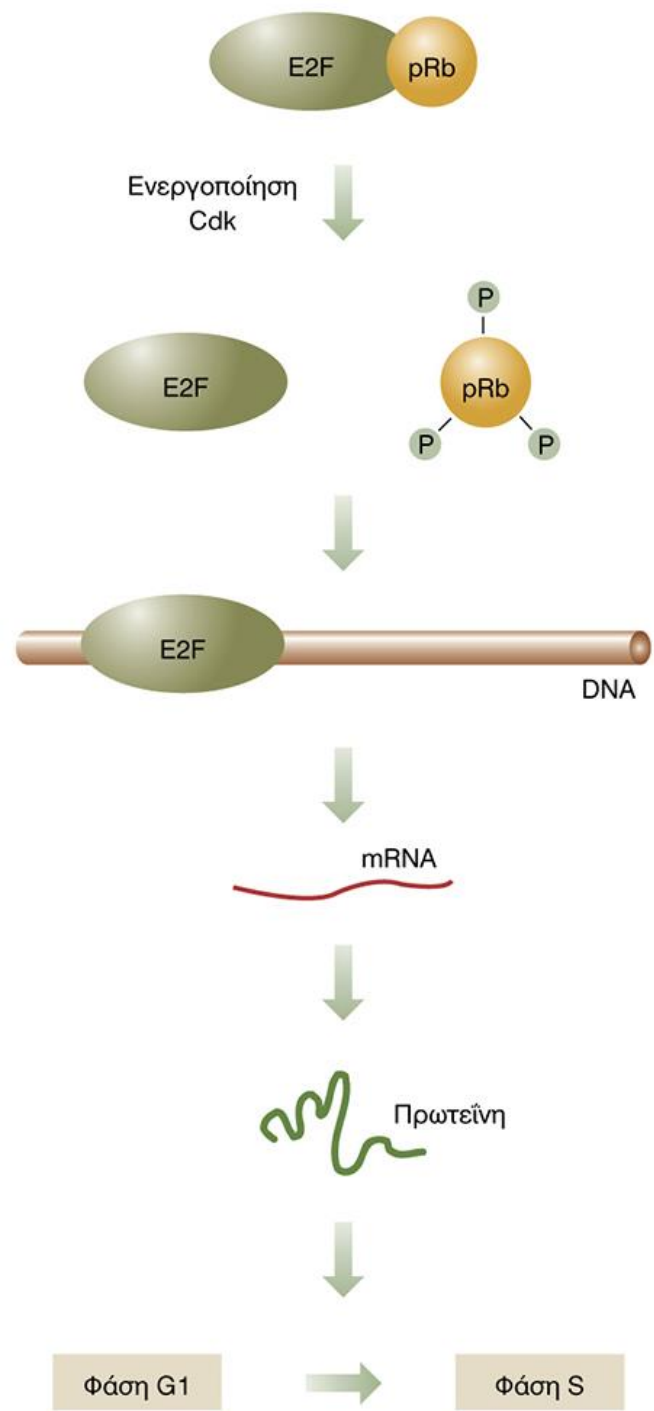


Retinoblastoma Normal

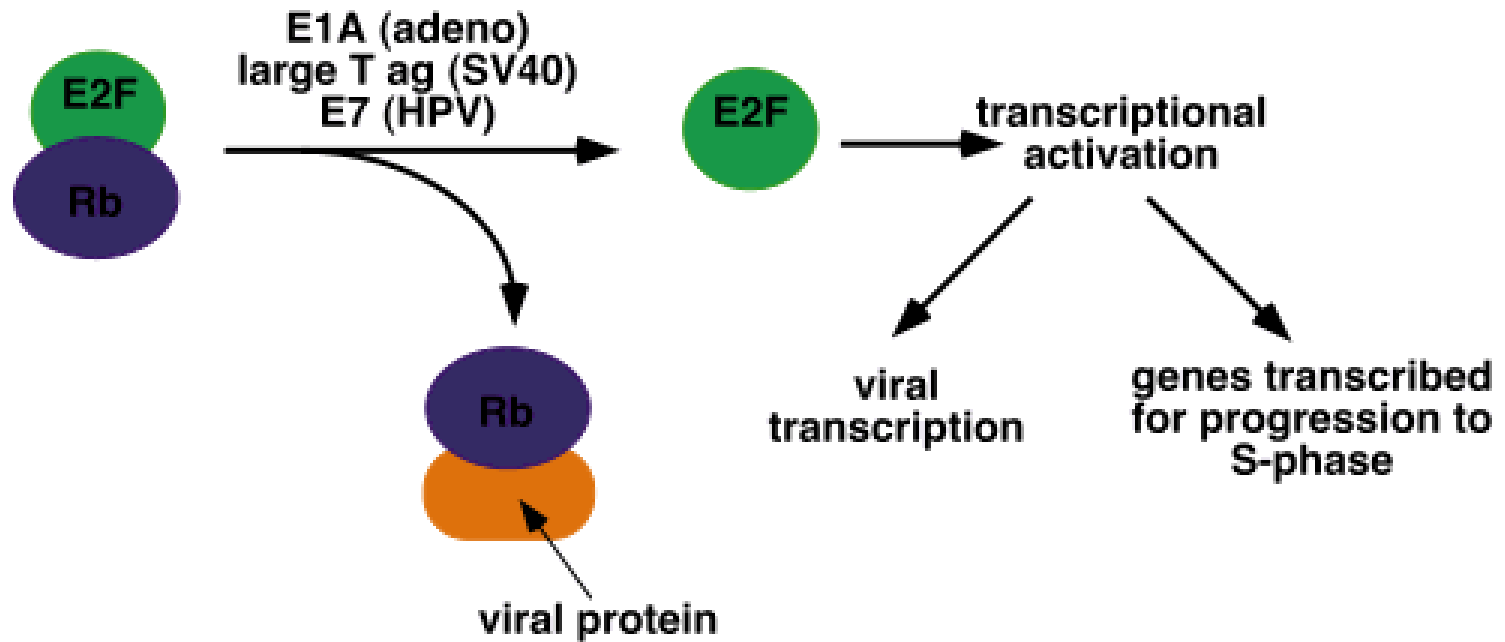




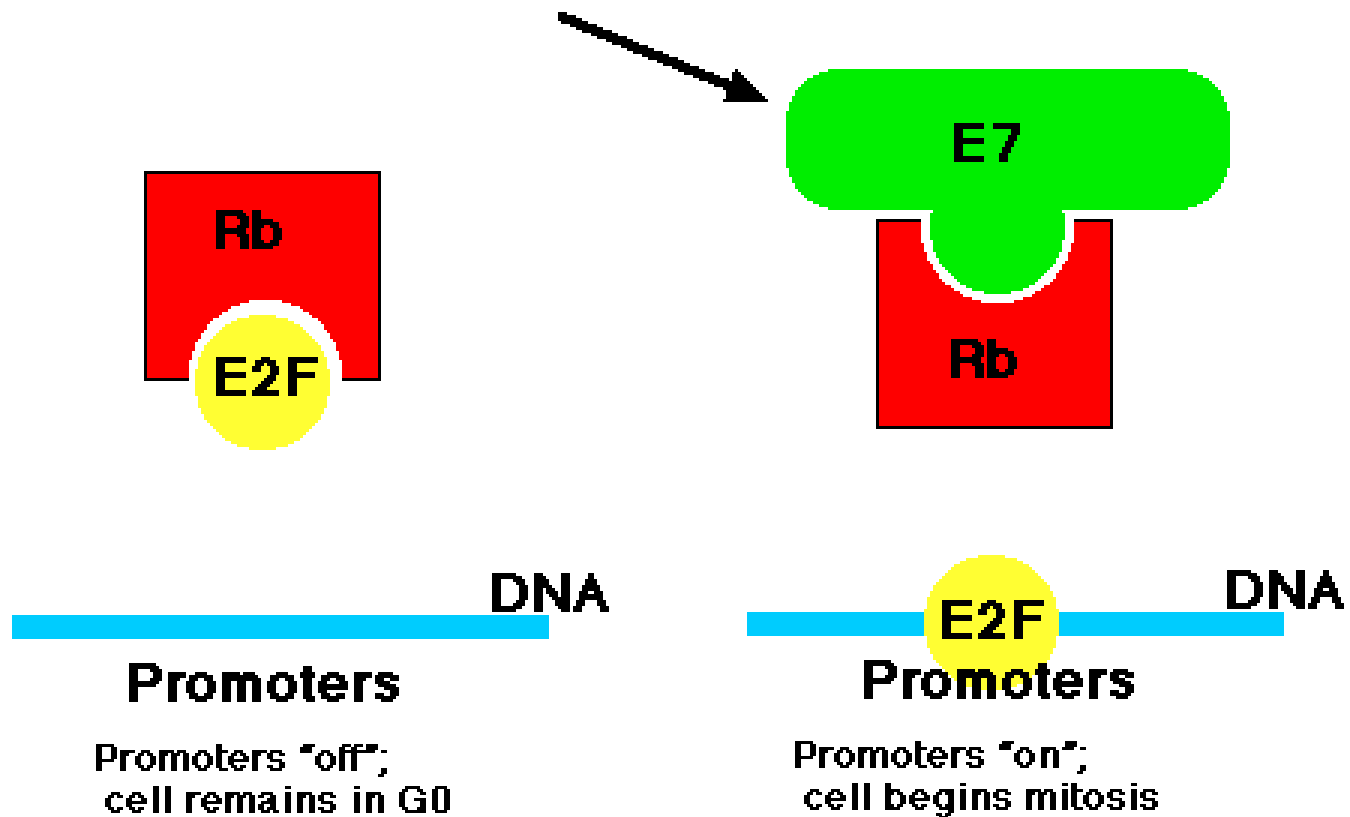


