



ΚΦΕ 53
ΟΡΓΑΝΩΣΗ ΤΗΣ ΥΛΗΣ ΣΕ ΕΜΒΙΑ ΣΥΣΤΗΜΑΤΑ
2015-2016
Ανδρέας Σκορίλας

5^η ΕΡΓΑΣΙΑ

Αναστάσιος Νέζης
ΑΜ: 81717

Θέμα 1

Ποιες από τις παρακάτω απαντήσεις είναι σωστές; Οι λάθος να αναδιατυπωθούν στο σωστό. Να αναλυθούν συνοπτικά οι προτάσεις, ώστε να δικαιολογείται η επιλογή σωστού ή λάθους.

- α. Το γονίδιο *BCL2* αποτελεί κύριο εκπρόσωπο των προαποπτωτικών γονιδίων.
- β. Τα γονίδια *BCL2L12* και *BAX* βρίσκονται στο χρωμόσωμα 17.
- γ. Κατά την απόπτωση έχουμε διάσπαση του DNA σε τμήματα, πολλαπλάσια των 146 βάσεων.
- δ. Οι καρκινικοί βιοδείκτες πάντοτε συμμετέχουν στη διαδικασία της καρκινογένεσης.
- ε. Τα πρωτο-ογκογονίδια κωδικοποιούν φυσιολογικές πρωτεΐνες.

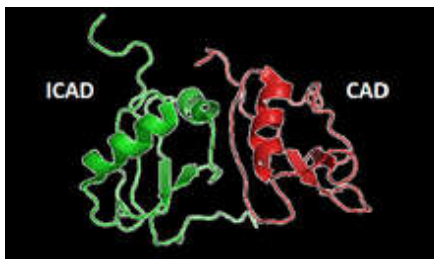
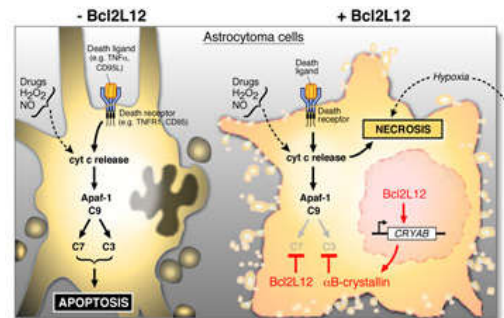
α/α	Σ/Λ	Αναδιατύπωση στο Σωστό
α	Λ	Το γονίδιο <i>BCL2</i> αποτελεί κύριο εκπρόσωπο των προαποπτωτικών και των αντιαποπτωτικών γονιδίων
β	Λ	Τα γονίδια <i>BCL2L12</i> και <i>BAX</i> βρίσκονται στο χρωμόσωμα 19
γ	Λ	Κατά την απόπτωση έχουμε διάσπαση του DNA σε τμήματα μήκους 180-200 bp
δ	Λ	Οι καρκινικοί βιοδείκτες δεν έχουν πάντα συμμετοχή στην διαδικασία της καρκινογένεσης
ε	Σ	

ΑΝΑΛΥΣΗ ΠΡΟΤΑΣΕΩΝ

α. Τα ρυθμιστικά γονίδια της απόπτωσης χωρίζονται σε: i) επαγωγικά (BAX, BCLXS), ii) ανασταλτικά (BCL2, BCLXL), iii) μεταγραφικά (p53, C-MYC). Τα ανασταλτικά γονίδια αποτρέπουν την απόπτωση. Όταν δημιουργηθεί ένα αποπτωτικό σήμα, η επιβίωση ή όχι του κυττάρου εξαρτάται από την αναλογία BCL2 και BAX και συγκριμένα η συνέκφραση BAX και BCL2 αποτρέπει την απόπτωση, ενώ στην αντίθετη περίπτωση ξεκινάει η απόπτωση. Η δράση του γονιδίου BCL2 είναι διπλή: α) αντιαποπτωτική (σε συνδυασμό με το BCLXL παρεμποδίζουν την απόπτωση) και β) προαποπτωτική (ενεργοποιεί την έναρξη της απόπτωσης: διάρρηξη μιτοχονδρίων και έξοδος κυτοχρώματος c).

β. Το γονίδιο BCL2L12, όπως και το BAX βρίσκεται στην χρωμοσωμική περιοχή 19q13.3. Τα δύο γονίδια σχετίζονται με την επιβίωση ή όχι του κυττάρου (αποπτωτικός μηχανισμός).

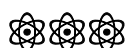
In our search for genes involved in the process of apoptosis, we are using positional cloning techniques. A potential BH2 domain was identified in the (BAC)² clone BC42053, sequenced by the Department of Energy's Joint Genome Institute. Genomic sequences from this clone were in the form of 87 contigs of different lengths. The clone containing this gene was obtained from the Lawrence Livermore National Laboratory, and the genomic DNA was isolated. The chromosome 19 *EcoRI* restriction map (3) and long PCR strategies, using genomic DNA from this clone, were used to construct a contiguous area of the genomic area of interest. Bioinformatics approaches were used to predict the presence of new genes, and a putative new apoptosis-related, proline-rich protein was identified. Blast search and *EcoRI* restriction digestion analysis of the sequence of one adjacent (telomeric) cosmid clone (R31181) allowed us to identify the relative position of the new gene and other previously identified genes, RRAS, IRF3, and PRMT1, along the same chromosomal region (19q13.3). The sequence of the putative new gene was then verified by



γ. Κατά την απόπτωση η ενδονουκλεάση CAD διασπά τον ICAD και στη συνέχεια το DNA σε διάφορα τμήματα από 180 έως 200 ζεύγη βάσεων. Στη συνέχεια το νουκλεόσωμα διασπάται σε μικρότερα νουκλεοτίδια, μέσω άλλων ενδονουκλεασών.

δ. Οι καρκινικοί βιοδείκτες είναι ένζυμα, ορμόνες, αντιγόνα, υποδοχείς, όγκο- ή ογκοανασταλτικά γονίδια, πρωτεΐνες και γλυκοπρωτεΐνες. Μας δείχνουν την παρουσία καρκίνου στον οργανισμό και παράγονται από τον όγκο. Όμως μπορεί να παίρνουν αλλά και να μην παίρνουν μέρος στη δημιουργία του καρκίνου. Έχουν συγκεκριμένα χαρακτηριστικά όπως η αντιστοιχία τους με συγκεκριμένα είδη καρκίνου (ιδανικά 1:1), η συσχέτισή τους με το στάδιο της νόσου, η εύκολη αιματολογική τους ανίχνευση/μέτρηση κ.α.

ε. Τα πρωτοογκογονίδια κωδικοποιούν ένα πλήθος από φυσιολογικές πρωτεΐνες, οι οποίες σχετίζονται με την κυτταρική ανάπτυξη (ρύθμιση, διαίρεση, διαφοροποίηση). Μόνο η μετάλλαξή τους δίνει ογκογονίδια, τα οποία σχετίζονται με την ογκογένεση, άρα με τη δημιουργία καρκίνων.



