

# Καρκινογένεση

Μιχάλης Β. Καραμούζης MD, PhD  
Παθολόγος Ογκολόγος

*Επίκουρος Καθηγητής  
Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Αθηνών*



*Devlin – Κεφάλαιο 13 & 25  
Lehninger – Κεφάλαιο 12  
Παραδόσεις Αμφιθεάτρου*

**Μάρτιος 2016**

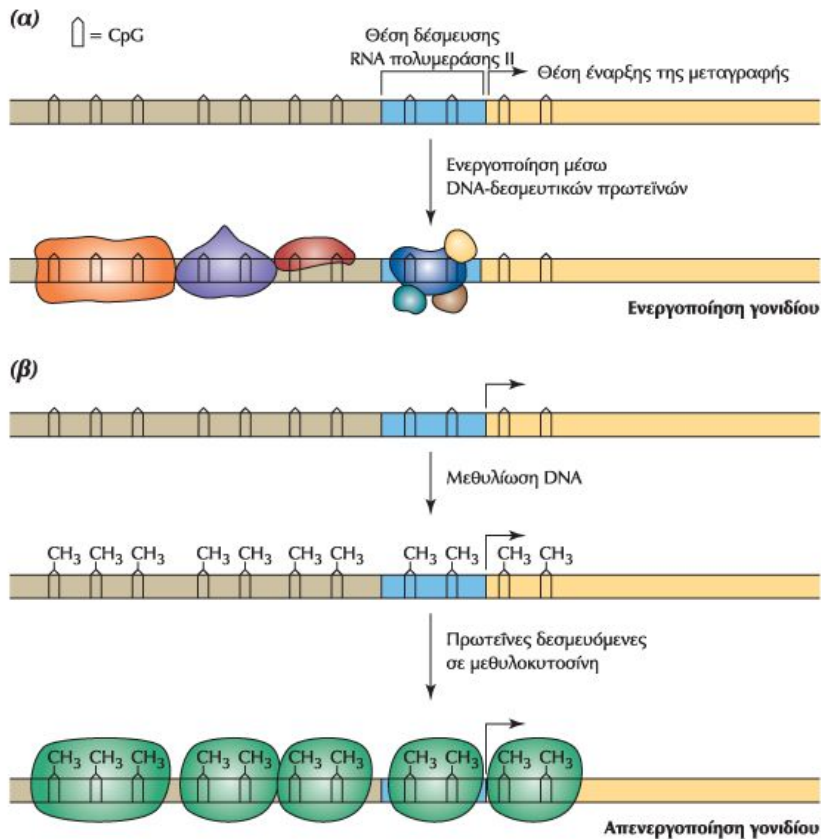


# Καρκινογένεση

- ❖ Αργή και πολύπλοκη διαδικασία πολλαπλών βημάτων
- ❖ Στα αρχικά στάδια απλές μεταλλαγές – **γενετικές αλλαγές**
- ❖ Στα προχωρημένα στάδια αλλαγές στο φυσιολογικό αριθμό χρωμοσωμάτων – **γενετική αστάθεια**
- ❖ Αλλαγές στην ακετυλίωση ιστονών & τον τρόπο μεθυλίωσης του DNA – **επιγενετικές διαταραχές**



# Μεθυλίωση

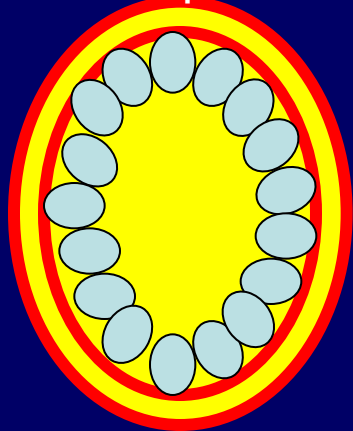


**ΕΙΚΟΝΑ 8.20**

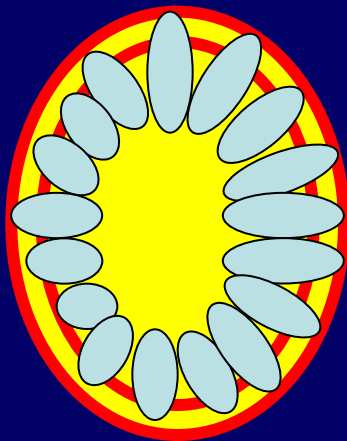
Η μεθυλίωση του DNA οδηγεί σε τροποποιημένη γονιδιακή δραστηριότητα. Για μέγιστη μεταγραφή των περισσότερων γονιδίων, οι μεταγραφικοί παράγοντες πρέπει να αναγνωρίζουν και να προσδένονται σε ειδικές αλληλουχίες DNA στην περιοχή του υποκινητή. Η αλληλεπίδρασή τους με το DNA και τους γενικούς μεταγραφικούς παράγοντες στο σύμπλεγμα έναρξης της RNA πολυμεράσης II οδηγεί στην έκφραση ενός γονιδίου. Η μεθυλίωση του DNA, ειδικότερα ο σχηματισμός 5-μεθυλο-κυτοσίνης, παρέχει ένα νέο στόχο για την αλληλεπίδραση DNA-πρωτεϊνών. Η σύνδεση των 5-meC DNA-δεσμευτικών πρωτεϊνών με μεθυλιωμένο DNA μπορεί να αναστείλλει την ικανότητα άλλων μεταγραφικών παραγόντων να δεσμευθούν στο DNA. Αυτή η αναστολή δε γίνεται συνήθως μέσω του αλληλουχιο-ειδικού ανταγωνισμού για δέσμευση στο DNA, αλλά μάλλον μέσω στερεοχημικής παρεμπόδισης. Αναπαραγωγή από: Alberts, B., Bray, D., Lewis, J., Raff, M., Roberts, K., and Watson, J. *Molecular Biology of the Cell*. New York: Garland Publishing, 1994.



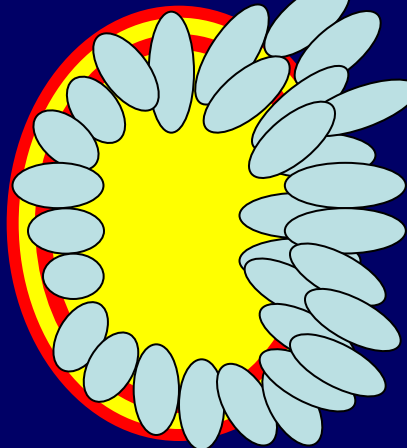
Φαινομενικά  
φυσιολογικό  
επιθήλιο



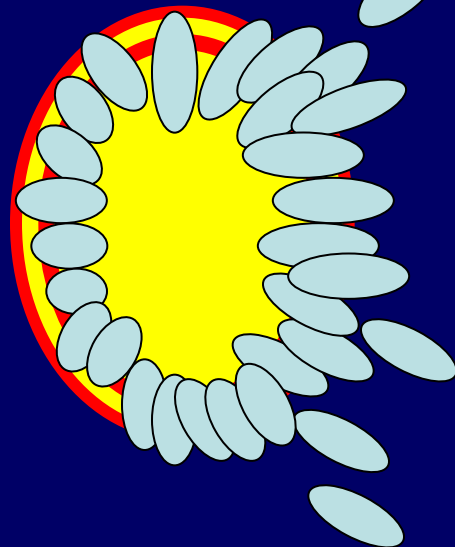
→ Προ-καρκινικές  
βλάβες



→ Διηθητικό  
καρκίνωμα



→ Μεταστατικό  
καρκίνωμα



Έκθεση σε  
καρκινογόνα



Γενετικές αλλαγές



Γενομική  
Αστάθεια

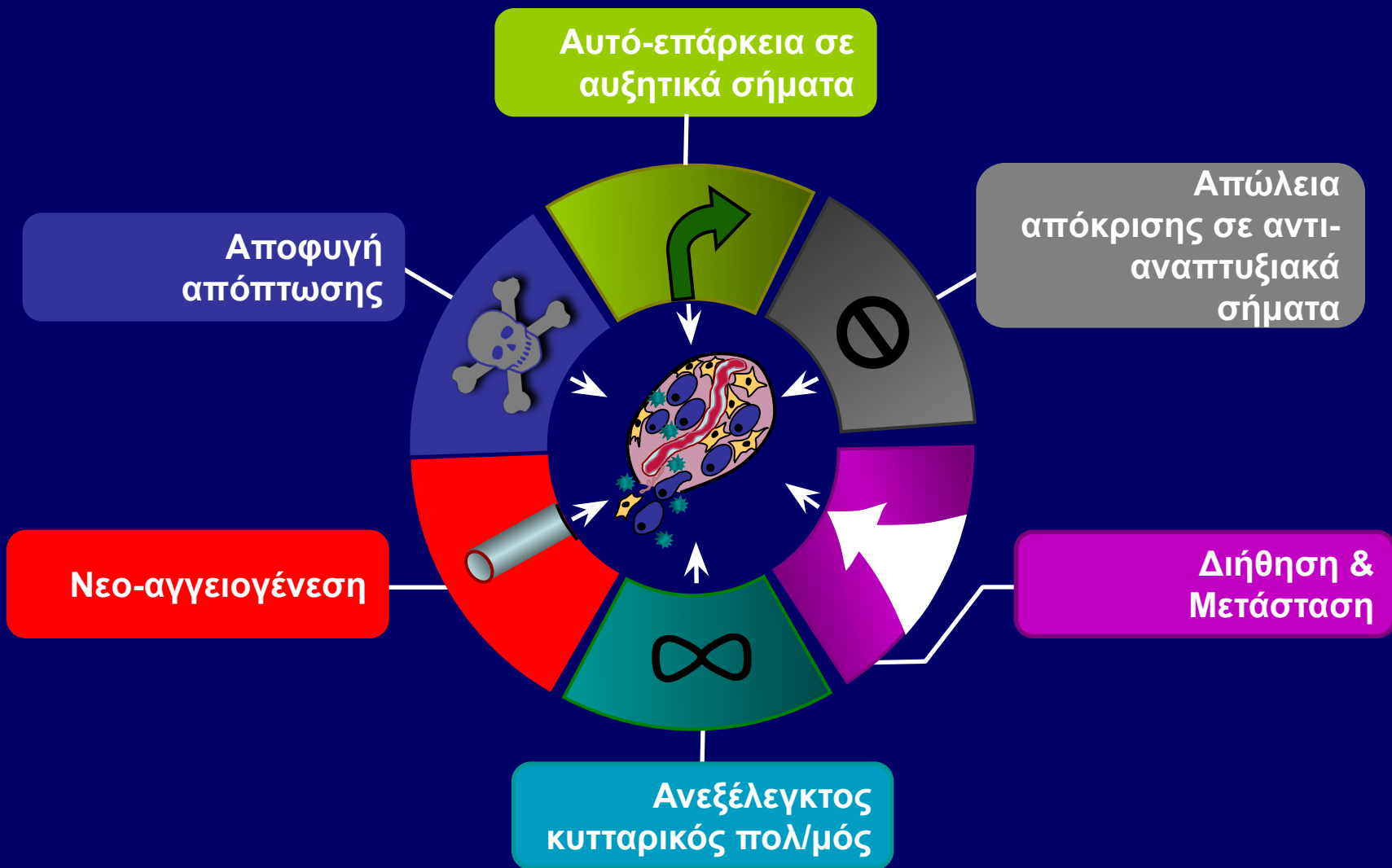
Επιγενετικές  
διαταραχές



**Καρκινογένεση**

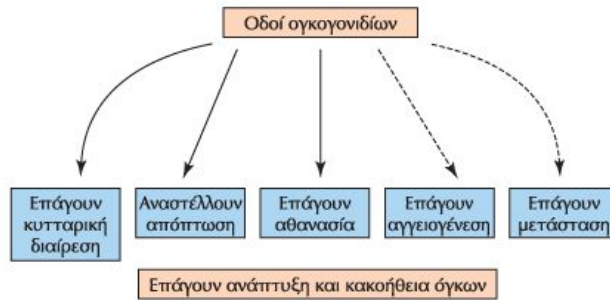


# Χαρακτηριστικά του καρκινικού κυττάρου



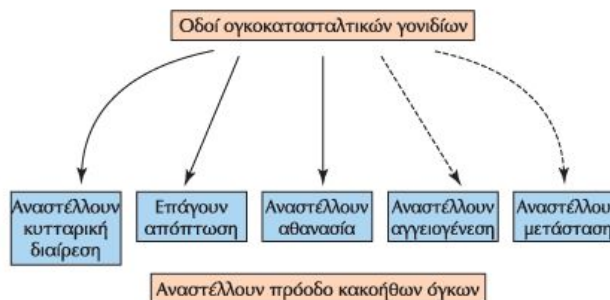


# Πρωτο-ογκογονίδια & Ογκο-κατασταλτικά γονίδια



**ΕΙΚΟΝΑ 25.16**

**Οδοί ογκογονιδίων.** Οι οδοί ογκογονιδίων προάγουν την κυτταρική διαίρεση, αναστέλλουν την απόπτωση, επάγουν κυτταρική αθανασία, προάγουν τη μετάσταση κυττάρων όγκου, και προάγουν την αγγειογένεση στον όγκο. Οι διακεκομμένες γραμμές υποδηλώνουν την εμπλοκή κυττάρων εκτός των κυττάρων του όγκου.