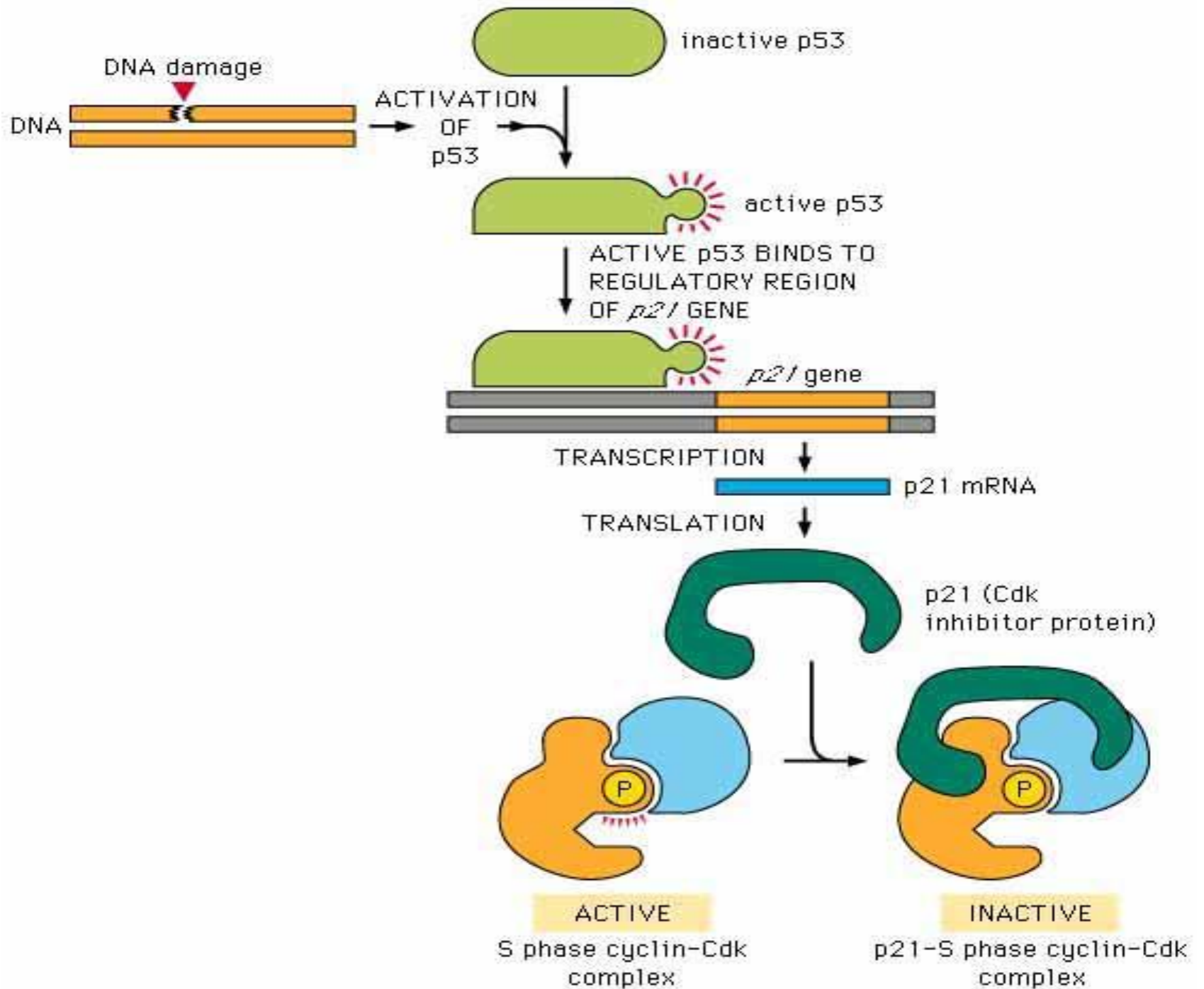


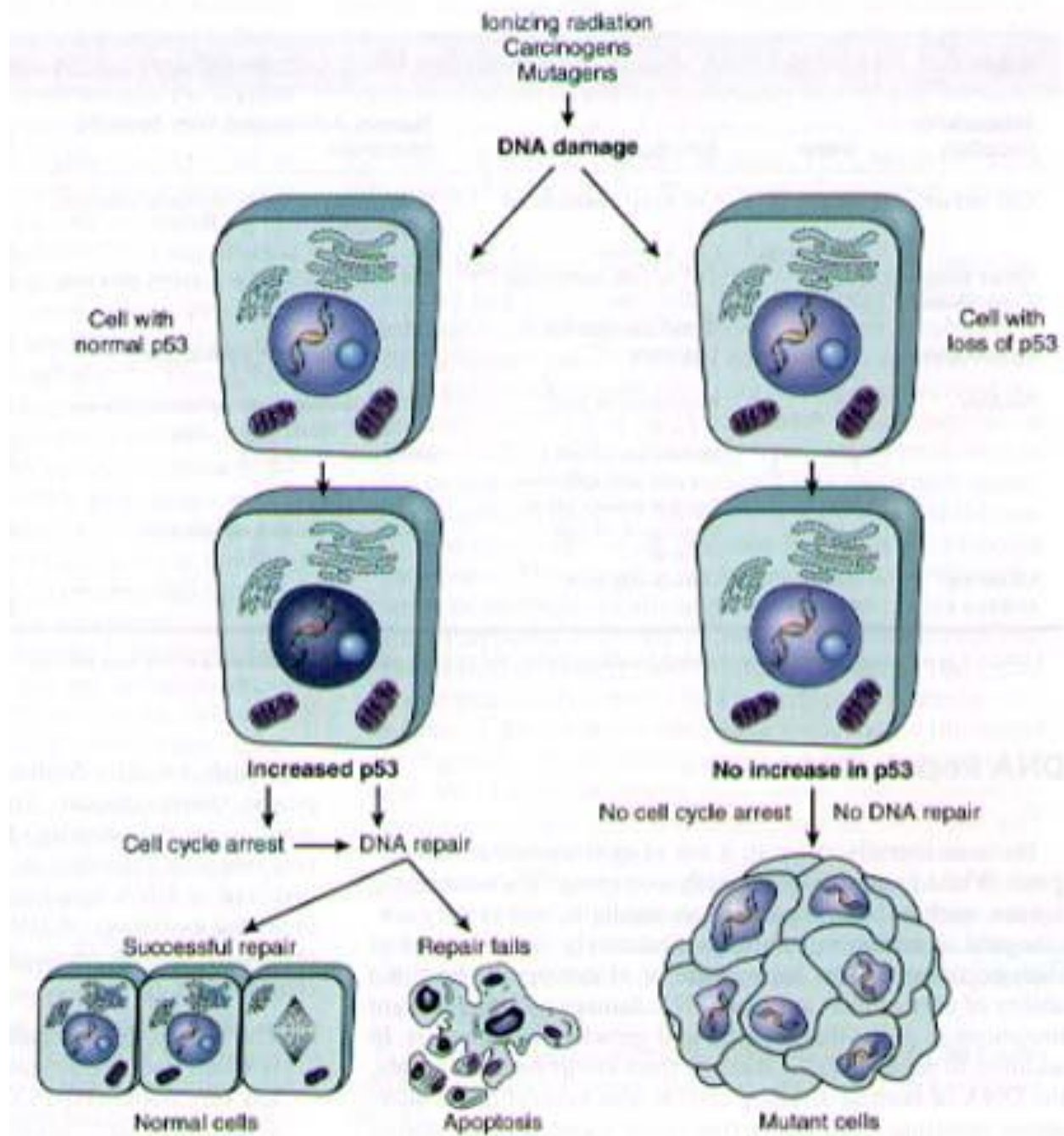
DNA Virus Inactivation of Rb Protein Function

