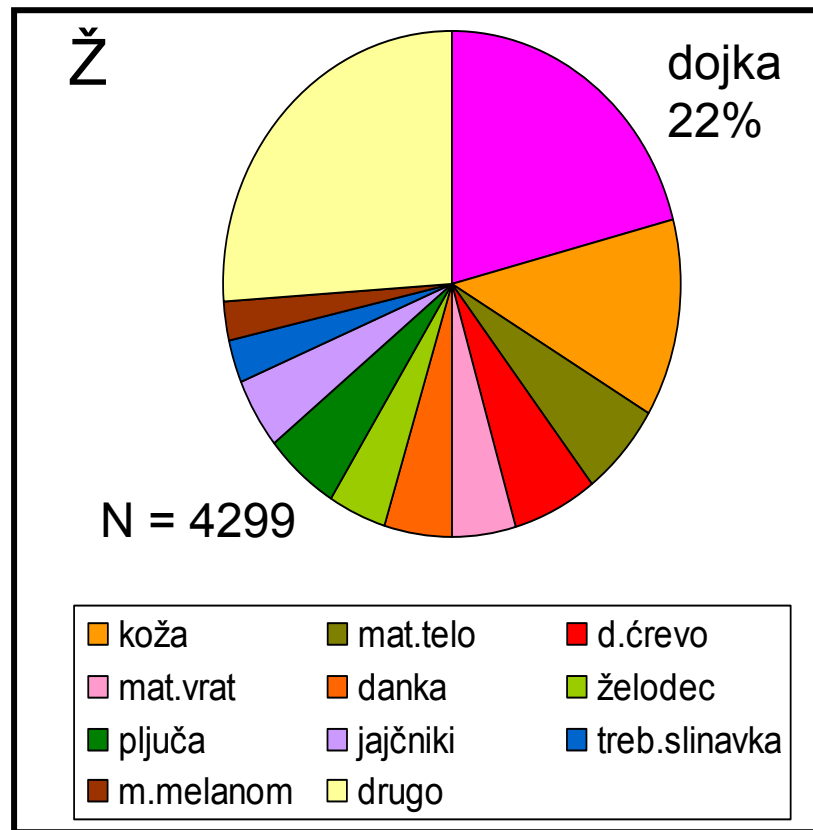
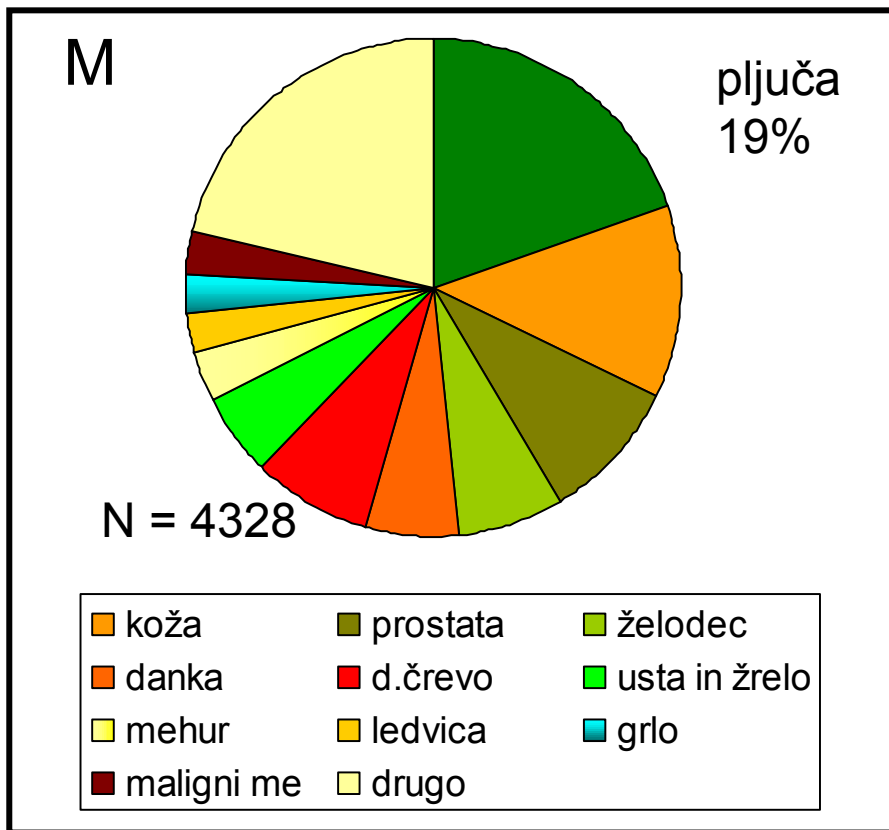


Biologija tumorjev

Breme raka v Sloveniji, 2000

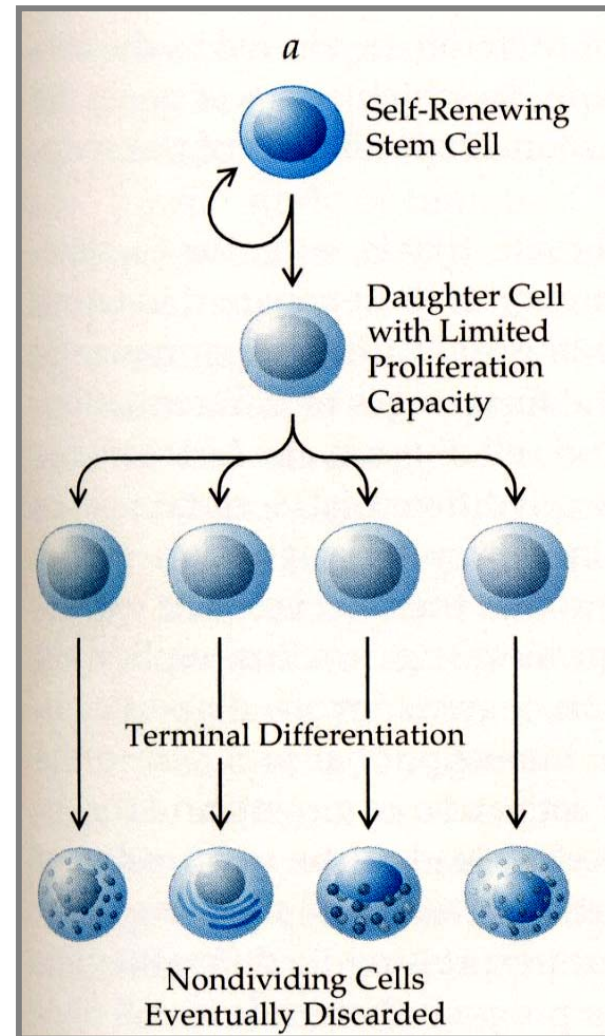
	Skupaj	Ženske	Moški
Incidenca	8.627	4.299	4.328
Umrljivost	4.752	2.080	2.672
Prevalenca	48.761	30.224	18.537

Incidenca najpogostejših rakov po primarni lokaciji in spolu - Slovenija 2000

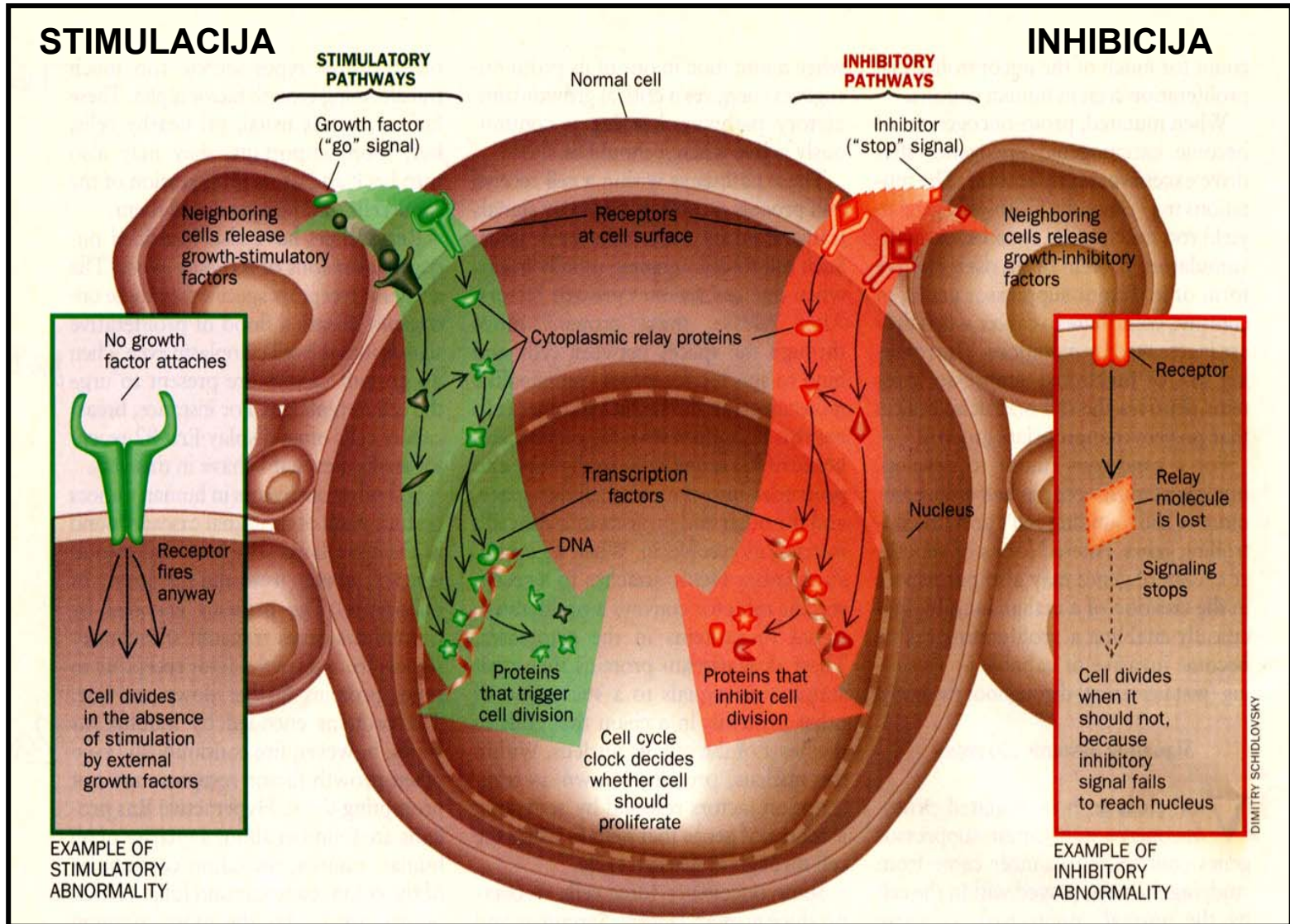


Normalne celice in tkiva

- Kontrolirana proliferacija in diferenciacija
- Ravnotežje med stimulacijo in inhibicijo celične proliferacije.