**ΕΙΚΟΝΑ 25.17**

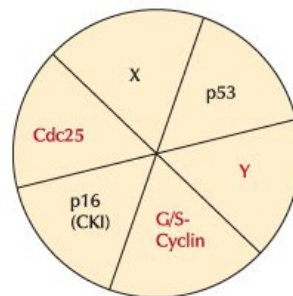
**Οδοί ογκοκαταστολέων.** Οι οδοί ογκοκαταστολέων αναστέλλουν την κυτταρική διαίρεση, επάγουν την απόπτωση, αναστέλλουν την κυτταρική αθανασία, αναστέλλουν τη μετάσταση καρκινικών κυττάρων και αναστέλλουν την αγγειογένεση στον όγκο.



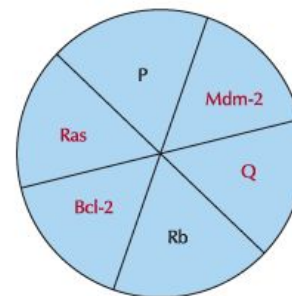
# Πρωτο-ογκογονίδια & Ογκο-κατασταλτικά γονίδια

ΕΙΚΟΝΑ 25.20

Κάθε καρκίνος έχει ένα διαφορετικό πρότυπο ενεργοποιημένων πρωτοογκογονιδίων και απενεργοποιημένων ογκοκατασταλτικών γονιδίων. Τα ογκογονίδια χρωματίζονται ερυθρά και τα ογκοκατασταλτικά γονίδια χρωματίζονται μαύρα. Τα X, Y, P, και Q είναι μη ταυτοποιημένα ογκογονίδια και ογκοκατασταλτικά γονίδια που είναι μεταλλαγμένα σε ένα συγκεκριμένο όγκο.



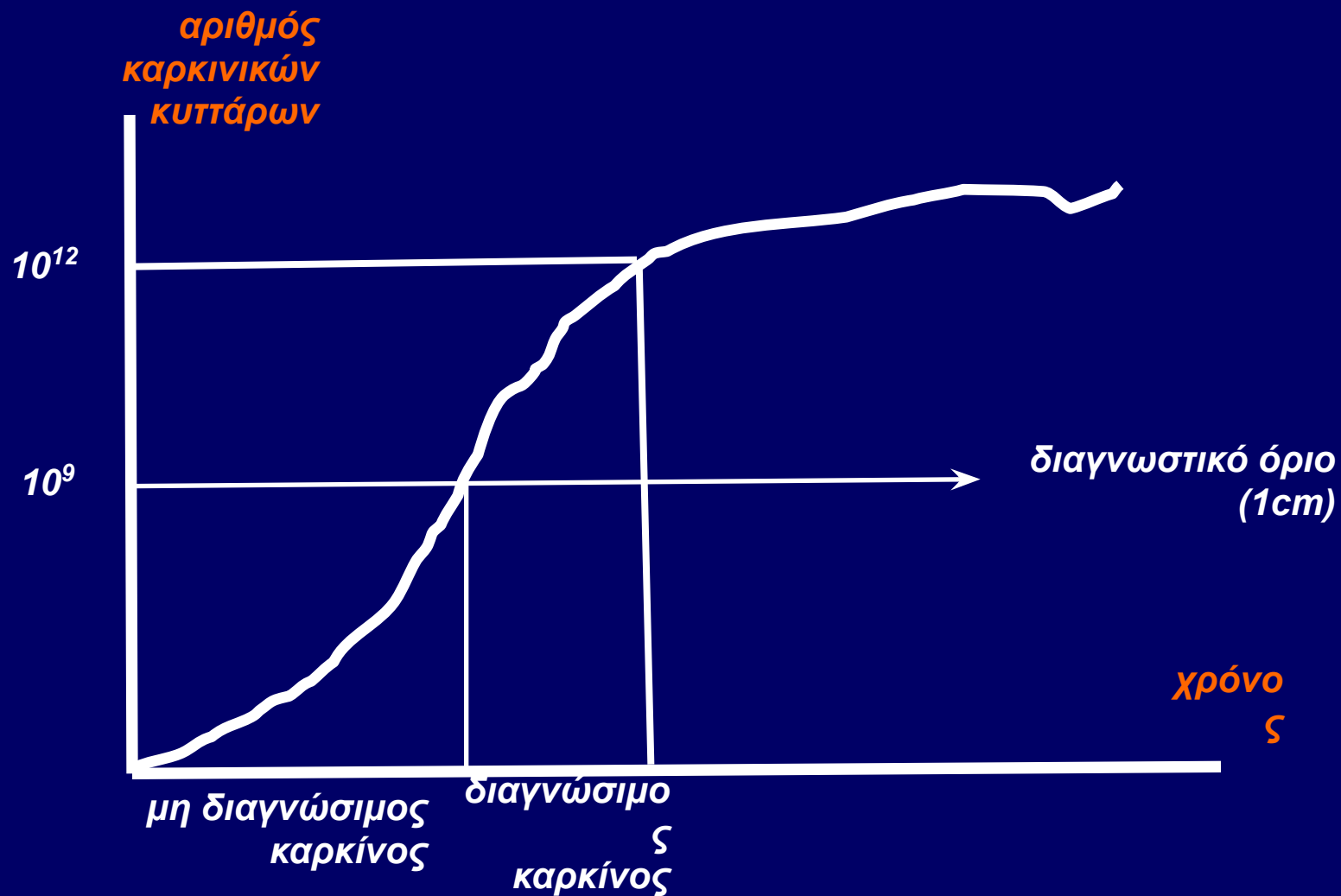
Καρκίνος 1



Καρκίνος 2



# Ανάπτυξη του όγκου



**Gompertzian  
καμπύλη**





# HPV και καρκίνος τραχήλου μήτρας

- 2<sup>η</sup> συχνότερη κακοήθεια και 2<sup>η</sup> αιτία θανάτου από κακοήθεια στις γυναίκες
- Συχνότερος σε υπο-ανάπτυκτες ή/και αναπτυσσόμενες χώρες
- Οι υπάρχουσες θεραπευτικές επιλογές οδηγούν σε ίαση το **80%** των γυναικών με νόσο σταδίου I / II & **60%** των γυναικών με νόσο σταδίου III
- Εξατομικευμένη θεραπευτική προσέγγιση των γυναικών με υποτροπιάζοντα καρκίνο του τραχήλου της μήτρας
- Η χημειοθεραπεία στο μεταστατικό στάδιο του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας έχει μέτρια αποτελέσματα – Νέοι παράγοντες υπό διερεύνηση

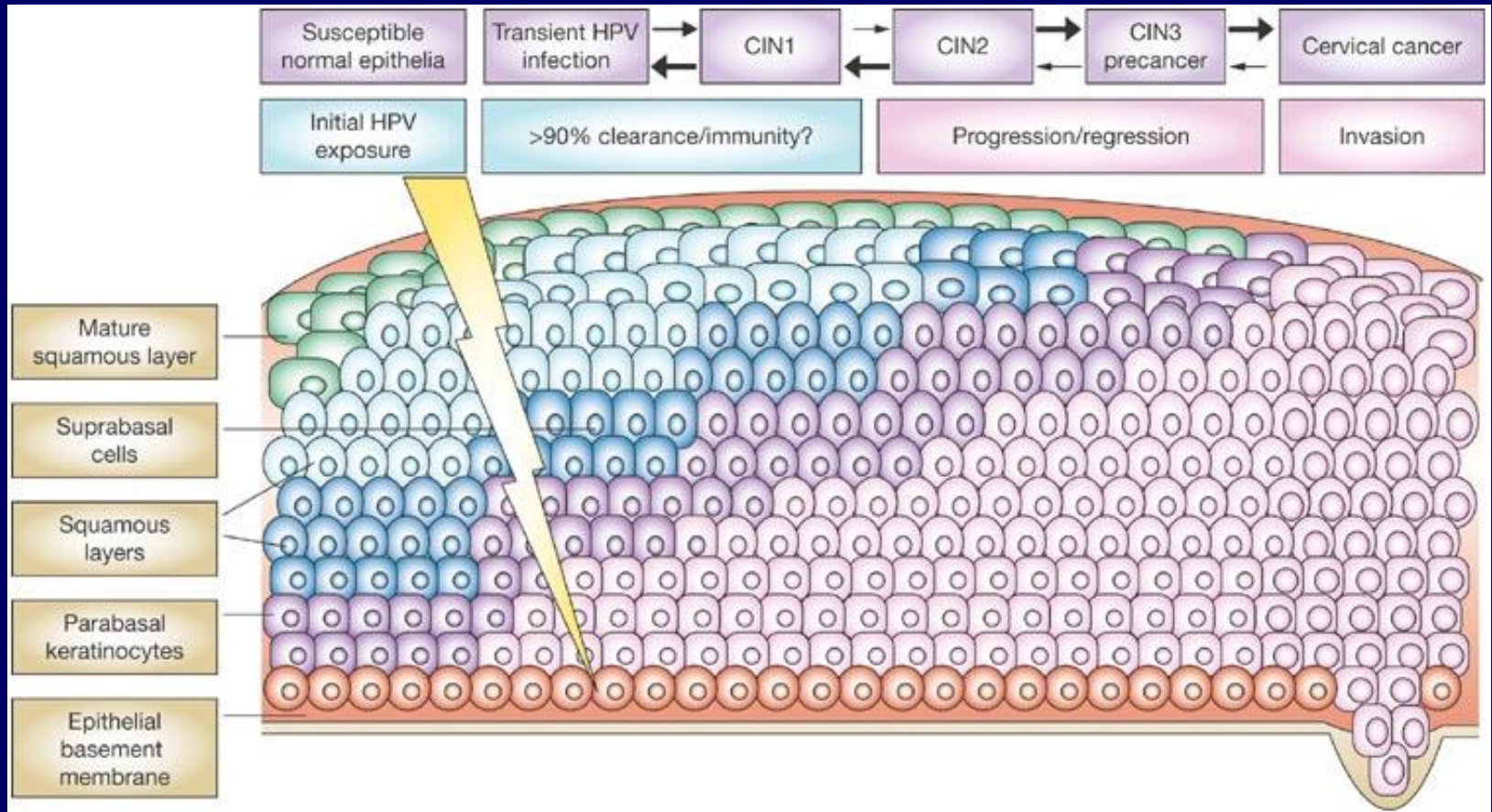


# HPV και καρκίνος τραχήλου μήτρας

- Προληπτικές εξετάσεις ευρέως διαδεδομένες
- Το Papanicolaou (Pap) test έχει μειώσει **80%** τη θνητότητα τα τελευταία 50 χρόνια
- Σεξουαλικά μεταδιδόμενη λοίμωξη με κάποιον από τους 15 τύπους Human Papilloma Virus (HPV)



# HPV και καρκίνος τραχήλου μήτρας





# HPV και καρκίνος τραχήλου μήτρας

- Παράγοντες που σχετίζονται με επίμονη HPV λοίμωξη
  - ✓ Τύπος HPV (HPV 16 / 18)
    - HPV 16: **7-12%** σεξουαλικά ενεργών γυναικών – **25% CIN 1/2**  
– **50% CIN 3** / διηθητικών καρκινωμάτων
    - HPV 18: **2.5-4.5%** σεξουαλικά ενεργών γυναικών – **10-20%**  
CIN 3 / διηθητικών καρκινωμάτων – συχνότερα αδενοCa
  - ✓ Ηλικία
  - ✓ Κάπνισμα
  - ✓ Μιτογόνα ερεθίσματα
  - ✓ Ανοσοκαταστολή
  - ✓ Φλεγμονή
  - ✓ Ορμονικά αίτια
  - ✓ Γενετικοί παράγοντες