Θέμα 2

Ελεύθερο κυτταρικό DNA (Cell-free DNA): Είδη, μηχανισμοί παραγωγής, τρόποι προσδιορισμού και εφαρμογές στην αντιμετώπιση του καρκίνου.

Το **ελεύθερο κυτταρικό DNA** ή **cell-free DNA (cfDNA)** προέρχεται πιθανώς από νεκρά κύτταρα που απελευθερώνουν το περιεχόμενό τους στο αίμα. Τα τελευταία χρόνια αποτελεί πηγή μείζονος ενδιαφέροντος για τις μη επεμβατικές διαγνώσεις. Πρόσφατες έρευνες έδειξαν την πρόσληψη (uptake) ανθρώπινου cfDNA σε κύτταρα ποντικών *in vivo* και *in vitro*, συνοδευόμενη από ενεργοποίηση απόκρισης βλάβης σε κυτταρικό DNA (**DDR**) και με εμφάνιση αποπτωτικών πρωτεϊνών στα κύτταρα – ξενιστές. Το cfDNA δρα ως πηγή μεταλλαξογένεσης του DNA των υγιών κυττάρων στο σώμα, εφ' όρου ζωής. Έτσι προωθεί την προοδευτική γήρανση των κυττάρων *in vivo*. Ως εκ τούτου το cfDNA μπορεί να συμβάλει σε πολλαπλές ασθένειες που σχετίζονται με το γήρας, όπως ο καρκίνος, ο διαβήτης και η νόσος του Alzheimer¹.

Δισεκατομμύρια κύτταρα καθημερινά καταστρέφονται στον ανθρώπινο οργανισμό μέσω των διαδικασιών του κυτταρικού θανάτου, όπως η απόπτωση και η νέκρωση. Ειδικά τα νεκρωτικά κύτταρα (σε αντίθεση με τα αποπτωτικά) δεν αφαιρούνται με φαγοκυττάρωση και θεωρείται ότι είναι πηγή υποβαθμισμένων DNA θραυσμάτων που απελευθερώνονται στο πλάσμα ή στον ορό του αίματος. Αυτά αποτελούν το cfDNA. Η μη επεμβατική ανίχνευση του cfDNA έχει τη δυνατότητα να προωθεί νέα προγνωστικά παραδείγματα και να επηρεάσει κλινικά πρωτόκολλα και θεραπευτικές αγωγές για ανθρώπινες νόσους. Πράγματι το cfDNA έχει τη δυνατότητα να γίνει μέρος της καθιερωμένης διαδικασίας περίθαλψης στην ογκολογία, στον προγεννητικό έλεγχο, στις μεταμοσχεύσεις και στην αντιμετώπιση της καρδιαγγειακής νόσου. Αναδεικνύεται ως μια από τις πιο πολλά υποσχόμενες και ελπιδοφόρες τεχνικές της ιατρικής.

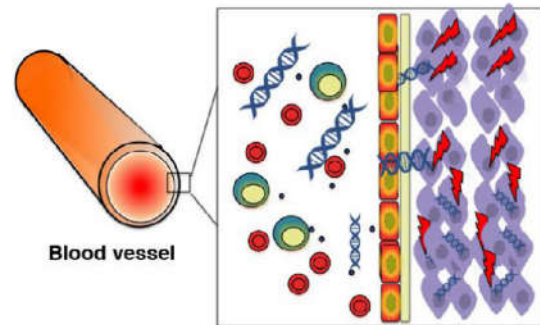
Στον προγεννητικό έλεγχο, το εμβρυακό cfDNA χρησιμοποιείται ήδη για την έγκαιρη διάγνωση γενετικών ανωμαλιών, φύλου και προ-εκλαμψίας.



Στην ογκολογία (αν και δεν είναι ακόμη κλινικά εφαρμόσιμο) το cfDNA μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την ανίχνευση δυναμικών γονιδιωμάτων καρκίνου (cancer genome dynamics), αναλύοντας δείγματα πλάσματος. Για παράδειγμα, όταν δεν είναι διαθέσιμη μια βιοψία, το cfDNA θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί ως μια “**υγρή βιοψία**” για την αξιολόγηση της ευαισθησίας και της αντοχής στοχευμένων θεραπειών. Θεωρητικά μας

δίνεται η δυνατότητα να μελετήσουμε την εξέλιξη του καρκίνου αναίμακτα, από την ανάλυση του γονιδιώματος του cfDNA στο πλάσμα^{1,2}.

Υπάρχουν όμως και πολλά αναπάντητα (ακόμα) ερωτήματα σχετικά με τη βιολογία του cfDNA. Ένα από αυτά (με υψηλή συνάφεια με θέματα γήρανσης) είναι αν και κατά πόσο τα θραύσματα του cfDNA συμπεριφέρονται ως κινητά γενετικά στοιχεία που ενσωματώνονται



παράνομα στο χρωμοσωμικό DNA υγιών κυττάρων, αποσταθεροποιώντας το και ενδεχομένως προκαλώντας λειτουργική έκπτωση και παθοφυσιολογικές διεργασίες σχετιζόμενες με την ηλικία.

Γνωρίζουμε πως ο καρκίνος είναι μια κοινή αιτία θανάτου παγκοσμίως. Παρά τις σημαντικές προσπάθειες και προόδους στις θεραπείες, η νοσηρότητα (morbidity) και η θνησιμότητα (mortality) είναι ακόμα τεράστιες (14×10^6 νέες περιπτώσεις καρκίνων και $8,2 \times 10^6$ θάνατοι σχετιζόμενοι με καρκίνο το 2012, με πρόβλεψη για αύξηση κατά 70% τις επόμενες δύο δεκαετίες!). Ο σημαντικότερος λόγος είναι οι ετερογένειες των διαφόρων όγκων, ειδικότερα οι ετερογένειες που παρουσιάζει στο εσωτερικό του ο κάθε όγκος, καθώς και η κλωνική εξέλιξη. Αυτό οδηγεί σε υποκείμενες δυσκολίες στην θεραπεία και αποτυχίες σε μια σειρά από τρέχοντες θεραπευτικές μεθόδους, ακόμη και μοριακά στοχευμένες. Επιχειρείται πλέον η ανάπτυξη μιας ουσιαστικά, μη επεμβατικής “υγρής βιοψίας”, από το αίμα, ώστε να χαρακτηριστεί η ετερογένεια των όγκων. Ο *βιοδείκτης* που θα χρησιμοποιηθεί είναι το **ελεύθερο κυτταρικό κυκλοφορούν DNA του όγκου (cell-free circulating tumor DNA) ή ctDNA** που βρίσκουμε στην κυκλοφορία του αίματος. Το ctDNA μας δίνει τη δυνατότητα να καθορίσουμε πραγματικά τον γενότυπο του όγκου και να εντοπίσουμε εξατομικευμένες γενετικές και επιγενετικές αλλοιώσεις του συνόλου του όγκου. Επιπλέον το ctDNA δίνει τη δυνατότητα της ακριβούς παρακολούθησης του φορτίου (burden) του όγκου καθώς και της ανταπόκρισής του στη θεραπεία. Επίσης μπορούμε να παρακολουθήσουμε την ελάχιστη υπολειμματική νόσο, μειώνοντας έτσι την ανάγκη για επιβλαβείς χημειοθεραπείες ανοσοανίχνευσης. Τέλος μας επιτρέπει ταχύτερη ανίχνευση υποτροπών².