Signalizacija v normalni celici



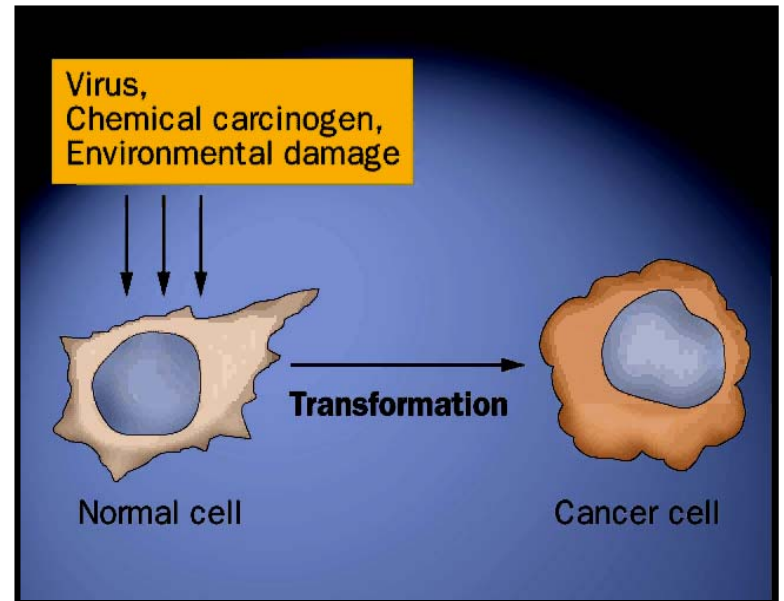
Rak kot genetska bolezen

- Model transformacije celice
 - Potrebno je več mutacij
 - Različni faktorji povzročajo mutacije
 - Celice niso sposobne več odgovarjati na intra in ekstra celularne signale, ki kontrolirajo:
 - Celično delitev
 - Celično diferenciacijo
 - Celično smrt

Etiologija raka

Faktorji, ki povzročajo nastanek raka:

- **Genetski**
(onkogeni, tumorski supresorski geni)
- **Kemični**
(cigaretni dim, azbest, alfatoksin...)
- **Fizikalni**
(UV, ionizirajoče sevanje)
- **Virusni**
(hepatitis B, EBV, HPV, HTLV-1)
- **Imunski**
(T limfociti, imunosupresija)
- **Endokrini**
(estrogeni, TSH)



Spremembe v delovanju celic so posledica:

- DNK mutacij
 - Točkaste mutacije
 - Kromosomske mutacije
- Epigenetskih sprememb

DNK mutacije

- **Točkaste mutacije** -mutacije, ki spremenijo samo enega ali nekaj nukleotidov
-

- **Nesmiselne mutacije:**

nastanek novega kodona povzroči predčasno končanje prepisovanja - nastane skrajšan protein.

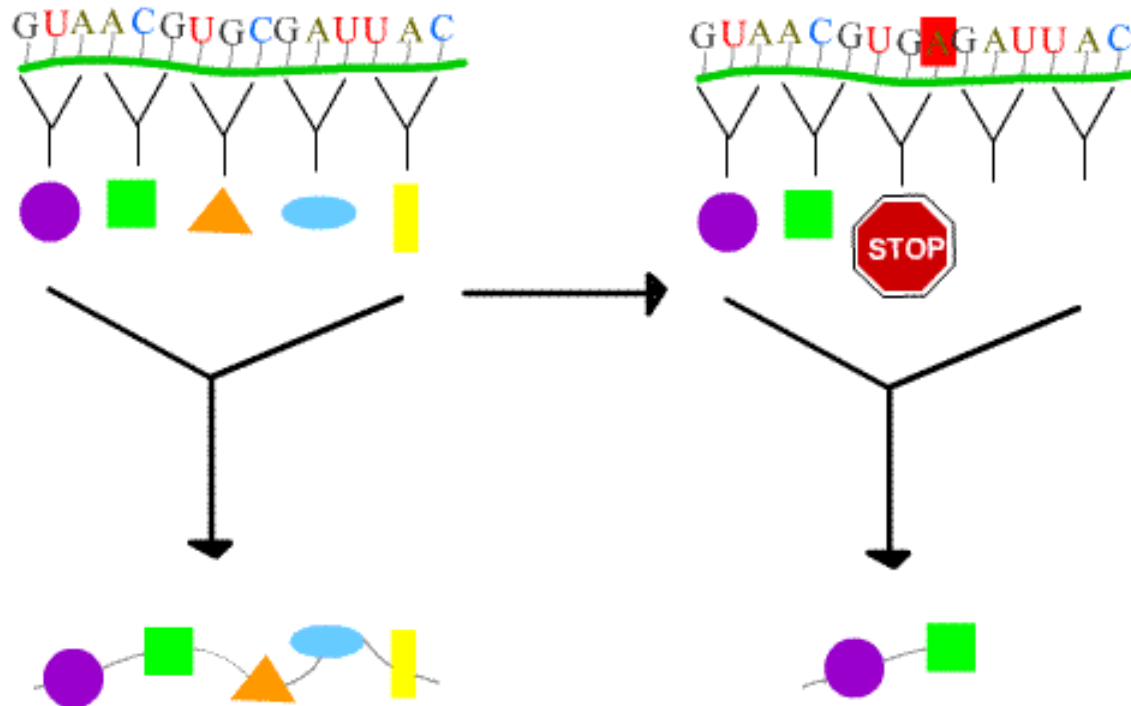
- **Brezsmiselne mutacije:**

nastanek novega kodona povzroči, da se vključi nepravilna aminokislina v protein (učinek na funkcijo je odvisen od tega kaj se je vključilo namesto pravilne aminokislina).

- **Frameshift mutacije-premik bralnega okvirja:**

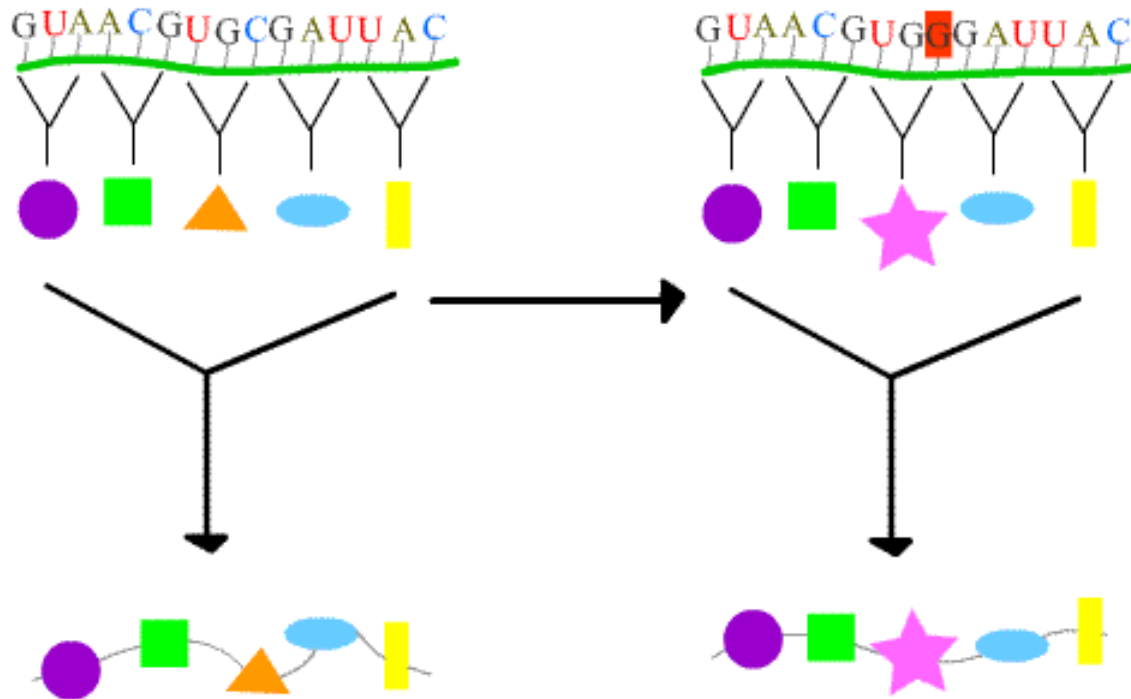
izguba ali pridobitev 1 ali 2 nukleotidov spremeni bralni okvir, kar pomeni, da so vsi sledeči kodoni napačni (nastane drugačen protein).

Non-sense mutacija: nesmiselna mutacija



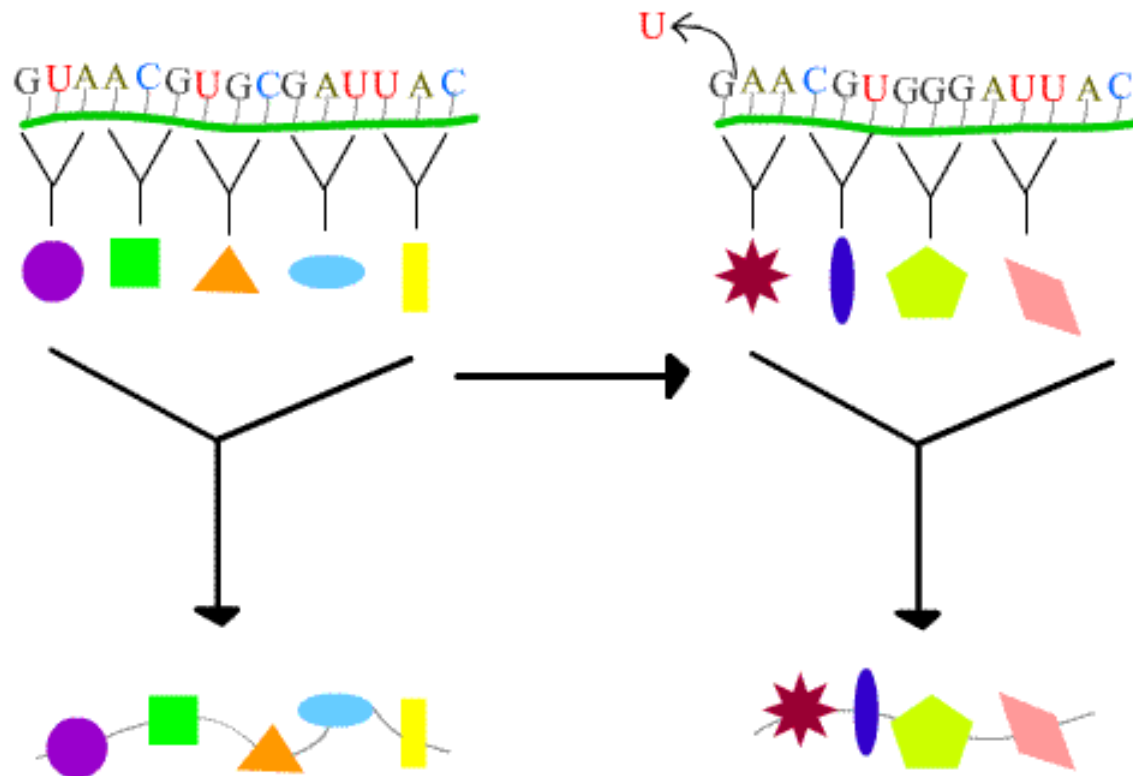
nastanek novega kodona povzroči predčasno končanje prepisovanja - nastane skrajšan protein.

