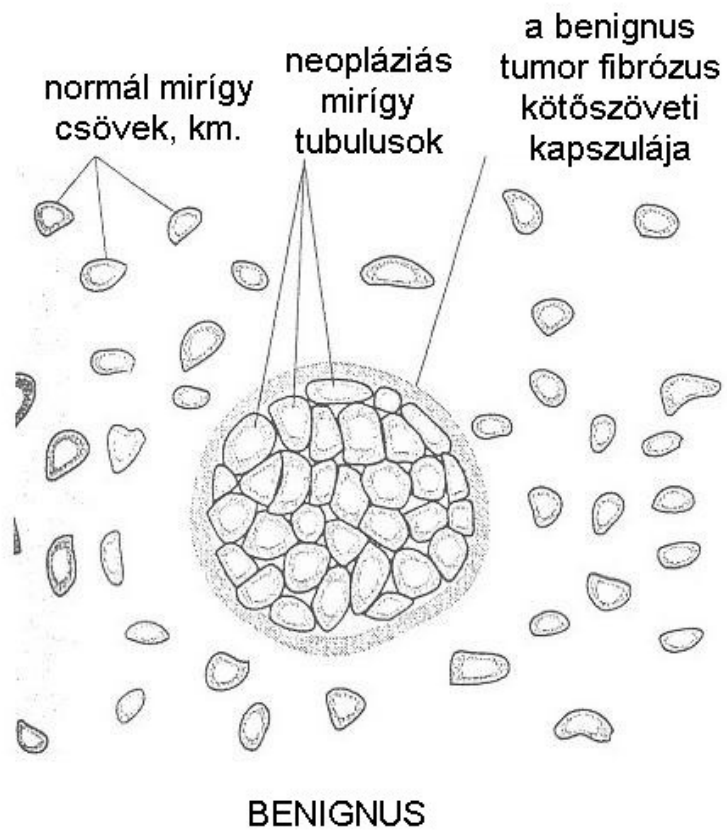


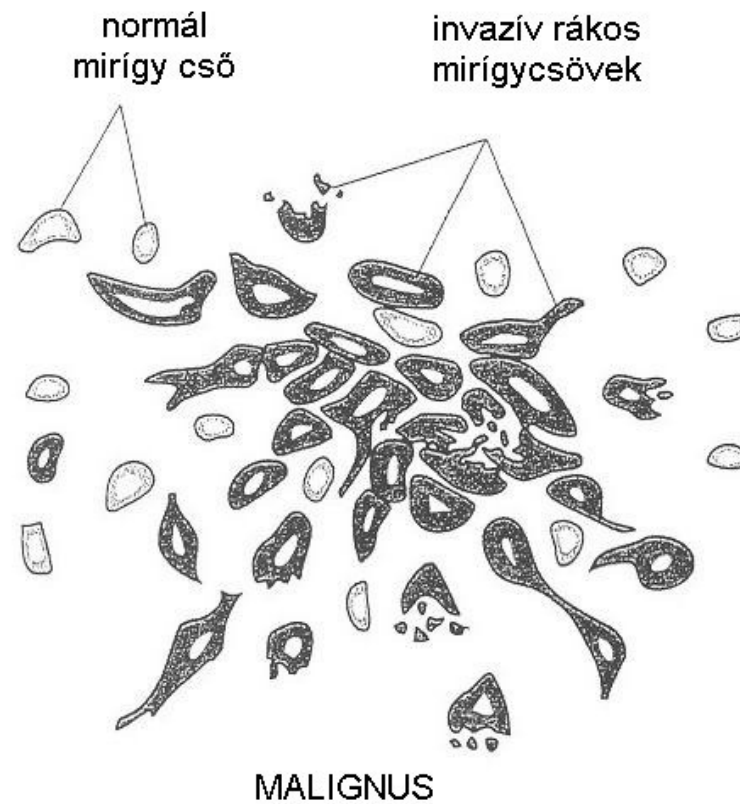
Rák

Rák kialakulása:

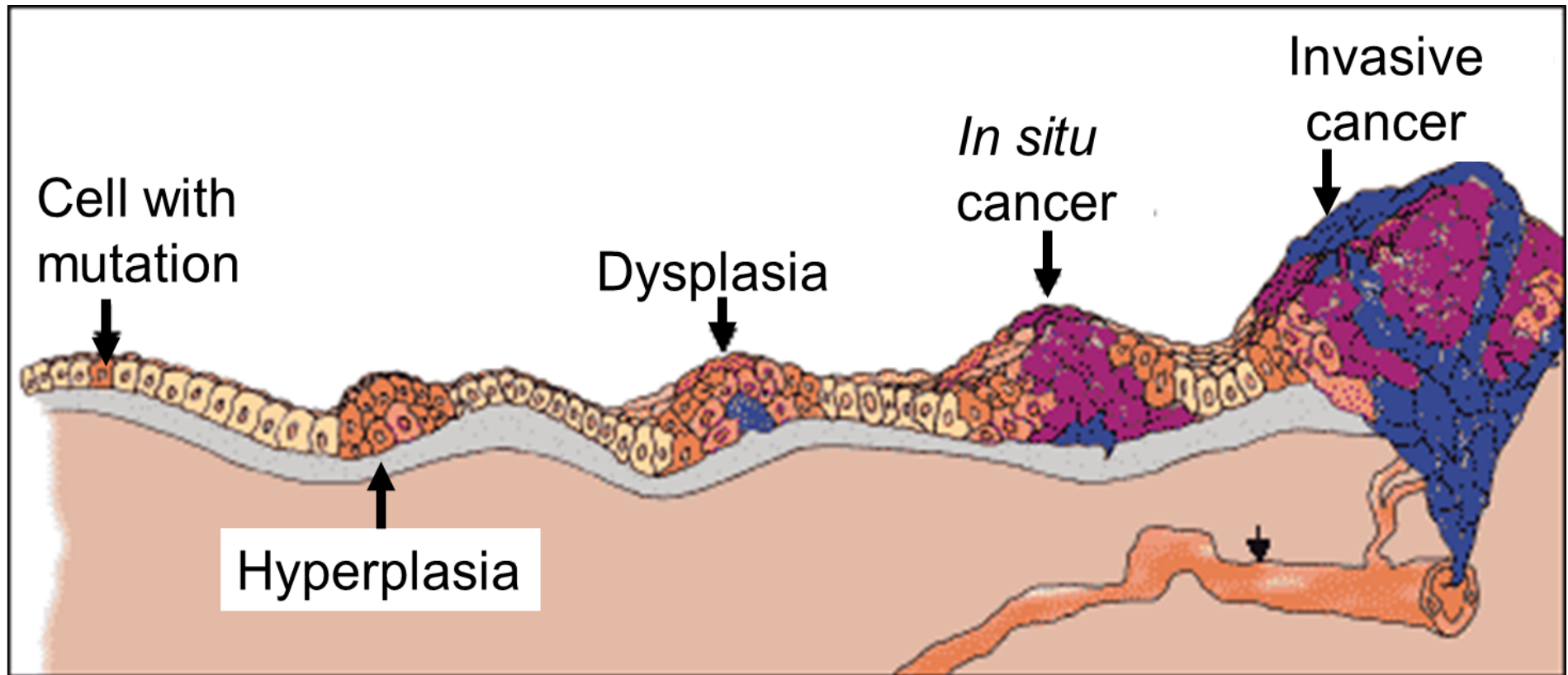
- A szervezet 10^{14} sejtet tartalmaz, ezek mutálnak és osztódnak
- A rákos sejt nem követi a sejtosztódás korlátait és végül a rákos sejtek elfoglalják a normál szövetek helyét.
- Neoplazma - szabályozottság nélküli osztódó sejt
- Benignus (jóindulatú), ha a sejtek együtt maradnak és nem hatolnak be a szomszédos szövetekbe—eltávolítással teljes gyógyulás
- Malignus (rosszindulatú), ha a sejtek más szövetekbe behatolnak, másodlagos tumorok (metasztázis)



Jóindulatú



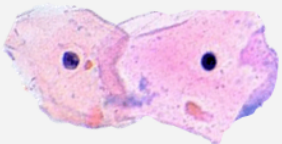
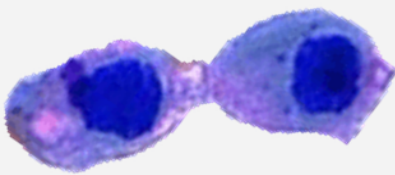
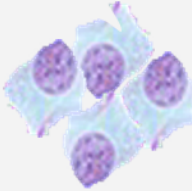
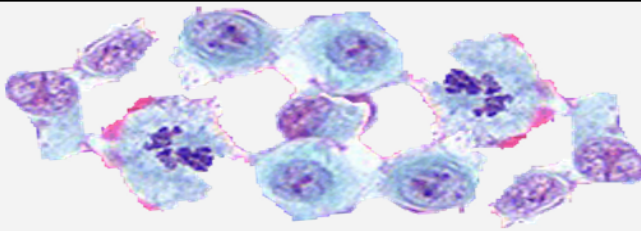
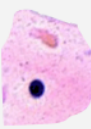
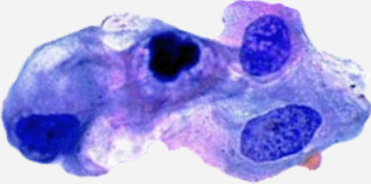
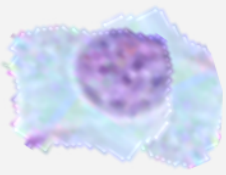
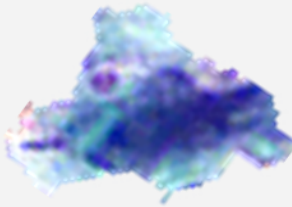
Rosszindulatú



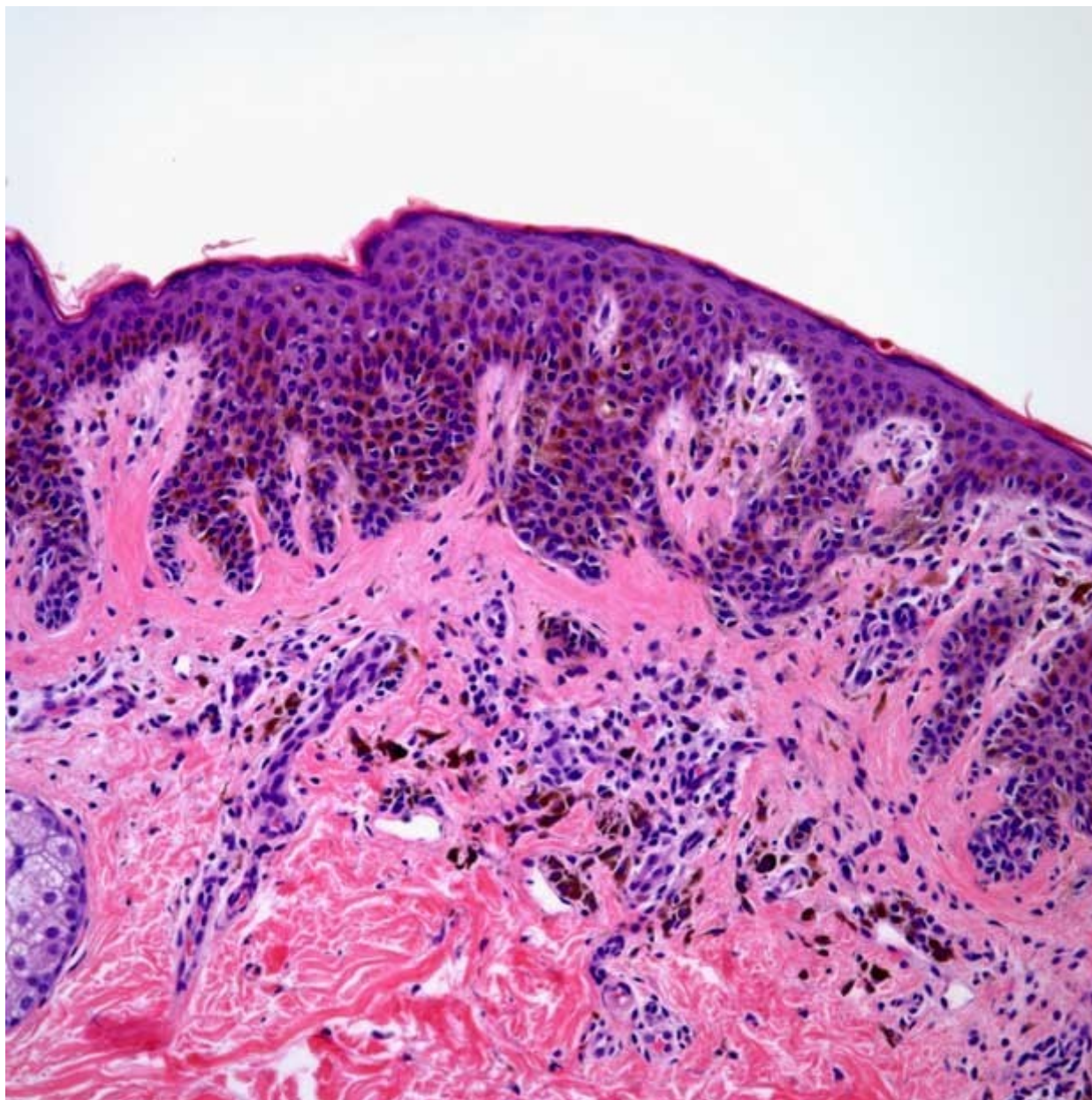
A rák kialakulása mutációval kezdődik: megváltozott sejtek gyorsabban osztódnak és felszaporodnak (hiperplazia). Később egyikükben újabb mutáció alakul ki, amelytől tovább növekszik osztódási hajlandóságuk, majd újabb mutáció után már morfológiailag eltérő sejtek szaporodnak tovább (displázia). További mutáció után a sejtek elvesztik differenciálódási képességüket, sejtek közötti kapcsolatokat, de még az eredeti helyükön maradnak (in situ rák) ebből további mutációval alakul ki az invazív forma, amely szomszédos szövetekbe behatolhat és áttétet is képezhet.

Source: <http://science.education.nih.gov/supplements/nih1/cancer/guide/understanding1.htm>

The

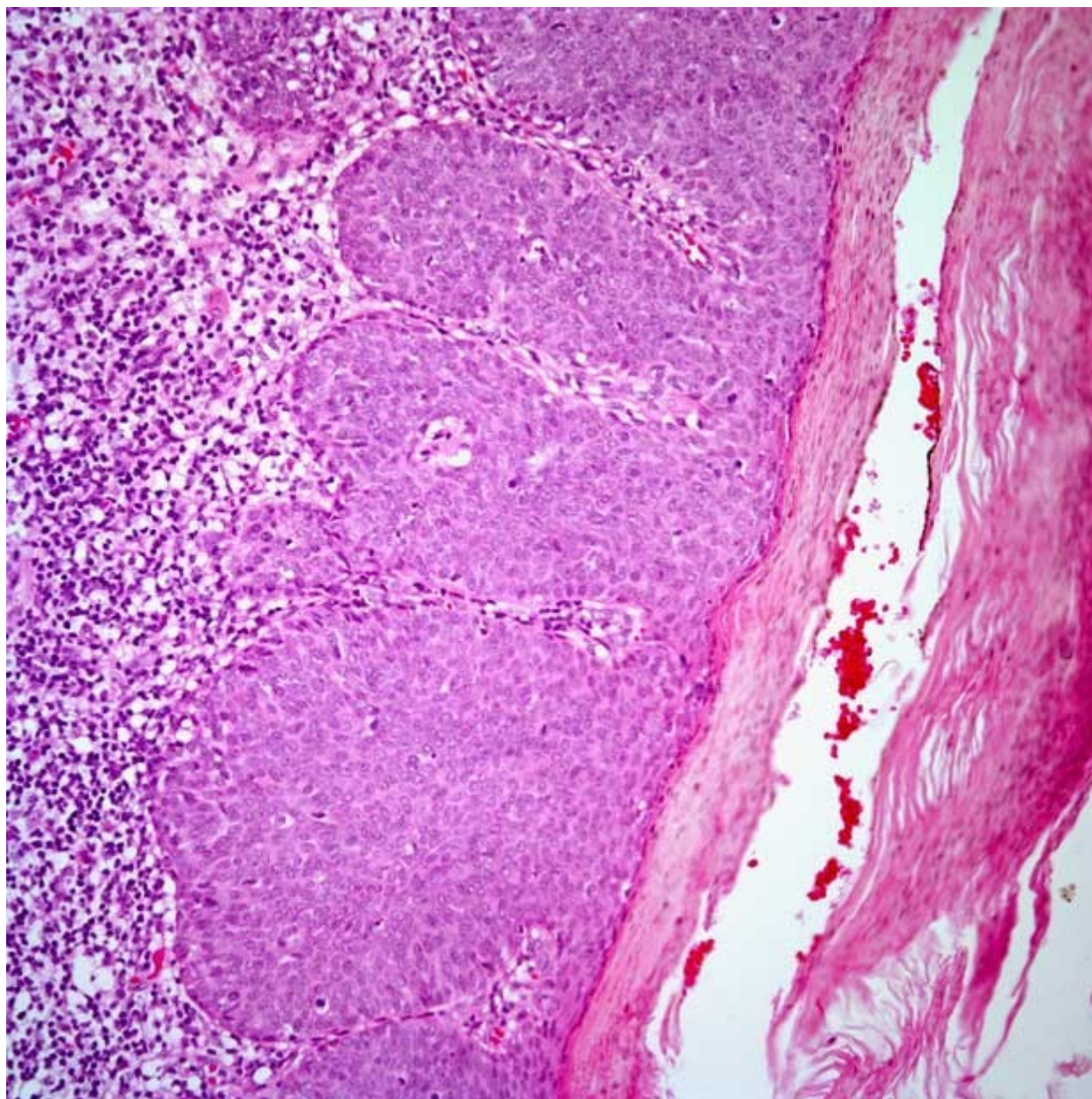
Normal	Cancer	
		Large, variably shaped nuclei
		Many dividing cells; Disorganized arrangement
		Variation in size and shape
		Loss of normal features

Hallmarks of Cancer." [Cell 2000;100(1):57-70



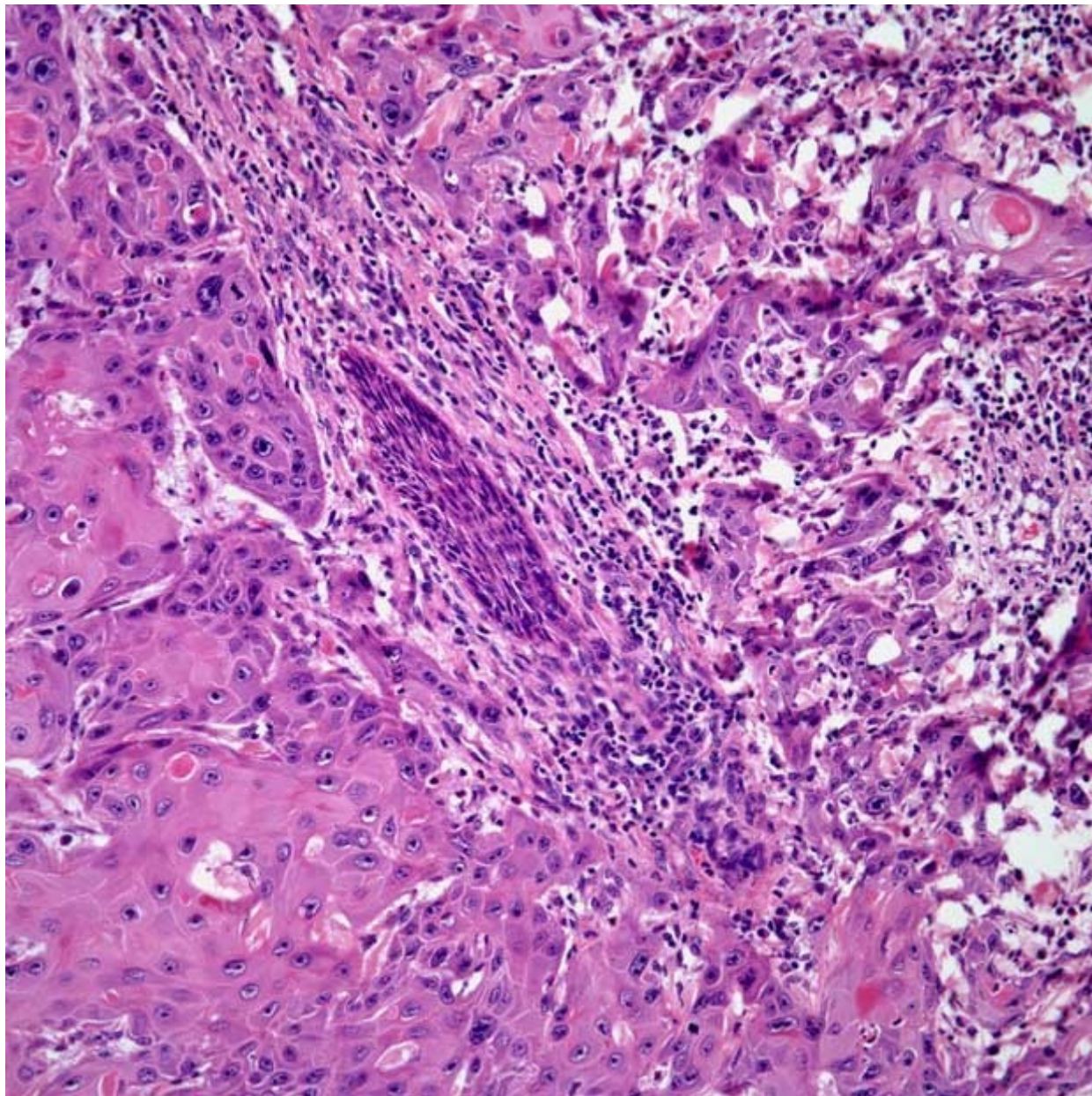
**Dysplastikus nevus
(jóindulatú pigmentsejt
szaporulat)**

A sejtek normálisak vagy
enyhén atipikusak.



Laphámrák in situ

A dermis még laphámsejtmentes.



Invazív laphámrák

A rákos sejtek penetráltak
a dermisbe.

Rákos sejtek sajátosságai:

- Nem veszik figyelembe a sejtosztódás külső és belső szignáljait
- Tendenciaszerűen ellenállnak az apoptózisnak
- Képesek kijátszani a sejtosztódás programozott korlátait, mentesülve az osztódási öregedéstől és elkerülik a differenciációt
- Genetikailag instabilak
- Invazivak: elhagyják eredeti szövetüket
- Idegen szövetben túlélnek és szaporodnak (metasztázisra képesek)

Rák formái:

Karcinóma – epitheliális eredetű

Szarkoma – támasztószöveti származású

Leukémiák – hemopoetikus sejtekből eredő tumor

idegrendszeri daganatok

Adenoma – jóindulatú epitheliális tumor (mirigyes szerkezetű)

Adenocarcinoma – u. annak a rosszindulatú formája

Chondroma, chondrosarcoma – jó vagy rosszindulatú porc tumorok

A tumor sajátosságai utalnak eredetére:

alapsejtes karcinoma keratint és intermediális filamamentumokat fejez ki
(áttétet ritkán képez)

A bőr pigment sejtekből eredő melanoma pigment granulumokat termel és
metasztázis után szinte lehetetlen eltávolítani

A rák egy sejtéből ered, még a metastázis esetén is (de ez a sejt közben
többször is mutálódik)

Pl. a krónikus myeloid leukémia szinte valamennyi esetében Philadelphia
kromoszóma (a 22-es kr. karja a 9-es kr. végére áthelyeződik) a
transzlokáció néhány száz v. ezer bp különbséggel ugyanott történik

Rák kialakulása:

Szomatikus mutáció következménye

Epigenetikus úton (a génállomány nem, csak kifejeződési mintázata változik, pl. X kr. inaktiválódik)

Karcinogenezis – mutagenezishez kapcsol

DNS javító mechanizmus hibája (Xeroderma pigmentosum: az UV-fény okozta hibák kiküszöbölési képtelensége az epidermisben)

A rák keletkezéséhez nem elég egyetlen mutáció, sorozatos mutációk kellenek a tumor keletkezéséhez

Emberi élet során 10^{16} a sejtosztódások száma

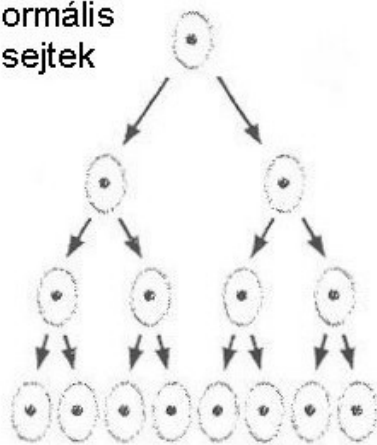
Spontán mutáció gyakorisága mutagén mentes környezetben 10^{-6} egy génben, genomként: minden génünk 10^{10} alkalommal szenved mutációt

Sejtciklus sok szintű szabályozása véd ezek ellen a mutációk ellen.

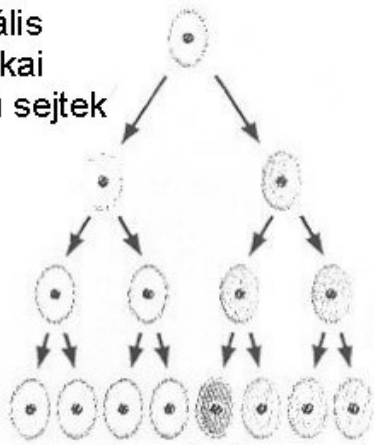
Mutáció túlélési tényezői:

1. mutációs ráta,
2. az egyedek (sejtek) száma,
3. a reprodukció aránya,
4. a szelekciós előny (időegység alatt létrehozott mutációt öröklő termékeny utód/nem mutáns termékeny utód)

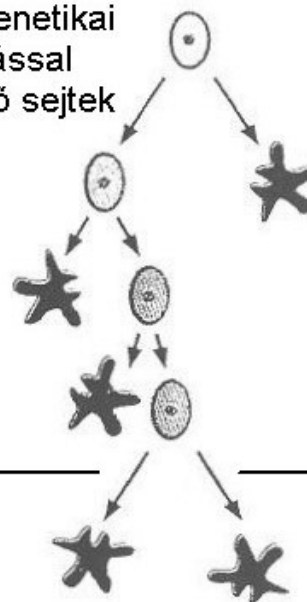
normális
sejtek



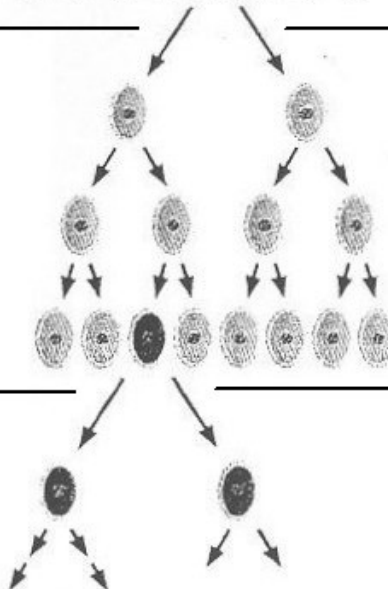
optimális
genetikai
stabilitású sejtek



túl nagy genetikai
stabilitással
rendelkező sejtek



a rák evolúciójában
jelentkező szelekciós
akadályok



RÁK

Tumorsejt morfológiája

Általános szabályként leszögezhető, hogy a „legbetegebb” sejtek sem tartalmaznak olyan morfológiai jegyeket, melyek kizárólagosan jellemeznék a daganatsejtet.

A daganatsejtek különböző mértékben hasonlítanak normális megfelelőikhez.

jól differenciált tumorok sejtjei:

kevésbé térnek el a normális szöveti képtől, pl: benignus tumorok

dedifferenciált (anaplasztikus) daganatok:

inkább az embrionális sejtekhez hasonlítanak,

Sejtmag morfológiája

Fokozott aktivitás jelei: duzzadt, eukromatinizáció, nukleoluszeltváltozások gyakoriak: hipertrófia, a fibrilláris állomány dominanciája fokozott riboszómaképzésre utal.

Sejtmag gyakran lebenyezett, bizarr alakú

Maglebenyezettséget okozó citoplazmatikus betüremkedések pszeudoinkluziók formájában jelenhetnek meg elektronmikroszkópos felvételeken.

Vírusok, glikogén szemcsék, lipidcseppek valódi *magzárványokat* is alkothatnak

A citoplazma és a sejtfelszín elváltozásai

A daganatsejt differenciáltsági állapotától függően organellszegénység vagy túlsúlyfoltosság is előfordulhat.

Mitokondriumok száma megnőhet.

Durva felszínű endoplazmatikus retikulum eltűnése, szabad riboszómák felszabadulása.

Zárványok, glikogén-, lipidszemcsék felszaporodása.

Epiteliális tumorsejtek között a dezmoszómák felszaporodása kompenzációs mechanizmus a sejt–sejt kapcsolatok erősítésére.

A sejtek legömbölyödését citoszkeletonváltozások eredményezik.

Az intermedier filamentumok diagnosztikus markerként használhatók a daganatsejtek eredetére vonatkozóan: minden carcinoma citokeratint, a sarcomák, lymphomák, melanoma malignum vimentint, a myosarcomák dezmint, az astrocytomák gliafehérjét, a neuroneredetű daganatok neurofilamentumokat tartalmaznak.

Rák kialakulása:

Hibás genetikai állomány létrejötte: Kémiai mutagének

- Aromás szénhidrogének
- Aromás aminok
- Nitrozoaminok
- Alkiláló szerek

Legtöbb citokróm P450 módosító hatású (gomba aflatoxin, benzpirén). P450 enzimek exogén (gyógyszermolekulák, toxinok, peszticidek) és endogén (prostaglandinok, szteroid hormonok, leukotriének) vegyület metabolizmusában vesznek részt. A legtöbb P450 enzim a májban fejeződik ki.

Mikrobiális kórokozók és a rák: rákos betegségek 15%-a,
lehetnek tumor iniciátorok és promoterek is
tumor iniciátor: mutációt indukálni képes tényező- egyben karcinogén
tumor promóter: sejtosztódás serkentésével segíti a daganat kialakulását

HIV-1: Kaposi-féle szarkoma, ebben az emberi herpes vírus (HHV-8)
játszik szerepet

Helicobacter pylori vékonybélfekély kialakulása

Schistosoma hematobium (laposféreg) húgyhólyagrák (pl. Egyiptom)

Papilloma vírusok (méhnyakrák) az összes rák 6%-át okozzák. Termékeik:
E7 a p53-hoz, az E6 az Rb proteinhez kötődnek

Rákgének, onkogének:

- Az emberi genom olyan génjei, amelyek bizonyos mutációk megszerzése után közvetlenül járulnak hozzá a daganatképződéshez,
- Az emberi genom mintegy 25 ezer kódoló génje közül mintegy háromszázról igazolódott, hogy káros mutációik révén részt vesz a daganatképződésben. (1 %)
- A daganatképződéssel kapcsolatban 3 csoport:
onkogének, tumorszuppresszor gének és stabilitásgének.

Onkogének:

Proto-onkogénekből funkcionyeréssel járó mutációk következtében kialakuló gének. A sejtek szintjén egyetlen hibás allél (génváltozat) jelenléte már befolyásolja a sejt fenotípusát.

Stabilitás-gének (caretaker vagy magyarul 'gondnok' gének)

DNS hibajavítási rendszer tagjai, a genom integritásának fenntartásában vesznek részt. Lényegében közvetett szuppresszorok, hiszen meghibásodásuk a mutációk felhalmozódását teszi lehetővé.

Tumorsuppresszor-gének:

A sejtek osztódását és a DNS replikációját szabályozó mechanizmusok génjei.

Stop jelként hatva, gátolják a sejtek szaporodását, elősegítik a differenciálódásukat, és szükség esetén apoptózist indukálnak.

Funkcióvesztéssel járó mutációk eredménye. A sejtek szintjén mindkét allél inaktivációja vagy csökkent működése szükséges a malignus fenotípus megjelenéséhez. A tumorsuppresszor-gének, mindkét allélját érintő inaktivációja sebességmeghatározó a daganatképződés szempontjából (ezért *gatekeeper*, magyarul 'kapuőr' géneknek is hívják őket).

Azonosításuk:

Állatmodellek fenntartásokkal használhatók: pl egerekben más típusú rákok alakulnak ki.

Epidemiológia és az ok közötti kapcsolatot általában nehéz kiszűrni:

Előzetes gyanú nélkül lehetetlen kideríteni azt, hogy egy anyag rákot okoz-e.

A 2-naftil-amin húgyhólyagrákot rákot okoz a desztilláló munkások között
- ez a rák igen ritka, ezért könnyebb volt az okot kiszűrni

A dohányzás rákkeltő hatásának felismerése 30%-al csökkentette a rákos eseteket É-Amerika és Európa lakosai között

A tumoros sejtben a sejtciklus és a differenciáció szabályozása hibás:

- A rákos sejtben nem érvényesül az osztódási öregedés folyamata (t.i. egy fibroblaszt életében csak 25-30-szor osztódik), rákos sejtek bármennyiszer (halhatatlanok)
- Növekedési szignálokból önellátás (embrionális sejtosztódás jellemzője volt)
- Az osztódási öregedés az élet során nem is érhető el, a tumoros sejtek „halhatatlansága” csak mellékes szelekciós előny
- A normális sejtek osztódása lelassul és a tumoros sejtek túlnövik azokat lásd idős kori rákgyakoriság.
- Növekedést gátló szignálokra érzéketlenség
- Apotózis elkerülése, kivédése