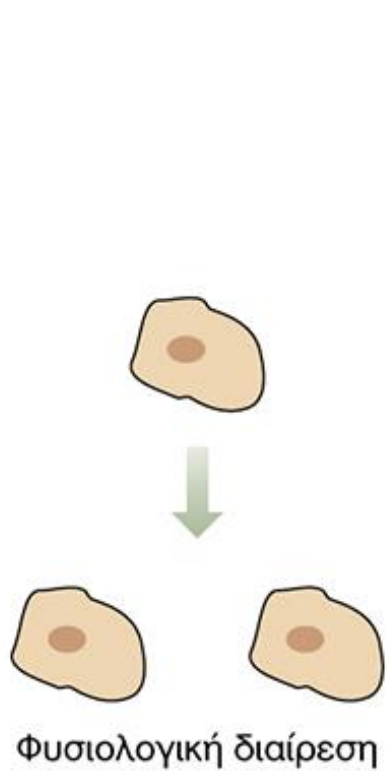


E7 - an oncogene product of one of the human papilloma viruses

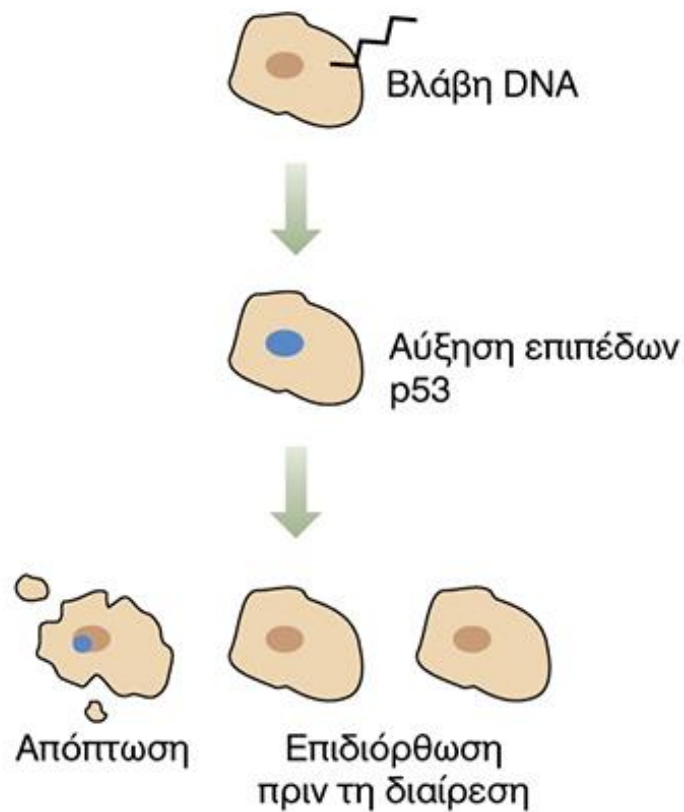




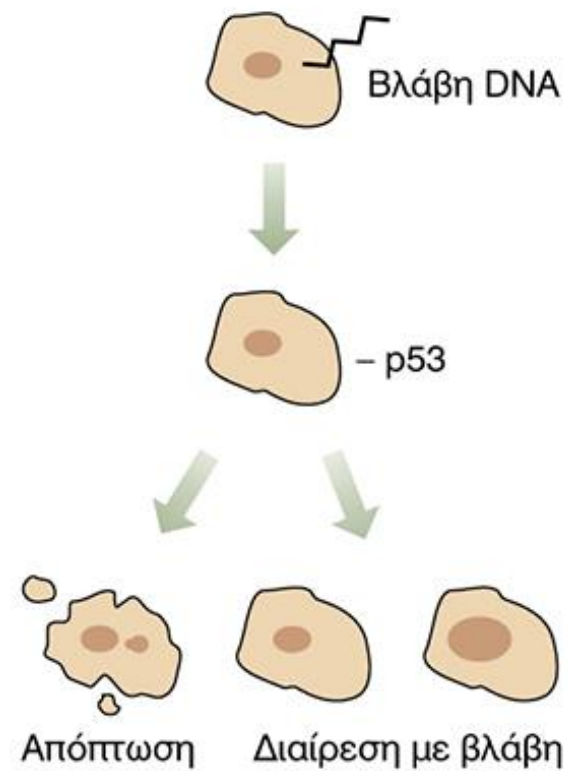




(α)
Φυσιολογικός
πολλαπλασιασμός

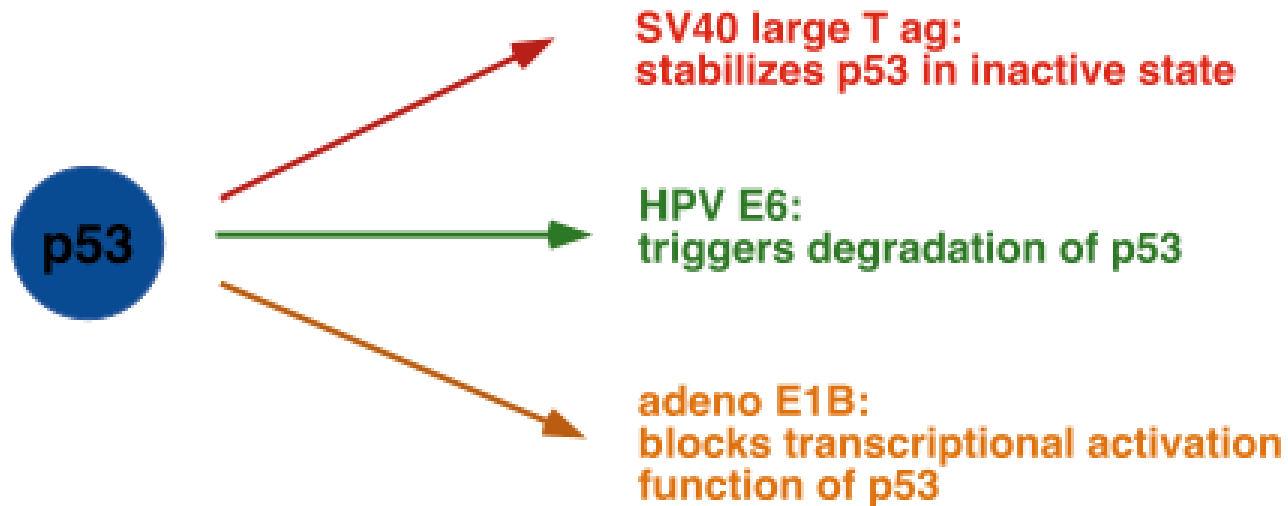


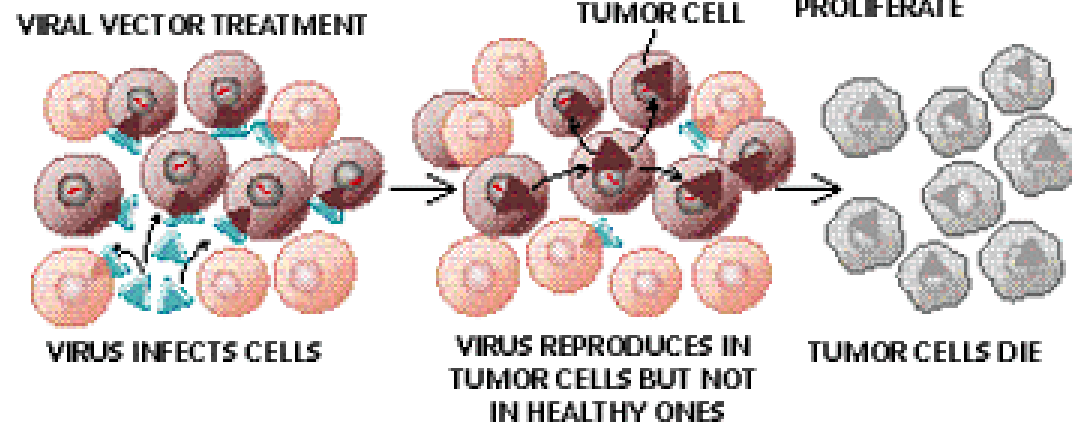
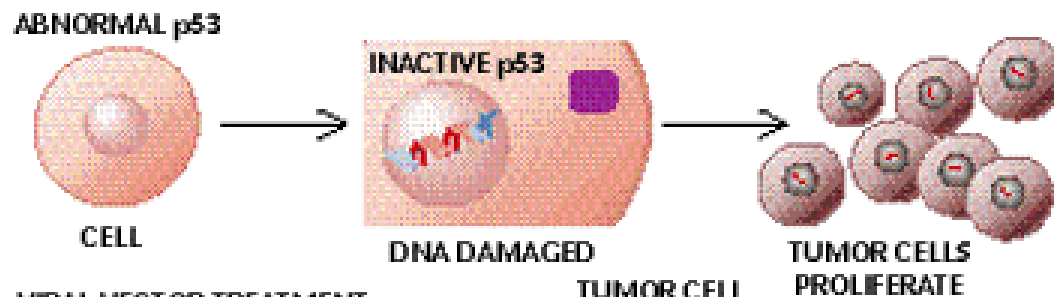
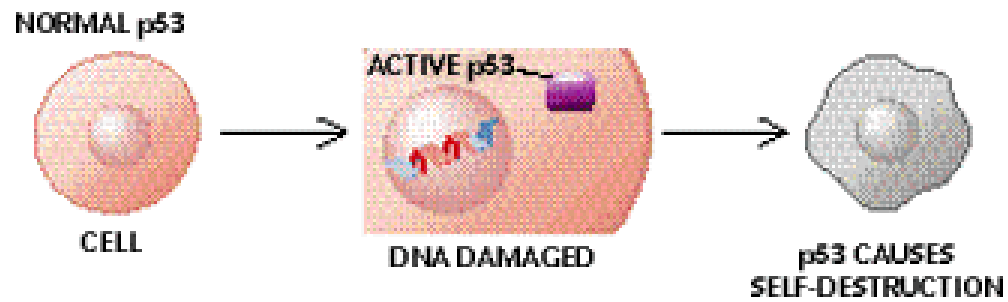
(β)
Φυσιολογικός
πολλαπλασιασμός