Missense mutacija: brezsmiselna mutacija



nastanek novega kodona povzroči, da se vključi nepravilna aminokislina v protein (učinek na funkcijo je odvisen od tega kaj se je vključilo namesto pravilne aminokislina).

Frameshift mutacija: premik bralnega okvirja



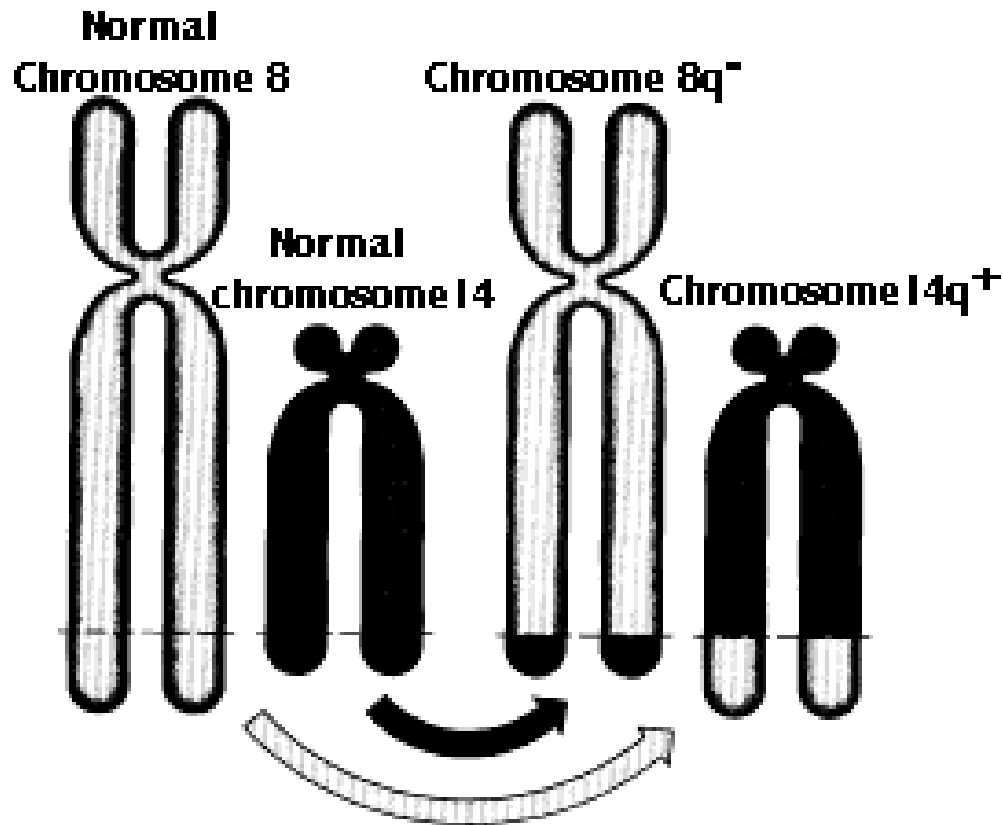
izguba ali pridobitev 1 ali 2 nukleotidov spremeni bralni okvir, kar pomeni, da so vsi sledeči kodoni napačni (nastane drugačen protein).

Kromosomske mutacije

- **DNK mutacije**, ki vključujejo spremembe na večjem delu DNK, običajno na nivoju kromosomov

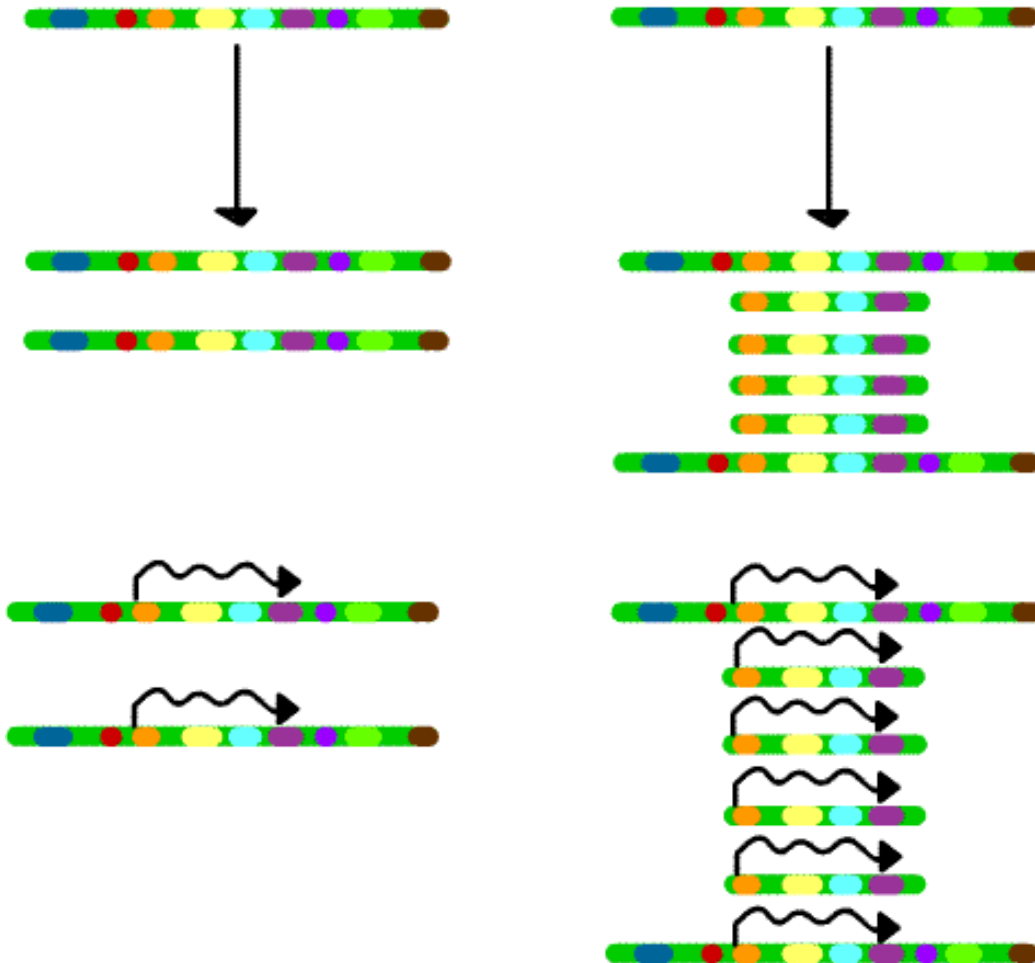
 - **Translokacije:**
te spremembe vključujejo lomljenje kromosomov in tvorba "novih" kromosomov (Philadelphia kromosom).
 - **Pomnoževanje genov:**
nastanek "double minute" kromosomov zaradi pomnoževanja določene regije na kromosomu (myc, ErbB-1, HER-2/neu).
 - **Inverzije:**
del kromosoma se odcepi in prilepi nazaj v obratni smeri.
 - **Podvojitve/Delecije:**
med replikacijo se lahko določeni geni pomnožijo večkrat ali pa se izgubijo.
 - **Aneuplodija:**
med celično delitvijo pride do napačne porazdelitve kromosomov med hčerinski celici.

Translokacije



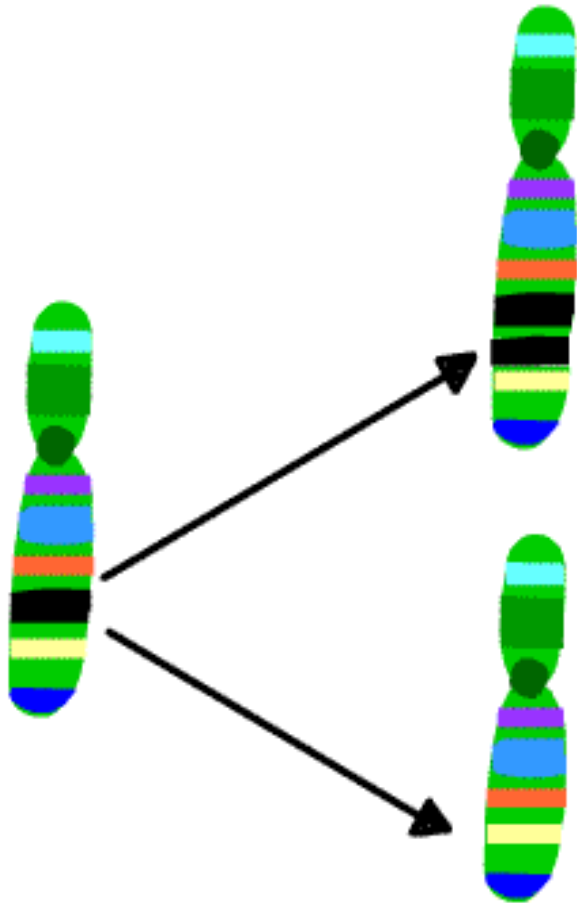
te spremembe vključujejo lomljenje kromosomov in tvorba "novih" kromosomov

Pomnoževanje genov



nastanek "double
minute"
kromosomov
zaradi
pomnoževanja
določene regije
na kromosomu
(myc, ErbB-1,
HER-2/neu).