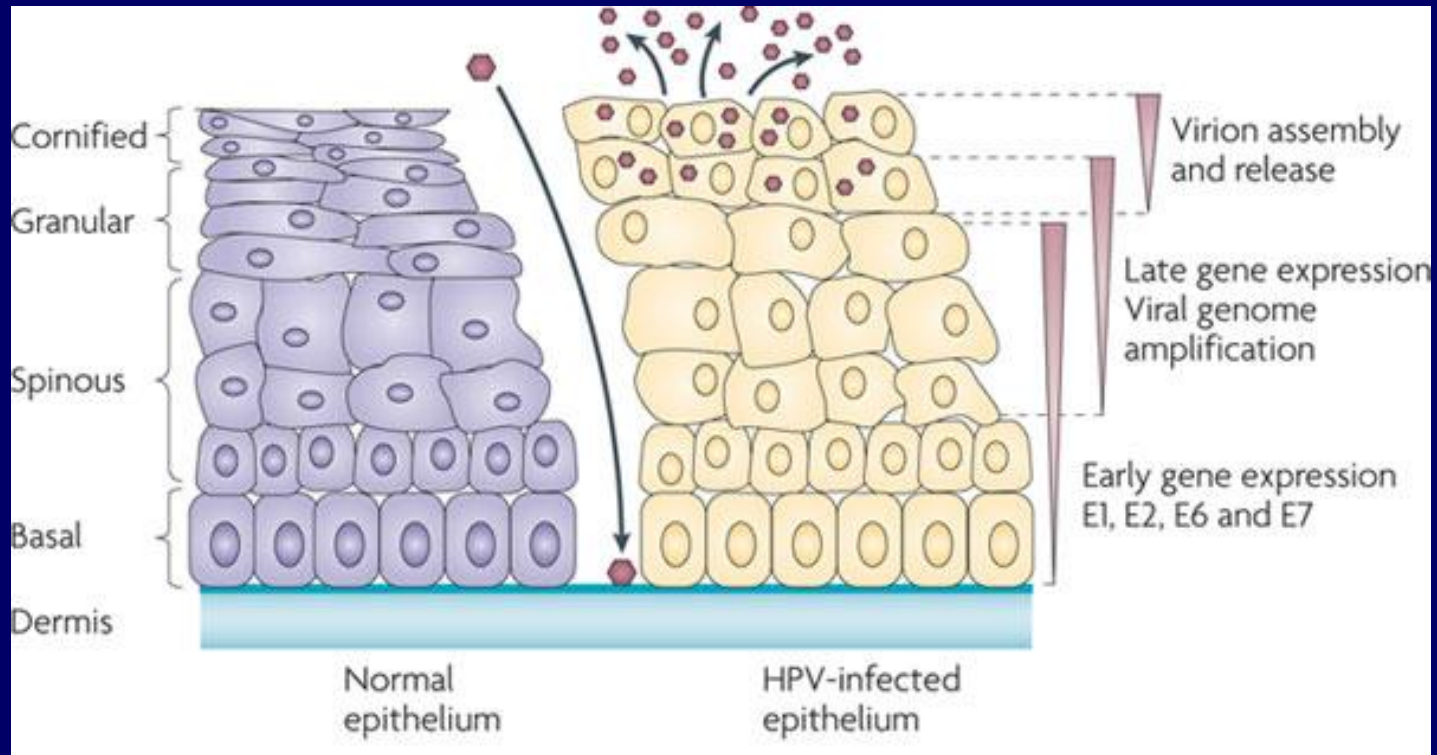


# HPV και καρκίνος τραχήλου μήτρας

- Άλλοι καρκινογόνοι τύποι HPV (HPV 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68, 73, 82)
- <5% συμμετοχή στην αθροιστική συχνότητα των HPV-σχετιζόμενων καρκινωμάτων τραχήλου μήτρας
- Χαμηλού ρίσκου για κακοήθεια HPV (HPV 6, 11)
- Σχετίζονται για το 90% των κονδυλωμάτων των γεννητικών οργάνων



# HPV και καρκίνος τραχήλου μήτρας

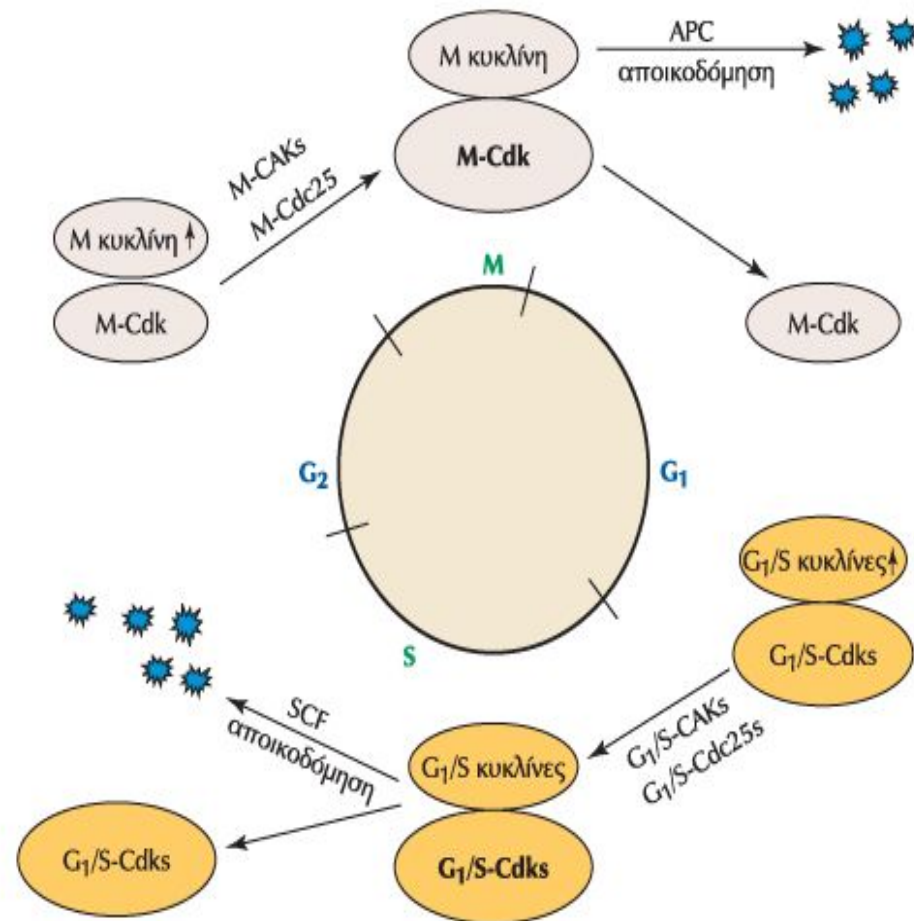




# Κυτταρικός κύκλος

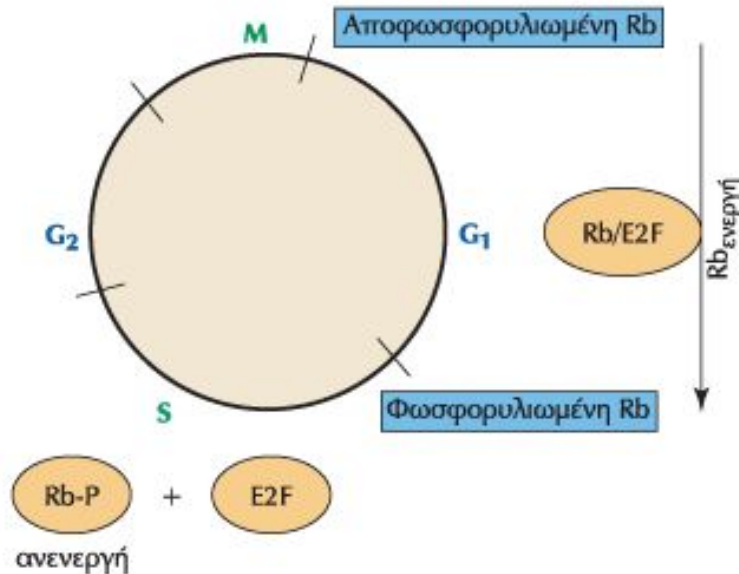
**ΕΙΚΟΝΑ 25.4**

**Αντιδράσεις που οδηγούν ενεργοποίηση και απενεργοποίηση Cdk G<sub>1</sub>/S και M-φάσης.** Η πρόσδεση στην κυκλίνη τους και η δράση των κατάλληλων CAK και CDC25 φωσφατάσης ενεργοποιεί τις Cdk. Οι Cdk δράσεις χάνονται κατά την αποικοδόμηση της κυκλίνης τους ύστερα αποουβικουϊτίνωσή τους από APC στην M φάση και SCF στην G<sub>1</sub>/S φάση. Οι Cdk δεν αποικοδομούνται ενώ το κύτταρο παραμένει στον κυτταρικό κύκλο, αλλά αποικοδομοούνται όταν το κύτταρο εισέρχεται στην G<sub>0</sub>.





# Κυτταρικός κύκλος



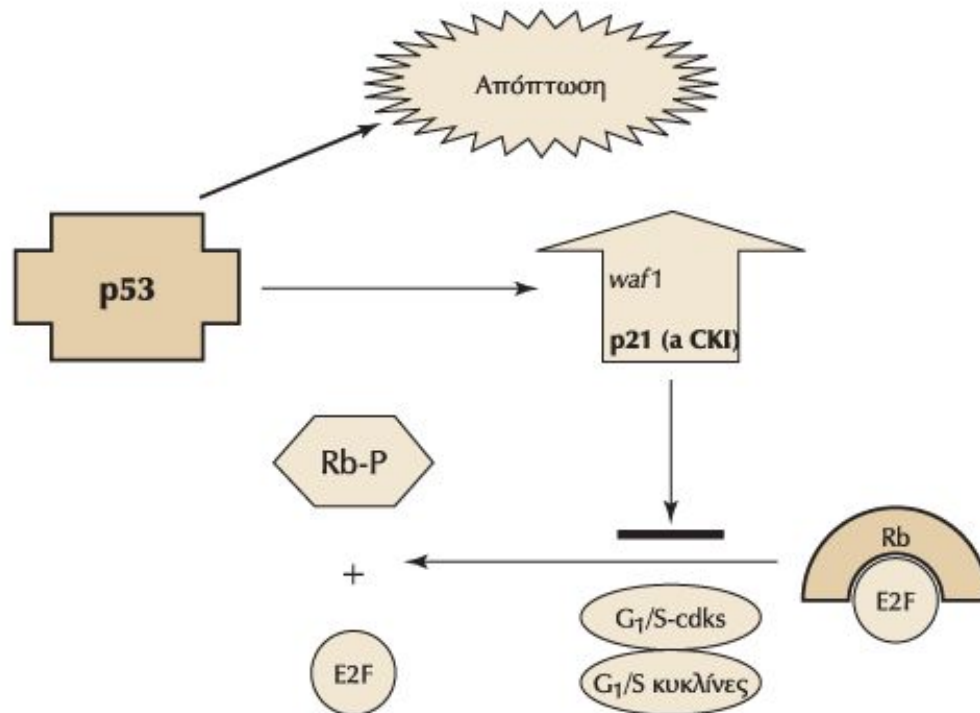
**ΕΙΚΟΝΑ 25.5**

**Ρόλος της Rb στη ρύθμιση του κυτταρικού κύκλου.** Η ενεργή Rb απαντάται στην G<sub>1</sub>, όταν δεσμεύει τον μεταγραφικό παράγοντα E2F. Κατά τη φωσφορυλίωση από τις G<sub>1</sub>/S Cdk, η Rb απελευθερώνει E2F, ο οποίος αυξάνει την έκφραση γονιδίων που απαιτούνται για την S φάση. Η φωσφο-Rb αποφωσφορυλιώνεται από μια φωσφατάση κατά την είσοδο στην G<sub>1</sub> φάση από την M φάση.