(γ)
Καρκίνος

Viral Inactivation of p53 Function





Chromosome Chromosome

17

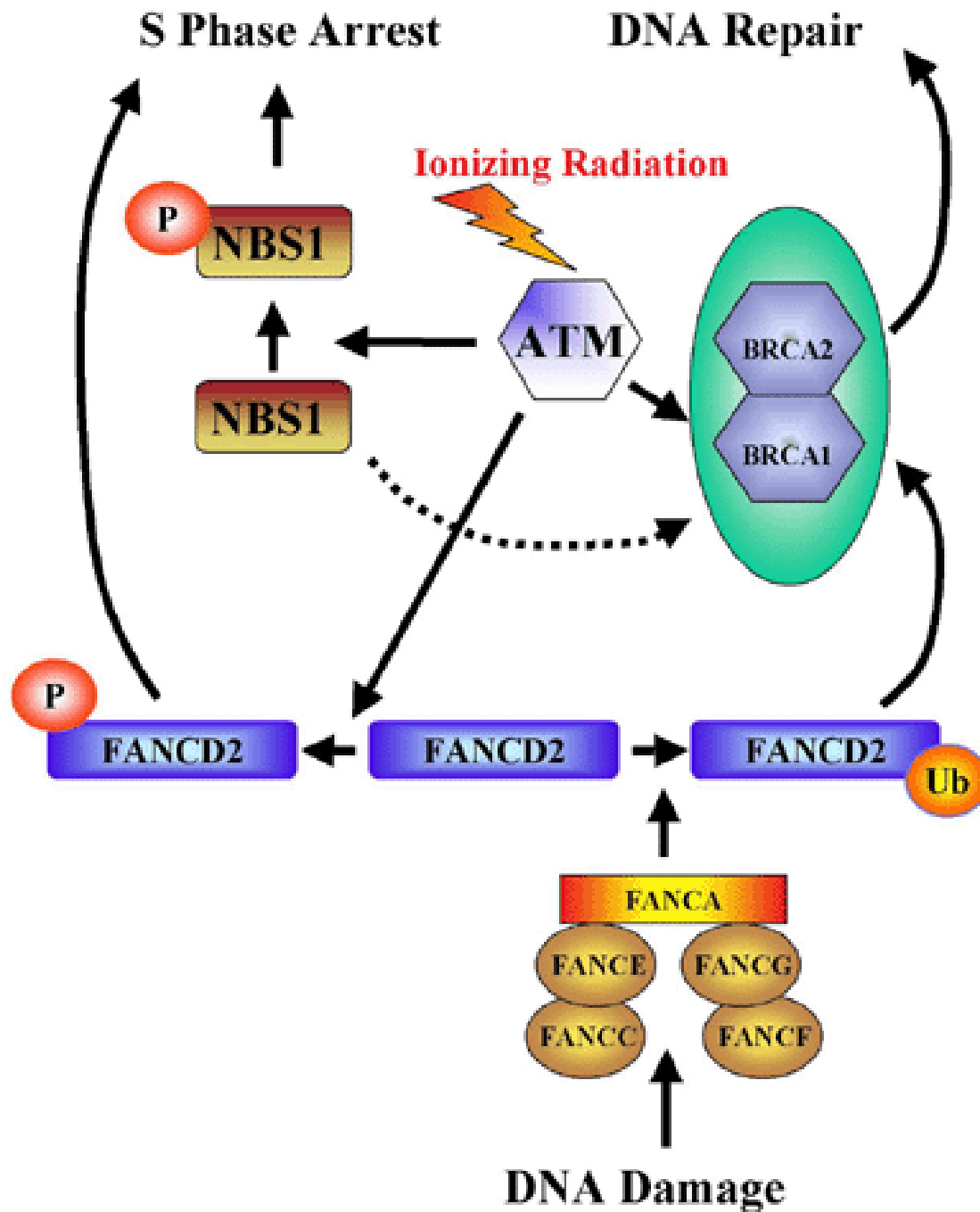


BRCA1

13



BRCA2





Ataxia-telangiectasia

Clinical symptoms ($ATM^{-/-}$)

- Cerebellar ataxia
(neuromotor dysfunction)
- Dilation of blood vessels
- Premature ageing
- Immunodeficiency
- Gonadal atrophy

Cellular phenotypes ($ATM^{-/-}$)

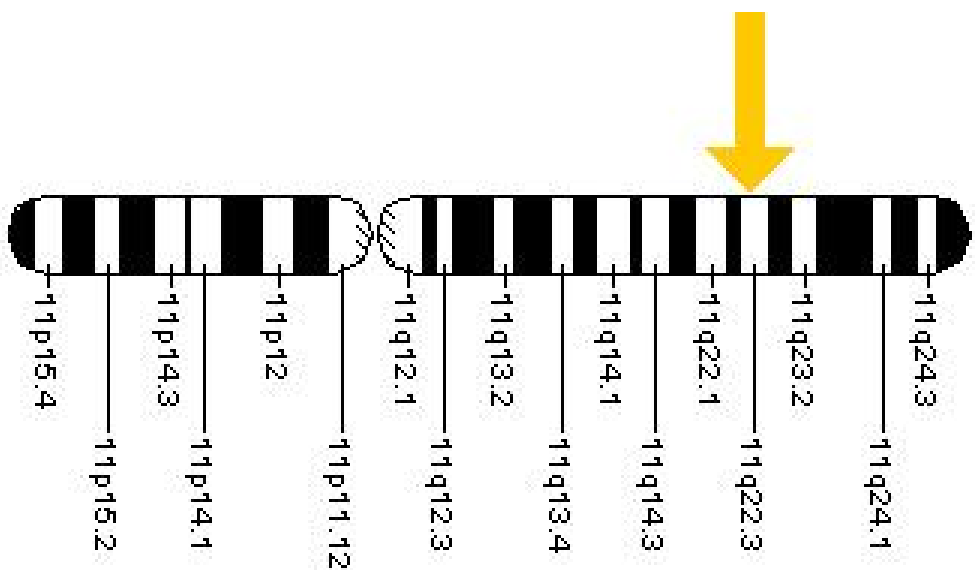
- Genomic instability
- Poor cell growth
- Defective cell-cycle checkpoints
- Radiosensitivity

Cancer predisposition

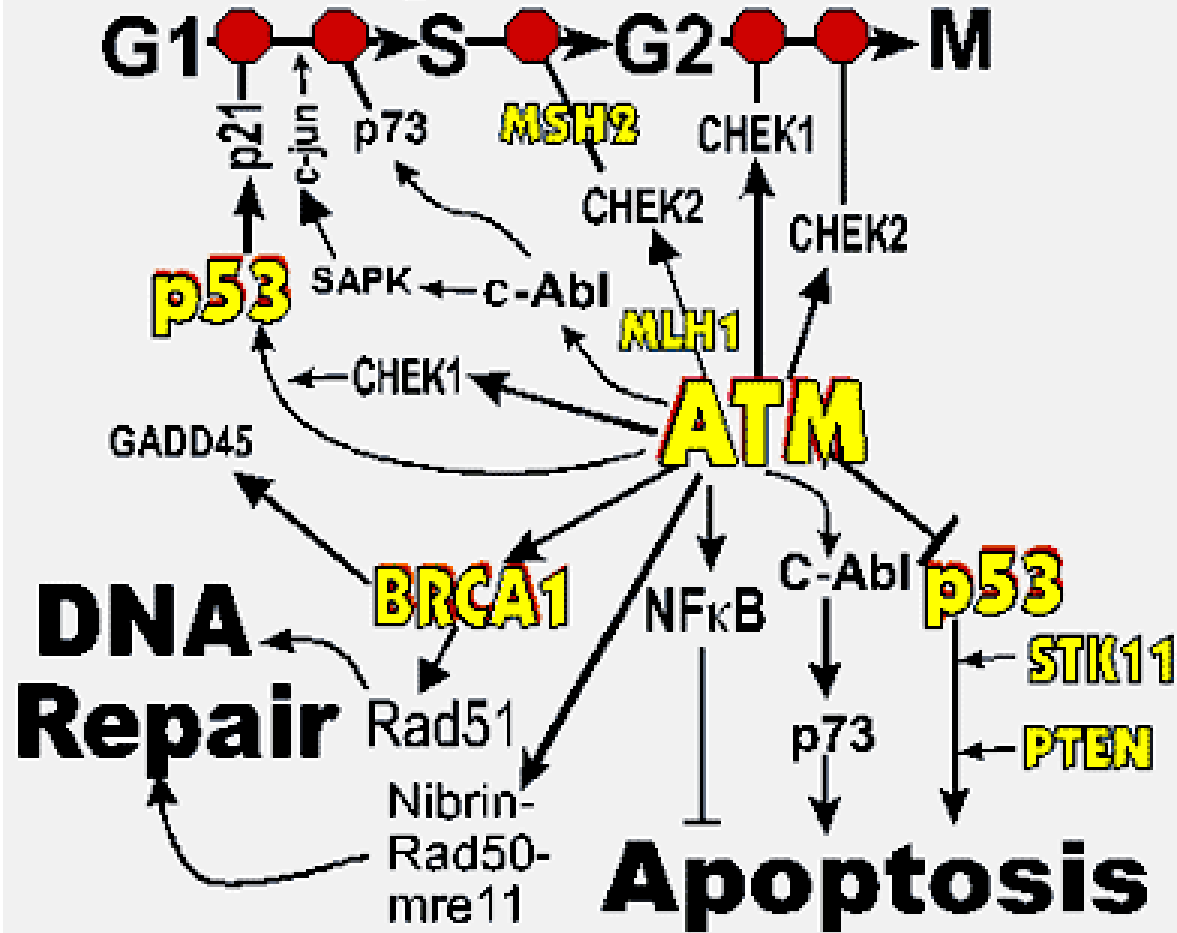
- Lymphoma, leukaemia
($ATM^{-/-}$)
- Breast ($ATM^{+/-}$)