Podvojitve/delecije



med replikacijo se lahko določeni geni pomnožijo večkrat ali pa se izgubijo.

Epigenetske spremembe

- **Metilacija nukleotidov** vodi v inaktivacijo tistega dela DNK.
- **Acetilacija histonskih** proteinov vodi v povečano ekspresijo tistega dela DNK.

Vzroki za nastanek mutacij

- Spontane
- Inducirane

Spontane mutacije

- Nastanejo zaradi nepopravljenih napak pri replikaciji ali pa zaradi naključnih molekularnih dogodkov (npr. zaradi izgube amino skupine na citozinu nastane uracil).

Inducirane (povzročene) mutacije- povzročitelji:

- **Sevanje:**
UV-sevanje-točkovne mutacije; Ionizirajoče sevanje - prelomi DNK, ki vodijo v translokacije, inverzije in druge poškodbe kromosomov.
- **Kemični mutageni:**
vezava na DNK -vpliv na replikacijo in transkripcijo; benzoapiren, alfatoksin.
- **Kronična vnetja:**
celice imunskega sistema producirajo mutagene kemikalije.
- **Kisikovi radikali:**
nastanejo v mitohondrijih pri tvorbi energije, med obsevanjem.
- **Virusi**
- **Aberantna celična delitev**

Karcinogeni (kancerogeni) dejavniki

Kemični in fizikalni

Dejavnik	Mesto delovanja	Mehanizem delovanja
- UV svetloba	koža	mutagen
- X-žarki	kostni mozeg	mutagen
- Aflatoxin	jetra	mutagen
- Estrogen	endometrij/dojka	spodbujanje rasti
- Tobačni dim	pljuča/požiralnik	mutagen/oksidant
- Azbest	pljuča	citotoksičnost
- Alkohol	jetra/požiralnik/usta	citotoksičnost

Virusi

- **DNA virusi** (Papiloma, hepatitis B, Epstein-Barr virus)
 - **RNA virusi** (levkemije)
-
- Na celično obnašanje vplivajo na naslednje načine:
 - Integracija virusnega genoma povzroči mutacije.
 - Virusni geni, ki vplivajo na regulacijo celice.
 - Spremenjeni geni, ki so jih virusi dobili pri prejšnjem gostitelju lako povzročijo deregulacijo celice.

Kancerogeni dejavniki

Virusi

Dejavnik

- Papiloma virusi
- Hepatitis B and C virusi
- Epstein - Barr virus
- Human T celična levkemija
- HIV-1

Mesto delovanja

maternični vrat

jetra

kostni mozeg

vranica

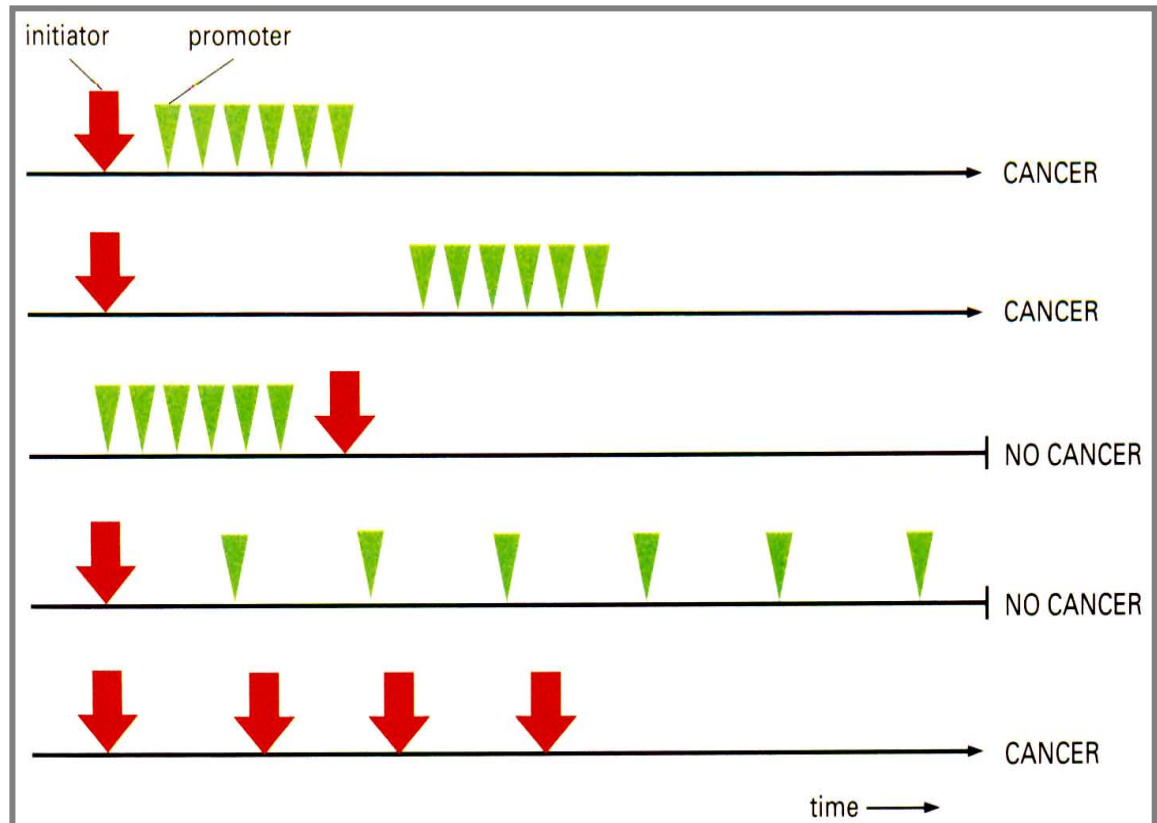
Kaposijev sarkom

Karcinogeneza

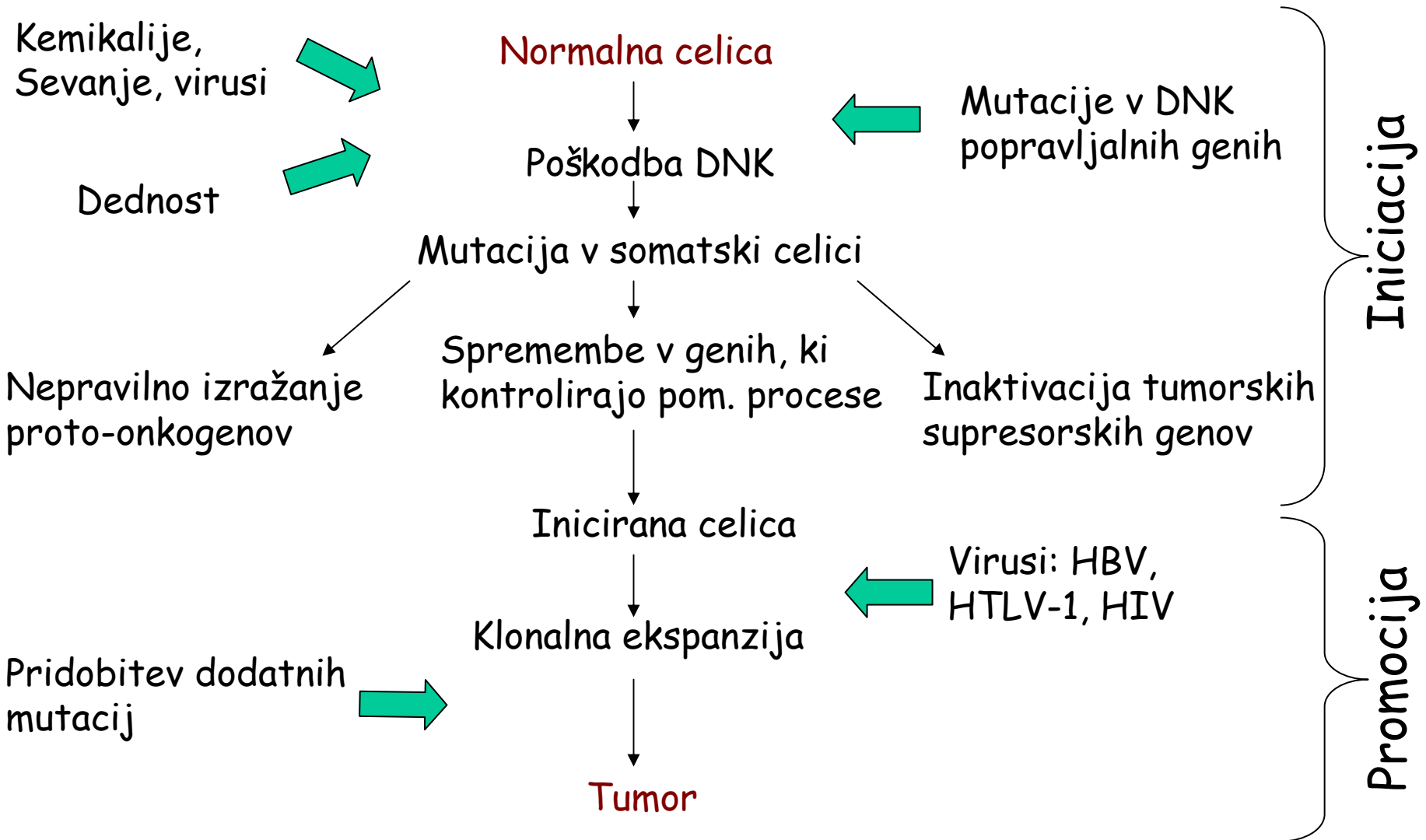
- Več stopenjski proces.
- **Iniciacija** (začetek)-hiter in ireverzibilen, direktno učinkuje na DNA.
- **Promocija** - ne vpliva na DNK direktno npr. TPA (tissue plasminogen activator).
- **Napredovanje**

