

# **ΜΕΤΑΛΛΑΞΙΓΟΝΑ -ΧΗΜΙΚΗ ΚΑΡΚΙΝΟΓΕΝΕΣΗ**

**ΔΗΜΗΤΡΙΟΣ ΣΤΑΓΚΟΣ**

**ΕΠΙΚΟΥΡΟΣ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ**

**ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑΣ ΖΩΙΚΩΝ ΟΡΓΑΝΙΣΜΩΝ -ΤΟΞΙΚΟΛΟΓΙΑΣ**

# ΧΗΜΙΚΗ ΚΑΡΚΙΝΟΓΕΝΕΣΗ

- Καρκίνος είναι μία νόσος κυτταρικής μετάλλαξης, πολλαπλασιασμού και εκτροπής της κυτταρικής ανάπτυξης,
- Κατατάσσεται ως μία από τις κύριες αιτίες θανάτου στον κόσμο.
- Υπολογίζεται ότι ποσοστό 70-90% όλων των καρκίνων του ανθρώπου συνδέεται με περιβαλλοντικούς και διατροφικούς παράγοντες καθώς και με παράγοντες συμπεριφοράς.

## 8 OF 10 | What Causes Genetic Changes?



Heredity



UV Radiation



Chemicals



Viruses



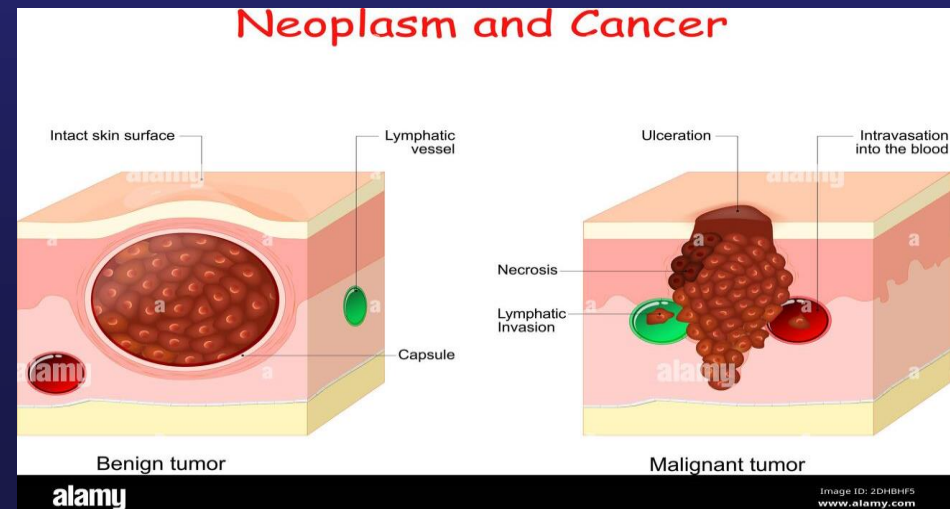
Smoking



Cells Dividing

# ΟΡΙΣΜΟΙ

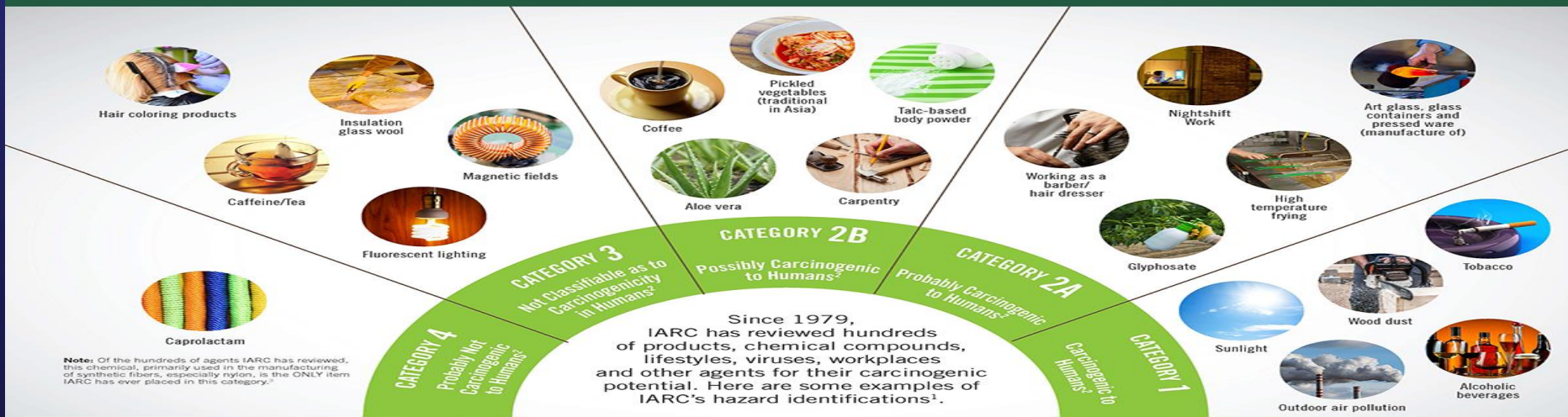
- Νεοπλασία είναι η νέα ανάπτυξη ή η αυτόνομη ανάπτυξη ενός ιστού.
- Νεόπλασμα είναι η ιστολογική αλλοίωση που προκύπτει από τη νεοπλασία.
- Μετάσταση. Δευτερογενείς όγκοι κυττάρων που προέρχονται από ένα πρωτογενές νεόπλασμα.
- Καλοήθης νεόπλασμα. Ιστολογικές αλλοιώσεις που χαρακτηρίζονται εκτεταμένη αύξηση, συχνά έχουν αργούς ρυθμούς πολλαπλασιασμού και δεν εισβάλλουν σε γειτονικούς ιστούς.
- Κακοήθης νεόπλασμα. Ιστολογικές αλλοιώσεις που χαρακτηρίζονται από επιθετική αύξηση και διεισδύουν σε γειτονικούς ιστούς, και άρα μπορούν να προκαλούν μεταστάσεις σε άλλους ιστούς και όργανα.
- Όγκος (tumor). Αλλοίωση που χαρακτηρίζεται από διόγκωση ή αύξηση σε μέγεθος που μπορεί να είναι ή να μην είναι νεοπλασματική.
- Καρκίνος (cancer). Κακοήθης νεόπλασμα.



# ΚΑΡΚΙΝΟΓΟΝΑ

- Καρκινογόνο είναι ένας παράγοντας του οποίου η χορήγηση σε ζώα που δεν είχαν εκτεθεί σε αυτόν στο παρελθόν οδηγεί σε στατιστικά σημαντική αύξηση της εμφάνισης νεοπλασμάτων ενός ή περισσότερων ιστολογικών τύπων σε σύγκριση με ζώα στα οποία δεν χορηγείται ο ίδιος παράγοντας.

## Examples of International Agency for Research on Cancer (IARC) Carcinogenic Classifications



Note: Of the hundreds of agents IARC has reviewed, this chemical, primarily used in the manufacturing of synthetic fibers, especially nylon, is the ONLY item IARC has ever placed in this category.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> <http://www.24d.reviews/IARC-and-24D.php>  
<sup>2</sup> <http://monographs.iarc.fr/ENG/Classification/ClassificationsAlphaOrder.pdf>  
<sup>3</sup> <http://www.epa.gov/ttnaow01/hlthef/caprolac.html>

# ΚΑΡΚΙΝΟΓΟΝΑ

- Γενοτοξικό καρκινογόνο. Ένα καρκινογόνο που αλληλεπιδρά με το DNA προκαλώντας μεταλλάξεις.
- Μεταλλαξιγόνα
- Μπορεί να είναι πλήρη καρκινογόνα.
- Η ογκογονικότητά τους είναι δόσοεξαρτώμενη.
- Θεωρητικά δεν υπάρχει κατώφλι στη δράση τους.

## Examples of International Agency for Research on Cancer (IARC) Carcinogenic Classifications



<sup>1</sup> <http://www.24d.reviews/IARC-and-24D.php>  
<sup>2</sup> <http://monographs.iarc.fr/ENG/Classification/ClassificationsAlphaOrder.pdf>  
<sup>3</sup> <http://www.epa.gov/ttnatw01/hlthef/caprolac.html>

# ΚΑΡΚΙΝΟΓΟΝΑ

- Μη γενοτοξικό καρκινογόνο. Ένα καρκινογόνο που αλλάζει τη γονιδιακή έκφραση χωρίς να προκαλεί βλάβη στο DNA.
- Μη μεταλλαξιγόνονα.
- Υπάρχει κατώφλι στη δράση τους, αναστρέψιμη.
- Η ογκογονικότητά τους είναι δοσοεξαρτώμενη.
- Μπορεί να δρουν στο στάδιο της προαγωγής.
- Δεν προκαλούν άμεσες βλάβες στο DNA.
- Εμφανίζουν εξειδίκευση ανάλογα με το είδος και τον ιστό.

## Examples of International Agency for Research on Cancer (IARC) Carcinogenic Classifications



<sup>1</sup> <http://www.24d.reviews/IARC-and-24D.php>  
<sup>2</sup> <http://monographs.iarc.fr/ENG/Classification/ClassificationsAlphaOrder.pdf>  
<sup>3</sup> <http://www.epa.gov/ttnatw01/hlthef/caprolac.html>

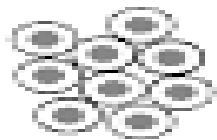
# ΠΟΛΥΣΤΑΔΙΑΚΗ ΚΑΡΚΙΝΟΓΕΝΕΣΗ

- Έναρξη (initiation).
  - Επαγωγή μετάλλαξης από το καρκινογόνο.
  - Οι φυσικοί ή χημικοί παράγοντες που δρουν σε αυτό το στάδιο αναφέρονται ως “εναρκτήριοι”.
  - Η έναρξη εδραιώνεται αν η βλάβη του DNA δεν επιδιορθωθεί σωστά.
- Τα κύτταρα που προκύπτουν από τέτοιες βλάβες μπορούν να εξελιχθούν ως εξής:
  - Να παραμείνουν σε μία στατική κατάσταση χωρίς να διαιρούνται.
  - Να έχουν μεταλλάξεις ασύμβατες με τη βιωσιμότητα και να θανατωθούν μέσω απόπτωσης.
  - Να υποστούν κυτταρική διαίρεση και να πολλαπλασιαστούν.