Inactivation of the *ATM* gene leads to ataxia-telangiectasia (A-T)

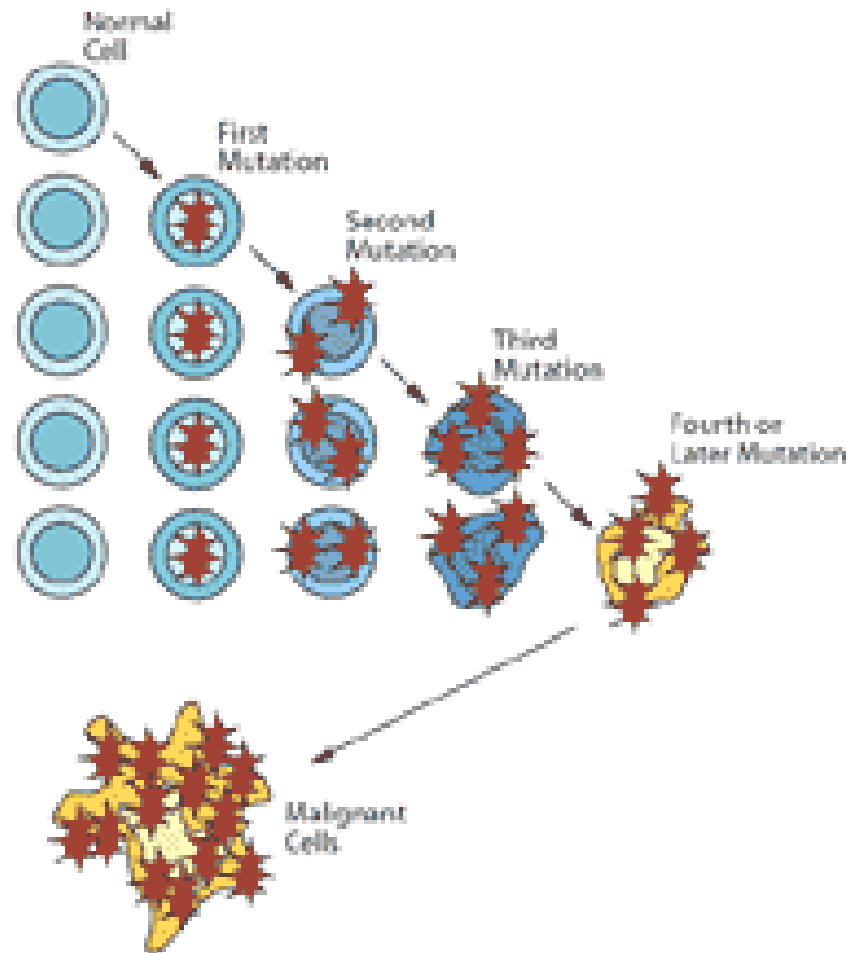
Γονίδιο ATM

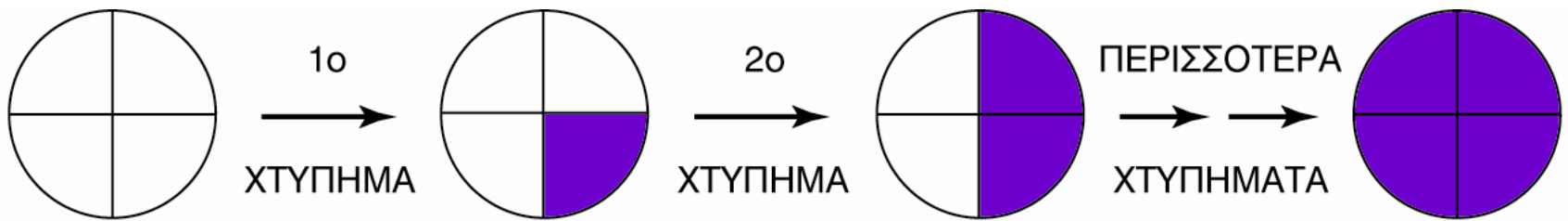


Cell cycle control



Θεωρία Πολλαπλών Χτυπημάτων



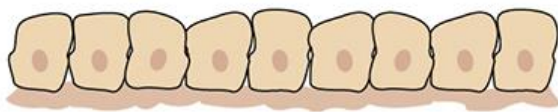


ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΟ
ΚΥΤΤΑΡΟ

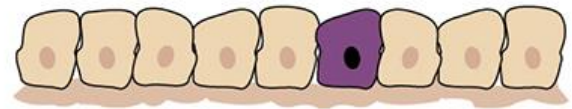
ΠΙΘΑΝΟΝ ↑
ΑΥΞΗΣΗ, ΑΛΛΑ
ΟΧΙ ΚΑΚΟΗΘΕΙΑ

ΠΕΡΙΣΣΟΤΕΡΟ ↑ ΑΥΞΗΣΗ
ΑΚΟΜΑ ΚΑΛΟΗΘΕΣ
ΝΕΟΠΛΑΣΜΑ;

ΠΛΗΡΩΣ
ΚΑΡΚΙΝΙΚΟ ΚΥΤΤΑΡΟ



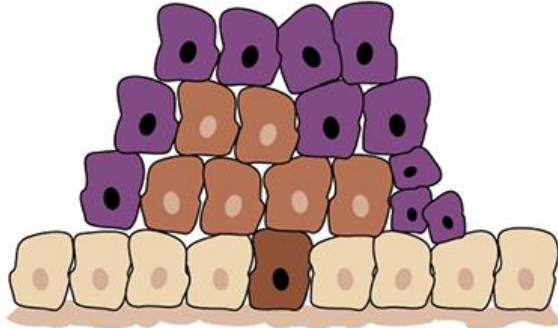
1η μεταλλαγή



2η μεταλλαγή

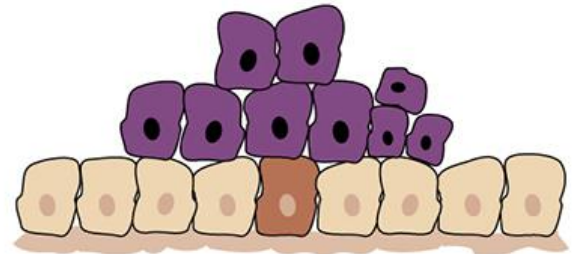


Κυτταρικός
πολλαπλασιασμός



Κύτταρα με ακόμα μεγαλύτερο
ρυθμό πολλαπλασιασμού (δυσπλασία)

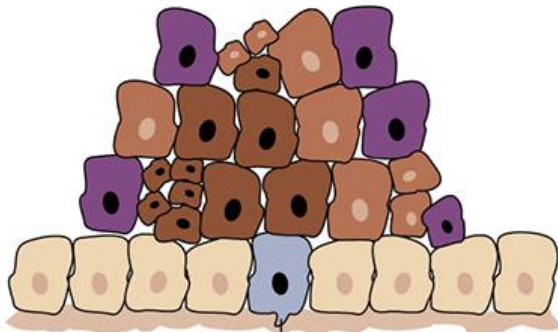
3η μεταλλαγή



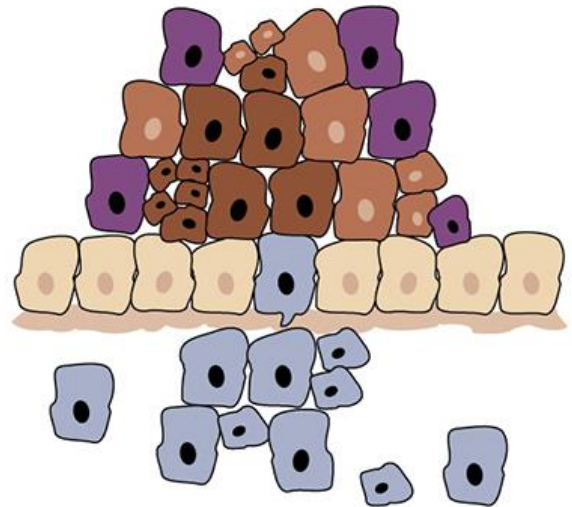
Κύτταρο με αυξημένο
ρυθμό πολλαπλασιασμού
(υπερπλασία)