Karcinogeneza

- Inicijacija
- Promocija
- Napredovanje

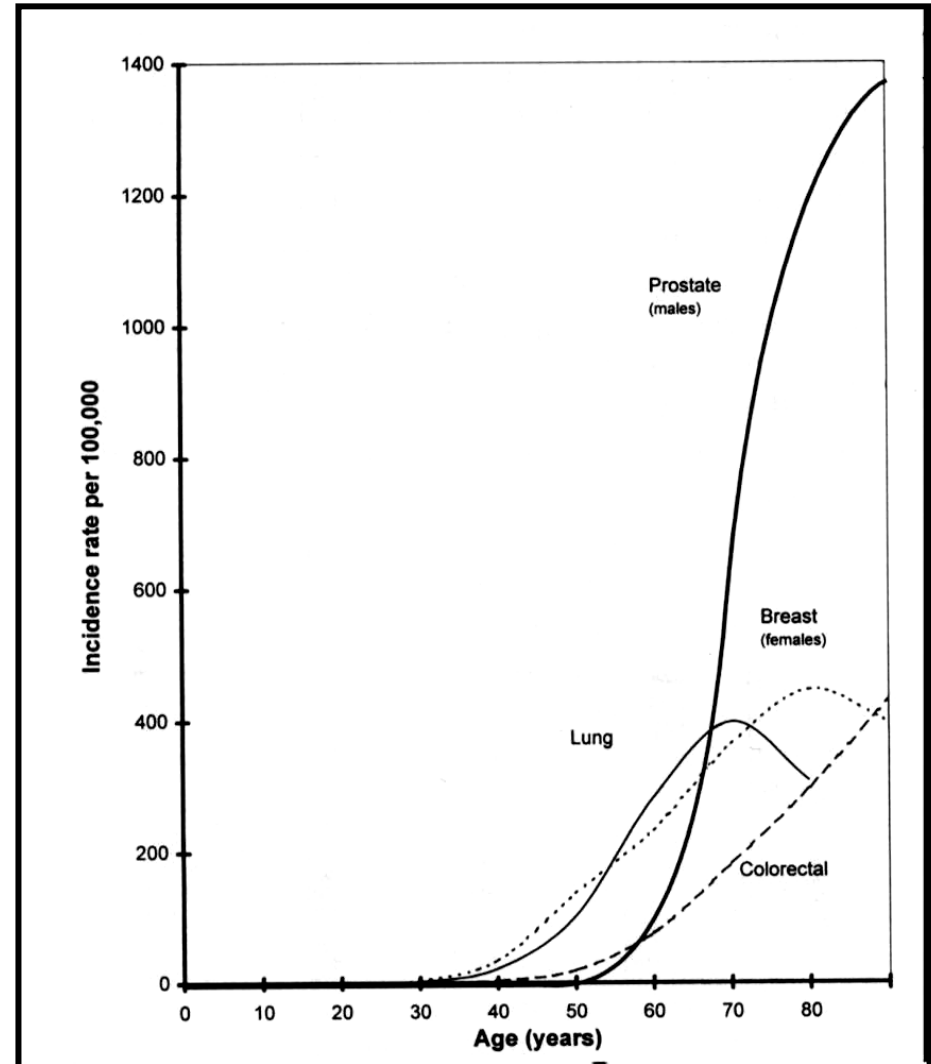


Potek karcinogeneze



Vloga mutacij pri nastanku raka

- Mutacije v glavnih regulatornih genih vodijo v nastanek raka
- Incidenca narašča s starostjo
- Potrebno je več neodvisnih dogodkov za nastanek raka



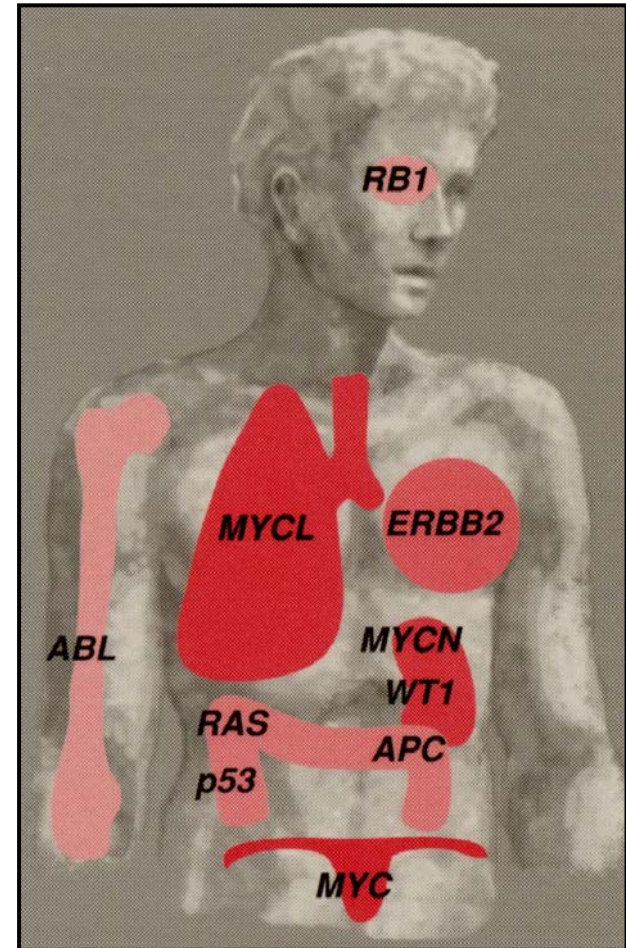
Onkogeni in tumorski supresorski geni

- **Onkogeni:** Proteini, ki jih kodirajo onkogeni spodbudijo ali povečajo delitev ali viabilnost celic oz. preprečujejo celično smrt (en mutiran alel je dovolj, da povzroči celično delitev).
- **Tumorski supresorski geni:** Proteinski produkti teh genov lahko direktno ali posredno preprečijo delitev celice ali povzročijo smrt celice (en mutiran alel še ne pomeni popolne izgube funkcije -ko sta mutirana oba alela celica zgubi sposobnost, da prepreči delitev).



Onkogeni

- Receptorji za rastne faktorje, rastni faktorji: HER-2/neu(erbB-2), PDGF.
- Signalne molekule: ras, src (tirozinska kinaza).
- Transkripcijski faktorji: myc, fos, jun.
- Ostali: bcl-2 (membranski protein, ki inhibira apoptozo), mdm-2.

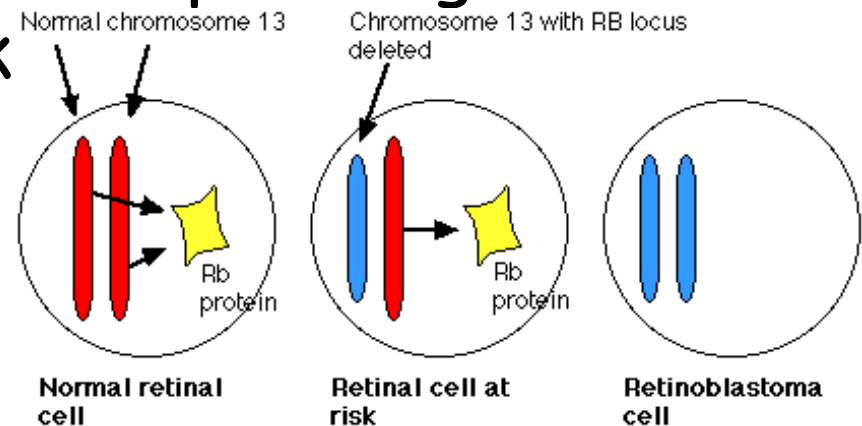


Tumorski supresorski geni

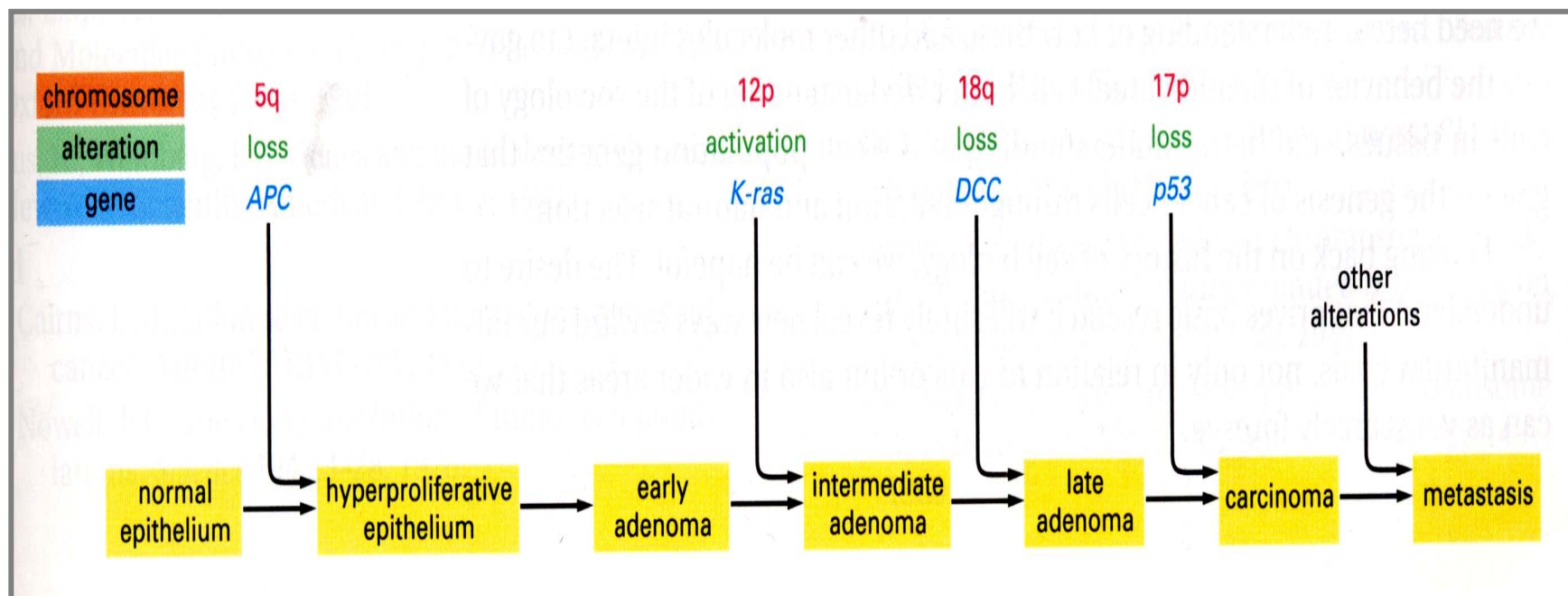
- Transkripcijski faktor: p53
- Rb vpliva na aktivnost transkripcijskih faktorjev
- APC kontrolirajo dostopnost transkripcijskih faktorjev (APC protein se veže na beta-katenin in sproži njegovo degradacijo)
- BRCA je vpleten v popravilo DNK

Dedne mutacije določajo nagnjenje za nastanek raka

- **Rak dojke:** mutirana gena BRCA1 in BRCA 2 sta faktorja tveganja.
- **Rak debelega črevesa:** mutiran APC povzroča nagnenje k nastanku raka.
- **Retinoblastom:** Rb tumor supresor gen odgovoren za nastanek raka očesa in drugih vrst raka.