Υπάρχουν ακόμα πολλές προκλήσεις που πρέπει να ξεπεραστούν ώστε το ctDNA να χαρακτηριστεί αξιόπιστος βιοδείκτης και να πάρει ευρεία έγκριση στην ιατρική κοινότητα.

Μεταξύ αυτών, περιλαμβάνονται η βελτιστοποίηση (optimization), η τυποποίηση (standardization) και μεγάλες πολυκεντρικές μελέτες (large multicenter trials).

Προέλευση ctDNA²:

Το ελεύθερο κυτταρικό DNA (cfDNA) κυκλοφορεί στο αίμα και προέρχεται από διάφορους παθολογικούς ή φυσιολογικούς μηχανισμούς καταστροφής των κυττάρων. Υπό φυσιολογικές συνθήκες, οι μεγαλύτερες ποσότητες cfDNA καθαρίζονται φαγοκυτταρικά, κάτι όμως που δεν συμβαίνει με το ctDNA. Στους στερεούς όγκους, το cfDNA μπορεί να απελευθερωθεί με νέκρωση, αυτοφαγία (autophagy) και άλλα φυσιολογικά γεγονότα, συμπεριλαμβανομένων του μικροπεριβαλλοντικού στρες και της πίεσης της θεραπείας. Σε αντίθεση με την απόπτωση, η νέκρωση δημιουργεί μεγαλύτερα θραύσματα DNA λόγω της ελλιπούς και τυχαίας πέψης του γονιδιωματικού DNA. Ωστόσο το cfDNA δεν προέρχεται εξ ολοκλήρου από κυτταρικούς θανάτους. Ζωντανά κύτταρα, επίσης, απελευθερώνουν αυθόρμητα νεοσυντεθέν DNA ως μέρος της ομοιοστατικής ρύθμισης συστήματος (homeostatically regulated system). Η διέγερση των λεμφοκυττάρων έχει επίσης αποτέλεσμα την απελευθέρωση μεγάλων ποσοτήτων cfDNA, απουσία κυτταρικού θανάτου.

Στους ασθενείς με καρκίνο, ένα τμήμα του cfDNA προέρχεται από τον καρκινικό όγκο και ονομάζεται ctDNA (circulating tumor). Οι ασθενείς με καρκίνο έχουν πολύ μεγαλύτερα ποσοστά ctDNA από του υγείς ανθρώπους, όμως και πάλι τα ποσοστά μπορεί να κυμαίνονται από 0,01% - 90%. Η ποσοστική ποικιλία οφείλεται στο φορτίο του όγκου, στο στάδιο εξέλιξης της νόσου, στην αγγείωση, στον κυτταρικό κύκλο (cellular turnover) και στην ανταπόκριση στη θεραπεία³.

Πιθανές εφαρμογές του ctDNA στην κλινική ογκολογία^{2,3,4}:

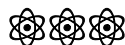
- ❖ Προσυμπτωματικός έλεγχος: έγκαιρη διάγνωση και έγκαιρη παρέμβαση.
- ❖ Εντοπισμένος καρκίνος: εντοπισμός συγκεκριμένων γονιδιακών μετατροπών ώστε να κατευθυνθούν θεραπευτικές επιλογές, να καταγραφεί το φορτίο του όγκου, η απόκρισή του στη θεραπεία, να ανιχνευτεί υπολειμματική νόσος, να εκτιμηθούν οι κίνδυνοι διάδοσης και επανάληψης.
- ❖ Μεταστατικός καρκίνος: έγκαιρος εντοπισμός υποτροπών και αντιστάσεων στη θεραπεία, καθοδήγηση και επιλογή νέας θεραπείας και παρακολούθηση αυτής.
- ❖ Καρκίνος που αντιστέκεται (refractory cancer): κατανόηση του μηχανισμού αντίστασης και καθορισμός θεραπείας.

Οι περισσότερες μελέτες ctDNA επικεντρώνονται σε καρκίνους προχωρημένου σταδίου, με σχετικά υψηλές συγκεντρώσεις ctDNA. Λεπτομερή δεδομένα από μελέτες σε καρκίνους αρχικού σταδίου, λείπουν από τη διεθνή βιβλιογραφία. Τα υψηλά επίπεδα φυσιολογικού DNA αυξάνονται (aggravated) κατά τη διάρκεια φλεγμονής και τραυματισμού⁴, με αποτέλεσμα την αραίωση του ctDNA και επομένως την παρεμπόδιση της μεθόδου ανίχνευσης με ctDNA. Έτσι προκύπτει η ανάγκη για βελτιστοποίηση και τυποποίηση της μεθόδου, ώστε να δίνει ικανοποιητικά αποτελέσματα, ακόμη και σε μικρές ποσότητες (πρώιμους καρκίνους). Θα πρέπει τα κρίσιμα κλινικά πρότυπα να καθοριστούν και να σχεδιαστούν “καλά” και επαρκώς, με βάσει πολλές πολυκεντρικές κλινικές δοκιμές σε μεγάλες ομάδες ασθενών (και ατόμων ελέγχου), ώστε το ctDNA να επικυρωθεί ως **κλινικός καρκινικός βιοδείκτης**.



ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ 2^ο Θέματος

1. Gravina S, Sedivy JM, Vijg J. The dark side of circulating nucleic acids. *Aging Cell.*, 10.1111/accel.12454, 2016 ([link](#))
2. Qin Z, Ljubimov VA, Zhou C, Tong Y, Liang J. Cell-free circulating tumor DNA in cancer. *Chin J Cancer.*, 7;35(1):36, 2016 ([link](#))
3. Korabecna M, Pazourkova E, Horinek A, Rocinova K, Tesar V. Cell-free nucleic acids as biomarkers in dialyzed patients. *J Nephrol.*, (6):1001-8, 2013 ([link](#))
4. Schwarzenbach H, Hoon DSB, Pantel K. Cell-free nucleic acids as biomarkers in cancer patients. *Nature Reviews Cancer, AOP.*, 10.1038/nrc3066, 2011 ([link](#))



Θέμα 3

Ιοί που εμπλέκονται στην καρκινογένεση: Είδη, μηχανισμοί, τρόποι προφύλαξης και αντιμετώπισης.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

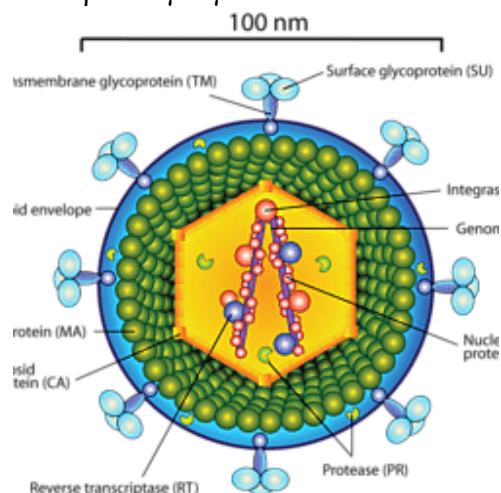
Η μελέτη των ιών και η εμπλοκή τους με τον καρκίνο έχει μετατρέψει τα τελευταία χρόνια την έρευνα κατά του καρκίνου, σε έρευνα γενετικής. Μεγάλος όγκος γνώσεων σχετικά με την ογκογενετική πηγάζει πλέον από τις ικές μελέτες. Ο ρόλος των ογκογόνων ιών στην αντικαρκινική έρευνα είναι διπλός: α) αποτελούν εργαλεία ανακάλυψης και μελέτης κυτταρικών σημάτων και εργαλεία ελέγχου της ανάπτυξης των κυττάρων (RNA και DNA ιοί) και β) αποτελούν πιθανούς παράγοντες καρκινογένεσης στον άνθρωπο (DNA ιοί)¹.

❶ ΕΙΔΗ ΙΩΝ, ΕΜΠΛΕΚΟΜΕΝΩΝ ΣΤΗΝ ΚΑΡΚΙΝΟΓΕΝΕΣΗ

❖ **RNA ογκογόνοι ιοί:** από τον περασμένο αιώνα, όπου ανακαλύφθηκε ότι ο ιός Rous Sarcoma² προκαλεί καρκίνο (σάρκωμα) στα πουλερικά, άρχισε να δίνεται ιδιαίτερη προσοχή στους RNA ογκογόνους ιούς.



Τα ιδιαίτερα χαρακτηριστικά αυτών των ιών είναι η μεταγραφή του RNA σε DNA, στη συνέχεια η ενσωμάτωση αυτού του DNA στο χρωμόσωμα του κυττάρου και τέλος η έκφραση αυτού υπό τον ικό μεταγραφικό έλεγχο. Η ονομασία που τους δόθηκε (λόγω της **αντίστροφης μεταγραφής**) ήταν **ρετροϊοί (retroviruses)**. Προκαλούν όγκους με τρεις μηχανισμούς μετασχηματισμού των κυττάρων και χρησιμοποιούν τα ογκογονίδια για να επιτύχουν ογκογένεση. Οι ρετροϊοί χωρίζονται σε δύο ομάδες: α) μεταγωγικοί (που μεταφέρουν ογκογονίδιο) και β) cis-ενεργοποιητές (που δεν μεταφέρουν ογκογονίδιο). Οι τελευταίοι έχουν τη δυνατότητα μετασχηματισμού γύρω από ένα κυτταρικό ογκογονίδιο.

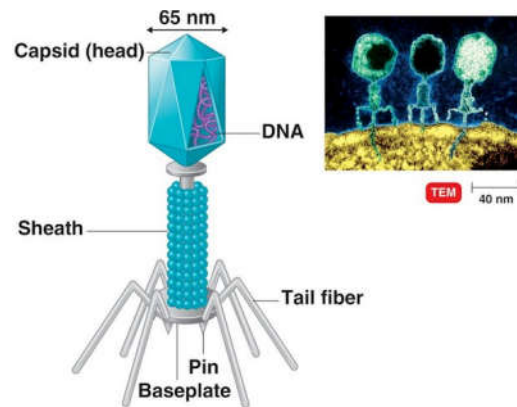


Η δομή ενός ρετροϊού έχει ως εξής: εσωτερικά υπάρχει ένας πρωτεϊνικός εικοσαεδρικός πυρήνας με δύο αντίγραφα του γονιδιώματος από RNA. Οι κλώνοι του RNA έχουν μέγεθος 7-10 kb και μπορούν να μεταγράφονται. Εξωτερικά υπάρχει φάκελος από μεμβράνες με γλυκοπρωτεΐνες που κωδικοποιούνται από τον ιό.

Αυτές αλληλεπιδρούν με τους υποδοχείς της κυτταρικής μεμβράνης του κυττάρου-ξενιστή, ώστε ο ιός να εισέλθει τελικά σε αυτό^{1,3}.

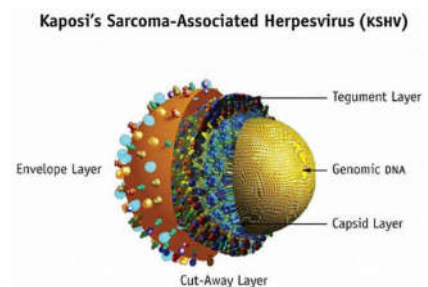
❖ **DNA ογκογόνοι ιοί:** πρόκειται για ιούς που δεν έχουν ανάστροφη τρανσκριπτάση, αφού το DNA τους μπορεί απευθείας να αλληλεπιδράσει με το DNA του κυττάρου-στόχου. Ορισμένοι DNA ιοί επάγουν όγκο στον ξενιστή, ενώ άλλοι επάγουν κυτταρικό μετασχηματισμό και δημιουργούν όγκο.

Τα ογκογονίδια των ιών αυτών δεν είναι κυτταρικά, αλλά ιικά και χρησιμοποιούνται και για τον μετασχηματισμό των κυττάρων, αλλά και για την αναπαραγωγή του ιού¹. Η κάθε ιική μόλυνση αποτελείται από δύο φάσεις: την πρόιμη και την ώριμη, οι οποίες σχετίζονται με τον χρόνο έκφρασης των γονιδίων και τον χρόνο αναδιπλασιασμού του DNA. Επειδή το DNA των ιών αυτών είναι περιορισμένο, η αναπαραγωγή του εξαρτάται άμεσα από τον μηχανισμό του κυττάρου-ξενιστή. Η ικανότητα των ιών αυτών να ενεργοποιούν ένα κύτταρο και να εισέρχονται σε αυτό, οφείλεται στις ογκοπρωτεΐνες που έχουν. Η δέσμευση των ογκοπρωτεϊνών με τις κατασταλτικές πρωτεΐνες (p53, pRb) συμβάλει σημαντικά στην επίδραση των DNA ιών στα κύτταρα του ξενιστή. Διάφοροι DNA ογκογόνοι ιοί κωδικεύουν ογκοπρωτεΐνες, οι οποίες στοχεύουν τις κατασταλτικές πρωτεΐνες (πχ ο ιός SV40 με τις ογκοπρωτεΐνες *T-αντιγόνα*, στοχεύει τις p53 και pRb, ο ιός HPV με τις ογκοπρωτεΐνες *E6* και *E7* στοχεύει αντίστοιχα τις p53 και pRb, ο ιός EBV με τις ογκοπρωτεΐνες *LMPI* στοχεύει τις TRAFS κ.α.)^{1,4}.