# Κυτταρικός κύκλος

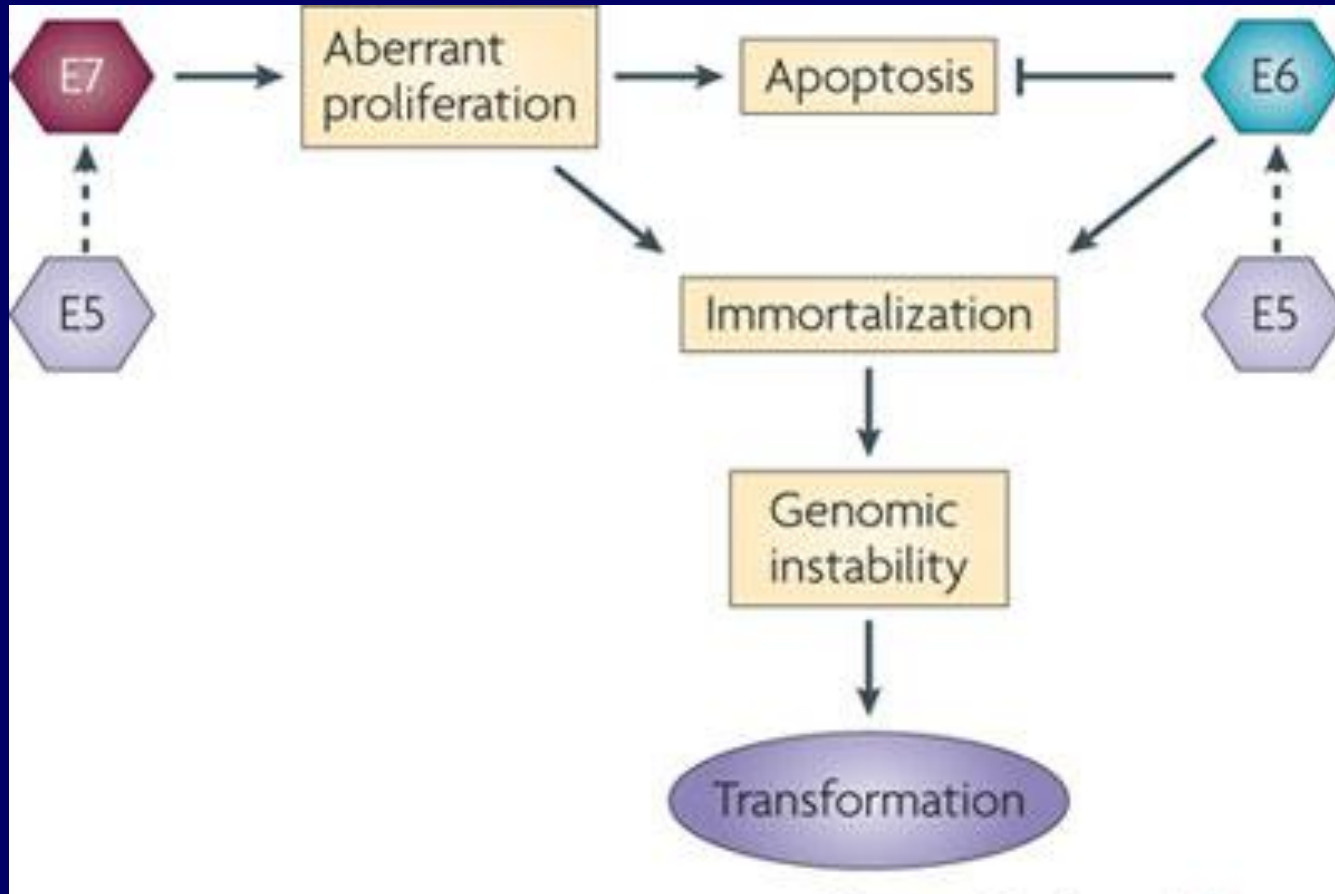


**ΕΙΚΟΝΑ 25.6**

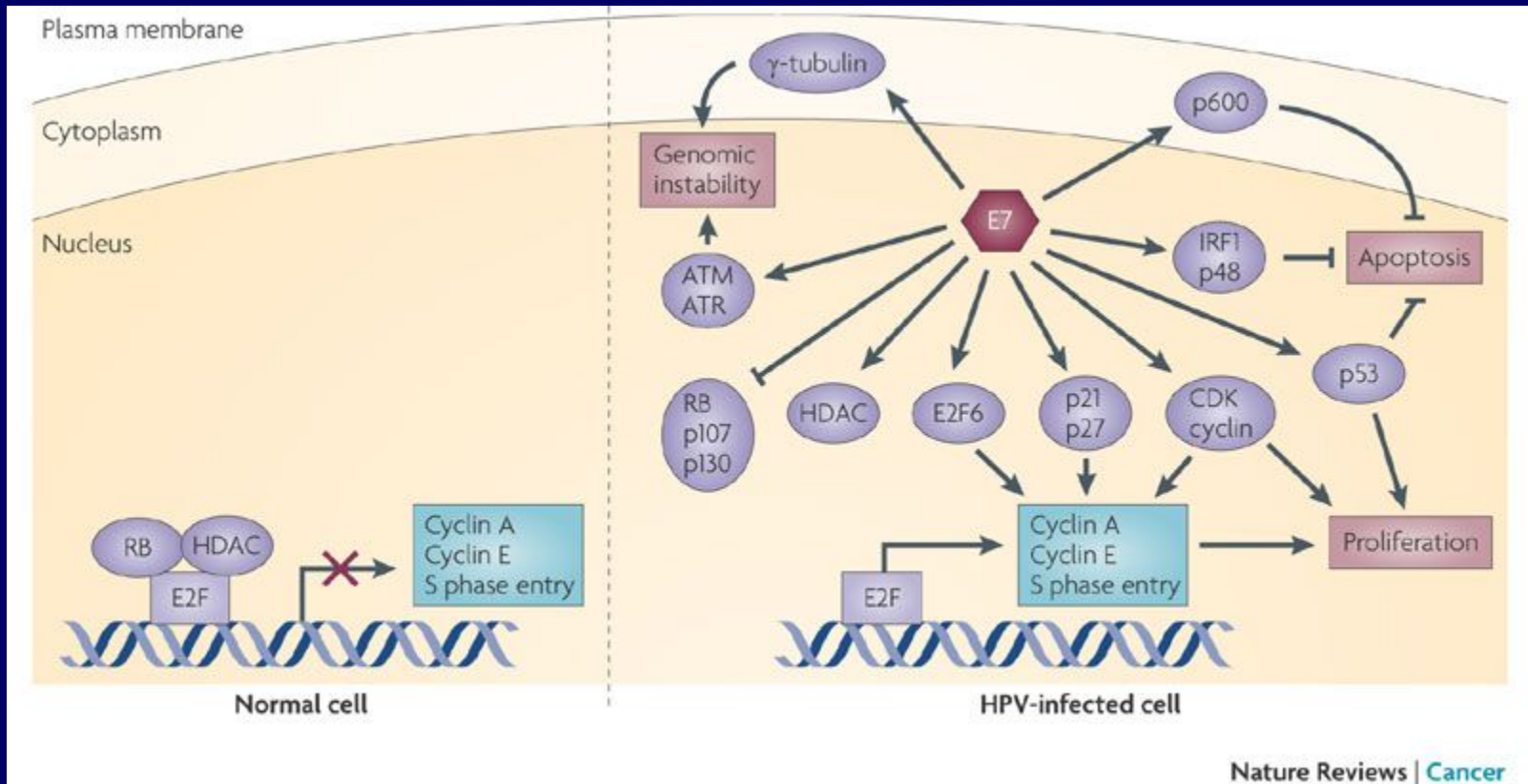
**Ρύθμιση της μετάβασης από G<sub>1</sub> σε S από την p53.** Η συγκέντρωση του μεταγραφικού παράγοντα p53 αυξάνεται σε βλάβη DNA και από στρες, καθώς επίσης και από άλλα ρυθμιστικά σήματα του κυτταρικού κύκλου. Η p53 μπορεί να σταματήσει τον κυτταρικό κύκλο αυξάνοντας τη μεταγραφή του γονιδίου *waf1* (επίσης αποκαλείται *cip1*) με σκοπό την έκφραση p21, που είναι μια CKI και δεσμεύεται σε G<sub>1</sub>/S Cdk για την αναστολή της φωσφορυλίωσης της Rb. Υψηλότερες συγκεντρώσεις p53 από τις απαιτούμενες για σύνθεση p21 προκαλούν την έναρξη της απόπτωσης.



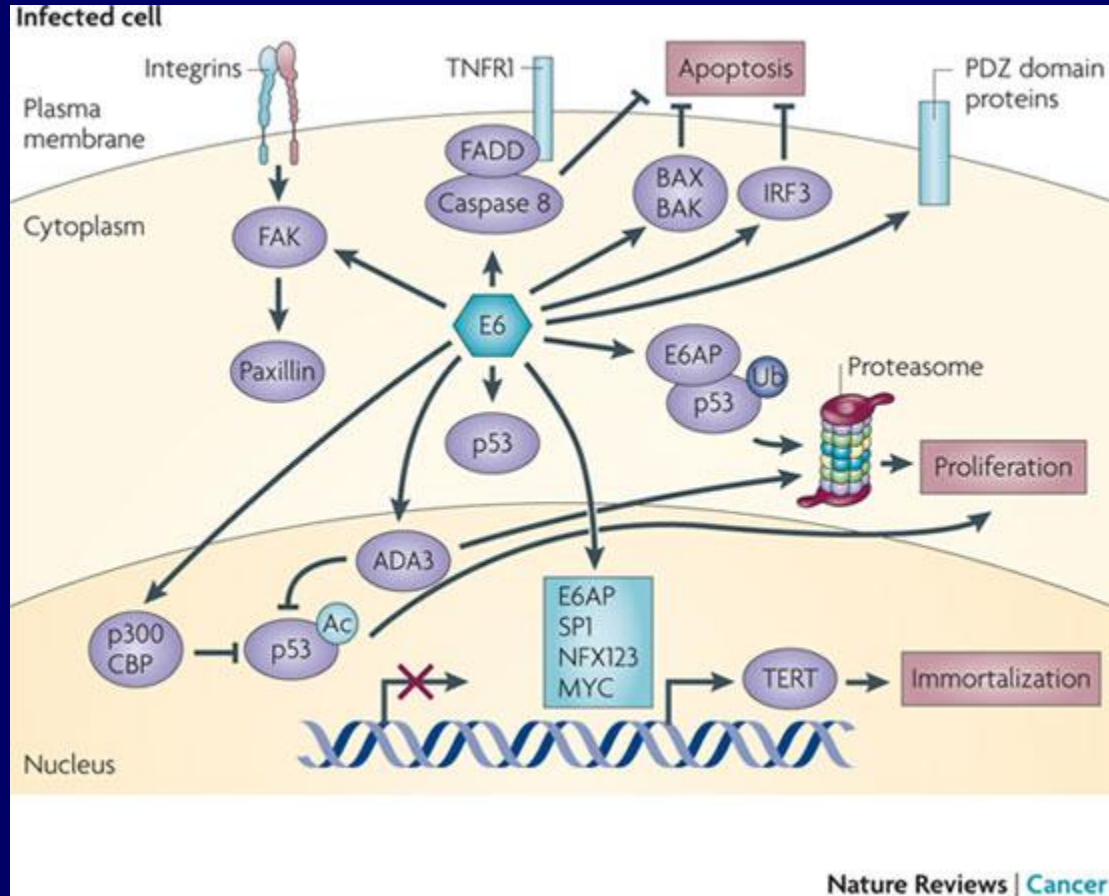
# HPV και καρκίνος τραχήλου μήτρας



# HPV και καρκίνος τραχήλου μήτρας

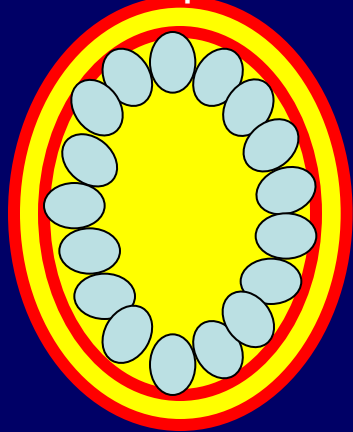


# HPV και καρκίνος τραχήλου μήτρας

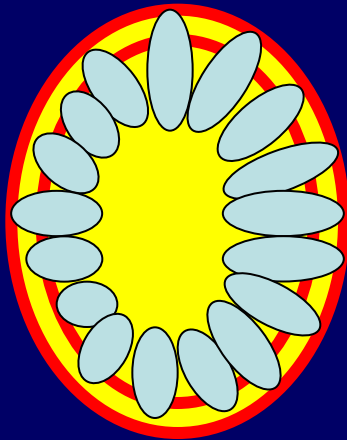




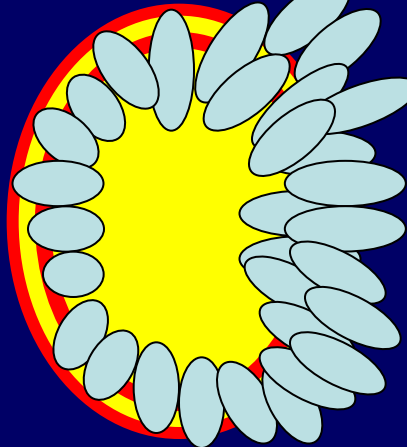
Φαινομενικά  
φυσιολογικό  
επιθήλιο



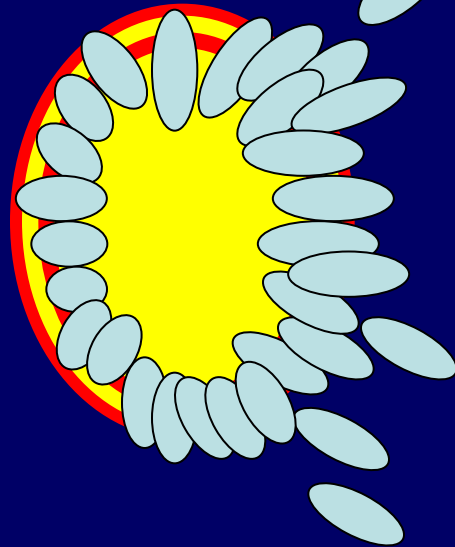
→ Προ-καρκινικές  
βλάβες



→ Διηθητικό  
καρκίνωμα



→ Μεταστατικό  
καρκίνωμα



Έκθεση σε  
καρκινογόνα



Γενετικές αλλαγές



**Γενομική Αστάθεια**

Μεγάλος λανθάνων χρόνος από την HPV λοίμωξη μέχρι την εμφάνιση του καρκίνου

Επιγενετικές  
διαταραχές



# Καρκινογένεση



# Εμβόλια & Καρκίνος τραχήλου μήτρας (1)

- HPV 16+18 αιτία 70% των καρκινωμάτων τραχήλου & υψηλό ποσοστό HPV-σχετιζόμενων άλλων κακοηθειών
- HPV 6+11 προκαλούν 90% των κονδυλωμάτων των γεννητικών οργάνων
- Και τα δύο εμβόλια προσφέρουν σχεδόν πλήρη προστασία για νέες λοιμώξεις από τους τύπους HPV που στοχεύουν
- Κανένα εμβόλιο **ΔΕΝ** φαίνεται να αλλάζει την πορεία προϋπάρχουσας HPV 16+18 λοίμωξης\*
- Τα εμβόλια είναι περισσότερο χρήσιμα **ΠΡΙΝ** από την έναρξη της σεξουαλικής δραστηριότητας