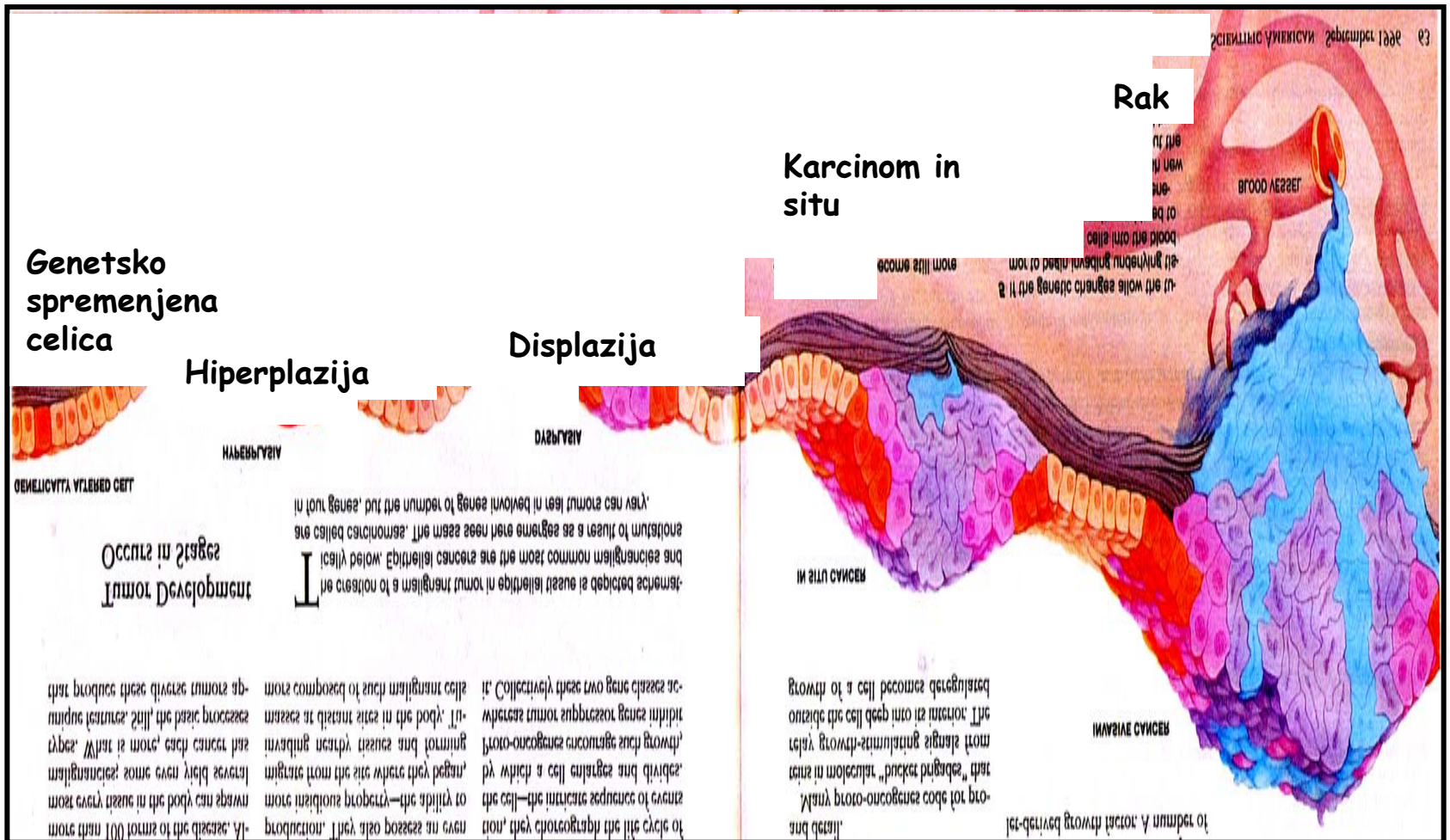
Molekularne spremembe pri nastanku raka debelega črevesa



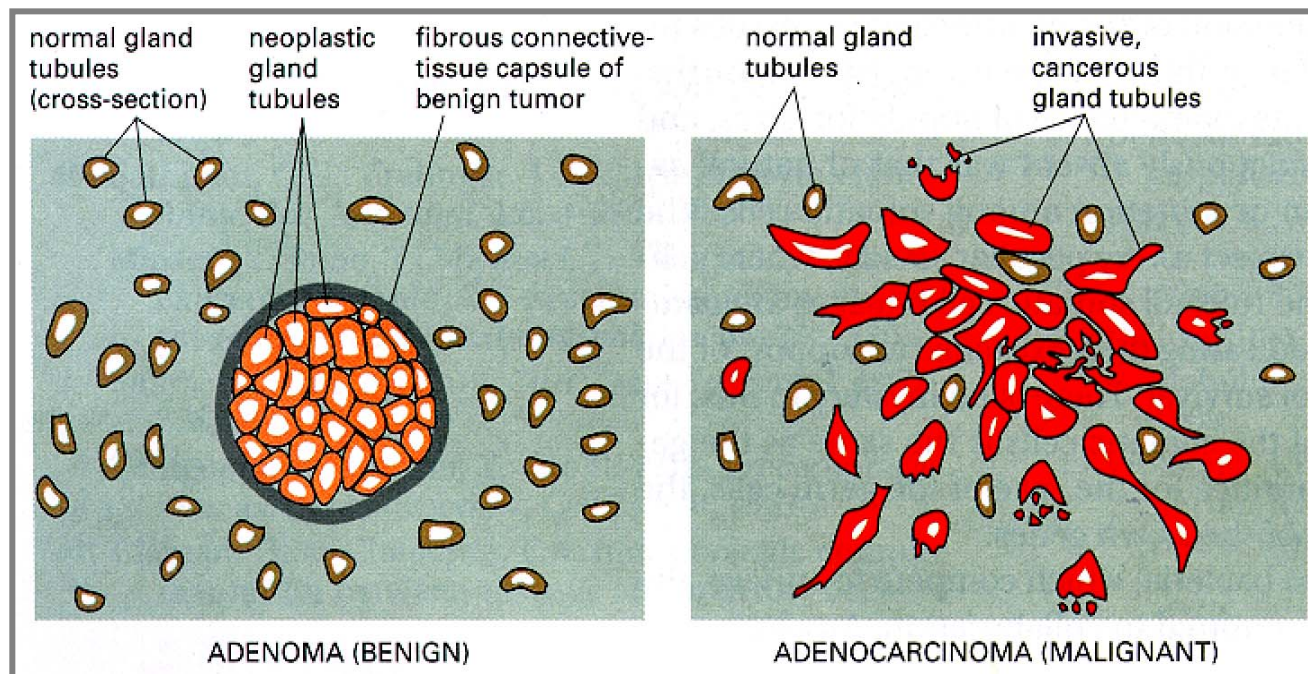
Stopnje v nastanku čvrstih tumorjev

- **Hiperplazija** - prekomerna rast celic, ki pa so normalne
- **Displazija** - celice niso več normalne, celice in tkivo postanejo de-organizirani
- **Karcinom in situ** - izguba diferenciacije (anaplastične celice), celice so še na mestu začetnega nastanka in niso prešle bazalne lamine (niso vdrle v sosednja tkiva)-**benigni tumorji**
- **Maligni tumor** - invazija v sosednja tkiva, metastaziranje

Tumor nastaja v različnih stopnjah



Tumorji



- **Benigni** -običajno imajo ovojnico, niso fiksirani na sosednje strukture, rastejo počasi, površina ni eksulcerirana, rast je eksofitična ali polipoidna
- **Maligni** - lokalna invazija in metastaziranje

Benigni tumorji

- Lahko so prekurzorji malignih tumorjev
- Problem zaradi anatomske lokacije (možgani)
- Kompresija sosednjih anatomske strukture,
- Izločanje biološko aktivnih substanc (Cushingova bolezen nadledvična žleza)

Maligni tumorji: rak

- Difuzno infiltrirajoči robovi
- Fiksirani na sosednje strukture
- Hitra rast
- Ulcerirana površina
- Slabo diferencirani
- Invazija bazalne membrane (mišic, živcev)
- Invazija v žile ali limfo
- Nekroza
- Citološke spremembe (povečano št. mitoz...)

Klasifikacija malignih tumorjev

- **Karcinom:** tumor epiteljskih celic
- **Sarkom:** tumor, ki nastane iz mišičnih, kostnih, hrustančnih, maščobnih celic ali vezivnega tkova
- **Maligni limfom:** rak celic, ki nastanejo v kostnem mozgu (napade limfni sistem)
- **Levkemije:** rak belih krvnih celic
- **Mielomi:** rak B limfocitov (celic, ki so odgovorne za produkcijo protiteles)