## ΣΤΑΔΙΑ ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΑΣ ΚΑΡΚΙΝΟΓΕΝΕΣΗΣ

Λανθάνουσα περίοδος, 20 ή περισσότερα χρόνια

Φυσιολογικά κύτταρα



**ΕΝΑΡΞΗ**

- Μεταμόρφωση
- Καρκινικό γονίδιο



Αρχόμενα κύτταρα

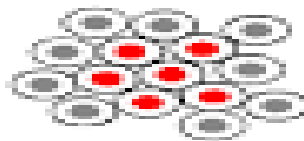


**ΠΡΟΑΓΩΓΗ**

- Προπλαστικότητα
- Αναξαρτητικότητα

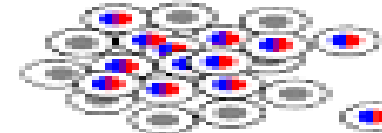


Καλλύδες νεόπλασμα



**ΕΞΕΛΙΞΗ**

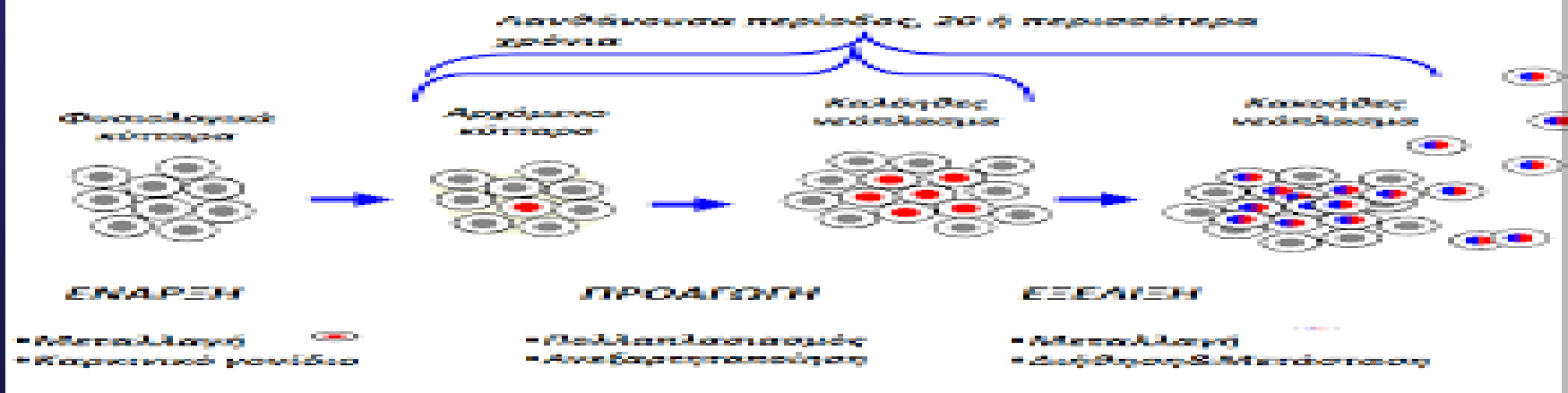
- Μεταμόρφωση
- Διήθηση & Μεταστάση



# ΠΟΛΥΣΤΑΔΙΑΚΗ ΚΑΡΚΙΝΟΓΕΝΕΣΗ

- Προαγωγή (promotion).
  - Κλωνική εξάπλωση εναρκτήριων κυττάρων ώστε να παραχθεί μία προνεοπλασματική αλλοίωση.
  - Οι παράγοντες που δρουν σε αυτό το στάδιο χαρακτηρίζονται ως 'προαγωγείς του όγκου'.
- Οι προαγωγείς του όγκου δρουν μέσω διάφορων μηχανισμών:
  - Μεταβολές στη γονιδιακή έκφραση
  - Παράταση κυτταρικής αύξησης μέσω κυτταρικού πολλαπλασιασμού ή αναστολής της απόπτωσης.
- Είναι αναστρέψιμη εφόσον απομακρυνθεί ο παράγοντας που την προκαλεί και οι εστίες των εναρκτήριων κυττάρων μειωθούν στο επίπεδο ενός μονού κυττάρου.
- Οι προαγωγείς παρουσιάζουν ένα κατώφλι.
- Οι προαγωγείς έχουν οργανοειδική δράση.

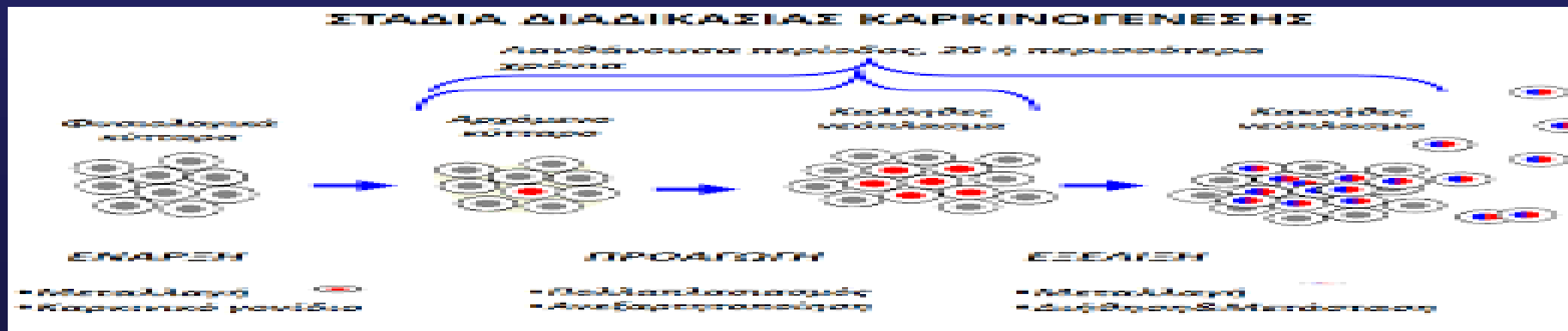
## ΣΤΑΔΙΑ ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΑΣ ΚΑΡΚΙΝΟΓΕΝΕΣΗΣ





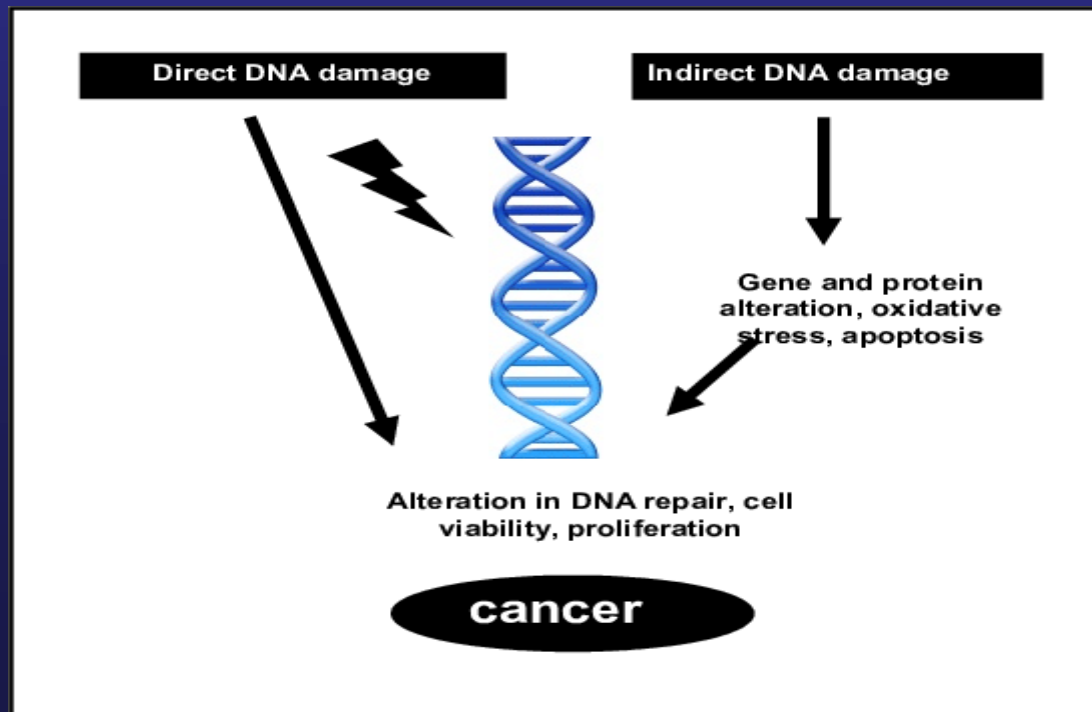
# ΠΟΛΥΣΤΑΔΙΑΚΗ ΚΑΡΚΙΝΟΓΕΝΕΣΗ

- Εξέλιξη (progression).
- Μετατροπή των καλοήθων προνεοπλασματικών αλλοιώσεων σε νεοπλασματικό καρκίνο.
- Επιτυγχάνεται αυτόνομη ή/και ανεξέλεγκτη ανάπτυξη.
- Συνήθως υπάρχουν πρόσθετες γενετοξικές δράσεις με αποτέλεσμα την περαιτέρω βλάβη του DNA.
- Παράγοντες που επηρεάζουν αυτό το στάδιο είναι κυρίως γενετοξικοί, ενώ πολλοί είναι κλαστογονικοί.
- Μπορεί να προκύψει αυθόρμητη εξέλιξη από αυθόρμητες καρυοτυπικές μεταβολές στο στάδιο της προαγωγής.
- Μη αναστρέψιμη διαδικασία.
- Συσσώρευση μη τυχαίων χρωμοσωμικών ανωμαλιών και καρυοτυπικής αστάθειας.



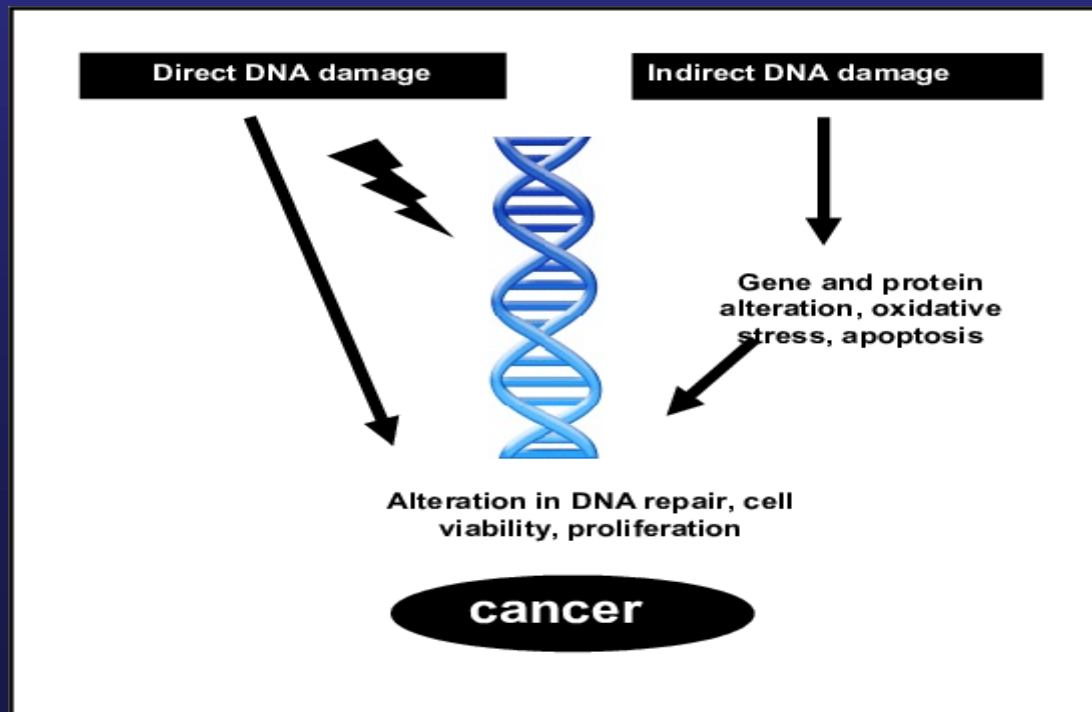
# ΓΕΝΟΤΟΞΙΚΑ ΚΑΡΚΙΝΟΓΟΝΑ

- Άμεσης δράσης. Συνήθως είναι ηλεκτρονιόφιλα μόρια που αντιδρούν με το DNA.
- Προκαλούν σχηματισμό όγκου στο σημείο έκθεσης.
- Η ισχύς τους εξαρτάται από την ταχύτητα αντίδρασής τους με το DNA και με άλλες πυρηνόφιλες ενώσεις του κυττάρου.
- Η χημική σταθερότητά τους, ο τρόπος μεταφοράς τους και η διαπερατότητα των μεμβρανών σε αυτά καθορίζουν τη δραστηριότητά τους.
- Δρουν σε πολλές διαφορετικές θέσεις και σε όλα τα βιολογικά είδη.