# Εμβόλια & Καρκίνος τραχήλου μήτρας (2)

- ❑ Τα εμβόλια βοηθούν μακροπρόθεσμα
- ❑ Το προφίλ ασφαλείας τους είναι παρόμοιο με τα άλλα εμβόλια
- ❑ Μερική διασταυρούμενη προφύλαξη ενάντια και άλλων καρκινογόνων HPV τύπων (Cervarix >> Gardasil)\*
- ❑ Η διάρκεια προστασίας για άλλους καρκινογόνους HPV τύπους διαρκεί λιγότερο\*
- ❑ Άλλοι καρκινογόνοι HPV τύποι έχουν τη τάση να προκαλούν CIN 3 πιο αργά

*\*Wheeler CM, et al. Lancet Oncol 2012;13:100  
Einstein MH, et al. Hum Vaccin 2011;7:1343*



# A 9-valent HPV vaccine against infection and intraepithelial neoplasia in women

- Φάσης IIb-III μελέτη
- Quadrivalent HPV vaccine (6, 11, 16, and 18) και πέντε ακόμη HPV τύπους (31, 33, 45, 52, 58)
- 14.215 γυναίκες 16-26 ετών – 1:1 τυχαιοποίηση με qHPV
- Χορήγηση 3 δόσεων (M0, M2, M6)
- Συχνότητα CIN 2/3 με όλους τους τύπους HPV του εμβολίου





# **Efficacy, safety, and immunogenicity of the human papillomavirus 16/18 AS04-adjuvanted vaccine in women older than 25 years: 4-year interim follow-up of the phase 3, double-blind, randomised controlled VIVIANE study**

- Φάσης III μελέτη
- 5.752 γυναίκες >25 ετών – 1:1 τυχαιοποίηση με placebo
- Χορήγηση 3 δόσεων (M0, M1, M6)
- Χορήγηση ανεξάρτητα από την ύπαρξη HPV 16 / 18 (+)
- Παρακολούθηση για 4 έτη μετά την 1<sup>η</sup> δόση
- Συχνότητα CIN 1+ σχετιζόμενα με HPV 16 + 18



# Efficacy of Quadrivalent HPV Vaccine against HPV infection and disease in males

- Φάσης III μελέτη
- 4065 άνδρες 16-26 ετών – 1:1 τυχαιοποίηση με placebo
- Αρνητικοί για HPV λοίμωξη
- Χορήγηση 3 δόσεων (M0, M2, M6)
- Παρακολούθηση για 3 έτη μετά από την 1<sup>η</sup> δόση
- Συχνότητα κονδυλωμάτων γεννητικών οργάνων

# Καρκινογένεση

Μιχάλης Β. Καραμούζης MD, PhD  
Παθολόγος Ογκολόγος

*Επίκουρος Καθηγητής  
Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Αθηνών*

