

Rana dijagnostika kancera i melanoma

**KANCEROGENEZA**

2012/2013

Nastavnik: Prof. Đ.Koruga

**HANDOUT**

Saradnik: Dr. Gorana Nikolić

# KANCEROGENEZA

## HANDOUT

Rana dijagnostika karcinoma i melanoma

Saradnik: Dr. Gorana Nikolić

Nastavnik: Prof. Đ. Koruga

Kancerogeneza je proces nastanka tumora koji se odvija kroz nekoliko faza. Nastaje kao posledica dejstva niza endogenih i egzogenih faktora (kancerogena) koji dovode do oštećenja na nivou gena.

- ⊙ Tačan mehanizam delovanja kancerogena (hemijski, virusni, zračni...) nije u celosti objašnjen.
- ⊙ Na molekularnom nivou kancerogeneza je više-etapni proces koji nastaje progresivnom akumulacijom genetskih oštećanja.
- ⊙ Akumulacija somatskih mutacija, a ne redosled njihovog pojavljivanja, je odgovorna za razvoj maligne bolesti.
- ⊙ Smatra se da su mutacije u najmanje pet ili više tumor povezanih gena od presudnog značaja u kancerogenezi.
- ⊙ Geni koji svojom mutacijom direktno dovode do nastanka tumora zovu se **protoonkogeni ili onkogeni.**
- ⊙ Poznato je više od 100 protoonkogena.
- ⊙ Za malignu transformaciju neophodna je ne samo aktivacija onkogena nego i inaktivacija jedne sasvim druge grupe gena, koja inhibiše ćelijsku proliferaciju - **tumor supresorni geni.**
- ⊙ **Protoonkogeni** predstavljaju set gena koji enkodiraju sintezu specifičnih proteina zaduženih za mitozu, odnosno za normalan rast i diferencijaciju ćelije.
- ⊙ **Onkogeni** nastaju promenom strukture, mesta ili funkcije protoonkogena koja se dešava pod dejstvom nekog kancerogena.

**Tumor supresorski geni** – antionkogeni imaju suprotnu funkciju od onkogena. Oni su zaduženi za inhibiciju ćelijske proliferacije.

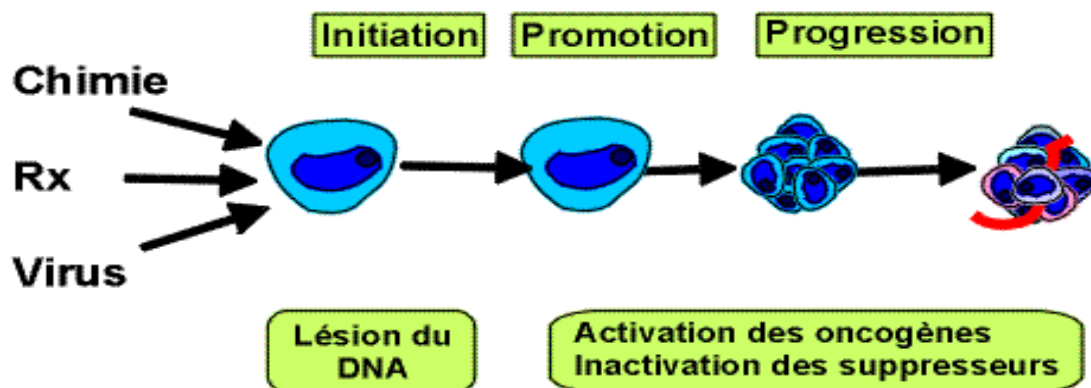
- ⊙ Kancerogeneza je proces koji se odvija u više stadijuma u kome deo uloge imaju: **genetska predispozicija**, ali i **faktori spoljašnje sredine**.
- ⊙ **PREDISPOZICIJA** je vezana za tip nasleđivanja (dominantno, recesivno) i predstavlja oblik reakcija pri dejstvu faktora spoljašnje sredine na genetski materijal.
- ⊙ **FAKTORI SREDINE**- utiču na pojavu maligniteta posebno kod osoba sa genetskom predispozicijom.
- ⊙ Pored poznatih i dokazanih kancerogena kao što su virusi, zračenje, hemijski kancerogeni i drugi faktori spoljašnje sredine -**ISHRANA**, **HORMONI**, **AZBESTNA VLAKNA**, **MIKROBNI PARAZITI** i unutrašnje supstance tipa **SLOBODNIH RADIKALA** imaju svoj udeo u kancerogenezi.