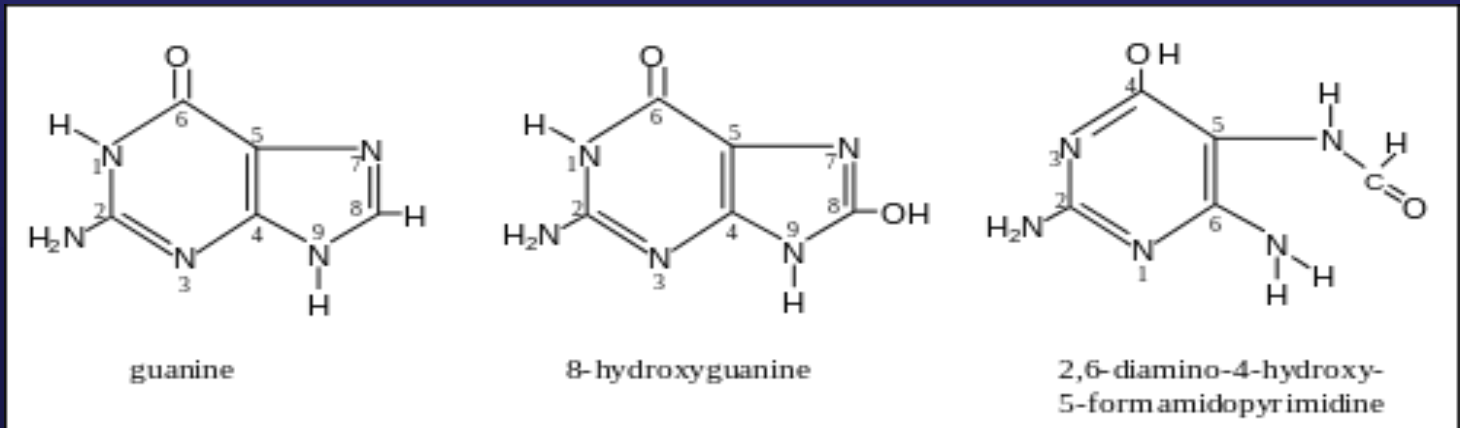
# ΓΕΝΟΤΟΞΙΚΑ ΚΑΡΚΙΝΟΓΟΝΑ

- Έμμεσης δράσης. Η πλειοψηφία των καρκινογόνων που αντιδρούν με το DNA υπάρχουν ως προκαρκινογόνα.
- Τα προκαρκινογόνα με τον μεταβολισμό τους μετατρέπονται σε τελικά καρκινογόνα.
- Δρουν σε συγκεκριμένους ιστούς-στόχους όπου λαμβάνει χώρα η μεταβολική τους ενεργοποίηση σε καρκινογόνα.



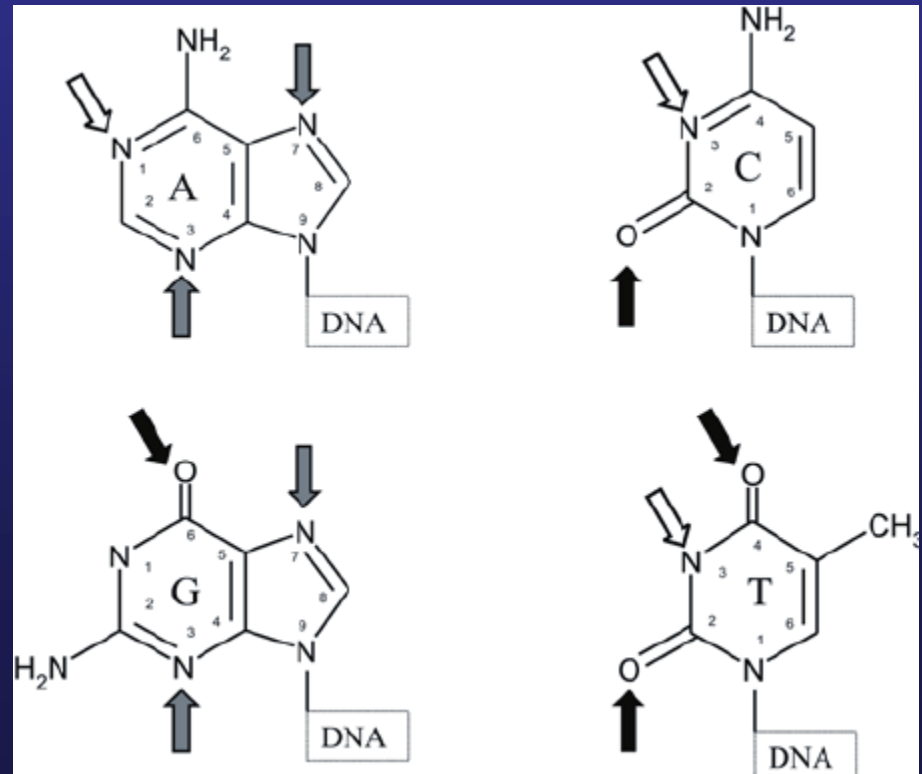
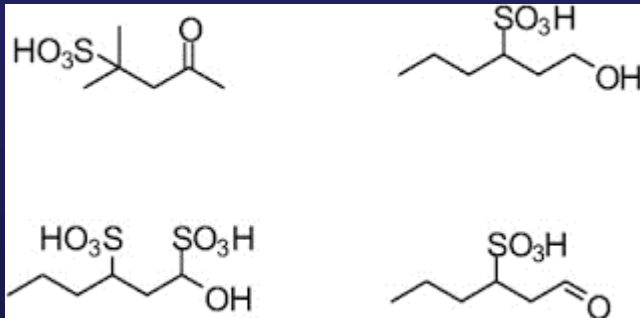
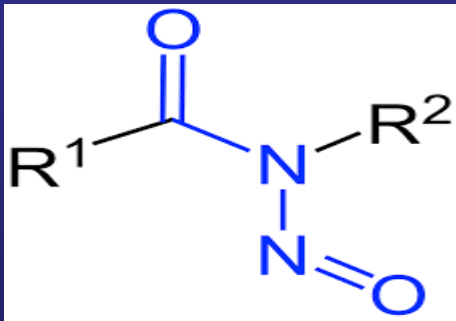
# ΓΕΝΟΤΟΞΙΚΑ ΚΑΡΚΙΝΟΓΟΝΑ

- Ηλεκτρονιόφιλοι παράγοντες.
- Λόγω των ασύζευκτων ηλεκτρονίων τους, άτομα S, O, N αποτελούν στόχους ηλεκτρονιόφιλων ενώσεων.
- Σημαντικοί στόχοι ηλεκτρονιόφιλων αποτελούν όχι μόνο οι βάσεις του DNA αλλά και ο φωσφοδιεστερικός τους σκελετός.
- Διάφορα ηλεκτρονιόφιλα προσβάλλουν με διαφορετικό τρόπο το DNA και εμφανίζουν διαφορετικού είδους βλάβες.
- Κοινές τροποποιήσεις του DNA από ηλεκτρονιόφιλα.
  - Υδροξυλίωση των βάσεων.
  - Σχηματισμός οξειδωτικών προϊόντων.
  - Οι οξειδωτικές βλάβες συνήθως προκαλούνται από ελεύθερες ρίζες.



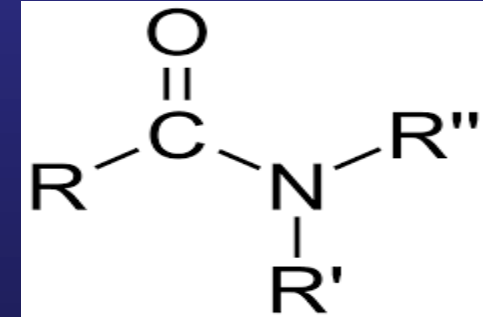
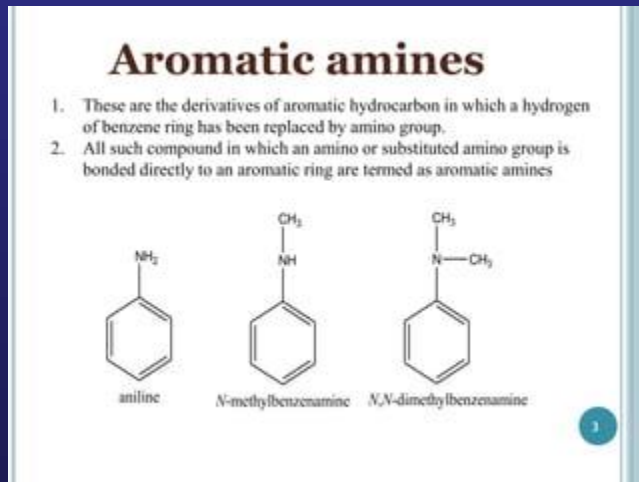
# ΓΕΝΟΤΟΞΙΚΑ ΚΑΡΚΙΝΟΓΟΝΑ

- Αλκυλιωτικοί παράγοντες.
- Δρουν είτε ως άμεσα είτε ως έμμεσα καρκινογόνα.
- Αλκυλιωτικοί παράγοντες του DNA αποτελούν συνήθως τα νιτροζαμίδια, τα αλκυλαλκανοσουλφονικά οξέα.
- Συνήθως αντιδρούν με την N7 θέση της γουανίνης ή με την N3 θέση της αδενίνης.



# ΓΕΝΟΤΟΞΙΚΑ ΚΑΡΚΙΝΟΓΟΝΑ

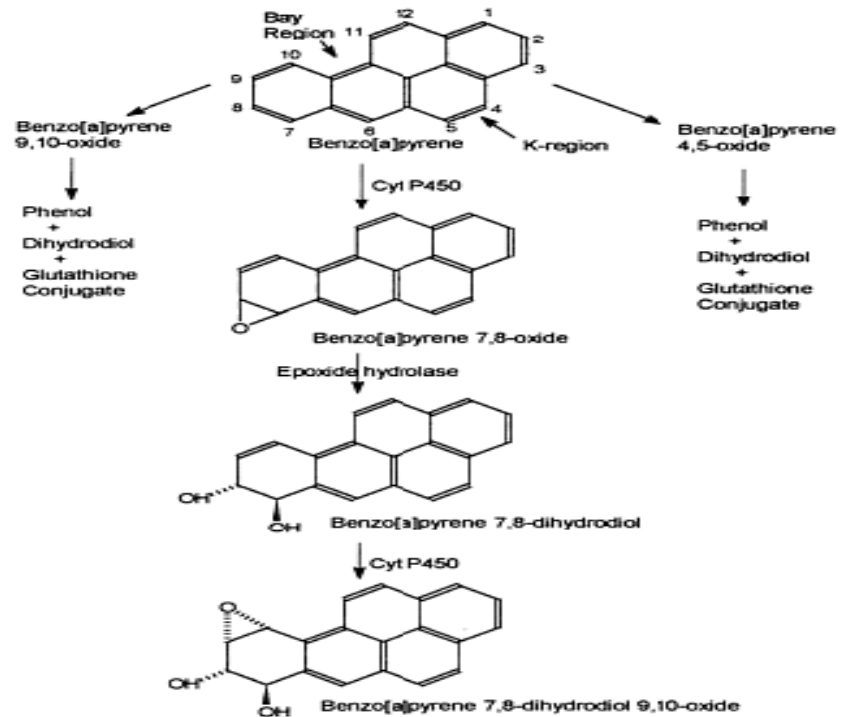
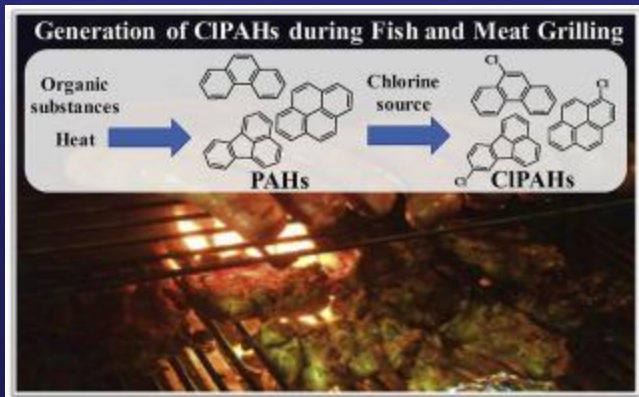
- Αρωματικές αμίνες και αμίδια.
- Υφίστανται μεταβολισμό φάσης I και II.
- Κατά το μεταβολισμό της φάσης I από ένζυμα του P450 παράγονται υδροξυλιωμένοι μεταβολίτες που αντιδρούν με πρωτεΐνες και το DNA και προκαλούν καρκινογένεση κυρίως στο ήπαρ και στην ουροδόχο κύστη.