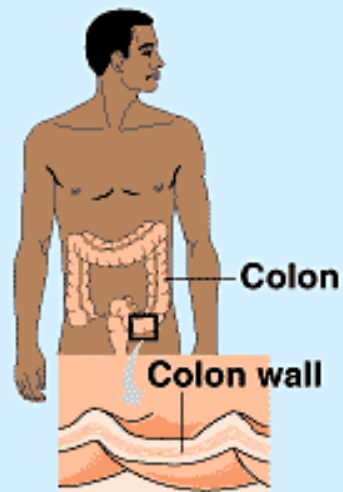
4η μεταλλαγή



In situ καρκίνωμα



Διείσδυση στους ιστούς
(μεταστατικό καρκίνωμα)



Normal colon epithelial cells



Small benign growth (polyp)



Larger benign growth (adenoma)



Malignant tumor (carcinoma)

① Loss of tumor-suppressor gene *APC* (or other)

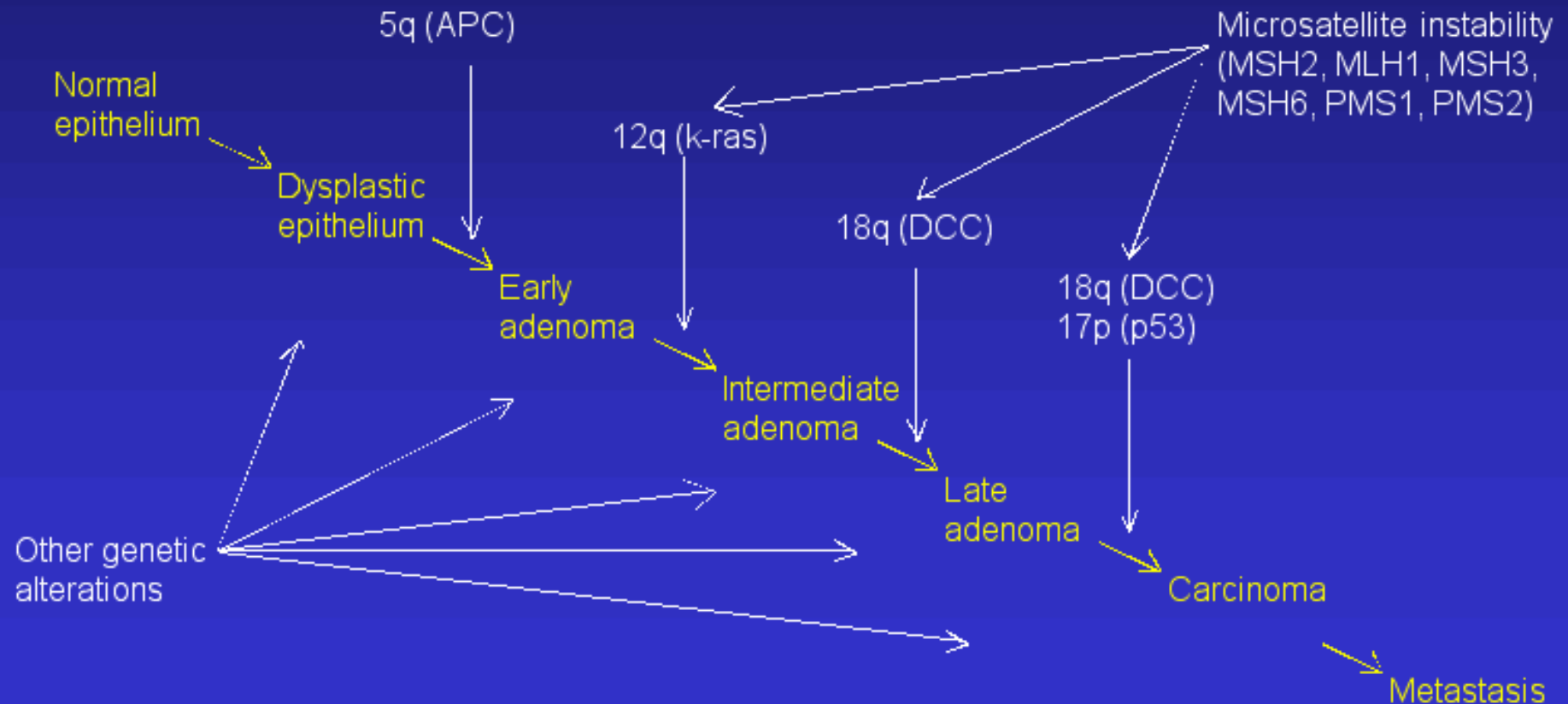
② Activation of *ras* oncogene

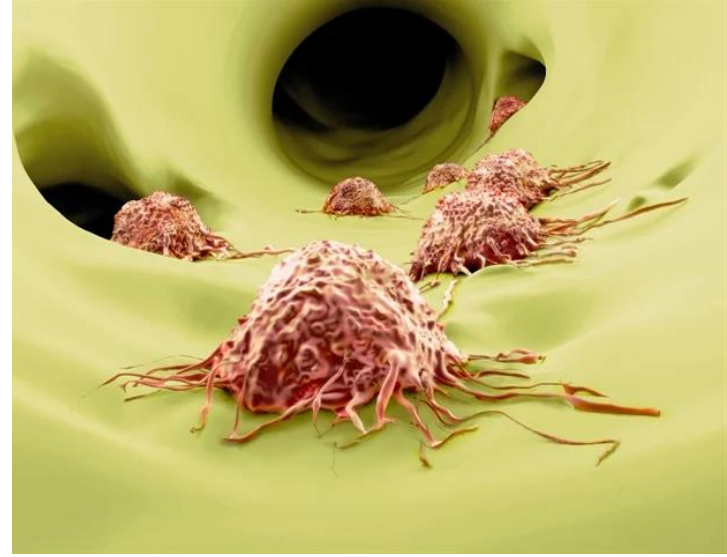
③ Loss of tumor-suppressor gene *DCC*

④ Loss of tumor-suppressor gene *p53*

⑤ Additional mutations

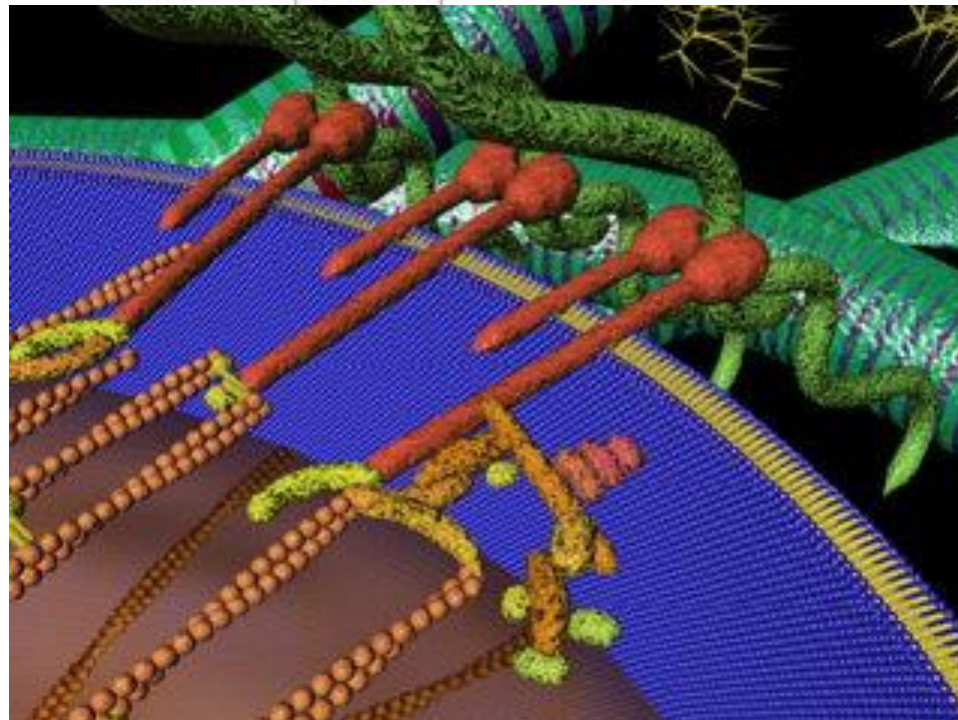
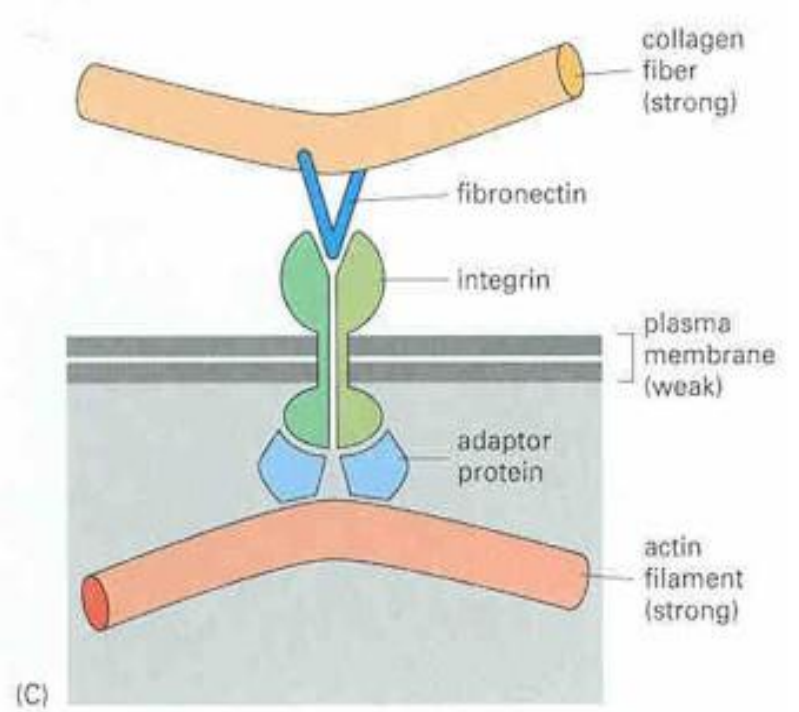
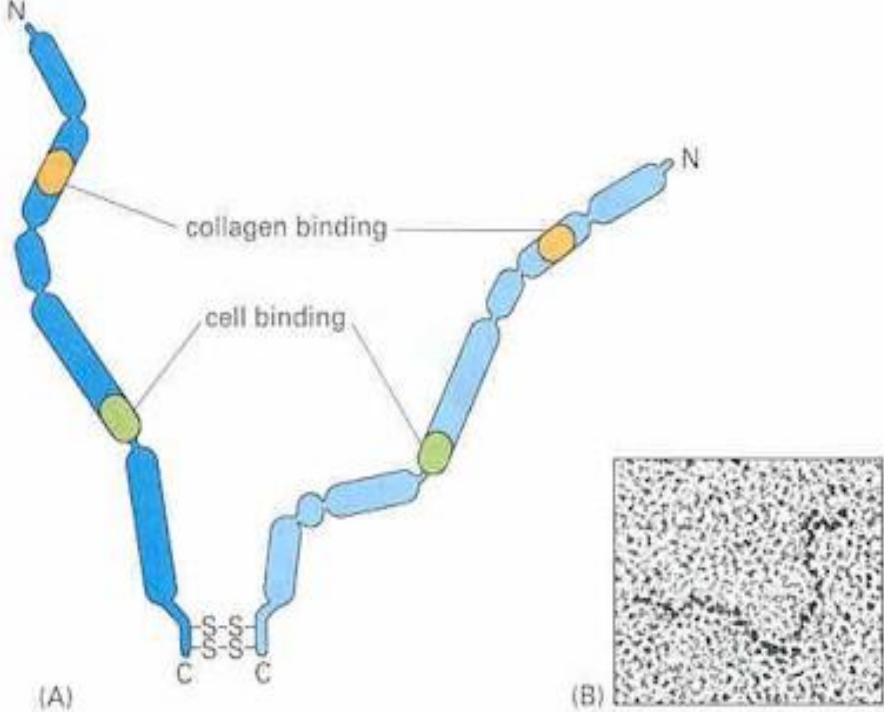
Proposed Genetic Model of Colorectal Cancer