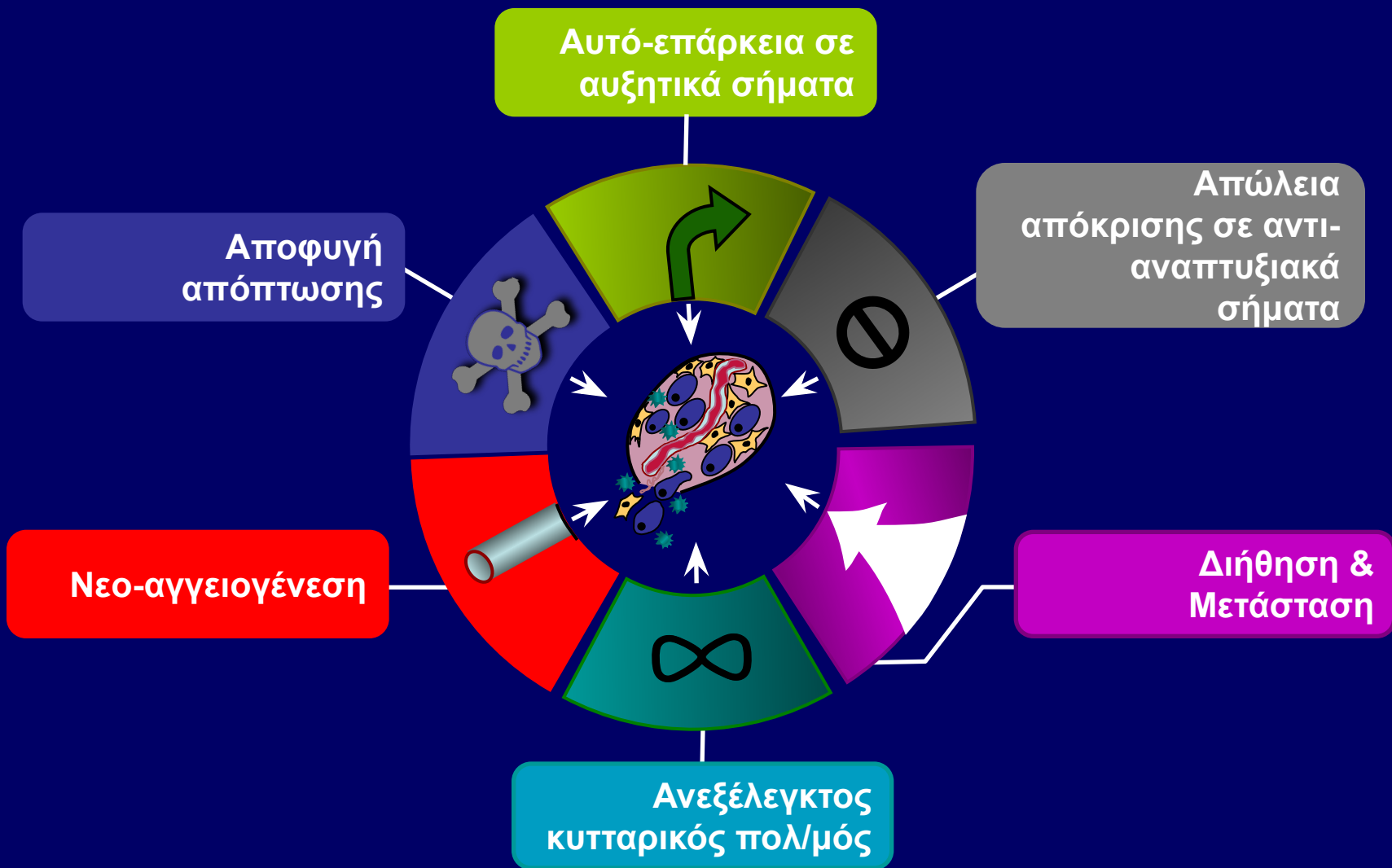


*Devlin – Κεφάλαιο 13 & 25  
Lehninger – Κεφάλαιο 12  
Παραδόσεις Αμφιθεάτρου*

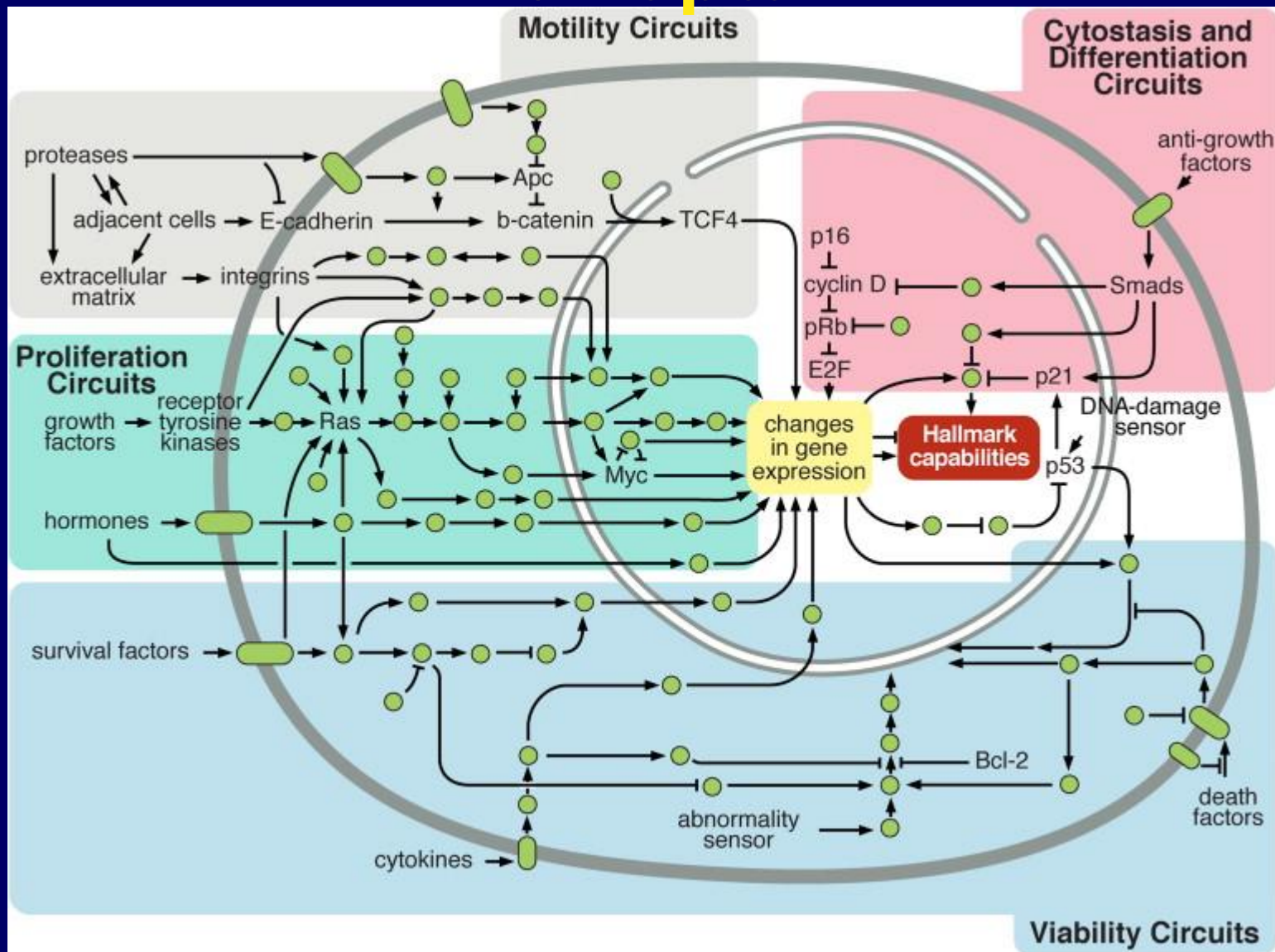
**Μάρτιος 2016**



# Χαρακτηριστικά του καρκινικού κυττάρου

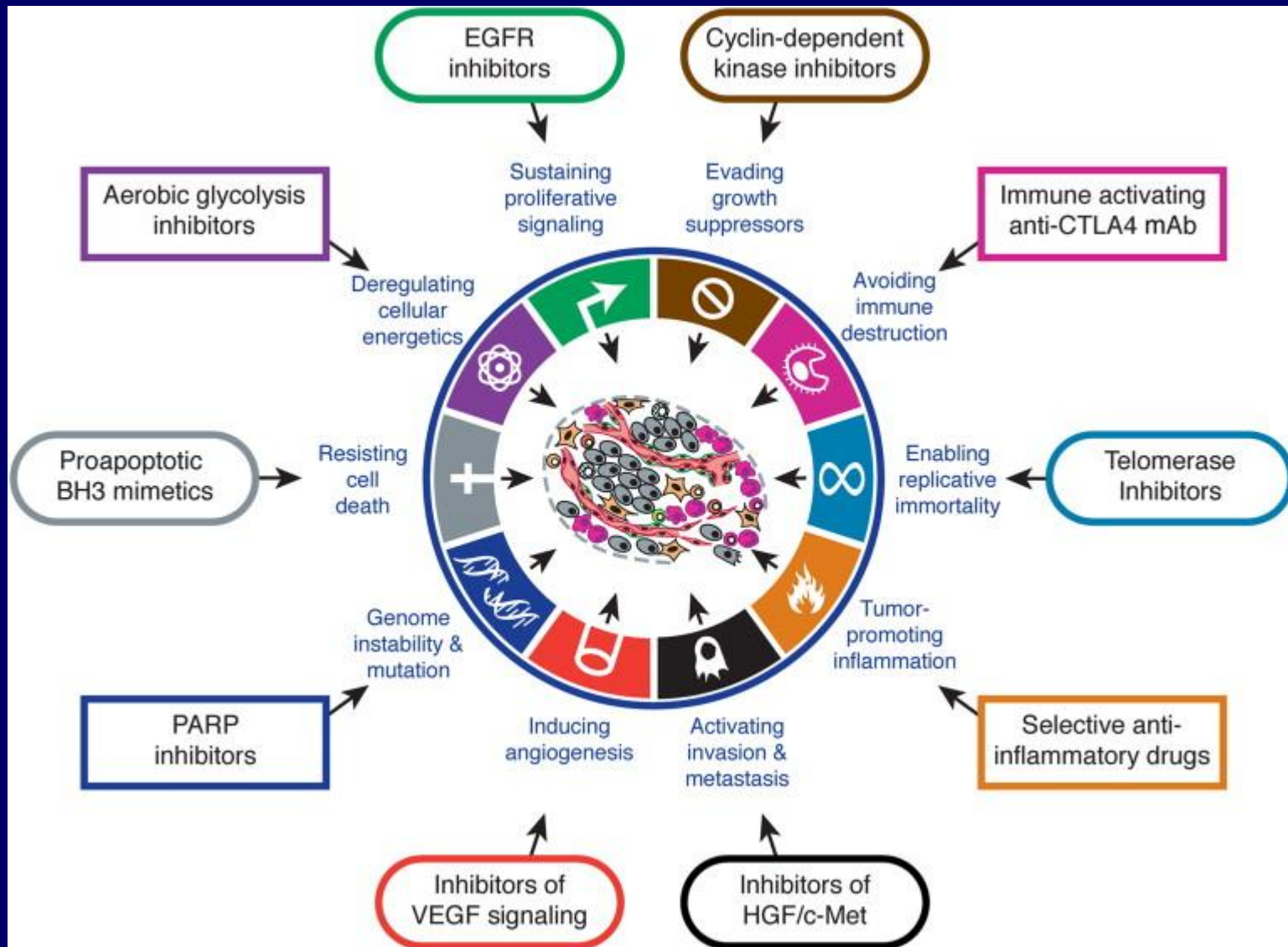


# Χαρακτηριστικά καρκινικών ΚΥΤΤΑΡΩΝ





# Χαρακτηριστικά καρκινικών ΚΥΤΤΑΡΩΝ





Normal-appearing epithelium



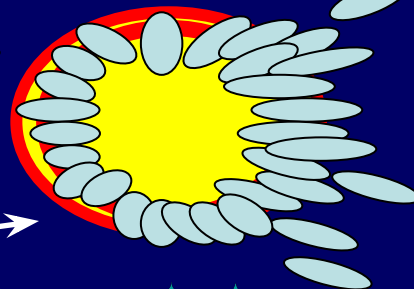
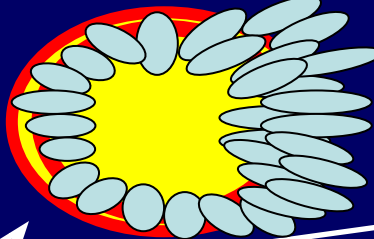
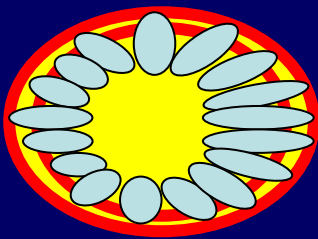
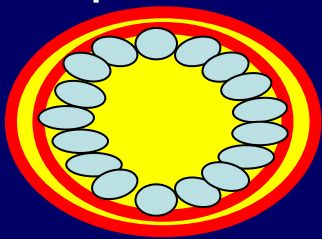
Pre-malignant lesions