**Αμίδιο**

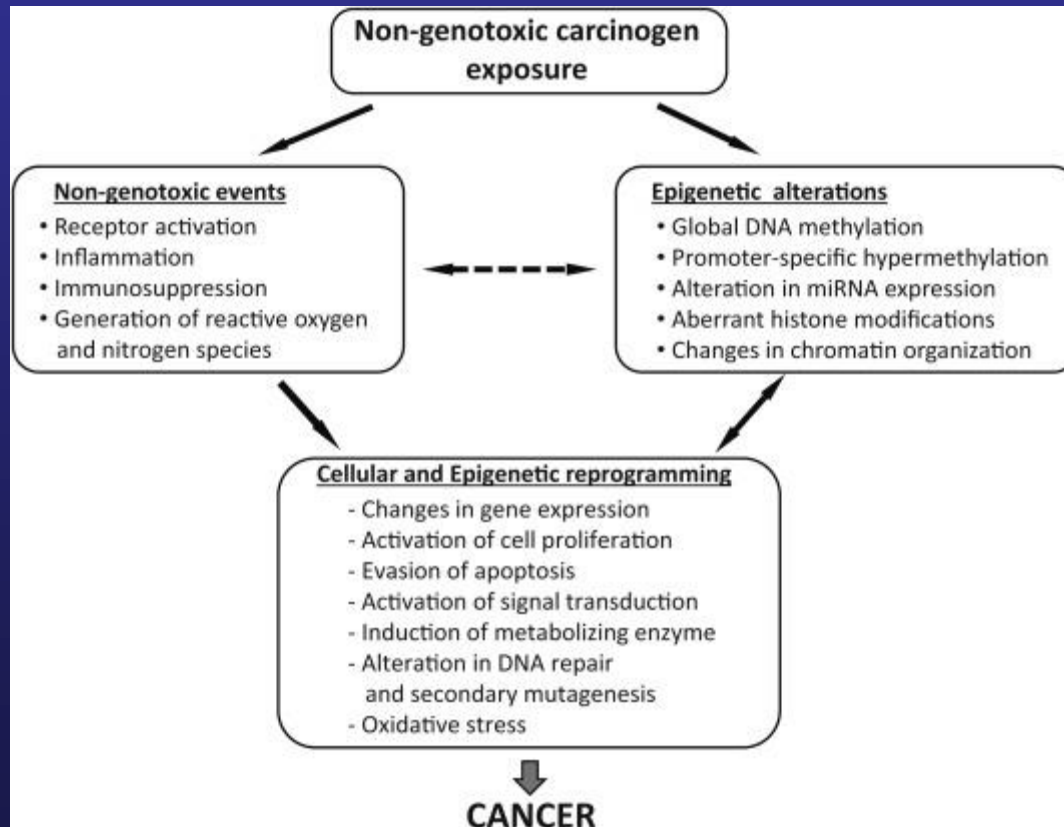
# ΓΕΝΟΤΟΞΙΚΑ ΚΑΡΚΙΝΟΓΟΝΑ

- Πολυκυκλικοί αρωματικοί υδρογονάνθρακες.
- Βρίσκονται σε υψηλά επίπεδα σε τρόφιμα ψημένα στα κάρβουνα, στον καπνό του τσιγάρου και στις εξατμίσεις των κινητήρων ντίζελ. (πχ βενζοπυρένιο).



# ΜΗ ΓΕΝΟΤΟΞΙΚΑ ΚΑΡΚΙΝΟΓΟΝΑ

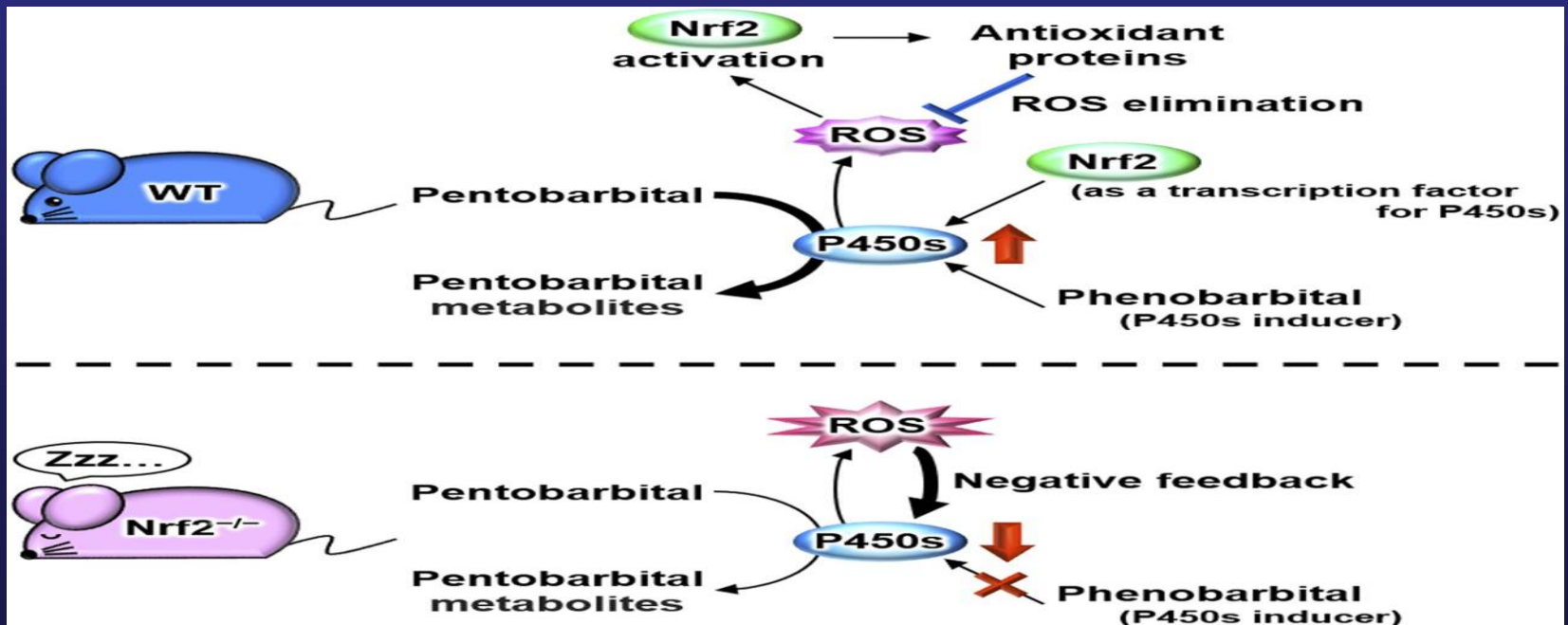
- Οι στόχοι που επάγονται από μη γενotoξικά καρκινογόνα βρίσκονται συχνά σε ιστούς όπου παρατηρείται αυξημένη συχνότητα αυθόρμητης ογκογένεσης σε πειραματόζωα.
- Η παρατεταμένη έκθεση σε σχετικά υψηλά επίπεδα χημικών ουσιών είναι απαραίτητη για το σχηματισμό όγκων.





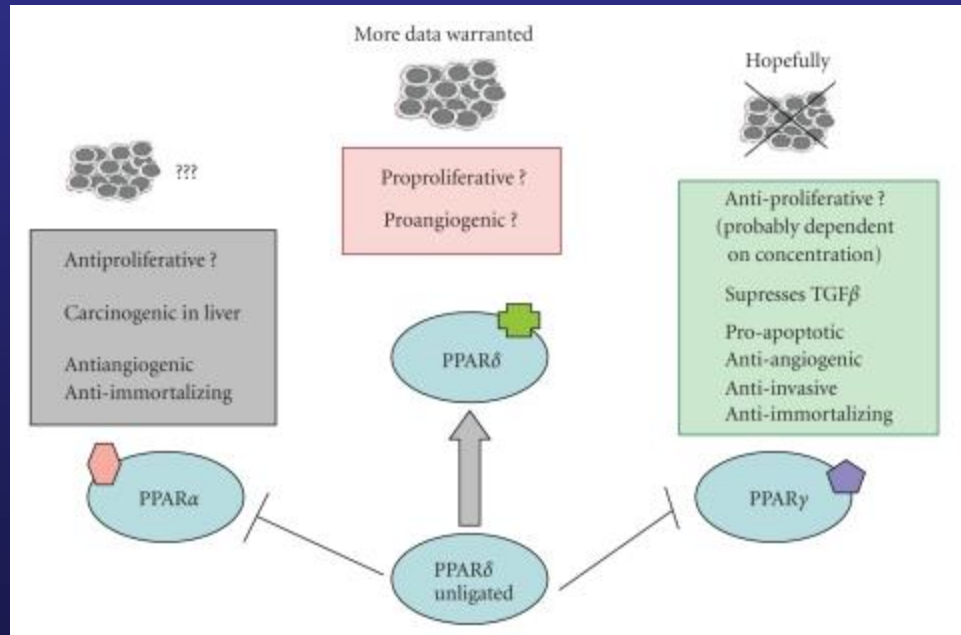
# ΜΗ ΓΕΝΟΤΟΞΙΚΑ ΚΑΡΚΙΝΟΓΟΝΑ

- Επαγωγείς του P450.
- Η φαινοβαρβιτάλη επάγει ένζυμο του P450 μέσω του ξενοϋποδοχέα CAR (ιδιοστατικού υποδοχέα ανδροστενίων).
- Επαγωγή κυτταρικού πολλαπλασιασμού, αναστολή απόπτωσης, αναστολή επικοινωνίας μέσω χασμοσυνδέσμων.
- Η αναστολή της επικοινωνίας μέσω χασμοσυνδέσμων είναι σημαντική γιατί μέσω αυτών των συνδέσεων τα κύτταρα ανταλλάσσουν μικρά μόρια που ρυθμίζουν την κυτταρική ανάπτυξη και τον κυτταρικό θάνατο. Όταν διακοπεί αυτή η επικοινωνία τότε ιδιαίτερα τα εναρκτήρια κύτταρα απορρυθμίζονται και πολλαπλασιάζονται ανεξέλεγκτα.