ΜΕΤΑΣΤΑΣΗ

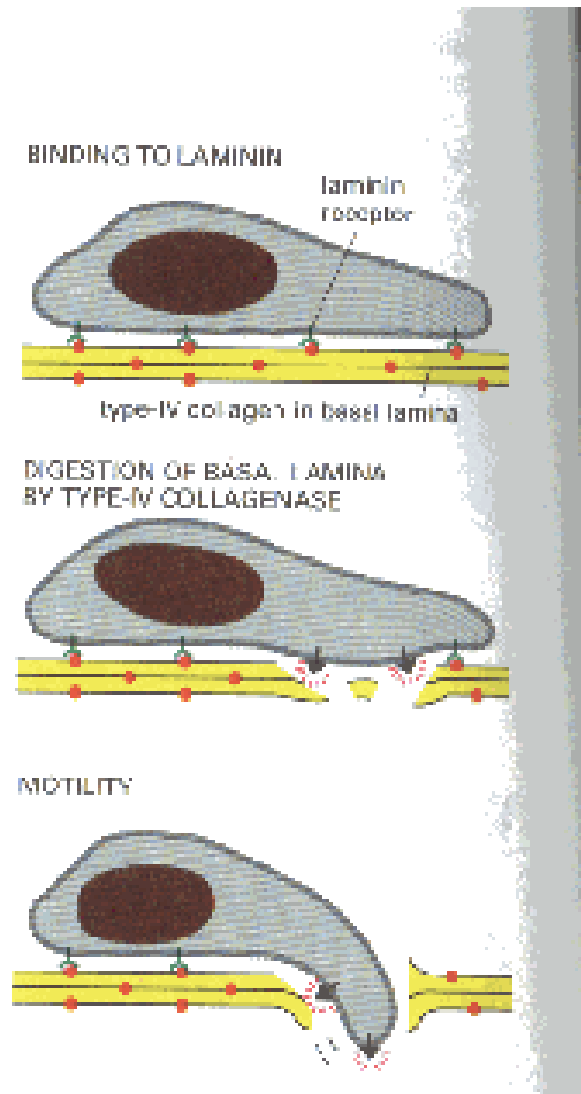




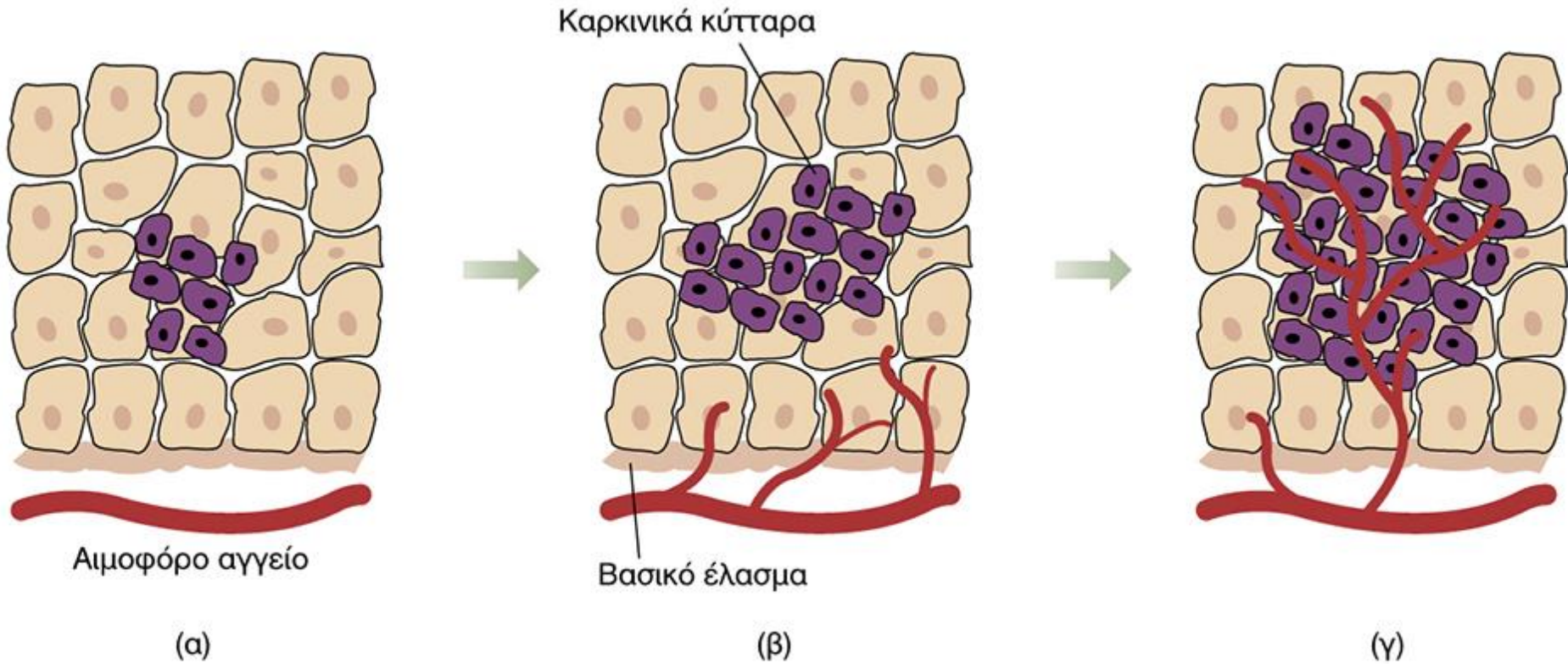
ΔΙΗΘΗΣΗ

INVASION

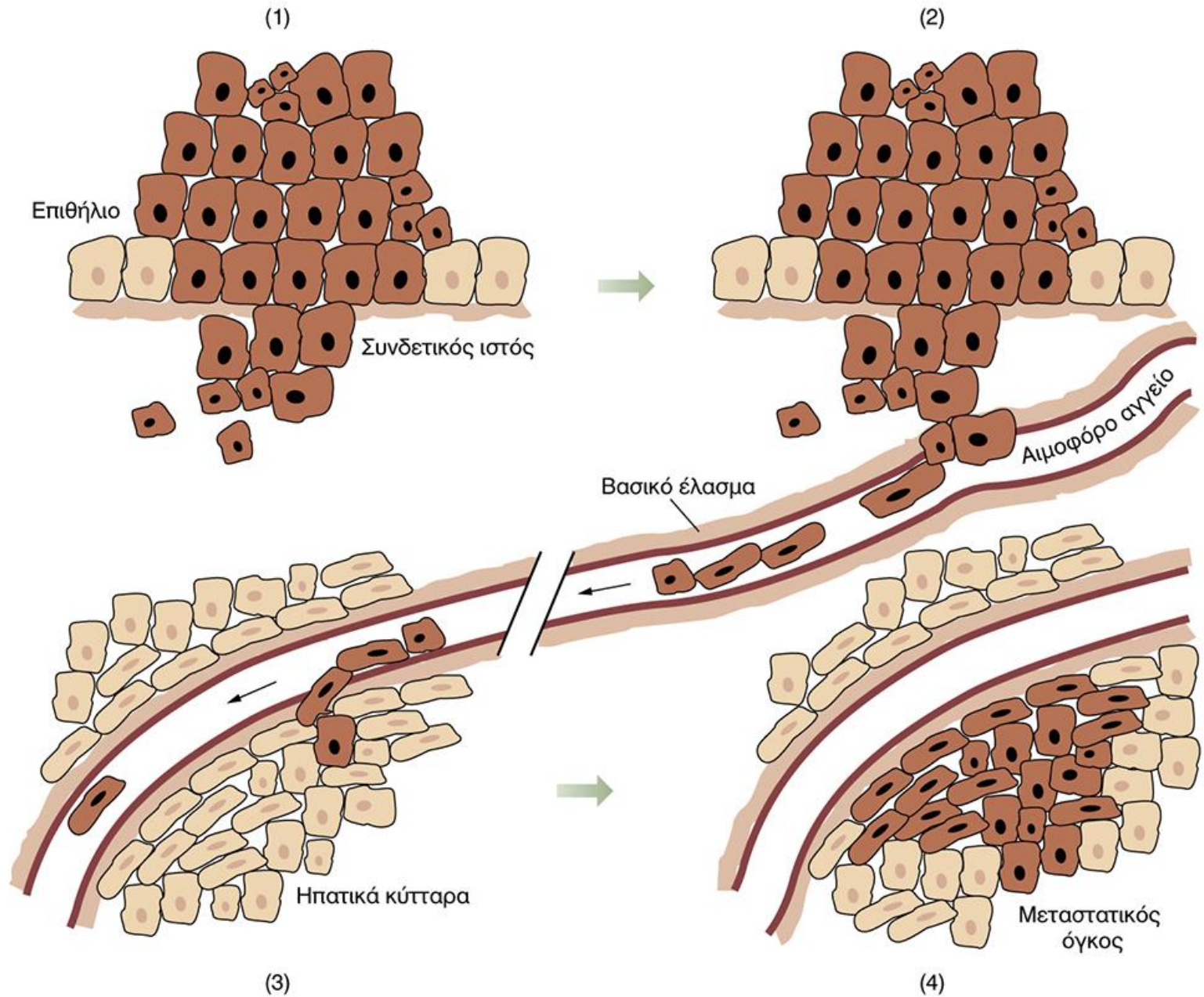
Three Steps in crossing a basal lamina - a task that invasive tumour cells must perform



ΑΓΓΕΙΟΓΕΝΕΣΗ



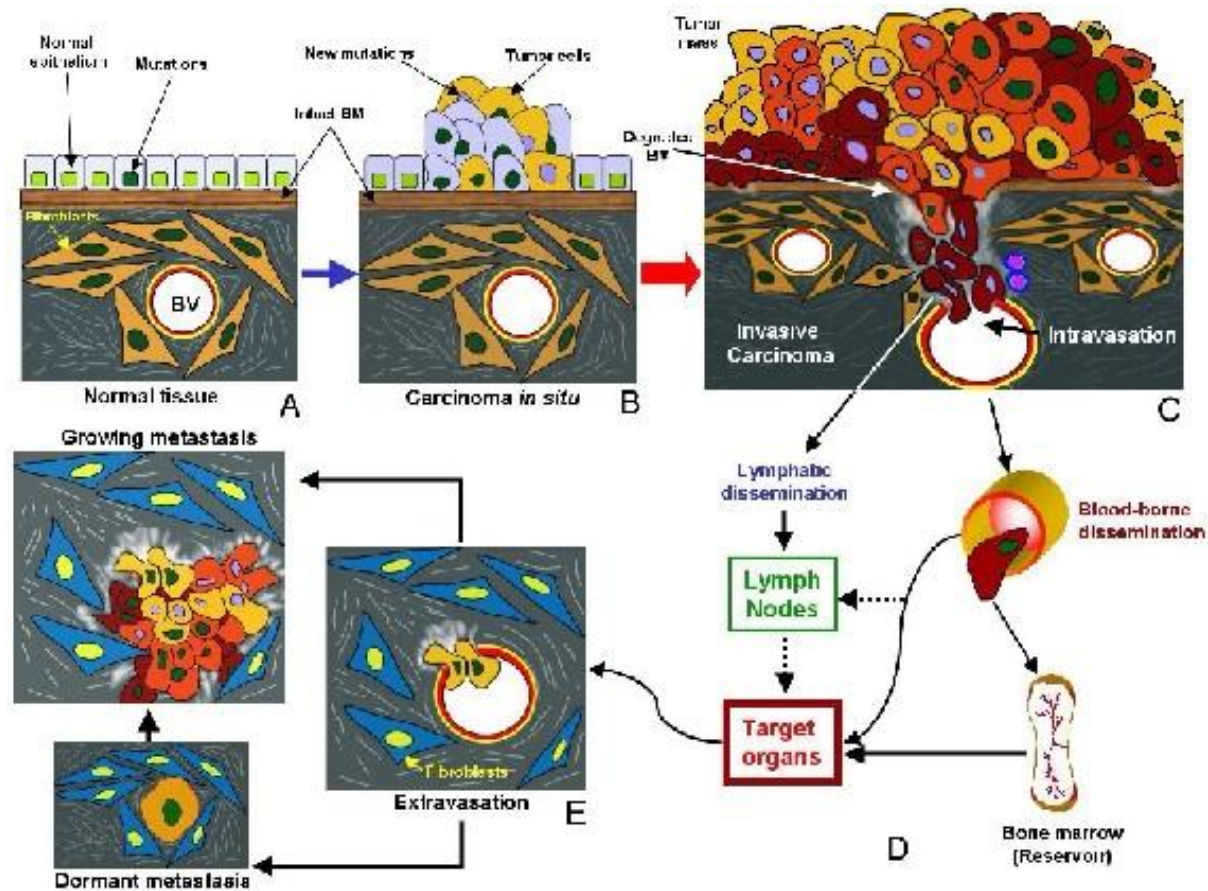
ΑΙΜΑΤΟΓΕΝΗΣ ΜΕΤΑΦΟΡΑ ΚΑΙ ΤΟΠΙΚΗ ΔΙΗΘΗΣΗ ΣΤΗ ΔΕΥΤΕΡΟΓΕΝΗ ΘΕΣΗ



Δεδομένα σχετικά με τις Μεταστάσεις

- 60% ασθενών εμφανίζουν μεταστάσεις κατά τη διάγνωση
- Συμβαίνουν πολύ νωρίς κατά την πορεία της νόσου
- Εκατομμύρια καρκινικά κύτταρα περνούν στην κυκλοφορία καθημερινά
- Λιγότερο από 0,01% καταφέρνουν να δώσουν δευτερογενείς εστίες
- Η αγγειογένεση είναι απαραίτητη για τη διασπορά των καρκινικών κυττάρων