Značilnosti malignih celic

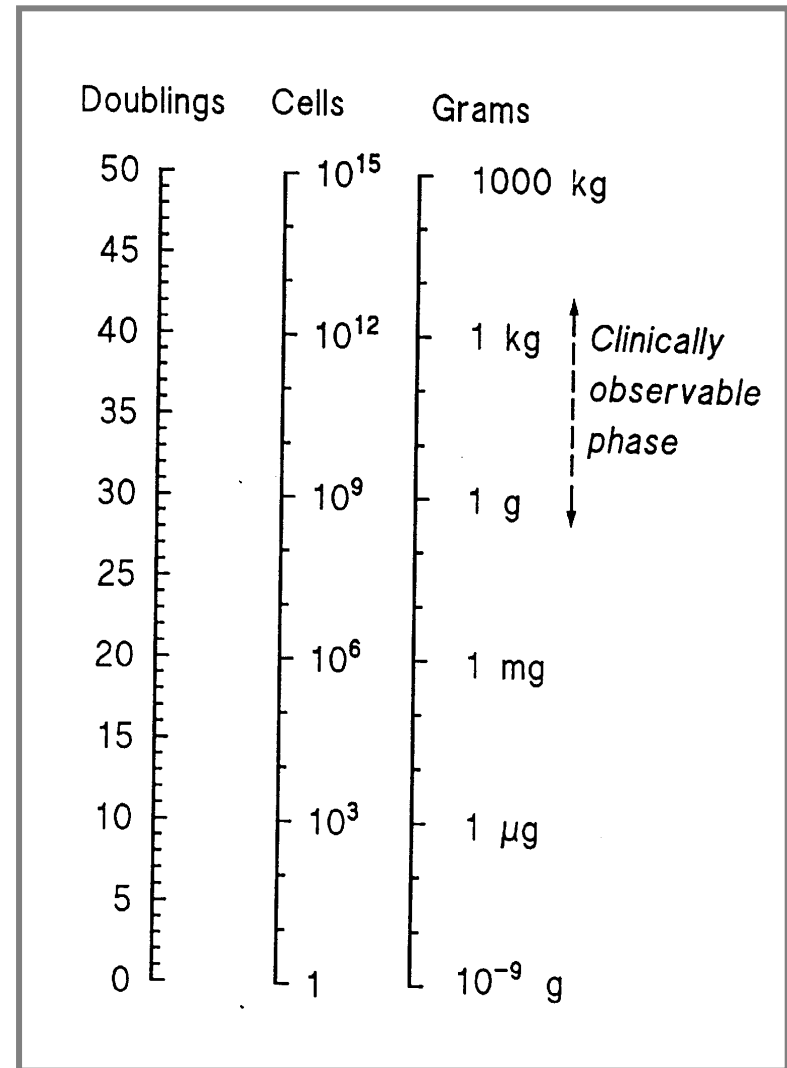
- Spremeni se odzivnost na intracelularne in ekstracelularne signale, ki kontrolirajo:
 - delitev celic
 - diferenciacijo celic
 - celično smrt
- Biološke značilnosti maligno transformiranih celic:
 - stalna proliferacija
 - invazivnost in sposobnost metastaziranja

Fizične značilnosti malignih celic

- Spremembe v citoskeletu: spremenjena komunikacija s sosednjimi celicami, spremenjena oblika, adhezija in mobilnost -ni kontaktne inhibicije
- Spremembe v celičnem jedru
- Sprememnjena produkcija encimov: invazija

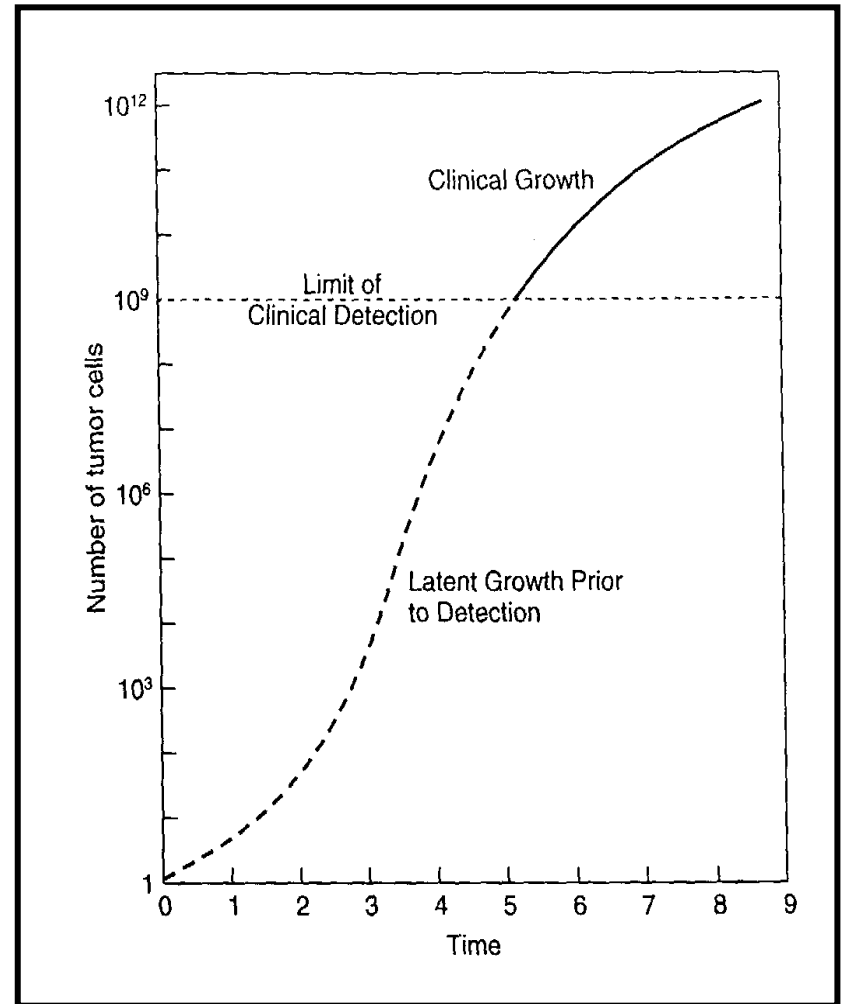
Rast tumorjev

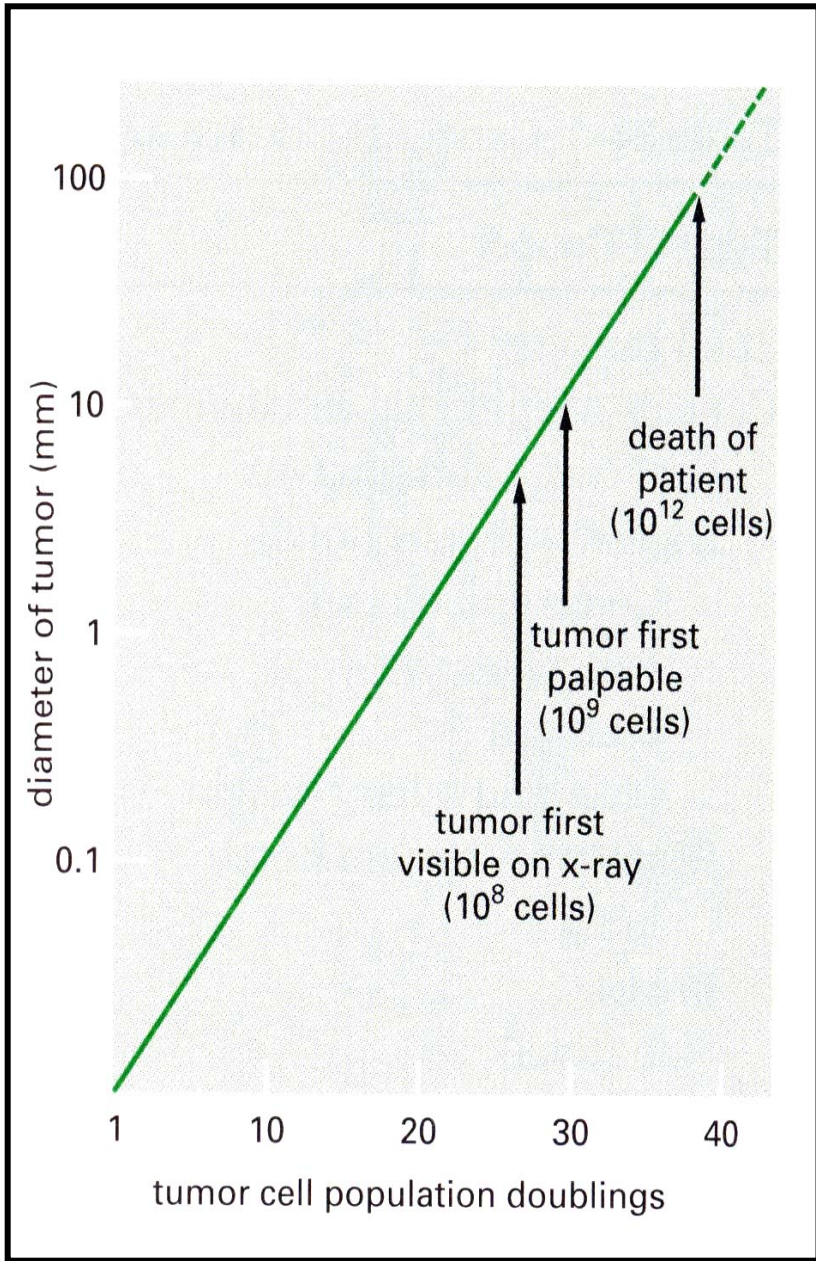
- Odvisnost med številom podvojitvev tumorskih celic, številom celic in težo tumorja
- Predpostavka: 10^9 celic na gram tkiva



Hipotetična rastna krivulja

- Rastna krivulja humanega tumorja, ki prikazuje latentno obdobje pred klinično detekcijo
- Tumor ima lahko začetno lag fazo in upočasnjeno rast pri velikem volumnu