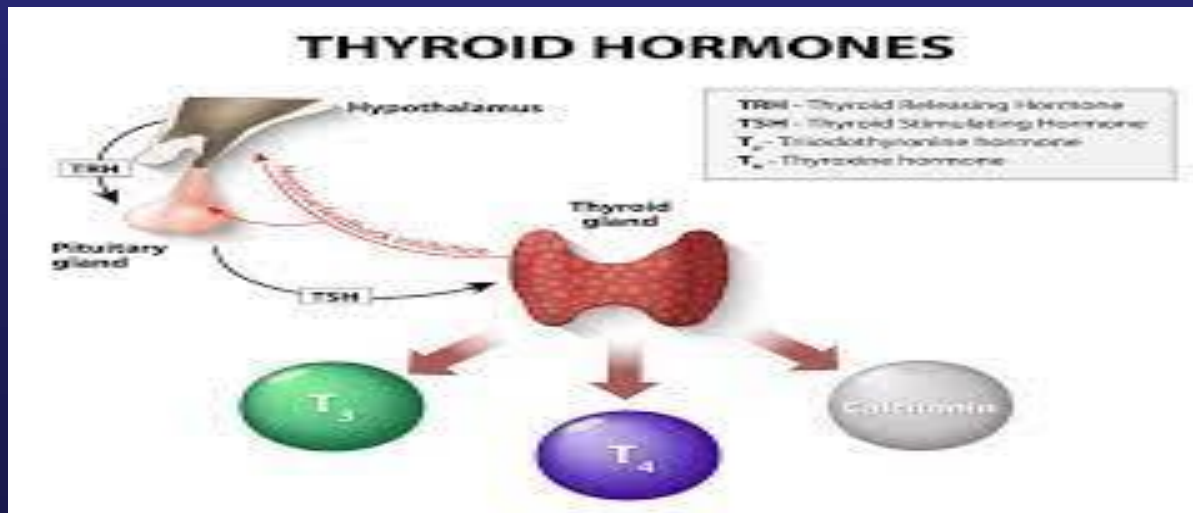
# ΜΗ ΓΕΝΟΤΟΞΙΚΑ ΚΑΡΚΙΝΟΓΟΝΑ

- Επαγωγείς του υποδοχέα που ενεργοποιείται από παράγοντες που επάγουν τον πολλαπλασιασμό των υπεροξειδισωμάτων (PPARα).
- Ζιζανιοκτόνα, χλωριωμένοι διαλύτες, πλαστικοποιητές (πχ φθαλικές ενώσεις), φάρμακα της κατηγορίας της φιμπράτης (μειώνουν τα λιπίδια), φυσικά προϊόντα.
- Ο PPAR παίζει σημαντικό ρόλο στο μεταβολισμό των λιπιδίων και δρα ως μεταγραφικός παράγοντας και επηρεάζει διάφορες κυτταρικές λειτουργίες που ευνοούν την καρκινογένεση, όπως αναστέλλει την απόπτωση, επάγει τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό, επάγει την αγγειογένεση.



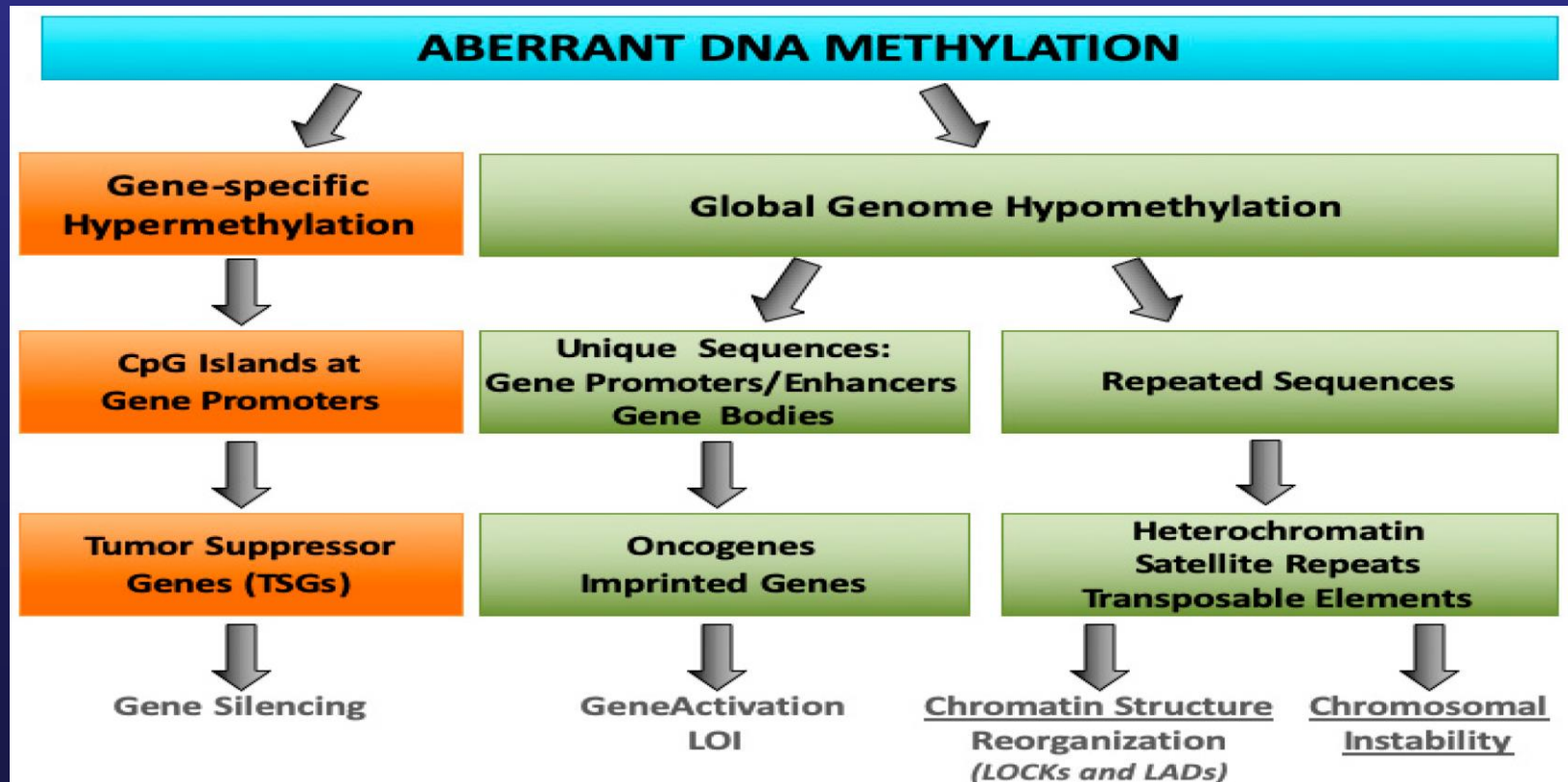
# ΜΗ ΓΕΝΟΤΟΞΙΚΑ ΚΑΡΚΙΝΟΓΟΝΑ

- Ορμονικός μηχανισμός δράσης.
- Όταν διαταράσσονται μηχανισμοί ορμονικού ελέγχου με αποτέλεσμα κάποιες ορμόνες να εμφανίζουν παρατεταμένα αυξημένα επίπεδα αυτό μπορεί να οδηγήσει στην ανάπτυξη όγκων.
- Οιστρογονικοί παράγοντες πχ δισαιθυλοστυλβεστρόλη (DES). Εμφάνιση καρκίνου του τραχήλου της μήτρας και του κόλπου σε κόρες γυναικών που είχαν εκτεθεί σε DES κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης.
- Χημικές ενώσεις που ελαττώνουν τις T<sub>4</sub>, T<sub>3</sub> και αυξάνουν τη TSH προκαλούν καρκίνο του θυρεοειδή.



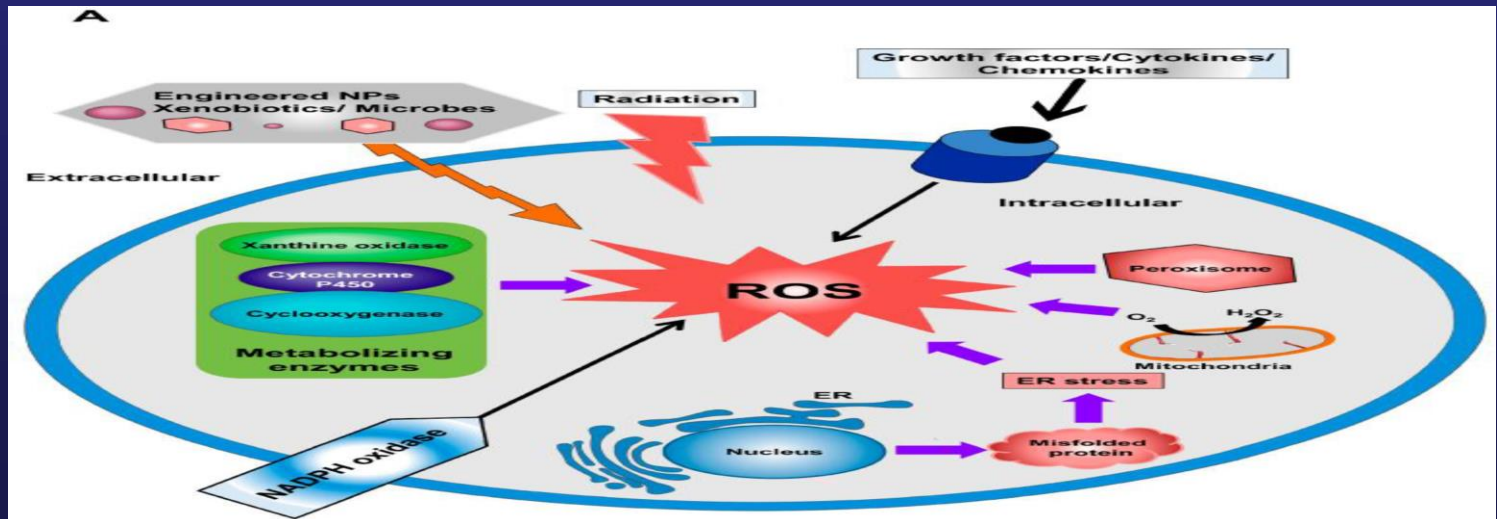
# ΜΗ ΓΕΝΟΤΟΞΙΚΑ ΚΑΡΚΙΝΟΓΟΝΑ

- Μεθυλίωση του DNA.
- Υπερμεθυλίωση ογκοκατασταλτικών γονιδίων.
- Υπομεθυλίωση ογκογονιδίων.
- Οι ROS επηρεάζουν τη δράση της μεθυλοτρανσφεράσης και τροποποιούν τη μεθυλίωση γονιδίων.



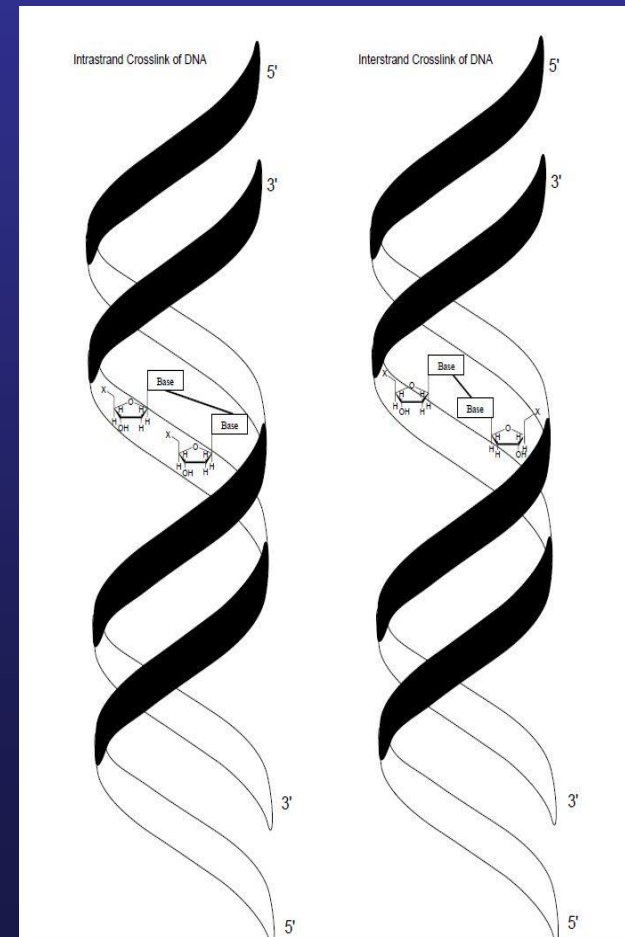
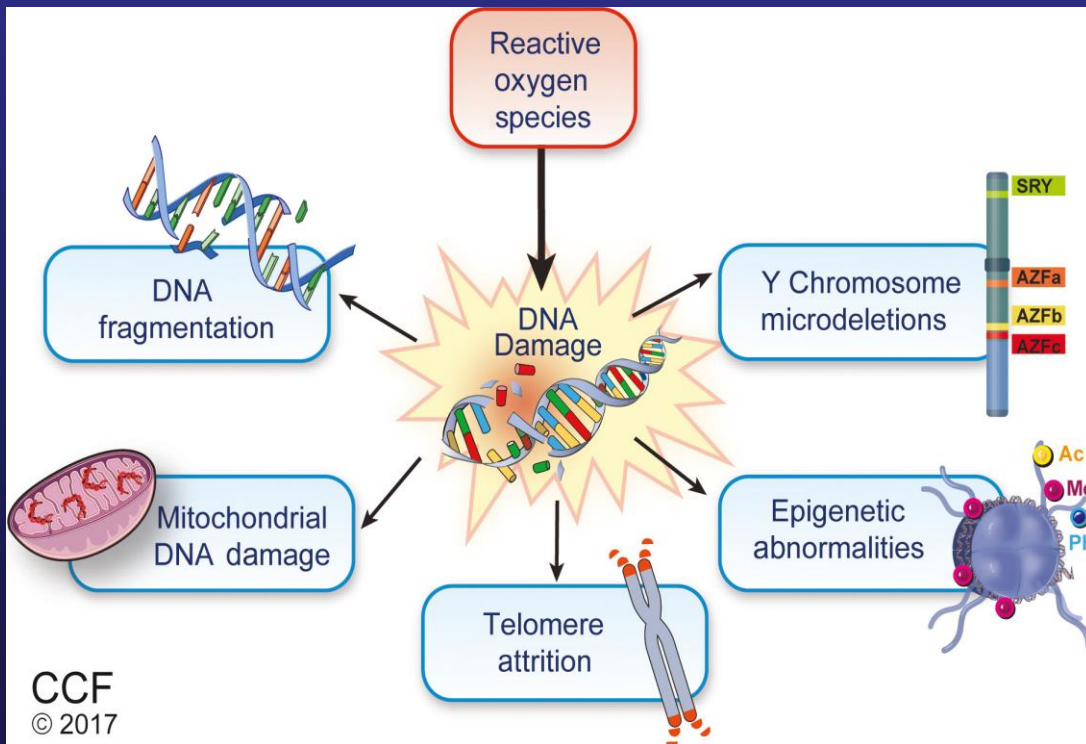
# ΜΗ ΓΕΝΟΤΟΞΙΚΑ ΚΑΡΚΙΝΟΓΟΝΑ

- Οξειδωτικό στρες και χημική καρκινογένεση.
- Ενεργοποίηση P450.
- Πρόκληση φλεγμονής
- Καταστροφή μιτοχονδρίων.
- PPARα αγωνιστές.
- Στρες ενδοπλασματικού δικτύου.
- Χλωριωμένες ενώσεις, ακτινοβολίες, βαρβιτουρικά και PPARα αγωνιστές επάγουν το οξειδωτικό στρες.



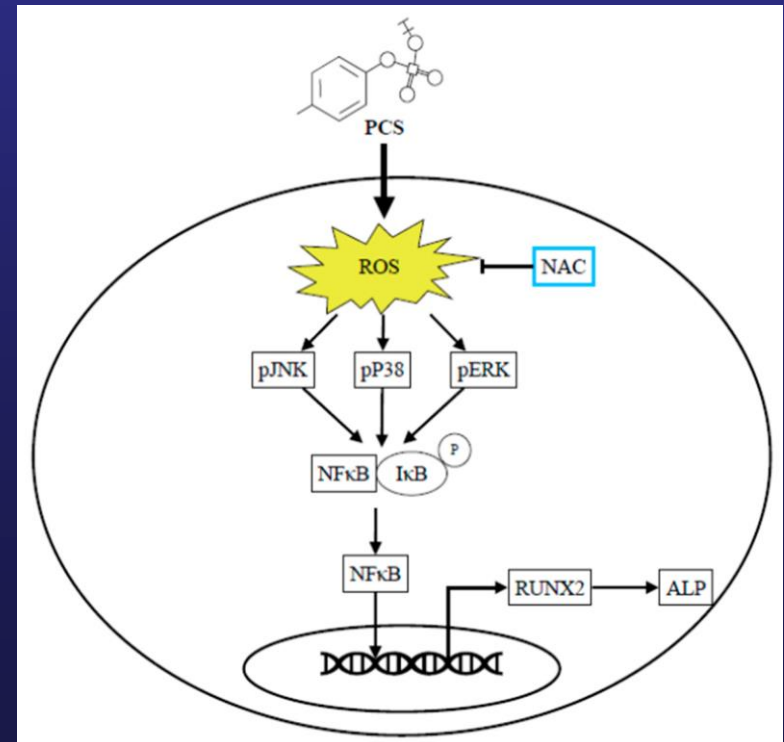
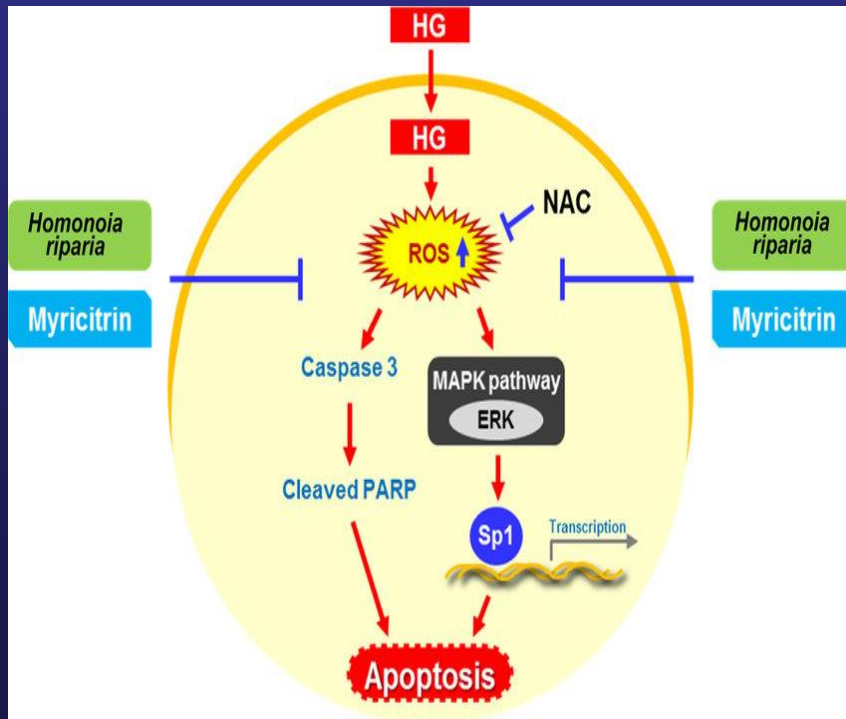
# ΜΗ ΓΕΝΟΤΟΞΙΚΑ ΚΑΡΚΙΝΟΓΟΝΑ

- Οξειδωτικό στρες και χημική καρκινογένεση.
- Οι ROS μπορεί να προκαλέσουν:
  - Ρήξη μονής ή διπλής έλικας.
  - Τροποποιήσεις πουρίνης, πυριμιδίνης ή δεοξυριβόζης.
  - Σταυροσύνδεση (cross-links).
  - Βλάβες στο μιτοχονδριακό DNA.



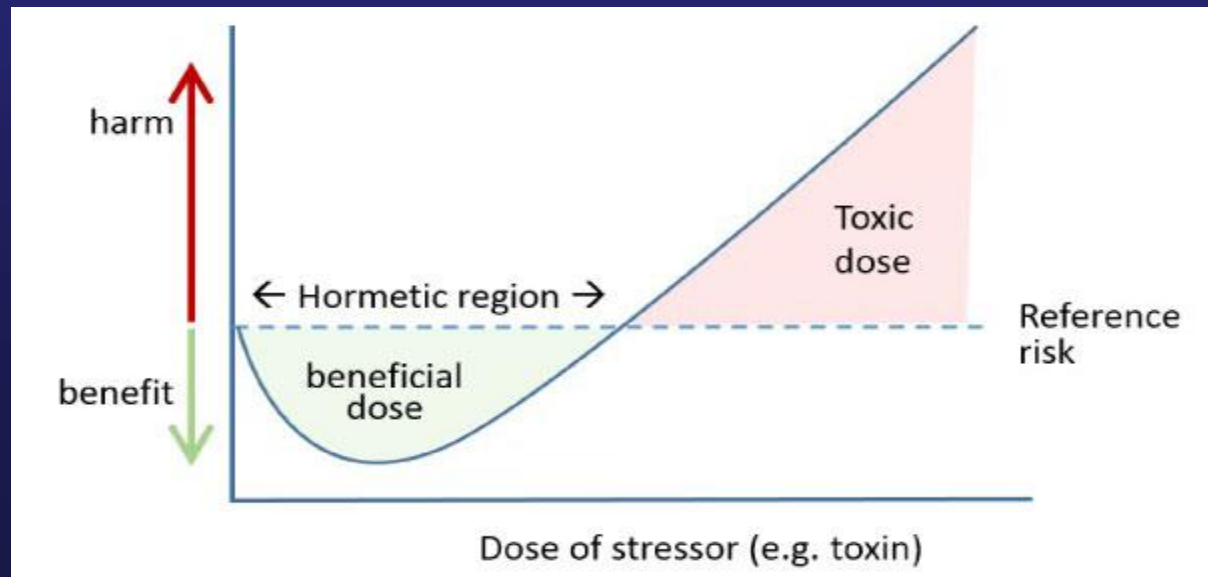
# ΜΗ ΓΕΝΟΤΟΞΙΚΑ ΚΑΡΚΙΝΟΓΟΝΑ

- Οξειδωτικό στρες και χημική καρκινογένεση.
- Οι ROS μπορεί να επηρεάσουν μονοπάτια μοριακής σηματοδότησης που ελέγχουν την κυτταρική ανάπτυξη.
- Η ενεργοποίηση κασπασών μπορεί να επηρεάσει τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό, την απόπτωση, τη διαφοροποίηση.
- Η ενεργοποίηση του NFκB μπορεί να γίνει από αγωνιστές PPARα και τα PCB (πολυχλωριωμένα διφαινύλια).



# ΟΡΜΗΣΗ ΚΑΙ ΚΑΡΚΙΝΟΓΕΝΕΣΗ

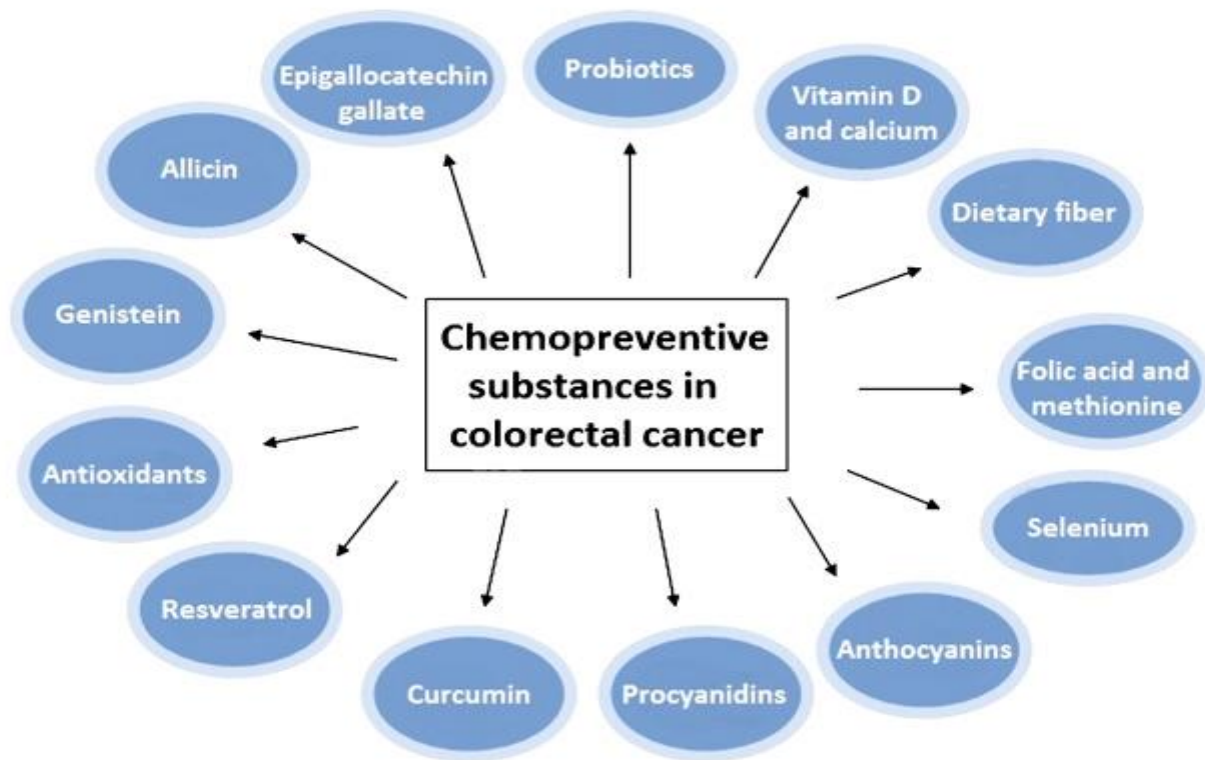
- Η όρμηση ορίζεται ως μία καμπύλη δόσης-απόκρισης σχήματος U όπου γ έκθεση σε μικρές δόσεις έχει ευεργετική παρά επιβλαβή δράση στον οργανισμό.
- Διάφοροι τύποι προσαρμοστικής απάντησης έχουν προταθεί για να εξηγηθούν οι ορμητικές δράσεις των χημικών καρκινογόνων σε μικρές δόσεις.
- Η χημική ουσία σε μικρές δόσεις επάγει κυτταρικές σηματοδοτικές οδούς που οδηγούν σε αλλαγές της γονιδιακής έκφρασης και μπορεί να έχουν ως αποτέλεσμα:
  - Ενίσχυση αποτοξικοποίησης και απέκκρισης της χημικής ουσίας.
  - Διατήρηση του κυτταρικού κύκλου.
  - Διατήρηση της απόπτωσης.
- Πολλά χημικά καρκινογόνα που εμφανίζουν το φαινόμενο της όρμησης προκαλούν παραγωγή ROS και επαγωγή ενζύμων P450.





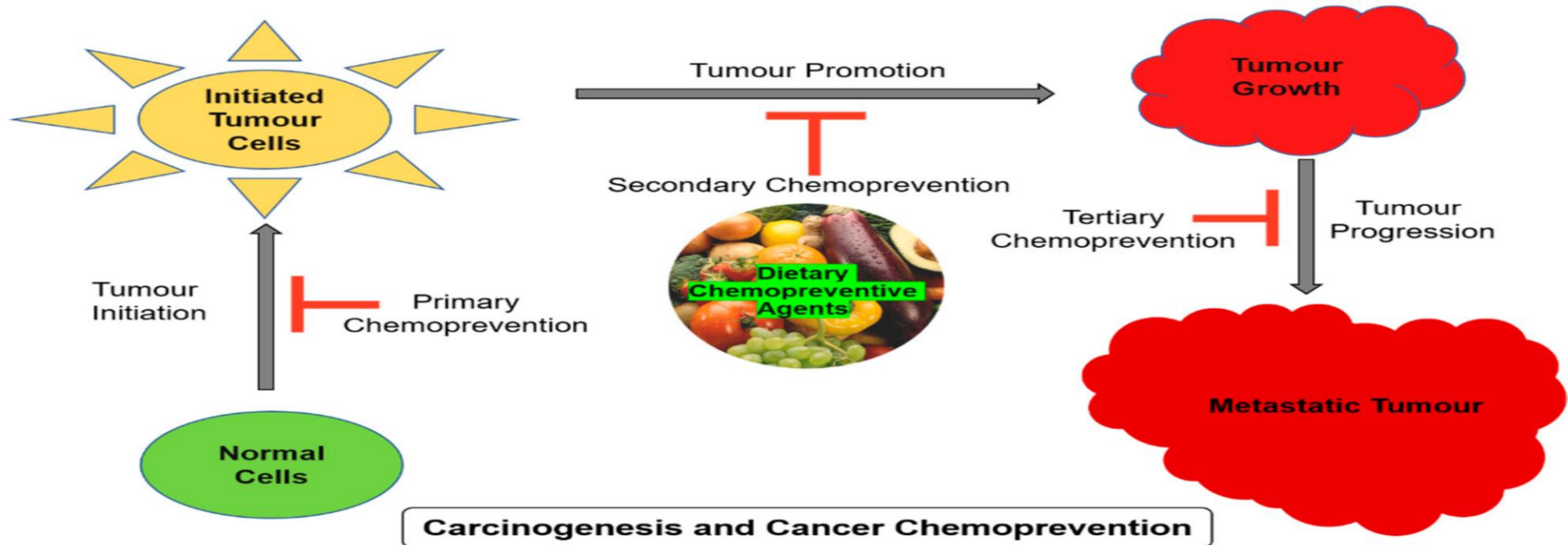
# ΧΗΜΕΙΟΠΡΟΛΗΨΗ (CHEMOPREVENTION)

- Χημειοπρόληψη είναι η μελέτη των χημικών ουσιών που προλαμβάνουν, αναστέλλουν ή επιβραδύνουν την καρκινογένεση.
- Στους χημειοπροφυλακτικούς παράγοντες περιλαμβάνονται αντιοξειδωτικά, φάρμακα, συμπληρώματα διατροφής, τρόφιμα, βιταμίνες.



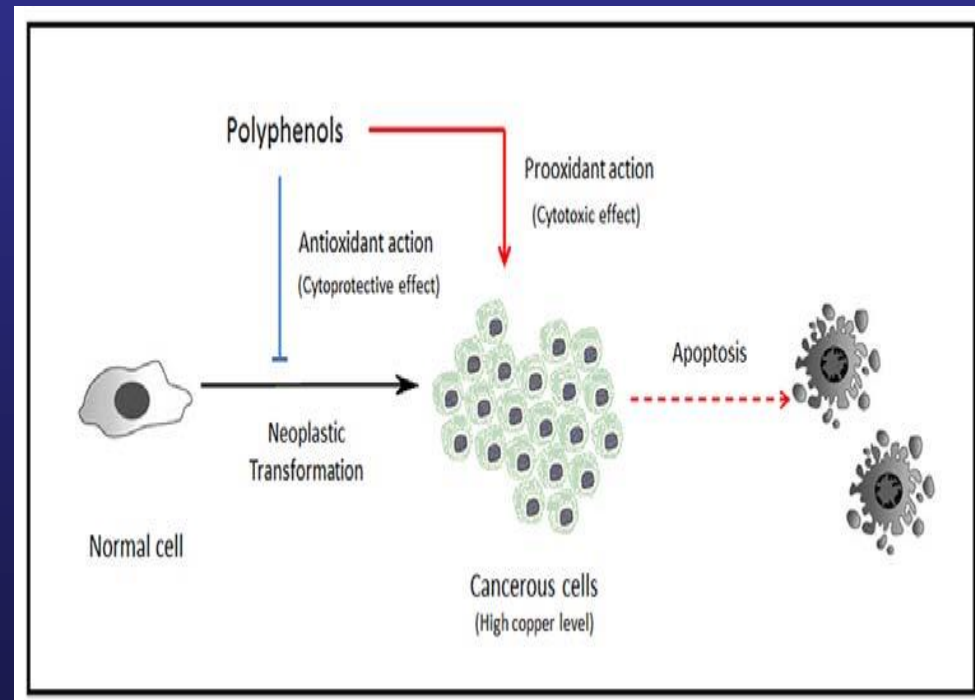
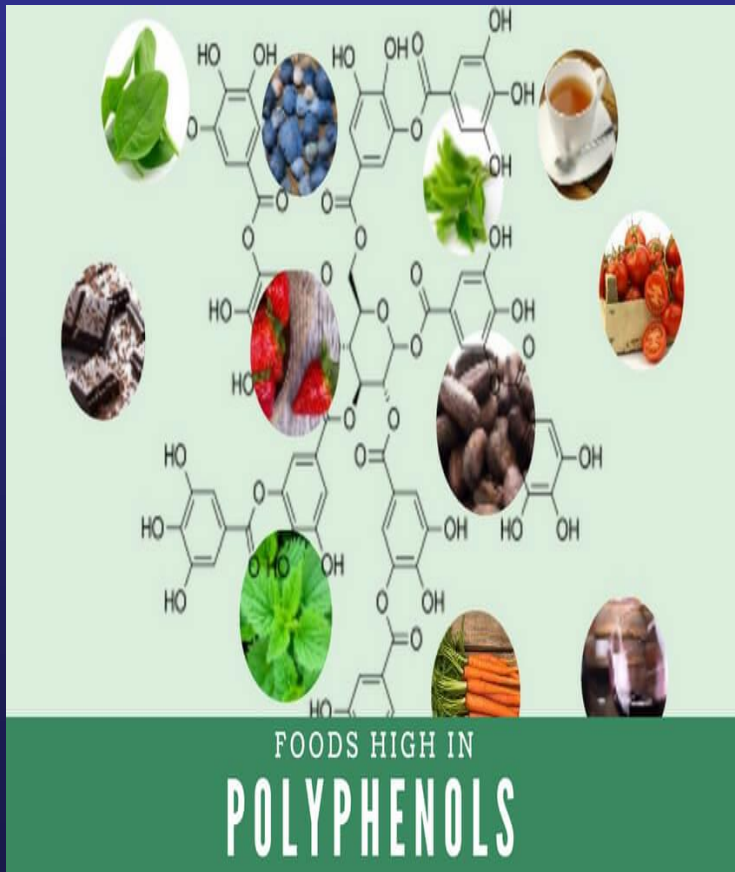
# ΧΗΜΕΙΟΠΡΟΛΗΨΗ (CHEMOPREVENTION)

- Οι χημειοπροληπτικές ουσίες δρουν ως:
- **-Παράγοντες αναστολής σχηματισμού του καρκινογόνου.** Αυτό μπορεί να γίνει στα αρχικά στάδια της έναρξης και της προαγωγής και ιδιαίτερα αν πρόκειται για καρκινογόνο έμμεσης δράσης που δημιουργείται μετά από μεταβολισμό, δηλαδή να αναστείλουν δηλαδή τα ένζυμα που θα το σχηματίσουν.
- **- Παράγοντες αποκλεισμού του καρκινογόνου.** Αναφέρεται στα αρχικά στάδια της καρκινογένεσης όπου οι χημειοπροφυλακτικές ουσίες μπορούν για παράδειγμα με ενεργοποίηση ξενοβιοτικών ενζύμων να το αδρανοποιήσουν.
- **-Παράγοντες καταστολής του καρκινογόνου.** Αναφέρεται κυρίως στα πιο προχωρημένα στάδια της εξέλιξης της καρκινογένεσης όπου οι χημειοπροφυλακτικές ουσίες μπορούν να επάγουν τη διαφοροποίηση των καρκινικών κυττάρων, να αναστείλουν την αγγειογένεση, να επάγουν ογκοκατασταλτικά γονίδια, να αναστείλουν ογκογονίδια, να αναστείλουν τον πολλαπλασιασμό των καρκινικών κυττάρων, να επάγουν μηχανισμούς επιδιόρθωσης βλαβών στο DNA.