Poznato je da:

1. Oralni kontraceptivi nakon dugogodišnjeg korišćenja dovode nastanka adenoma jetre kod žena.
  2. Hronična parazitarna infekcija, pogotovo one infekcije koje ne daju simptome (asimptomatske) dovode do karcinoma mokraćne bešike.
  3. Ožiljci nakon transplatacije ili hirurških zahvata mogu da dovedu do nastanka tumora na mestu ožiljka.
- ⊙ Kancerogeni se dele na: hemijske, fizičke i biološke (mikroorganizmi).

## HEMIJSKA KARCINOGENEZA

- ⊙ Proces hemijske karcinogeneze odvija se kroz 4 stadijuma:
- ⊙ **INICIJACIJA** - je prva faza koja podrazumeva izlaganje ćelije odgovarajućoj dozi kancerogena koji dovodi do nastanka mutacija - ireverzibilne promene DNK. Inicijacija samostalno **ne može** dovesti do nastanka tumora.
- ⊙ **PROMOCIJA** - se karakteriše stimulacijom proliferacije prethodno izmenjenih ćelija. Ćelije na ovom nivou još ne poseduju sposobnost autonomnog rasta. Promene koje nastaju u ovoj fazi su reverzibilne.
- ⊙ **PROGRESIJA** - je faza u kojoj usled akumulacije genetskih mutacija dolazi do autonomnog rasta tumora. Dejstvo inicijatora i promotora više nije potrebno.
- ⊙ **KARCINOM** - ili bilo koji drugi tip neoplazme je poslednja faza u karcinogenezi. Maligno transformisane ćelije u ovoj fazi imaju sposobnost invazije i metastaziranja.



Najvažniji hemijski kancerogeni su:

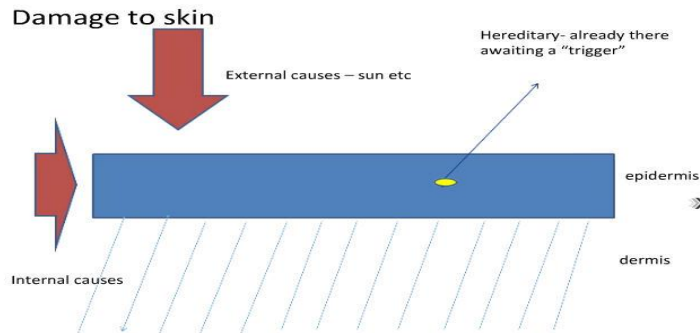
- ⊙ 1. Alkilirajući agensi - koji imaju direktno djestvo na DNK, npr. neki citostatici dovode do leukemije i limfoma.
- ⊙ 2. Policiklični aromatični ugljovodonici – indirektno deluju, ima ih u duvanskom dimu (Ca pluća).
- ⊙ 3. Aromatični amini i azo boje - rak mokraćne bešike kod radnika u industriji boja i gume.
- ⊙ 4. Prirodni produkti biljaka i mikroorganizama - Aflatoksin B1 je proizvod *Aspregilus flavusa*.
- ⊙ 5. Nitrozamini i amidi - začini i konzervansi (Ca želuca).
- ⊙ 6. Ostali: azbest (mezoteliom), polivinil hlorid (angiosarkom jetre).