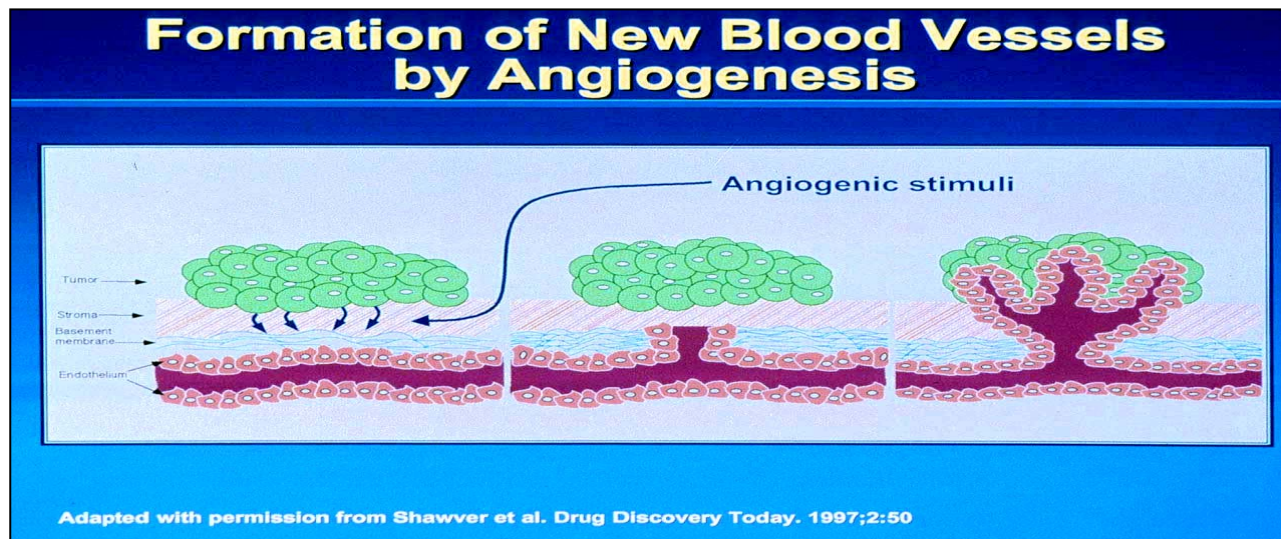




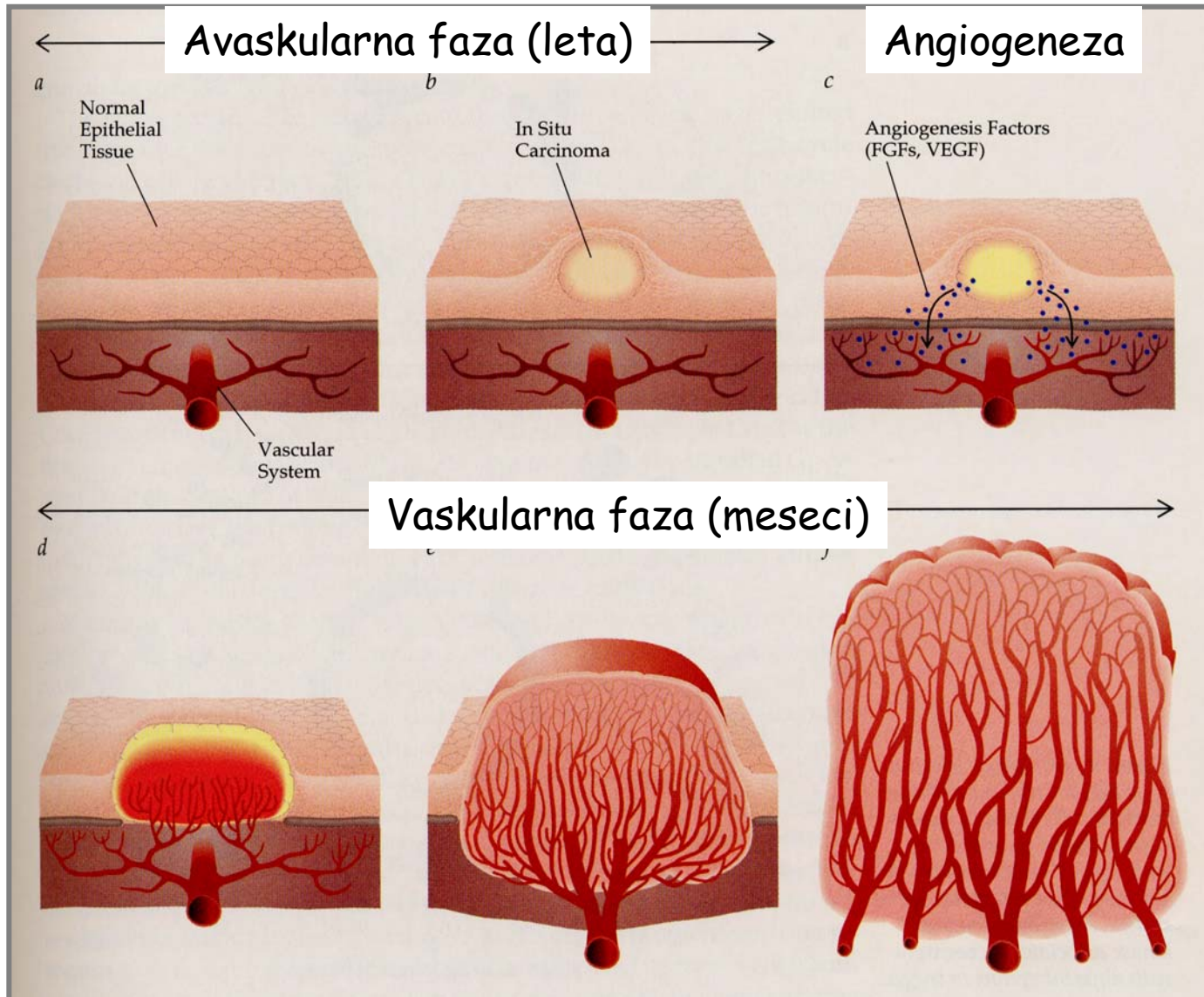
Tumor odkrijemo
v pozni fazi
njegove rasti

Angiogeneza-stopnje

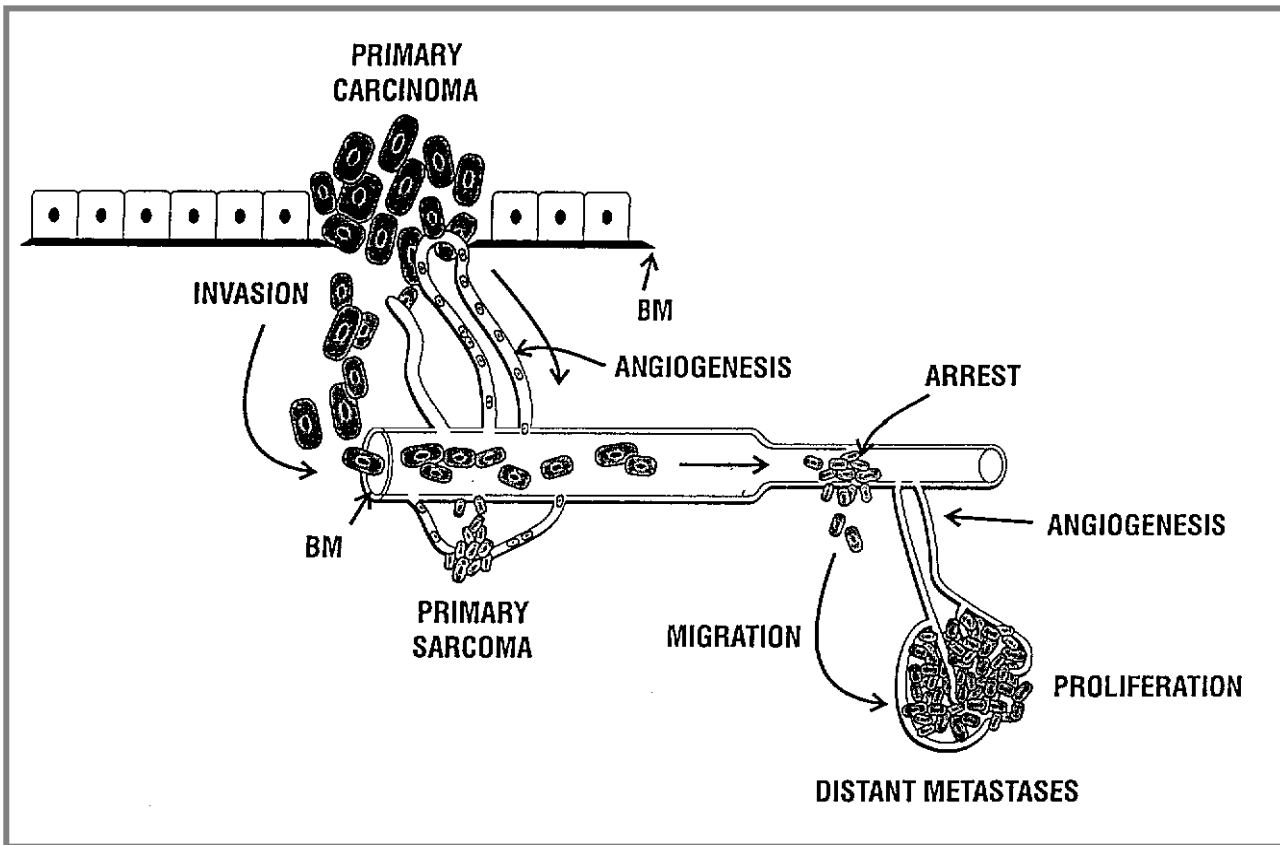
- Tvorba in sproščanje angiogenih signalov s tumorskih in gostiteljskih celic
- Razgradnja ekstracelularnega matriksa
- Invazija in migracija endotelnih celic skozi bazalno membrano
- Vraščanje žil v tumor - sestavljanje in tvorjenje novih žil



Razvoj vaskularizacije tumorja



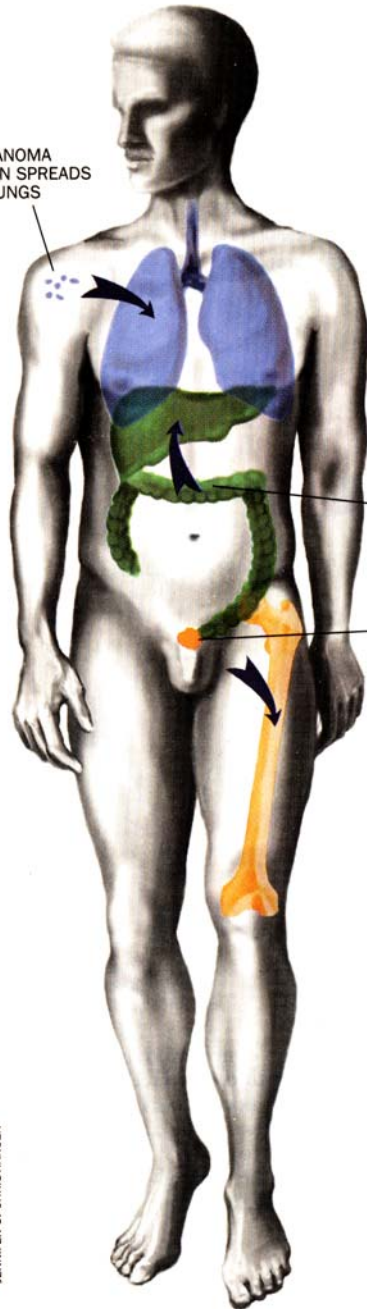
Metastaziranje



je proces, ko
maligne celice
potujejo po
telesu in
tvorijo
zasevke

Metastaziranje

MELANOMA
OFTEN SPREADS
TO LUNGS



Maligni melanom
pogosto met.
v pljuča

Rak debelega
črevesa
pogosto met.
v jetra

Rak prostate
pogosto met.
v kosti

- Invazija (metaloproteaze)
- Migracija po krvnih žilah ali limfi
- Invazija na novem mestu - proliferacija