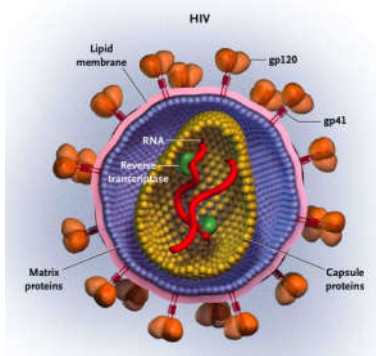
ΙΟΙ ΠΟΥ ΕΜΠΛΕΚΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΚΑΡΚΙΝΟΓΕΝΕΣΗ, ΣΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

1. ΕΡΠΗΤΟΪΟΣ 8 (KSHV): σχετίζεται ως αίτιο (ή συμπαράγοντας) στο **σάρκωμα Kaposi**. Άτομα με αυξημένο τίτλο αντισωμάτων κατά του ιού έχουν και αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης σαρκώματος⁵. Κύτταρα που έχουν προσβληθεί από τον KSHV εκφράζουν λίγα ιικά γονίδια.



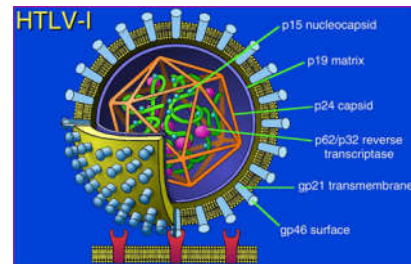
Ένα προϊόν, το Karosin B, δίνει αυξημένη έκφραση κυτοκινών, ανακόπτοντας την αποδόμηση των mRNAs¹.

2. ΙΟΣ ΤΗΣ ΑΝΟΣΟΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑΣ ΤΟΥ ΑΝΘΡΩΠΟΥ (HIV-1): ιός υπεύθυνος για την **επίκτητη ανοσοποιητική ανεπάρκεια (AIDS)**. Περιπτώσεις νεοπλασμάτων που σχετίζονται με τον HIV είναι το **σάρκωμα Kaposi**, το **λέμφωμα μη Hodgkin** και



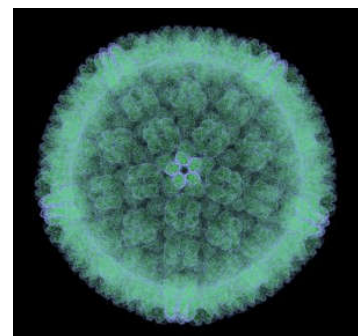
το **επιφυκητικό καρκίνωμα**. Τα επίπεδα ανοσοκαταστολής είναι άμεσα σχετιζόμενα με τους κινδύνους εμφάνισης νεοπλασμάτων, αλλά ακόμα ελέγχεται η εμπλοκή και άλλων παραγόντων. Βελτίωση παρουσιάζεται στον χρόνο επιβίωσης των ασθενών με νεοπλάσματα σχετιζόμενα με το AIDS με εφαρμογή αντιρετροϊκών θεραπειών¹.

3. ΑΝΘΡΩΠΙΝΟΣ ΛΕΜΦΟΤΡΟΠΟΣ ΙΟΣ Τ-ΚΥΤΤΑΡΩΝ (HTLV-1): ρετροϊός που παρουσιάζει αναλογική σχέση με την **λευχαιμία Τ-κυττάρων (ATL)**. Παίζει επίσης ρόλο και στην **τροπική σπαστική παραπαρέση (paraparesis)**. Η μόλυνση με HTLV-1 συμβαίνει στην νηπιακή ηλικία και η εμφάνιση της ATL γίνεται μεταξύ 40^{ου} και 50^{ου} έτους¹.

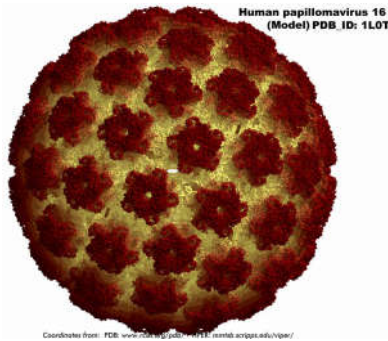


4. ΙΟΣ EPSTEIN-BARR: ιός που σχετίζεται με την **λοιμώδη μονοπυρήνωση** και τον **καρκίνο του ρινοφάρυγγα**. Απομονώθηκε για πρώτη φορά σε βιοψίες λεμφώματος Burkitt. Παρουσιάζει μεταλλαξογόνο δυνατότητα Β-κυττάρων δημιουργώντας όγκους. Σχετίζεται και με άλλους καρκίνους όπως κακοήθεις όγκους Β-κυττάρων, λεμφώματα Hodgkin, λεμφοϋπερπλαστική νόσο και γαστρικό καρκίνο. Το πιο σύνηθες επακόλουθο της μόλυνσης από τον ιό είναι η υπο-κλινική ή η υπερ-συμπτωματολογική παρουσίαση λοιμώδους μονοπυρήνωσης. Το πιο σημαντικό επακόλουθο όμως είναι η κακοήθης εξαλλαγή και ανάπτυξη του καρκίνου.

Ο ιός εντοπίζεται περίπου στο 90% των ενηλίκων, οι οποίοι μολύνονται σε μικρή ηλικία και έκτοτε παραμένουν φορείς για όλη τους τη ζωή. Μεταδίδεται στοματικά. Μετά τη μόλυνση δημιουργείται λανθάνουσα μόλυνση στα Β-κύτταρα (με περιορισμένη έκφραση ορισμένων γονιδίων)^{1,6}.

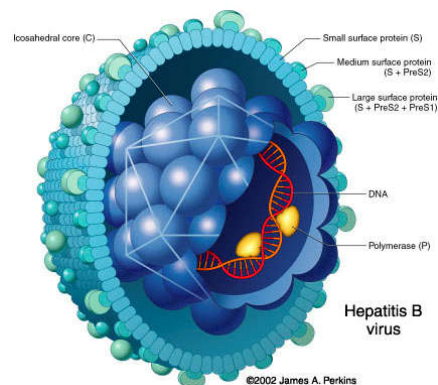


5. ΑΝΘΡΩΠΙΝΟΙ ΙΟΙ ΘΗΛΩΜΑΤΩΝ (HPVs): ιοί που σχετίζονται με διάφορους όγκους που προσβάλλουν τον **τραχήλο της μήτρας** και τους **όρχεις**. Η μετάδοσή τους γίνεται σεξουαλικά. Η ομάδα των ιών αυτών έχει περίπου 100 στελέχη από τα οποία μόνο τα 30 μπορούν να μεταδοθούν. Χωρίζονται σε low risk στελέχη (σπανίως αναβρισκόμενα σε κακοήθεις όγκους) και high risk στελέχη (συχνά αναβρισκόμενα).