## **KANCEROGENEZA ZRAČENJEM**

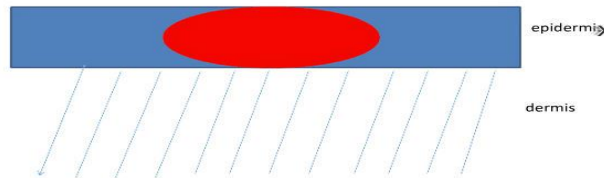
- ⊙ Kod većine osoba oštećenja nastala sunčevim zračenjem mogu se regenerisati. Međutim, kod preosetljivih osoba (*Xeroderma pigmentosum*) poremećeni su tzv. reparacioni mehanizmi, odnosno geni odgovorni za reparaciju DNK su oštećeni. Izlaganje UV zračenju povećava rizik od nastanka melanoma, ali i planocelularnog i bazocelularnog Ca kože.
- ⊙ Preosetljive osobe su osobe sa svetlim tenom tj. puti, plave kose i svetlih očiju (plave oči).

Osobe koje su izložene jonizujućem zračenju po okončanju latentnog perioda od nekoliko godina znatno češće oboljevaju od leukemije, Ca štitne žlezde, Ca pljuvačnih žlezda, Ca kože itd. Osobe koje su najčešće izložene zračenju su specijalisti radiologije.

## KANCEROGENEZA ZRAČENJEM

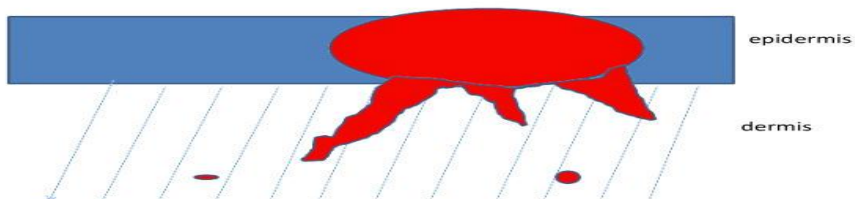


**Non invasive stage** – contained in epidermis –  
IEC-intra epidermal squamous cell cancer  
Superficial basal cell cancer  
Melanoma in situ, Hutchinson's melanotic freckle



**Invasive stage**

BCC  
SCC  
Invasive Melanoma



## **KANCEROGENEZA UZROKOVANA MIKROOGRANIZMIMA**

Prvenstveno se misli na onkogene viruse. Pored virusa i neke bakterijske infekcije se dovode u vezu sa tumorima, npr. *Helicobacter pilori* u vezi sa Ca ili MALT limfomom želuca.

### **ONKOGENI DNK VIRUSI**



Humani papiloma virus - HPV je povezan sa nastankom bradavica na koži, kožnim benignim tumorima, šilastim kondilomima vulve, penisa, perianalnog predela, papilomima larinksa, planocelularnim Ca cerviksa itd. Tipovi 16 i 18 povezani su sa invazivnim planocelularnim Ca cerviksa, dok su tipovi 6 i 11 češći kod ravnih kondiloma koji ne progrediraju u karcinom.

- EBV se vezuje za receptore na površini B limfocita dovodeći do transformacije u limfoblaste koji pokazuju povećanu proliferativnu aktivnost.

Kod imunodeficijentnih pacijenata dovodi do nastanka afričkog Burkittovog limfoma, a povezuje se i sa nekim oblicima Hodgkinove bolesti i nazofaringealnima Ca.

- Hepatocelularni Ca usko je povezan sa hroničnom hepatitis C virusnom infekcijom, retko i sa HBV infekcijom.

- Načini infekcije HCV (hepatocelularni virus) virusom su:

1. Transfuzijom
2. Transplatacijom
3. Preko igle (narkomani)- najčešće

#### 4. Seksualnim putem

### **ONKOGENI RNK VIRUSI**

- ⊙ HTLV-1 pokazuje tropizam za CD4+ T limfocite i povezuje se sa T-ćelijskom leukemijom odnosno limfomom koji se endemski javljaju u nekim delovima Japana i na Karibima.

### **OSTALI FAKTORI KOJI DOVODE DO KANCEROGENEZE**

- ⊙ **KANCEROGENEZA** još može biti uzrokovana i ishranom, lekovima, pušenjem, katranima itd.

#### Literatura

1. Waterland RA, Jirtle RL. Transposable Elements: Targets for Early Nutritional Effects on Epigenetic Gene Regulation Mol Cell Biol 2003; 23: 5293-5300
2. Patologija, udžbenik za studente medicine, Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu