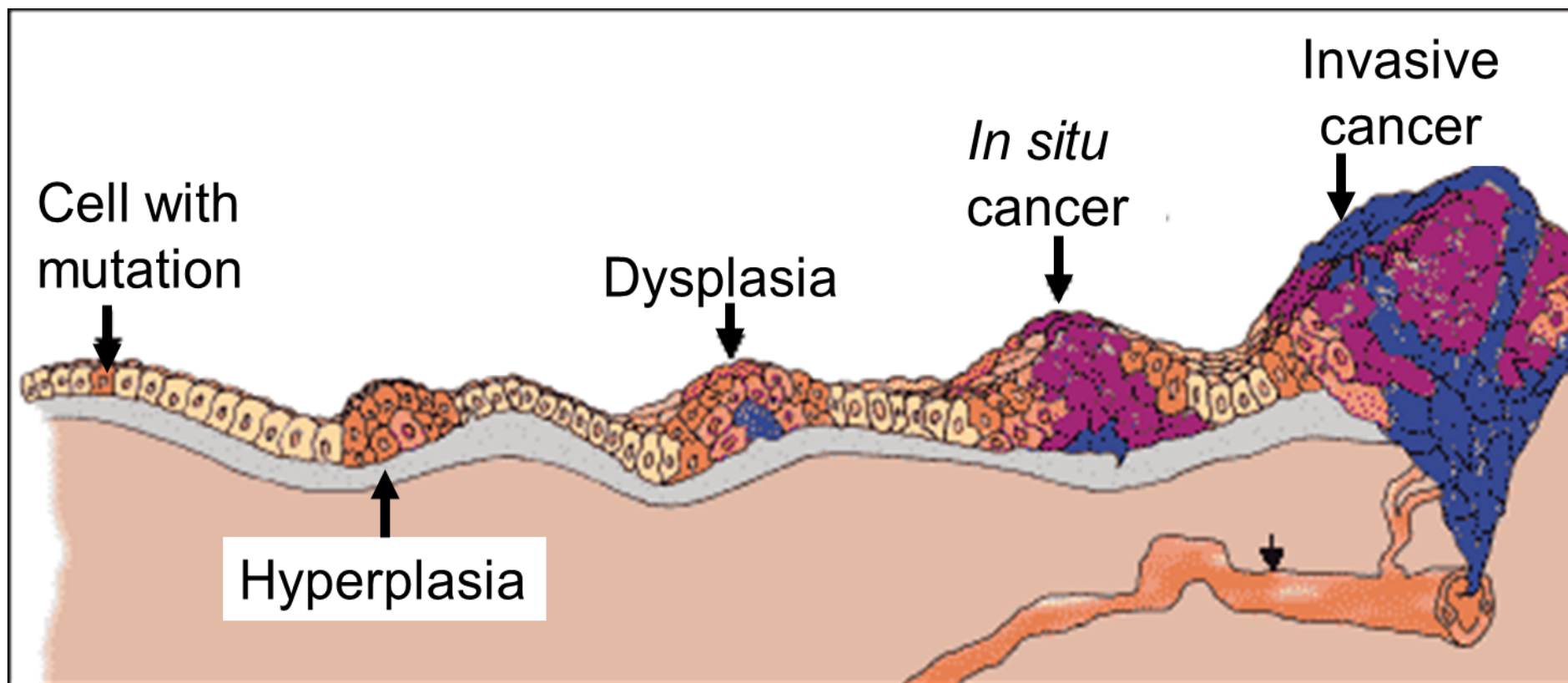


**Rák**

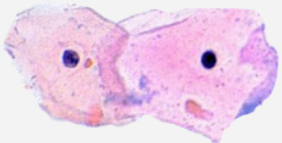
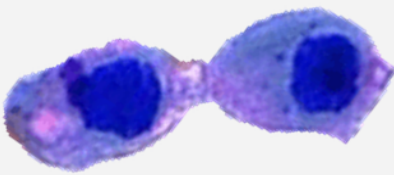
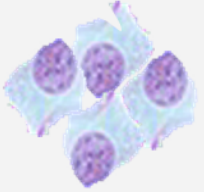
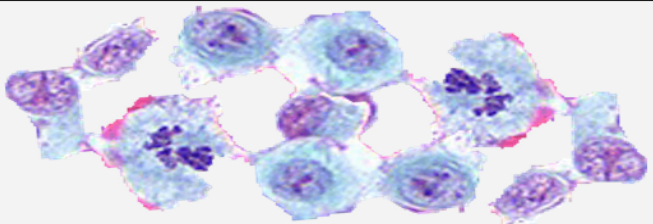
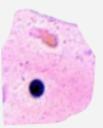
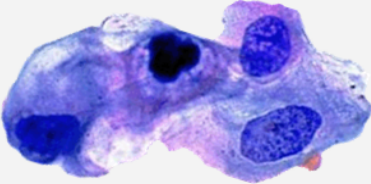
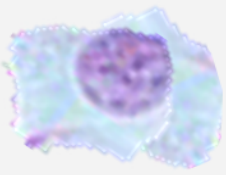
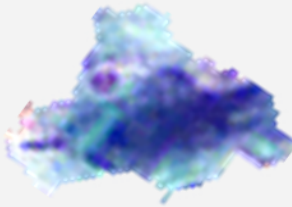
## Rák kialakulása:

- 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)

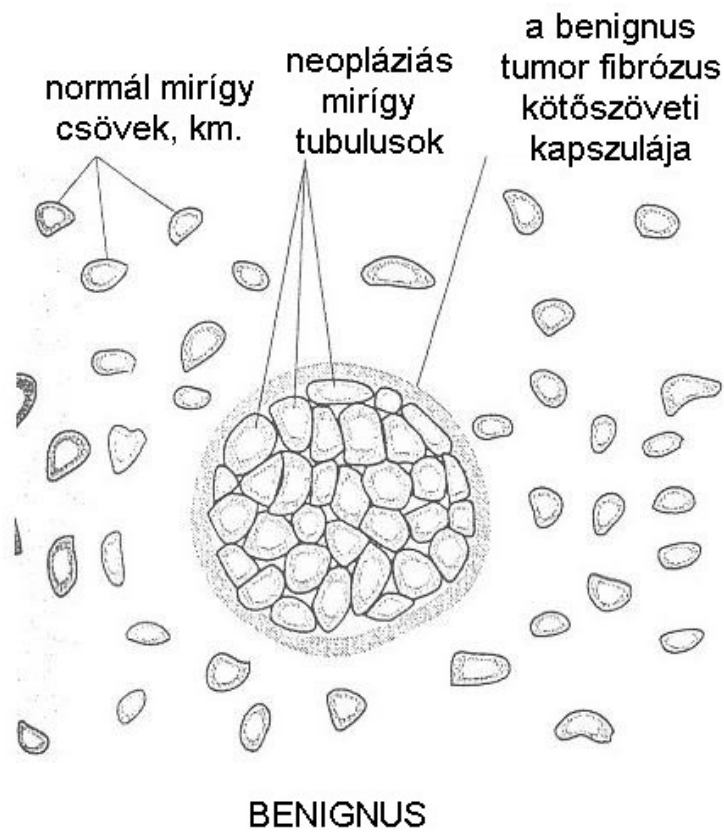


A rák kialakulása mutációval kezdődik: megváltozott sejtek gyorsabban osztódnak és felszaporodnak (hiperplazia). Később egyikükben újabb mutáció alakul ki, amelytől tovább növekszik osztódási hajlandóságuk, majd újabb mutáció után már morfológiailag eltérő sejtek szaporodnak tovább (displázia). További 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.

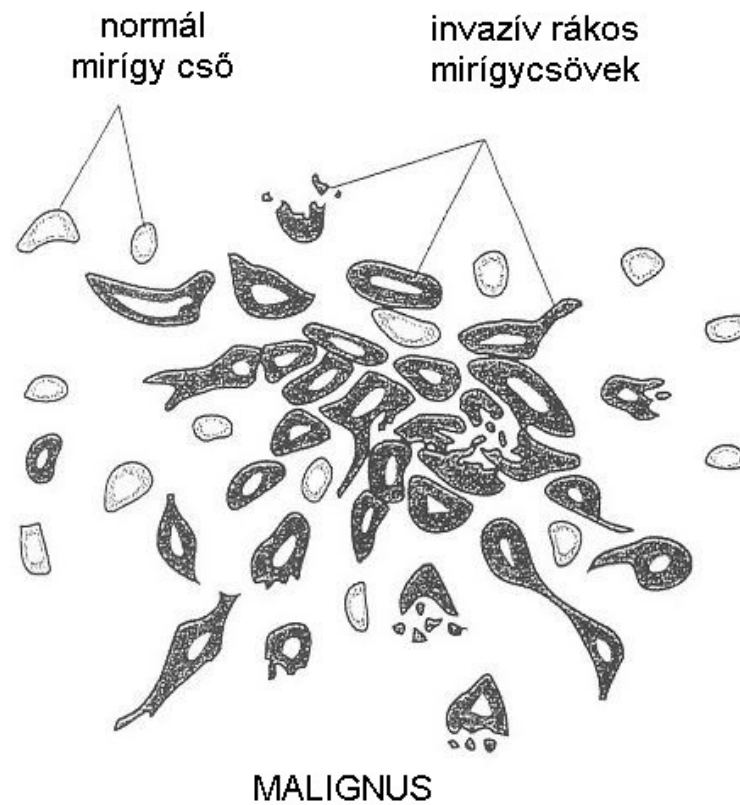
Source: <http://science.education.nih.gov/supplements/nih1/cancer/guide/understanding1.htm>

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

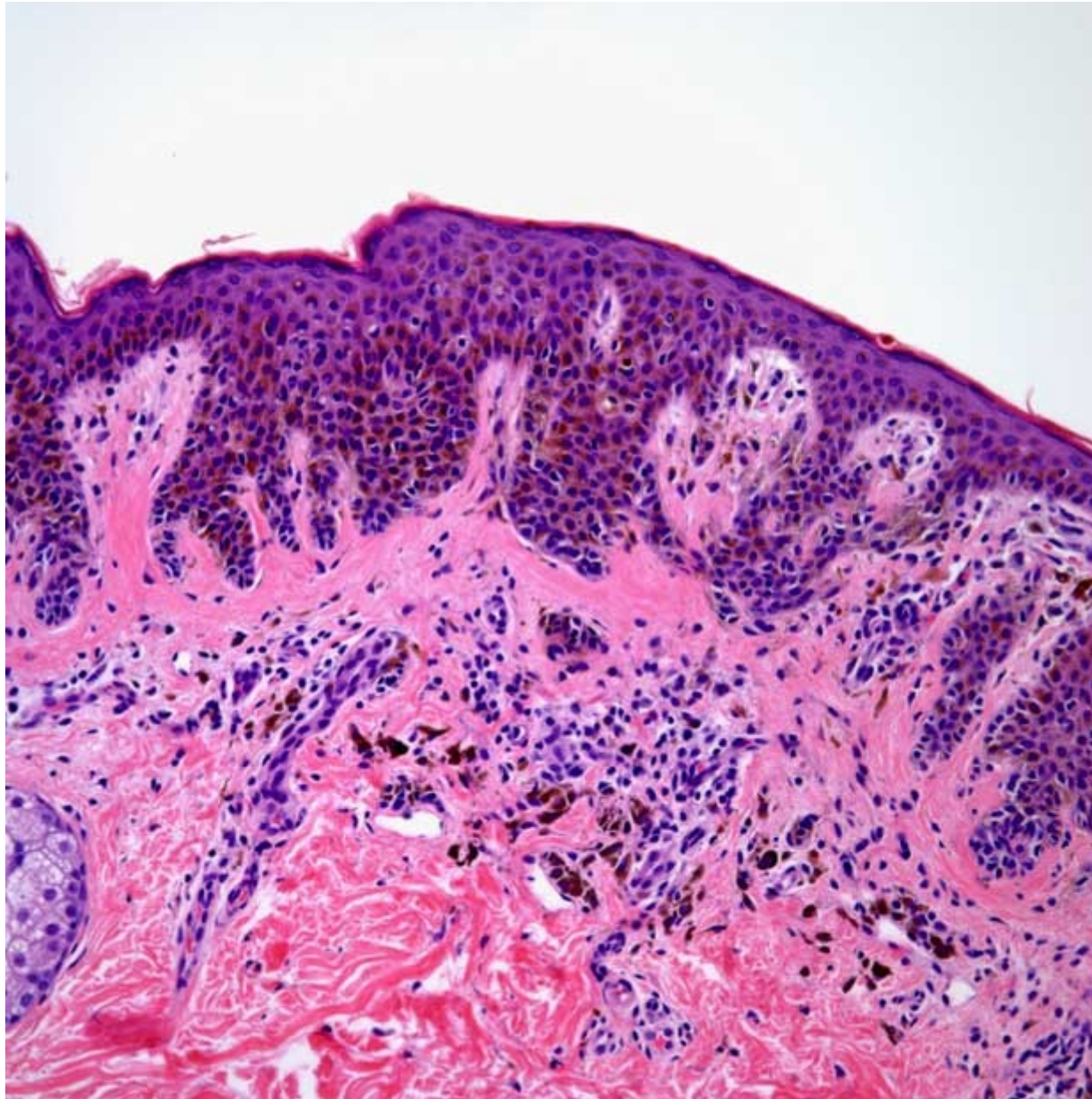
The Hallmarks of Cancer." [Cell 2000;100(1):57-70



Jóindulatú



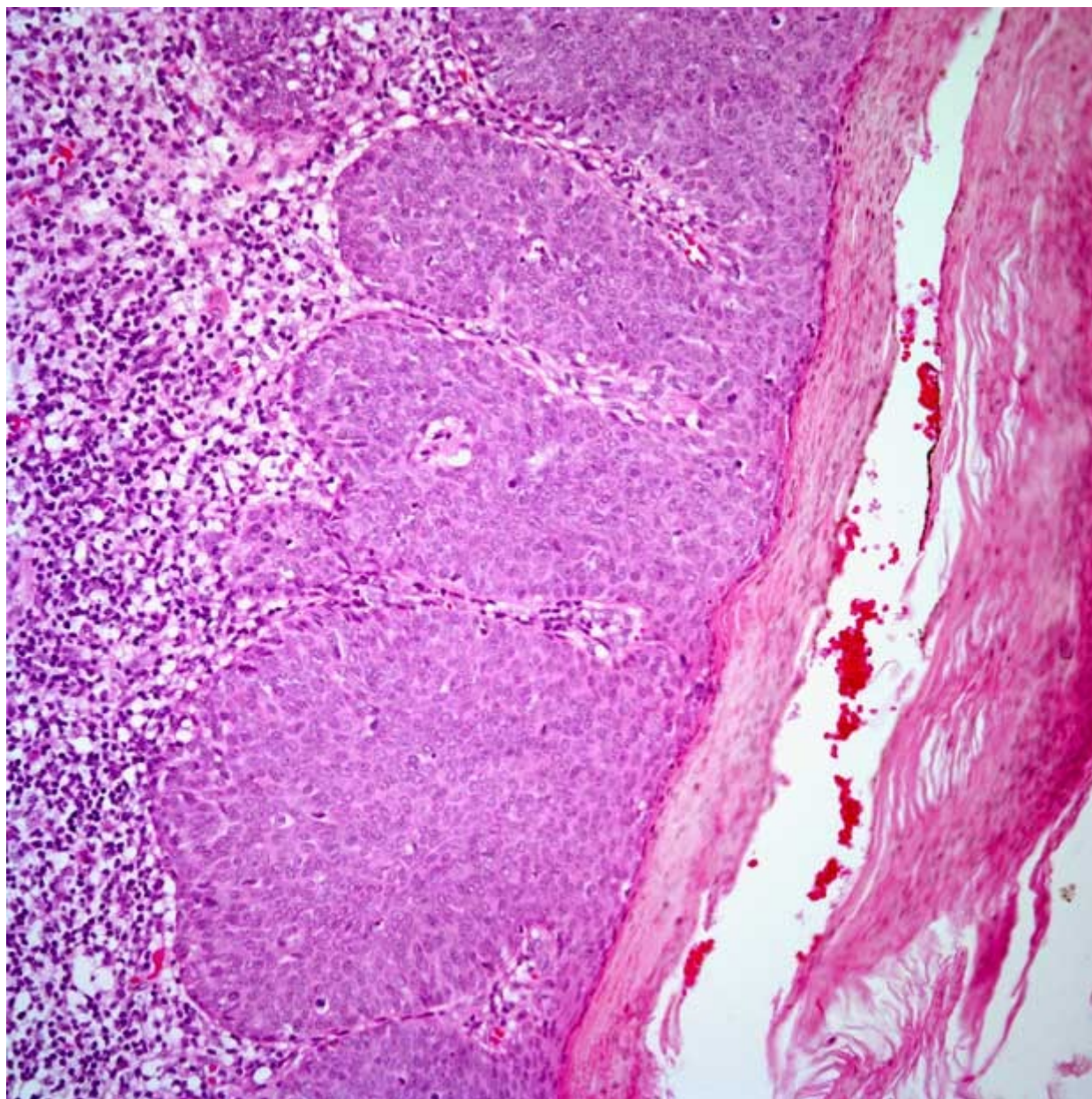
Rosszindulatú



**Dysplastikus nevus  
(jóindulatú pigmentsejt  
szaporulat)**

A sejtek normálisak vagy  
enyhén atipikusak.

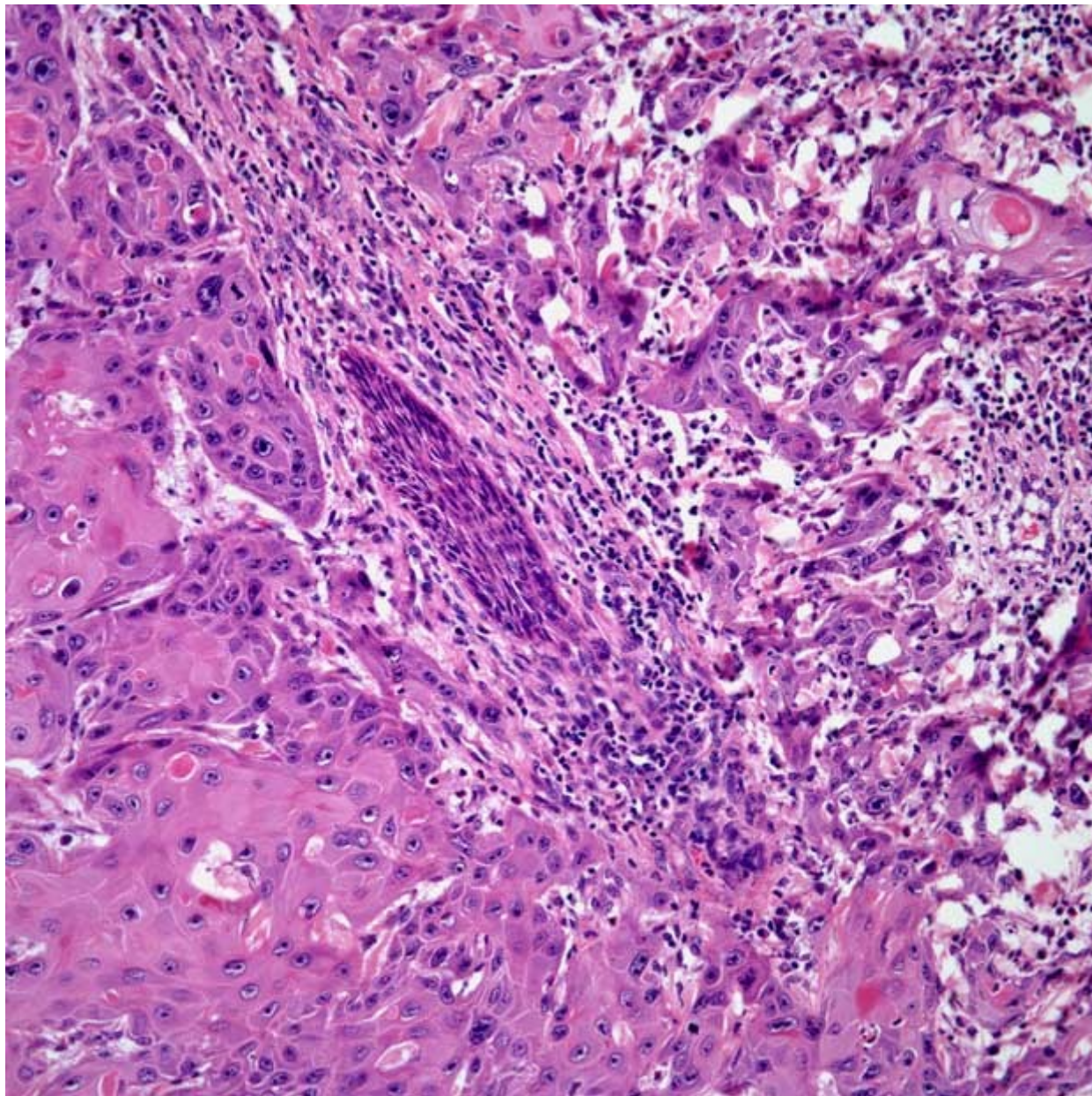




## **Laphámrák in situ**

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 kialakulása:**

Szomatikus mutáció következménye

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

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 szinten szabályozott



## **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)

## **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 pszeudoinklúziók formájában jelenhetnek meg elektronmikroszkópos felvételeken.

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



## **A citoplazma és a sejtfelszín elváltozásai**

A daganatsejt differenciáltsági állapotától függően organelumszegénység 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)  
rákkeltő lehet

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:*

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 sebességhatározó a daganatképződés szempontjából (ezért *gatekeeper*, magyarul 'kapuőr' géneknek is hívják őket).

*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)
- Növekedést gátló szignálokra érzéketlenség
- Apotózis elkerülése, kivédése
- A rák kialakulásához fontos gének a sejtosztódást fokozzák v. az apoptózist segítik elkerülni

## **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 végbélrákok 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