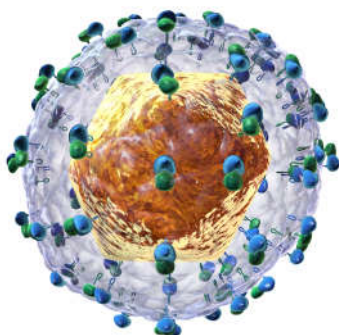


Τα high risk στελέχη 16, 18, 31, 33, 35 συνήθως οδηγούν σε καρκίνο με το HPV-16 να εντοπίζεται σε πάνω από 50% των περιπτώσεων καρκίνου του τραχήλου της μήτρας. Οι ιοί HPVs φέρουν τα γονίδια E6 και E7 που κωδικοποιούν τις πρωτεΐνες p53 και pRb αντίστοιχα, με ογκογόνο δράση^{1,7}.

6. ΙΟΣ ΤΗΣ ΗΠΑΤΙΤΙΔΑΣ Β (HBV): ιός που προκαλεί μεταβατική ή χρόνια μόλυνση του ήπατος. Μπορεί να οδηγήσει σε κίρρωση του ήπατος ή **ηπατοκυτταρικό καρκίνο (HCC)**. Αποτελεί την 5^η για τους άντρες και την 8^η για τις γυναίκες κακοήθεια με περίπου 10⁶ θανάτους ετησίως. Ο τρόπος δημιουργίας του HCC είναι ο εξής: υπάρχει χρόνια μόλυνση με HBV. Φλεγμονώδης ανταπόκριση και ηπατική αναγέννηση βοηθούν στην εμφάνιση σφαλμάτων στην αναπαραγωγή του DNA. Οι ιικές πρωτεΐνες αλληλεπιδρούν με τις επισκευαστικές πρωτεΐνες του κυττάρου και έτσι έχουμε συσσώρευση των βλαβών. Περιβαλλοντικοί παράγοντες καρκινογένεσης παίζουν επίσης σημαντικό ρόλο. Η συσσώρευση πολλών γενετικών αλλαγών και το πέρασ του χρόνου, οδηγούν στην εμφάνιση του ηπατοκυτταρικού καρκινώματος HCC^{1,8}.



7. ΙΟΣ ΤΗΣ ΗΠΑΤΙΤΙΔΑΣ C (HCV): ιός που ευθύνεται για την χρόνια ηπατική νόσο και θεωρείται ως κύριο αίτιο του **καρκίνου του ήπατος (HCC)**. Ο μηχανισμός δράσης



Hepatitis C Virus (HCV)

σχετίζεται με ιο-ειδικές μη ανοσολογικές ανταποκρίσεις και ενδεχομένως να υπάρχει και κυτταροπαθογόνος δράση απ' ευθείας στην ηπατική βλάβη. Τα υπερ-εταλ-λαξικά γεγονότα αποτελούν έναν από τους μηχανισμούς δημιουργίας του καρκίνου, λόγω μόλυνσης από τον HCV. Βασικό

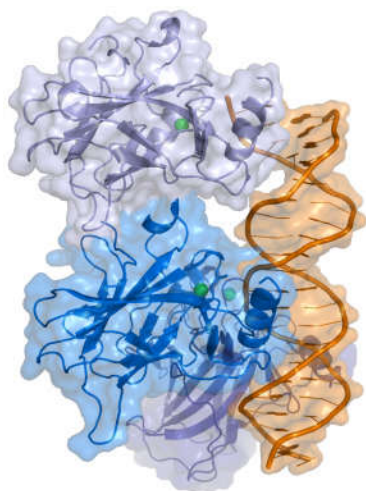
ρόλο παίζει επίσης η ανοσοεπιτήρηση, την πορεία της οποίας επηρεάζει η αλληλεπίδραση του HCV με το ανοσολογικό σύστημα. Υπάρχουν επίσης ενδείξεις ότι ο ιός μολύνει τα λεμφοκύτταρα και μακροχρόνια προκαλείται **λέμφωμα των Β-κυττάρων**^{1,9}.



2 ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΔΡΑΣΗΣ ΙΩΝ, ΕΜΠΛΕΚΟΜΕΝΩΝ ΣΤΗΝ ΚΑΡΚΙΝΟΓΕΝΕΣΗ

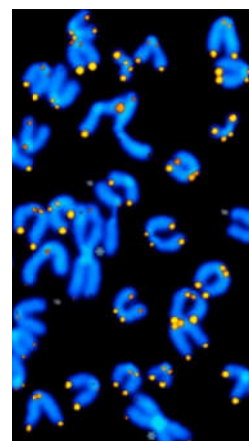
- I. ΚΥΤΤΑΡΙΚΟΣ ΚΥΚΛΟΣ:** υπάρχουν ορισμένοι ρυθμιστικοί μηχανισμοί που καθορίζουν τον κυτταρικό κύκλο και αφορούν τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό και τον προγραμματισμένο κυτταρικό θάνατο (απόπτωση). Οι εμφανίσεις κακοήθων όγκων σχετίζονται με τη μετατόπιση της ισορροπίας των δύο παραπάνω μηχανισμών προς την πλευρά του πολλαπλασιασμού. Όγκος δηλαδή δημιουργείται όταν επιταχύνεται ο πολλαπλασιασμός ή/και ελαττώνεται η απόπτωση. Αυτό συμβαίνει όταν τα ρυθμιστικά μόρια (προϊόντα έκφρασης πρωτοογκογονιδίων και ογκοανασταλτικών γονιδίων) αλλοιώνονται λόγω μεταλλάξεων των αντίστοιχων γονιδίων. Φυσικά ρόλο παίζουν και οι βλάβες στους επιδιορθωτικούς μηχανισμούς διαχωρισμού των χρωμοσωμάτων κατά την κυτταρική διαίρεση (ανευλοειδία)¹¹.
- II. ΑΝΕΞΕΛΕΓΚΤΟΣ ΚΥΤΤΑΡΙΚΟΣ ΠΟΛΛΑΠΛΑΣΙΑΣΜΟΣ:** ο κυτταρικός κύκλος των καρκινικών κυττάρων έχει ως χαρακτηριστικό την ανεξαρτητοποίησή του από μιτοτικούς παράγοντες εκτός κυττάρου. Αυτό επιτυγχάνεται με διάφορους τρόπους: ίδια παραγωγή αυξητικών παραγόντων, υπερέκφραση των υποδοχέων των αυξητικών παραγόντων, κυτταρικός πολλαπλασιασμός απουσία αυξητικών παραγόντων, μετατροπή υποδοχέων σε ιδιοσυστατικά ενεργά μόρια που εκπέμπουν μιτογόνα σήματα, μεταβολές των ιντεγρινών κ.α.
Μια ακόμη αιτία για τον ανεξέλεγκτο κυτταροπολλαπλασιασμό είναι η έλλειψη της ευαισθησίας των κυττάρων σε κατασταλτικά μηνύματα ή ακόμη και η άρση της λειτουργικότητας κάποιων ιντεγρινών¹¹.
- III. ΑΠΟΠΤΩΣΗ:** όταν αισθητήρες μέσα στο κύτταρο διαπιστώσουν κάποιες παθολογικές καταστάσεις [όπως βλάβες στο DNA, διαταραχές στη σηματοδότηση (δράση ογκογονιδίων), έλλειψη παραγόντων επιβίωσης, υποξία] ενεργοποιούνται σήματα θανάτου του κυττάρου (απόπτωση) από τον TNF μέσω του TNFα-R1 και από τον FAS μέσω του υποδοχέα-FAS. Η απόπτωση ξεκινά με διάσπαση της κυτταρικής μεμβράνης και του κυτταρικού σκελετού και στη συνέχεια την αποβολή του κυτοσολίου και τη