- Οι μεταστάσεις μπορεί να είναι το ίδιο ευαίσθητες στην αντικαρκινική θεραπεία με τους πρωτογενείς όγκους

Φάσεις Διήθησης και Μετάστασης



- Τοπική Διήθηση
- Αγγειογένεση και Αιματογενής Μεταφορά
- Τοπική Διήθηση στη δευτερογενή θέση

Ποια είναι τα στάδια της ογκογένεσης;
Ποιοι παράγοντες θεωρούνται καρκινογόνοι; Ποιος ο μηχανισμός δράσης καθενός από αυτούς (επιγραμματικά)
Τι είναι τα ογκοκατασταλτικά και τι τα ογκογονίδια;
Με ποιους μηχανισμούς μπορεί να «ενεργοποιηθεί» ένα ογκογονίδιο;
Τι είναι η γονιδιακή ενίσχυση (επέκταση) και πώς συμμετέχει στην ογκογένεση;
Τι είναι το χρωμόσωμα της Φιλαδέλφειας και πώς εμπλέκεται σε λευχαιμίες;
Ποια η δράση της πρωτεΐνης Rb;
Ποια η δράση της πρωτεΐνης p53;
Τι λέει η θεωρία των πολλαπλών χτυπημάτων για την ογκογένεση;
Ποια είναι τα στάδια της μετάστασης;