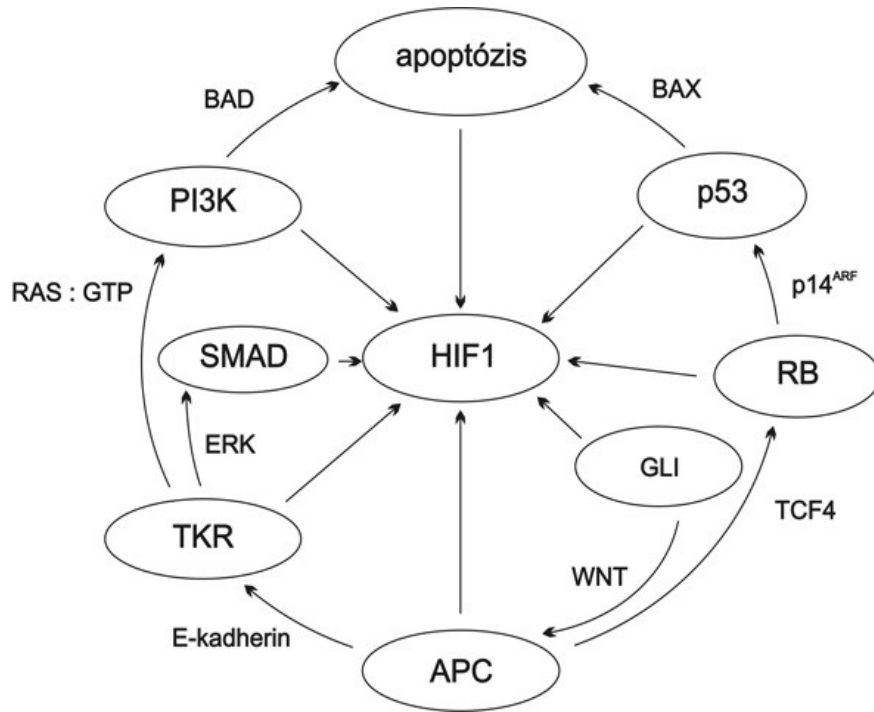
- A rák kialakulásához fontos gének a sejtosztódást fokozzák v. az apoptózist segítenek elkerülni

Bcl-2 apoptózist gátló protein, amely transzlokáció hatására hiperaktív lehet és serkenti a B-sejtek túlélését.

A rák kialakulásában szerepet játszó gének kifejeződése befolyásolható:

- Pontmutáció vagy deléción
- Hiperaktíváció v. génamplifikáció okozta fehérje túltermelés
- Kromoszómális átrendeződés: gént aktívál, hiperaktivált fúziós fehérjét hoz létre,

- **Rákgének által használt genetikai útvonalak:**



- APC – adenomatosus polyposis coli;
- GLI – glioma-asszociált onkogén; HIF1 – hipoxiával indukálható transzkripciós faktor;
- PI3K – foszfoinozítid 3 kináz; TKR – tirozin kináz receptor.

Az onkogének és tumorszuppresszor gének által használt útvonalak a tápanyagellátását biztosító új erek képzésében részt vesznek: HIF1 útvonal központi helyzete mutatja

Metasztázis kialakítása:

A tumoros sejtnak át kell jutnia a kötőszöveti membránon

A célszövetben ki kell védeni a sejtfelismerésen alapuló szignálokat

Képesnek kell lenni az angiogenezis indukciójára (indukáló faktorok bősége)

Az erek tápanyagot, oxigént és újabb metastázist biztosíthatnak

Gyakoribb onkogének: p53 fehérje:

A legtöbb tumorban hibás p53 gén található,

Egészséges sejtekben stressz hatására képződik

Folyamatos degradációja miatt a szintje alacsony

Szerepe:

- gátolja a sejtciklust – a p21-en keresztül
- időt hagy a DNS javító mechanizmusoknak
- DNS károsodás érzékelésével beindítja az apoptózist,

ellenőrzi a genetikai stabilitást

Adenomatous polyposis coli (APC)

APC gén által kódolt protein, mutációja vastag és végbélrák okozója

Tumorsuppresszor gén: sejtosztódás szabályozása, túlzott osztódás leállítása

Kontrollált folyamatok:

- milyen gyakran osztódjon a sejt
- hogyan kapcsolódjon a szomszédos sejtekhez
- eltávolodjon-e a szomszédos sejtektől
- korrekt kromoszóma szám biztosítása

A rák kezelése:

Sebészeti

Kemo- és radioterápia

A terápiák jó része azon alapul, hogy a rákos sejt elvesztette a sejtciklus szabályozását. A kemo- és sugárterápia után csak a tumoros sejtek osztódnak a nagymértékű DNS károsodás ellenére is, ami az apoptózisukhoz vezethet

Her2 (trk) a mellrákos sejtek termelik a Her2 antitesttel növekedésük gátolható

P53 kötő fehérjét nem termelő papilloma vírus – szelektíven csak a rákos sejtekre hat

A rákos sejtek megváltozott fiziológiája megváltozott/speciális jelfelfogó receptorokat és intracelluláris szignáltranszdukciós útvonalakat igényel.

Rákos sejt felszíni markerei, biokémiája más.

Specifikus citosztatikumok használata, citosztatikumot összekötik egy a rákfajtára specifikus liganddal és így általános sejtpusztítás helyett specifikusan a rákos sejtek pusztítása történik.

Antitest/biokémiai terápiák ezt használják fel. Céljuk nem feltétlenül a rákos sejtek eliminálása, hanem a megváltozott fiziológiai jellegzetességek gátlása illetve ha lehet visszaállítása

Kezelés hatékonyságát befolyásoló tényezők:

Metasztázisok mennyisége

Az egészséges szövetek károsodása a kezelésnél

A tumorok rezisztenssé válhatnak a kezelésre: a genetikai stabilitás hiánya miatt alakul ki

Egyéb beteg állapotát befolyásoló faktorok: pl anémia