θραύση των χρωμοσωμάτων. Τα αποπτωτικά σήματα επιδρούν στα μιτοχόνδρια του κυττάρου, απελευθερώνοντας το κυτόχρωμα c.



Προφανώς ο μηχανισμός της απόπτωσης περιορίζει την ανάπτυξη του όγκου, μιας και ο όγκος περιλαμβάνει κύτταρα με βλάβη. Αν όμως ο μηχανισμός ανασταλεί, τότε ο όγκος πολλαπλασιάζεται ανεξέλεγκτα. Η ογκοκατασταλτική πρωτεΐνη p53 αποτελεί συστατικό του αποπτωτικού μηχανισμού. Αν λοιπόν αυτή κατασταλεί τότε η απόπτωση αναστέλλεται και ο καρκίνος πολλαπλασιάζεται. Η αντίσταση στην απόπτωση των καρκινικών κυττάρων γίνεται συνήθως με μεταλλάξεις του γονιδίου p53. Στο 50% των καρκίνων παρατηρείται αδρανοποίηση της πρωτεΐνης p53^{10,11}.

IV. ΤΕΛΟΜΕΡΑΣΗ: κάθε κύτταρο έχει περιορισμένο αριθμό διαιρέσεων (περίπου 60-70). Αυτό οφείλεται στον εξής μηχανισμό: τα άκρα των χρωμοσωμάτων αποτελούνται από επαναλαμβανόμενες αλληλουχίες 5-6 υπομονάδων, που ονομάζονται τελομερή. Αυτά προστατεύουν τα χρωμοσώματα. Σε κάθε διαίρεση 50-100 τέτοιες αλληλουχίες χάνονται με αποτέλεσμα μετά από κάποιο αριθμό διαιρέσεων, τα τελομερή δεν είναι πλέον σε θέση να προστατεύσουν το χρωμόσωμα. Τα άκρα του DNA συμφύονται, έχουμε καρυοτυπικές διαταραχές και τελικά κυτταρικό θάνατο. Το ένζυμο **τελομεράση**, που τα καρκινικά κύτταρα το διαθέτουν σε αυξημένα ποσοστά, προσθέτει τα χαμένα εξωνουκλεοτίδια και αποκαθιστά το μήκος των τελομερών σε κάθε κυτταροδιαίρεση. Έτσι οι διαιρέσεις δεν φθίνουν ή με άλλα λόγια τα καρκινικά κύτταρα δεν πεθαίνουν. Αντίθετα μπορούν να διαιρούνται συνέχεια. Ως αποτέλεσμα η τελομεράση καθιστά δυνατό τον ανεξέλεγκτο πολλαπλασιασμό των κυττάρων αυτών¹¹.



V. ΔΙΗΘΗΣΗ – ΜΕΤΑΣΤΑΣΗ: τα καρκινικά κύτταρα διηθούν στον υγιή ιστό και περνώντας στον αυλό των αγγείων εισέρχονται στο αίμα. Μέσω της κυκλοφορίας του αίματος, μεταφέρονται σε διάφορα όργανα (επιλεκτικά για κάθε είδος καρκίνου) όπου εγκαθίστανται σ' αυτά δημιουργώντας μεταστάσεις. Η υπερέκφραση της πρωτεΐνης E-καντερίνης παρεμποδίζει την διήθηση/μετάσταση ενώ αντίθετα η εξάλειψή της, αυξάνει τις διαδικασίες διήθησης/μετάστασης. Σημαντικό ρόλο παίζουν, επίσης, και οι

εξωκυττάρια πρωτεάσες. Τα γονίδια των πρωτεασών υπερεκφράζονται στα καρκινικά διηθητικά κύτταρα¹¹.

VI. ΚΛΗΡΟΝΟΜΙΚΟΣ ΚΑΡΚΙΝΟΣ: καρκίνοι όπως του μαστού, των ωοθηκών, του ορθού, του θυρεοειδούς, το ρετινοβλάστωμα και άλλοι, αποτελούν καρκίνους που κληρονομούνται από γενιά σε γενιά. Οφείλονται σε μεταλλάξεις γονιδίων βλαστικών κυττάρων και εμφανίζονται μεταξύ μελών μιας οικογένειας με πιθανότητα νόσησης 60-80% με την πάροδο της ηλικίας¹¹.



III ΤΡΟΠΟΙ ΠΡΟΦΥΛΑΞΗΣ ΚΑΙ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗΣ ΙΩΝ ΠΟΥ ΕΜΠΛΕΚΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΚΑΡΚΙΝΟΓΕΝΕΣΗ^{12,13}

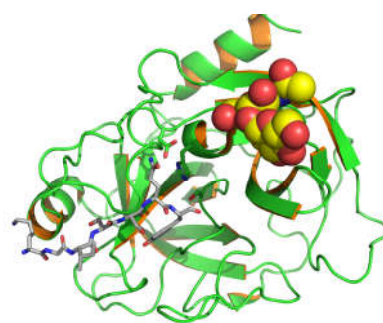
A. ΠΡΟΛΗΨΗ: εφόσον γνωρίζουμε τη σχέση αρκετών επιδημιολογικών και περιβαλλοντικών παραγόντων με την καρκινογένεση, μπορούμε να μειώσουμε τις πιθανότητες αυτής με κατάλληλες κινήσεις ή συμπεριφορές. Συγκεκριμένα:

- Ο **καρκίνος των πνευμόνων** οφείλεται στο κάπνισμα, το οποίο και πρέπει να αποφεύγεται. Επίσης θα πρέπει να υπάρχει ιδιαίτερη προφύλαξη σε ομάδες εργαζομένων σε χώρους με πτητικά υγρά (πχ κόλλες, χρώματα, διαλυτικά) με κατάλληλες μάσκες.
- Ο **καρκίνος του δέρματος (μελάνωμα)** οφείλεται στην έκθεση σε UV ακτινοβολία, άρα συνίσταται αντηλιακό υψηλού δείκτη κατά την ηλιοθεραπεία ή ακόμα καλύτερα αποφυγή ηλιοθεραπείας (που κάθε άλλο παρά θεραπεία είναι...)
- Ακτινοβολίες άλλων ειδών (πχ ακτίνες X σε ακτινολογικά ιατρικά κέντρα) προκαλούν **καρκίνο των οστών**. Ιδιαίτερη προφύλαξη συνίσταται στους γιατρούς-ακτινολόγους, είτε με αποφυγή άμεσης έκθεσης, είτε με θώρακες μολύβδου.
- Κατανάλωση διοξινών μέσω του κόκκινου κρέατος προκαλεί **καρκίνο του παχέος εντέρου**. Η λελογισμένη κατανάλωση συνίσταται.
- Η σωστή χρήση φυτοφαρμάκων δίνει όχι μόνο τα επιθυμητά αποτελέσματα στη γεωργική παραγωγή, αλλά προστατεύει αγρότες και καταναλωτές από πληθώρα καρκίνων. Το σωστό και προσεκτικό πλύσιμο των λαχανικών είναι επίσης πολύ σημαντικό προφυλακτικό/προληπτικό μέτρο.

- Ιικές μολύνσεις είναι υπεύθυνες για καρκινογενέσεις (HPV για τον **καρκίνο του τραχήλου της μήτρας**, HBV/HCV για **HCC** κλπ). Εμβολιασμός με κατάλληλα εμβόλια (όπως του τραχήλου της μήτρας σε νεαρές κοπέλες πριν την πρώτη τους σεξουαλική επαφή) είναι η συνιστώμενη προληπτική μέθοδος.

Β. ΠΡΟΓΝΩΣΗ: σχετίζεται κυρίως με τους κληρονομικούς καρκίνους και έχει να κάνει με γενετικούς ελέγχους προς εντοπισμό μεταλλάξεων ογκοκατασταλτικών γονιδίων. Παρακολούθηση ατόμων υψηλού κινδύνου (με συγγενείς που έχουν εκδηλώσει καρκίνο) συνίσταται.

Γ. ΕΓΚΑΙΡΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ: η διάγνωση γίνεται κλινικά με διαγνωστικούς τρόπους που διαφέρουν σε κάθε περίπτωση (αιματολογικές εξετάσεις, ακτινογραφίες, αξονικές ή μαγνητικές τομογραφίες). Μέσω των αιματολογικών εξετάσεων μπορούν να ελεγχθούν καρκινικοί δείκτες, όπως ο **PSA** για τον **καρκίνο του προστάτη**. Επίσης συνίσταται να γίνονται tests ελέγχου, όπως το PapTest (για τον έλεγχο του καρκίνου του ενδομητρίου).



Δ. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ: σήμερα πολλές περιπτώσεις καρκίνου αντιμετωπίζονται με επιτυχία με διάφορες μεθόδους:

- I. Χειρουργική αφαίρεση όγκων
- II. Χημειοθεραπείες για θανάτωση όγκων
- III. Ακτινοθεραπείες (με ακτίνες γ) για θανάτωση όγκων

Η μείωση των ποσοστών θανάτων, η μεγαλύτερη πιθανότητα πενταετούς επιβίωσης και η καλύτερη ποιότητα ζωής των ασθενών είναι πλέον γεγονότα. Η σύγχρονη ιατρική και βιολογία αγωνίζονται συνεχώς για την βελτίωση των παραπάνω καταστάσεων.



1. Κοτταρίδης ΣΔ. Ιολογία. *Εκδ. Zymel.*, Κεφ.2, σελ. 18-47, 1991
2. Schwartz DE, Tizard R, Gilbert W. Nucleotide sequence of Rous sarcoma virus. *Cell.*, 32(3):853-69, 1983 ([link](#))
3. Poltronieri P, Sun B, Mallardo M. RNA Viruses: RNA Roles in Pathogenesis, Coreplication and Viral Load. *Curr Genomics.*, 16(5):327-35, 2015 ([link](#))
4. Carper MB, Denvir J, Boskovic G, Primerano DA, Claudio PP. RGS16, a novel p53 and pRb cross-talk candidate inhibits migration and invasion of pancreatic cancer cells. *Genes Cancer.* , 5(11-12): 420–435, 2014 ([link](#))
5. Mesri EA, Cesarman E, Boshoff C. Kaposi's sarcoma herpesvirus/ Human herpesvirus-8 (KSHV/HHV8), and the oncogenesis of Kaposi's sarcoma. *Nat Rev Cancer.*, 10(10): 707–719, 2010 ([link](#))
6. Saeed Ali A, Al-Shraim M, Al-Hakami AM, Jones IM. Epstein- Barr Virus: Clinical and Epidemiological Revisits and Genetic Basis of Oncogenesis. *Open Virol J.*, 9: 7–28, 2015 ([link](#))
7. Dillner J, Arbyn M, Unger E, Dillner L. Monitoring of human papillomavirus vaccination. *Clin Exp Immunol.*, 163(1): 17–25, 2011 ([link](#))
8. Amaddeo G, Cao Q, Ladeiro Y, Imbeaud S, et al. Integration of tumour and viral genomic characterisations in HBV-related hepatocellular carcinomas. *Gut.*, 64(5): 820–829, 2015 ([link](#))
9. Donlin MJ , Lomonosova E, Kiss A, Cheng X, Cao F, Curto TM, Di Bisceglie A, Tavis JE. HCV Genome-Wide Genetic Analyses in Context of Disease Progression and Hepatocellular Carcinoma. *PLoS One.*, 9(7): e103748, 2014 ([link](#))
10. Gudkov AV, Komarova EA. Pathologies Associated with the p53 Response. *Cold Spring Harb Perspect Biol.*, 2(7): a001180, 2010 ([link](#))
11. Σέκερης Κ. Κοινωνία και Υγεία. *Εκδ. ΕΙΕ.*, Κεφ. 2, σελ.17-26, 2003
12. Newhauser WD, Scheurer ME, et al. The Future Workforce in Cancer Prevention: Advancing Discovery, Research, and Technology. *J Cancer Educ.*, 27(Suppl 2): S128–S135, 2012 ([link](#))
13. Alberts B, Johnson A, Lewis J, et al. Molecular Biology of the Cell. *Garland Science.*, σελ. 1224-1230 & 1256-1265, 2008