Invasive carcinoma



Metastatic carcinoma



Differentiation

Apoptosis

Proliferation

EMT

Angiogenesis

Invasion

ECM

Membrane / Cytoplasm Signal transduction to the nucleus

Nucleus

Co-factors

TFs

BTM

Target gene transcription

DNA

Targeted agents

Chemotherapy / Radiotherapy

Targeted agents

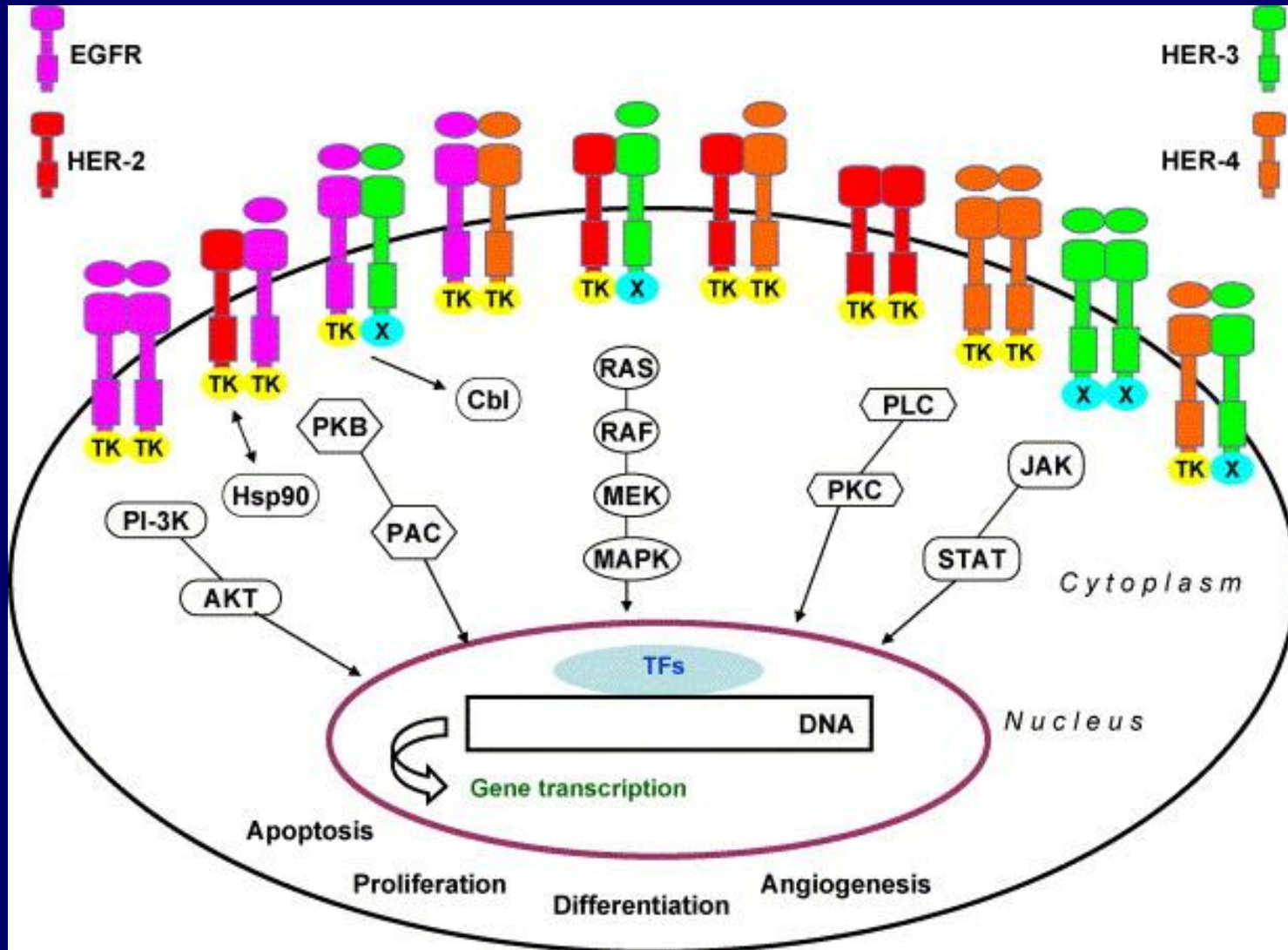
Context-dependent TF targeting

Future TF-directed strategies

Current TF-directed strategies



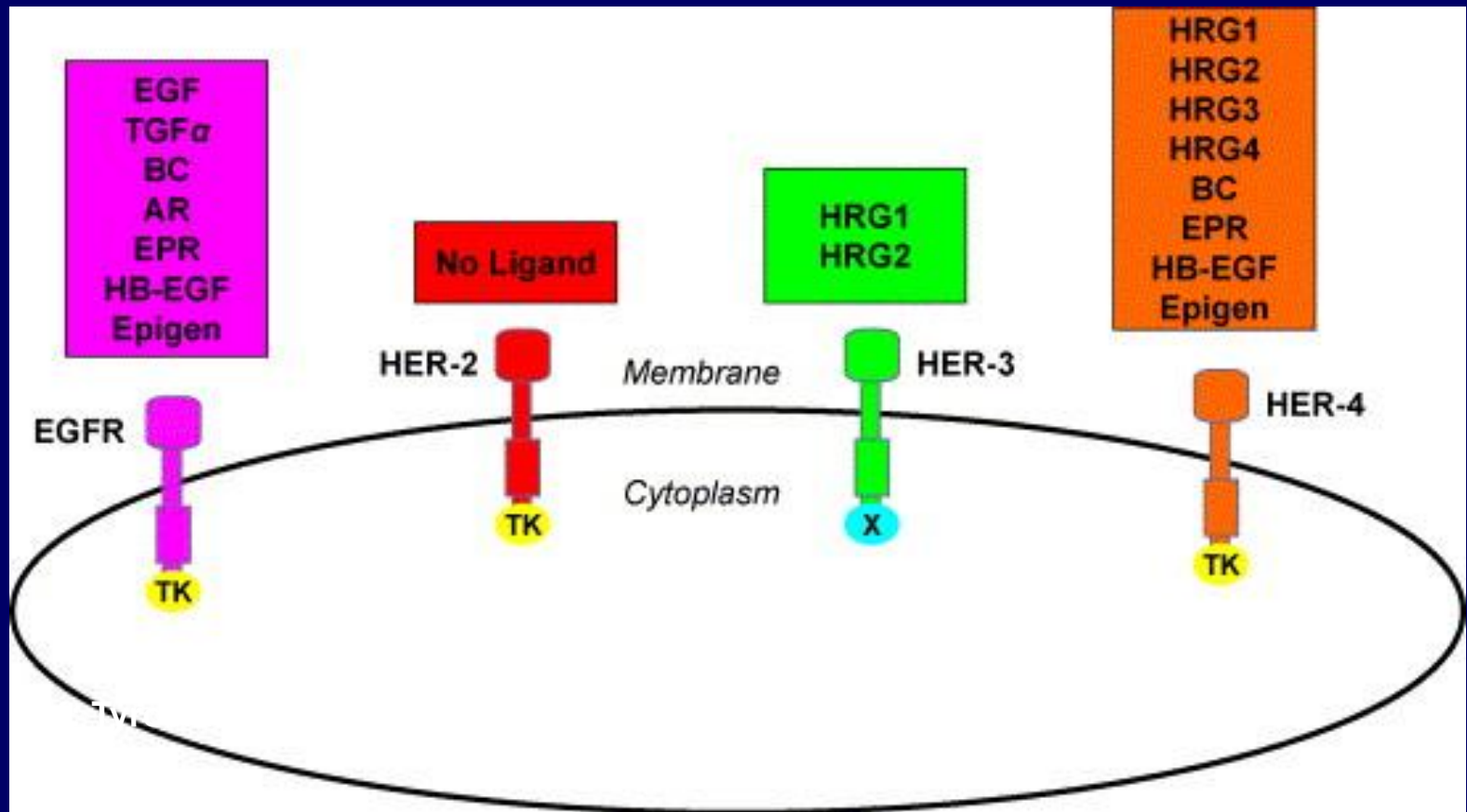
# Η οικογένεια των ERRB υποδοχέων







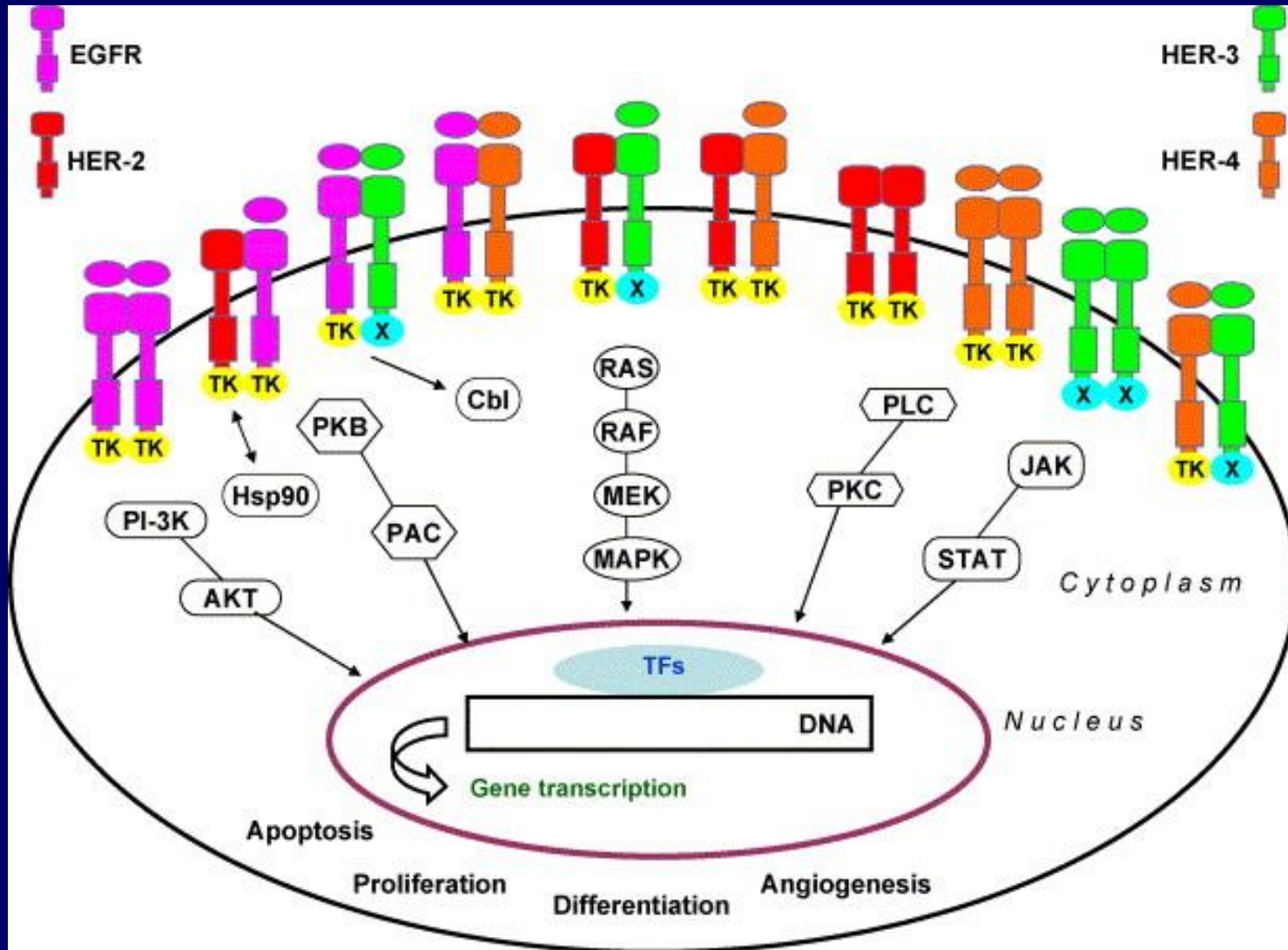
# Η οικογένεια των ERRB υποδοχέων



BC: Betacellulin;  
EPR: Epiregulin;  
HB-EGF:  
Heparin-binding  
EGF-like  
ligand; HRG:  
Heregulin

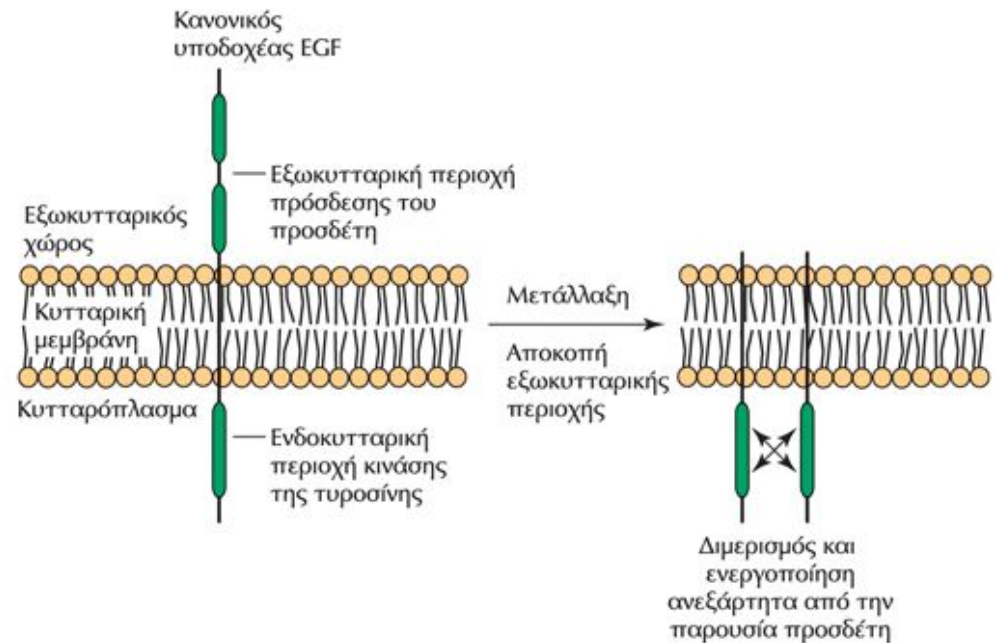


# Η οικογένεια των ERRB υποδοχέων





# Η οικογένεια των ERRB υποδοχέων



**ΕΙΚΟΝΑ 13.15**

Μεταλλαγμένες μορφές υποδοχέων κινάσης της τυροσίνης ως προϊόντα έκφρασης ογκογονιδίων.

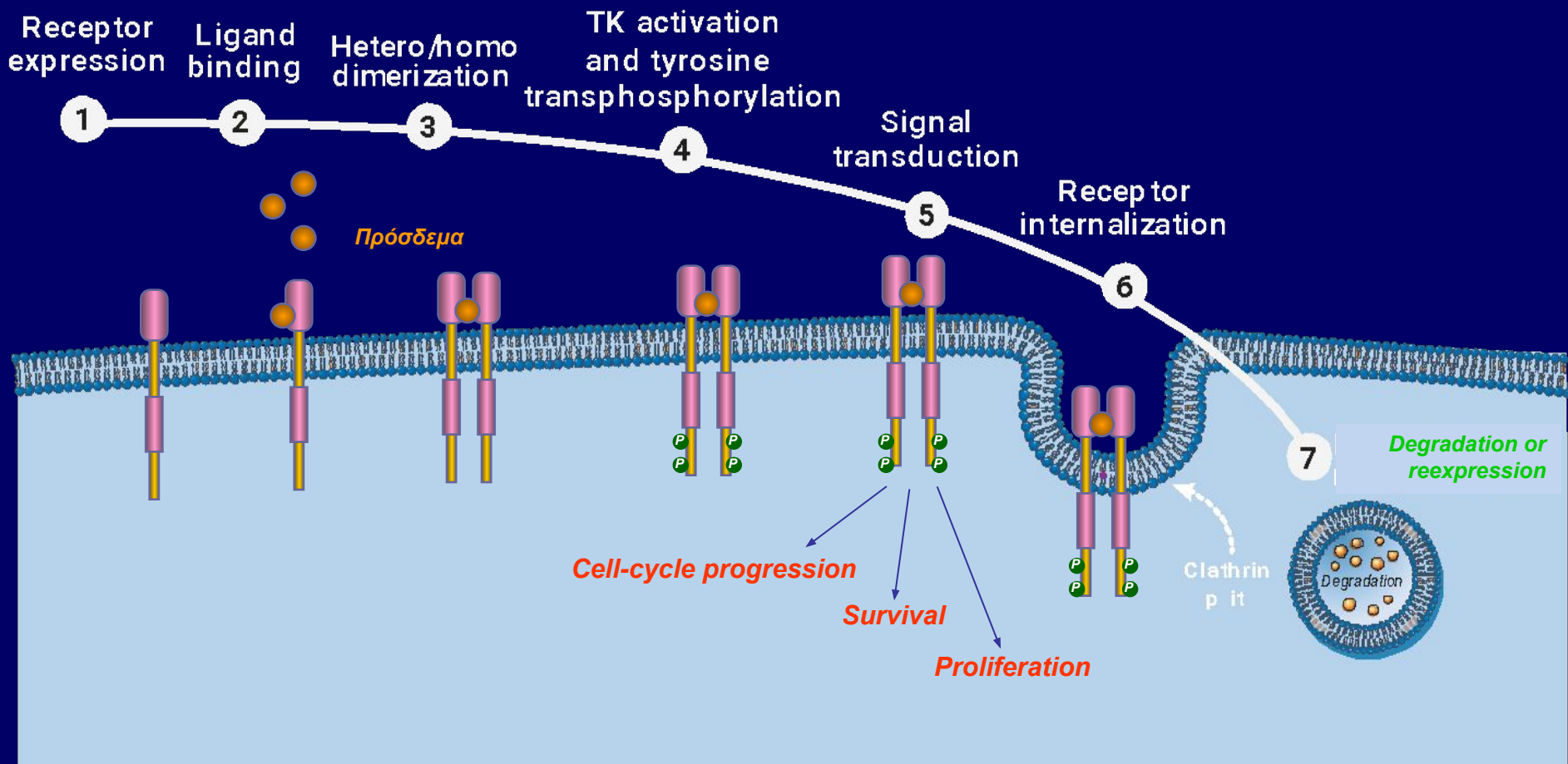


# Έκφραση του EGFR σε συμπαγείς όγκους

<b>Tumor Type</b>	<b>Frequency of EGFR Expression, %</b>
<b>Lung</b>	<b>40-80</b>
<b>Head and neck</b>	<b>80-100</b>
<b>Esophageal</b>	<b>43-89</b>
<b>Breast</b>	<b>14-91</b>
<b>Colorectal</b>	<b>25-77</b>
<b>Pancreatic</b>	<b>30-50</b>
<b>Bladder</b>	<b>31-48</b>
<b>Prostate</b>	<b>65</b>
<b>Cervical/uterus</b>	<b>90</b>
<b>Ovarian</b>	<b>35-70</b>
<b>Renal cell</b>	<b>50-90</b>

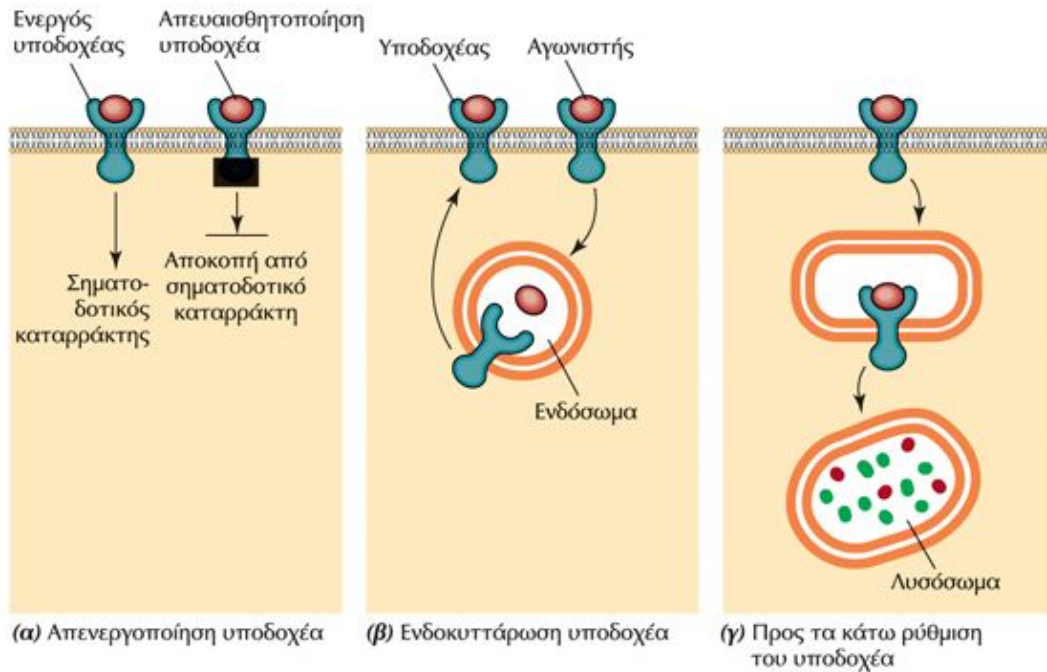


# Διαδικασία ενεργοποίησης του EGFR





# Μεταγωγή σήματος με αυξητικούς παράγοντες



**ΕΙΚΟΝΑ 13.10**

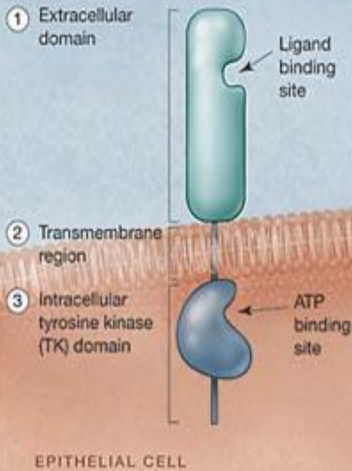
Βασικοί μηχανισμοί για τον τερματισμό της εξαρτώμενης από τον υποδοχέα σηματοδότησης.



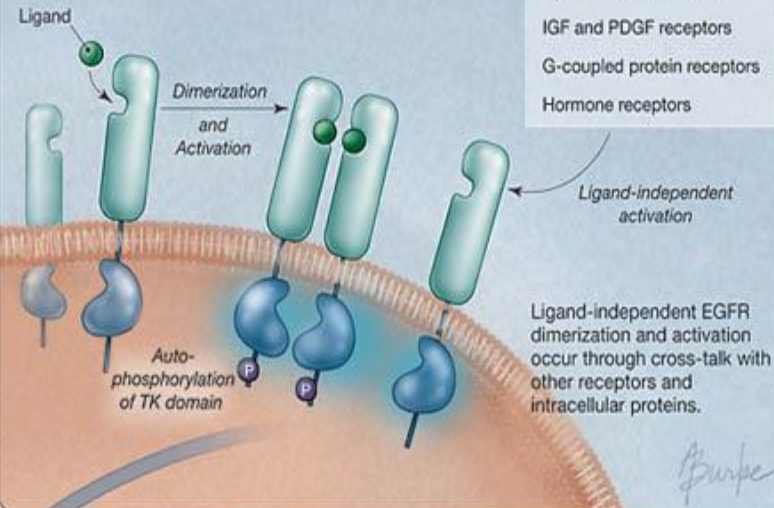
# EGFR activation, processing signalling and trafficking

Karamouzis,  
Grandis  
& Argiris  
JAMA  
2007;298:70

Epidermal growth factor receptor (EGFR) is comprised of 3 domains:

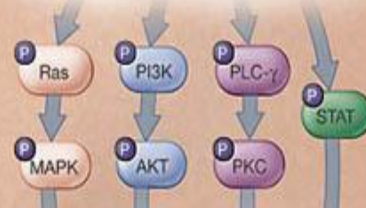


When EGF or other ligands bind to EGFR, the receptor dimerizes and activates TK.



EGFR activation initiates activation of downstream signaling pathways.

Activation of cell signaling pathways



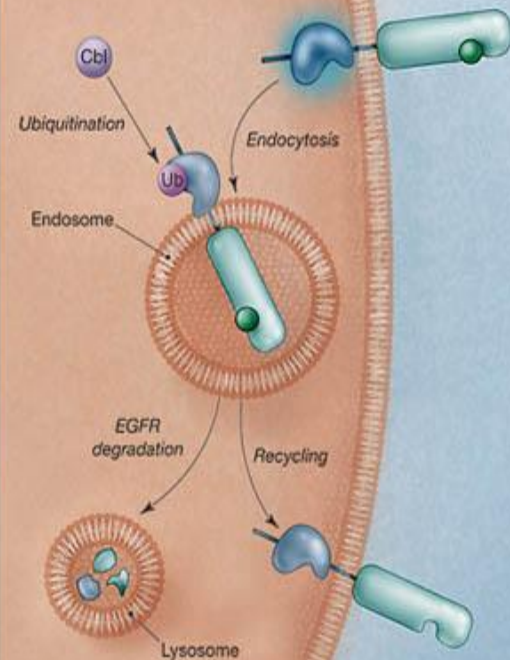
Transcription of target genes

NUCLEUS

When EGFR activity and downstream signaling pathways are deregulated, aberrant cellular responses (evasion of apoptosis, proliferation, invasion/metastasis, and angiogenesis) may contribute to aerodigestive carcinogenesis.

Ligand-induced endocytosis limits EGFR activity.

Activated surface receptors are internalized in endosomes and either undergo degradation through ubiquitination or are recycled to the cell surface.





# Επίπεδα πολυπλοκότητας της δράσης του EGFR ανά κύτταρο / ιστό

Ειδικότητα ανά ιστό ή/και κύτταρο?

Έκφραση / Μεταλλάξεις

Είδος προσδέματος

Είδος διμερούς

Ρυθμός αναδιανομής του διμερούς

Ενεργοποίηση μονοπατιών

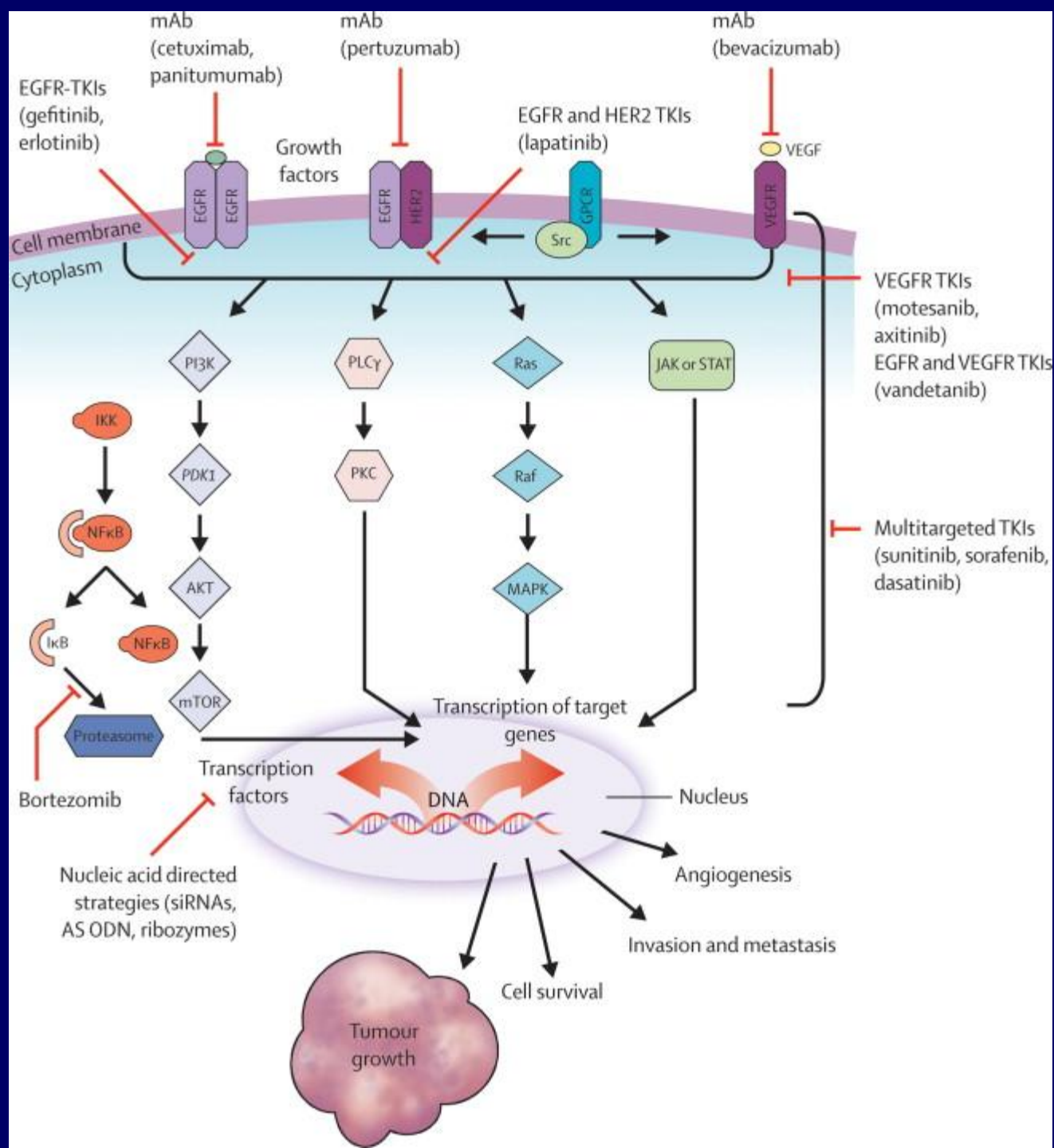
Cross-talk με άλλα μονοπάτια

ΜΕΤΑΦΟ  
ΡΑ  
ΜΗΝΥΜ  
ΑΤΟΣ  
ΣΤΟΝ  
ΠΥΡΗΝΑ



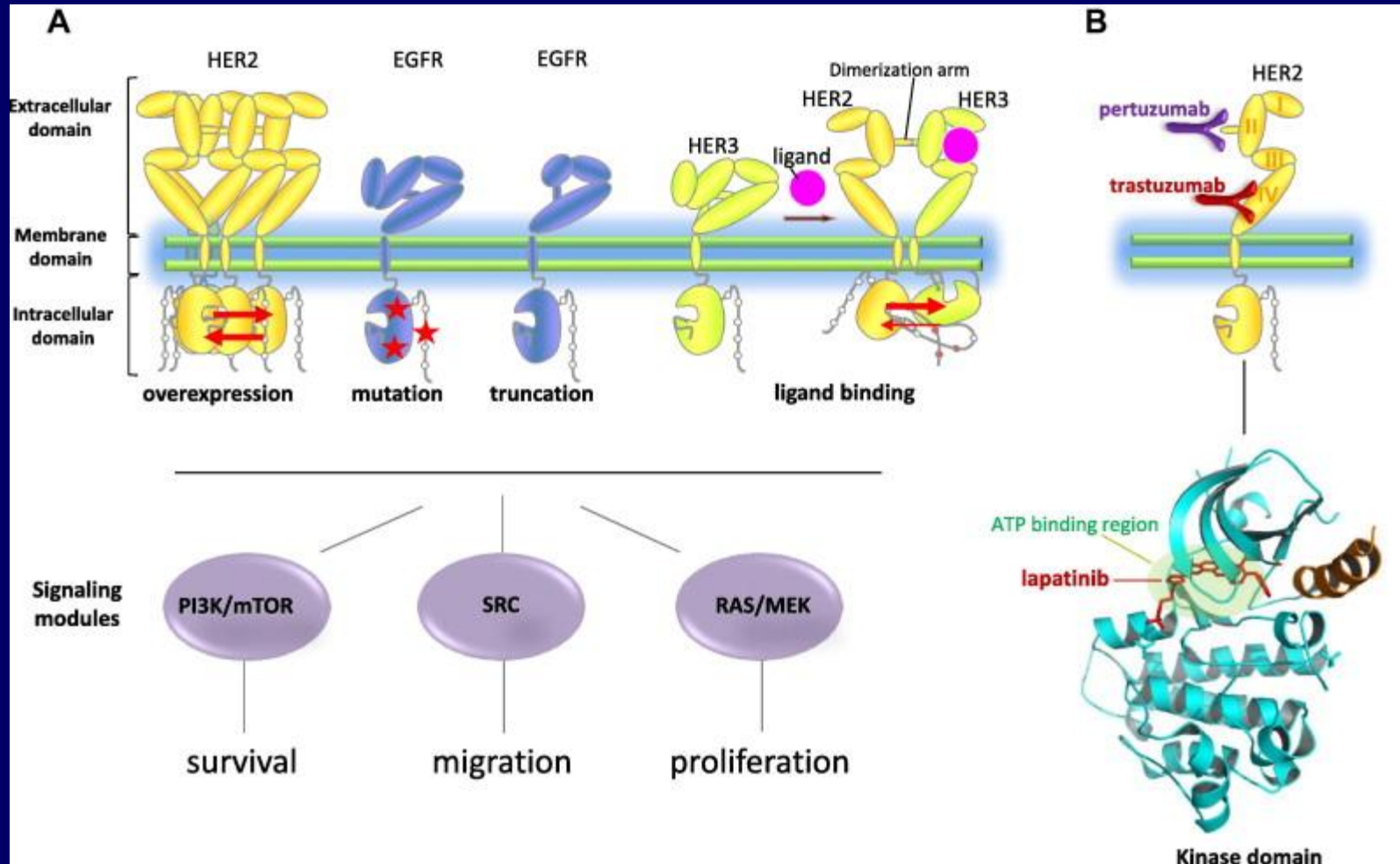


# Molecular signalling pathways and novel targeted agents



*Karamouzis, Argiris,  
Raben & Ferris  
Lancet 2008;371:1695*

# Στρατηγικές στόχευσης ενάντια στον HER-2 υποδοχέα





# Trastuzumab

## Μηχανισμός Δράσης & Κύρια Τοξικότητα