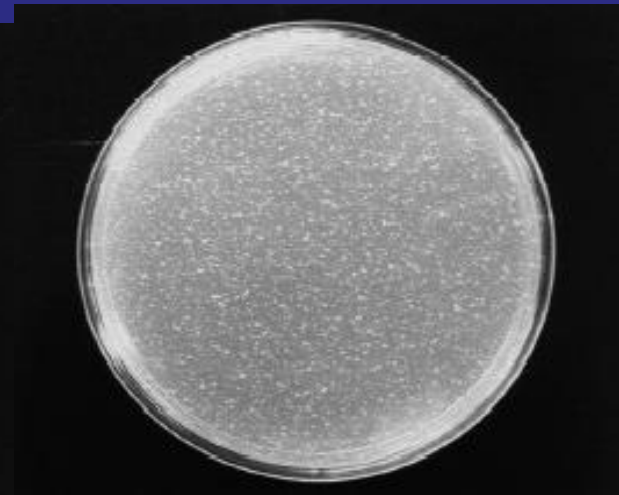
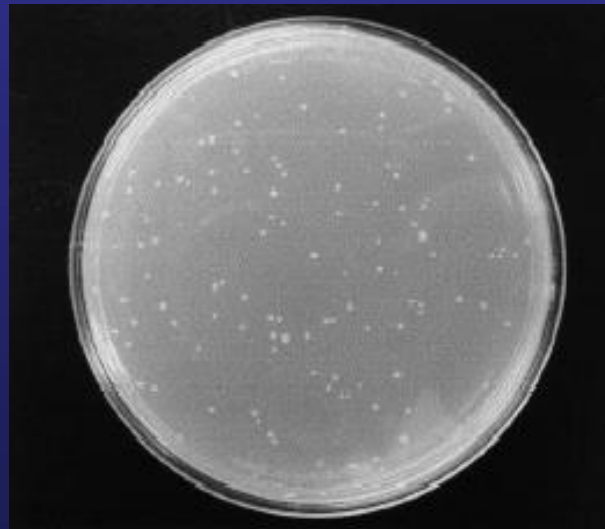
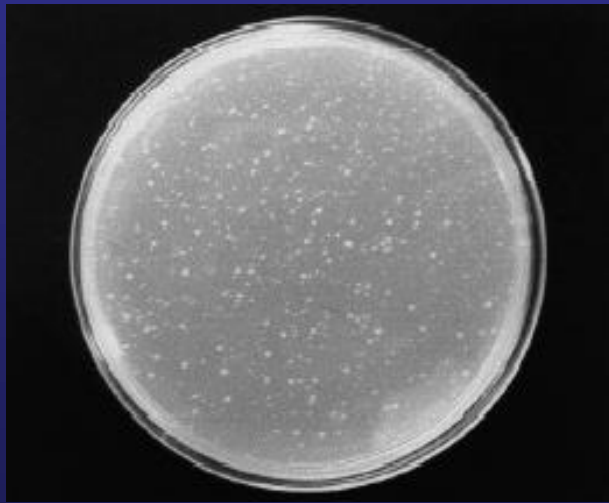
# ΧΗΜΕΙΟΠΡΟΛΗΨΗ (CHEMOPREVENTION)

- Στους χημειοπροφυλακτικούς παράγοντες περιλαμβάνονται οι φυτικές πολυφαινόλες.
- Οι πολυφαινόλες μπορεί να δρουν χημειοπροφυλακτικά είτε μέσω αντιοξειδωτικής ή και προ-οξειδωτικής δράσης,



# ΣΥΣΤΗΜΑΤΑ ΕΛΕΓΧΟΥ ΓΙΑ ΤΗΝ ΕΚΤΙΜΗΣΗ ΤΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΓΟΝΟΥ ΔΥΝΑΜΙΚΟΥ

- ΒΡΑΧΥΧΡΟΝΙΕΣ ΔΟΚΙΜΕΣ.
- In vitro δοκιμασίες γονιδιακών μεταλλάξεων.
- Ames test. Χρησιμοποιούνται γενετικά τροποποιημένα στελέχη *Salmonella typhimurium* με αδυναμία σύνθεσης ιστιδίνης. Reverse test, short-term.



αντιμεταλλαξιγόνο

+

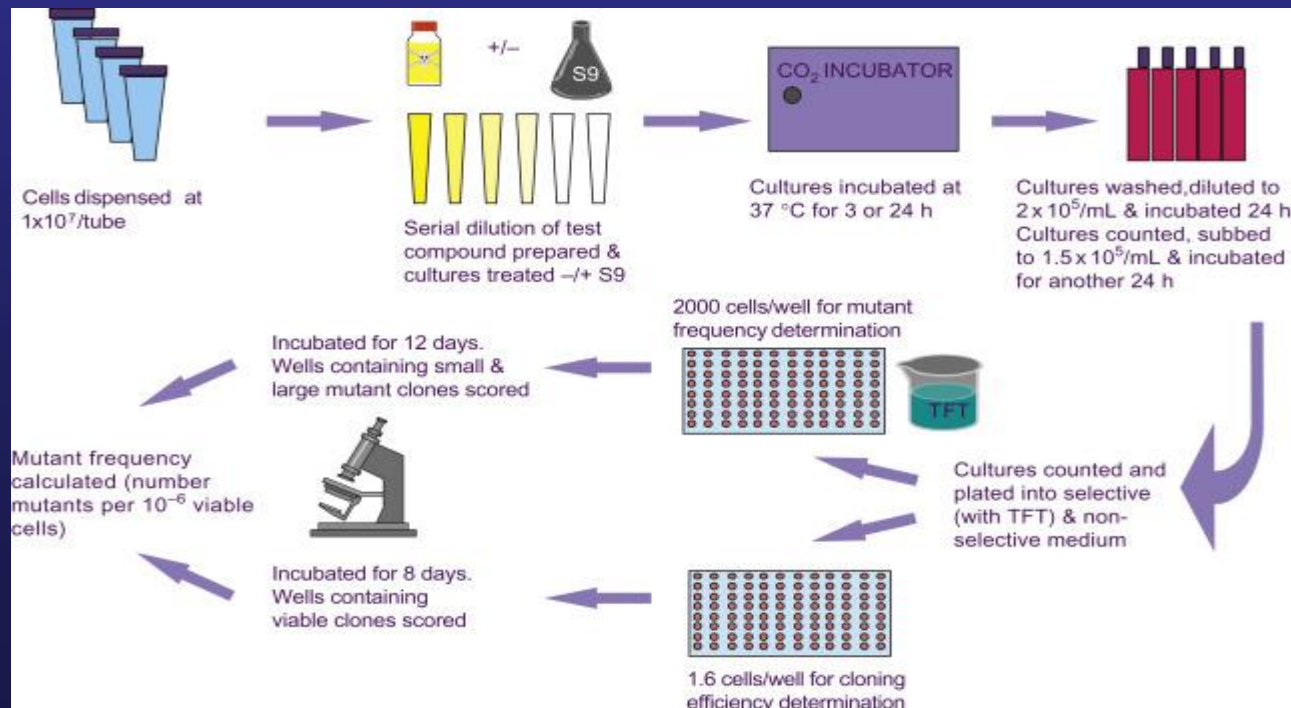
μεταλλαξιγόνο

μάρτυρας

μεταλλαξιγόνο

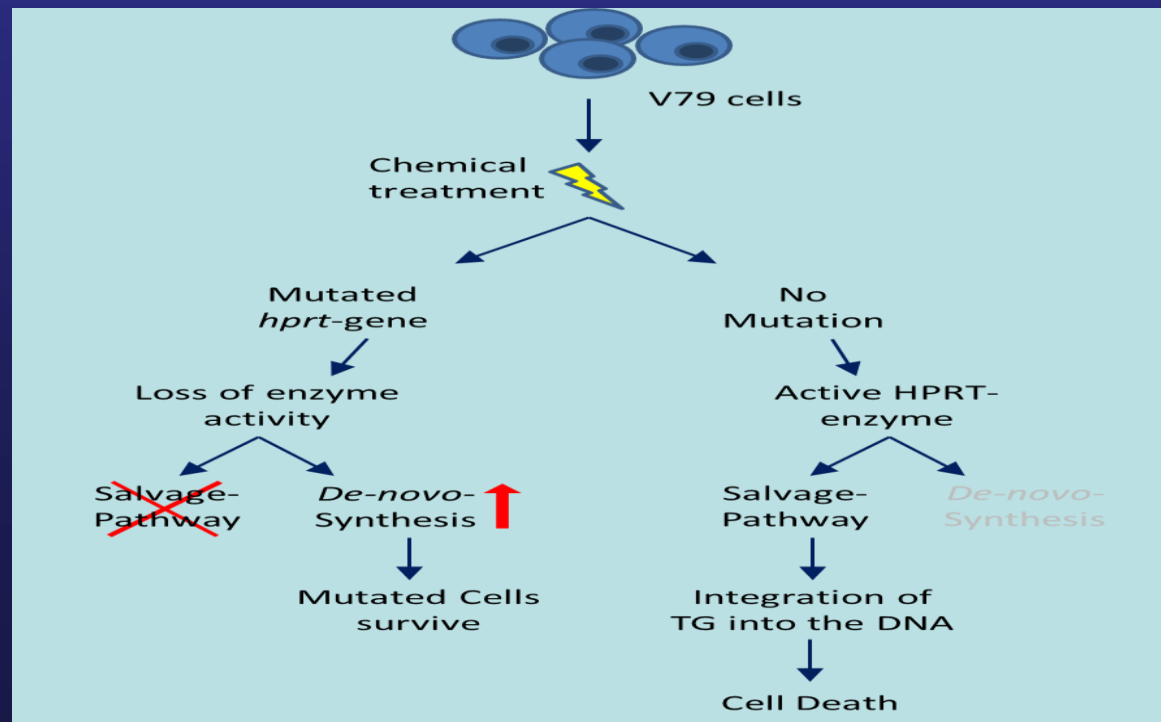
# ΣΥΣΤΗΜΑΤΑ ΕΛΕΓΧΟΥ ΓΙΑ ΤΗΝ ΕΚΤΙΜΗΣΗ ΤΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΓΟΝΟΥ ΔΥΝΑΜΙΚΟΥ

- ΒΡΑΧΥΧΡΟΝΙΕΣ ΔΟΚΙΜΕΣ.
- In vitro δοκιμασίες γονιδιακών μεταλλάξεων.
- Δοκιμασία λεμφώματος ποντικού. Ανίχνευση μεταλλαξιγένεσης σε ευκαρυωτικά κύτταρα.
- Προσδιορίζεται η ικανότητα των κυτταροκαλλιεργειών να αποκτήσουν αντίσταση στη θανατηφόρο δράση της τριφθοροθυμιδίνη ως αποτέλεσμα μεταλλάξεων στο γονίδιο της κινάσης της θυμίνης.



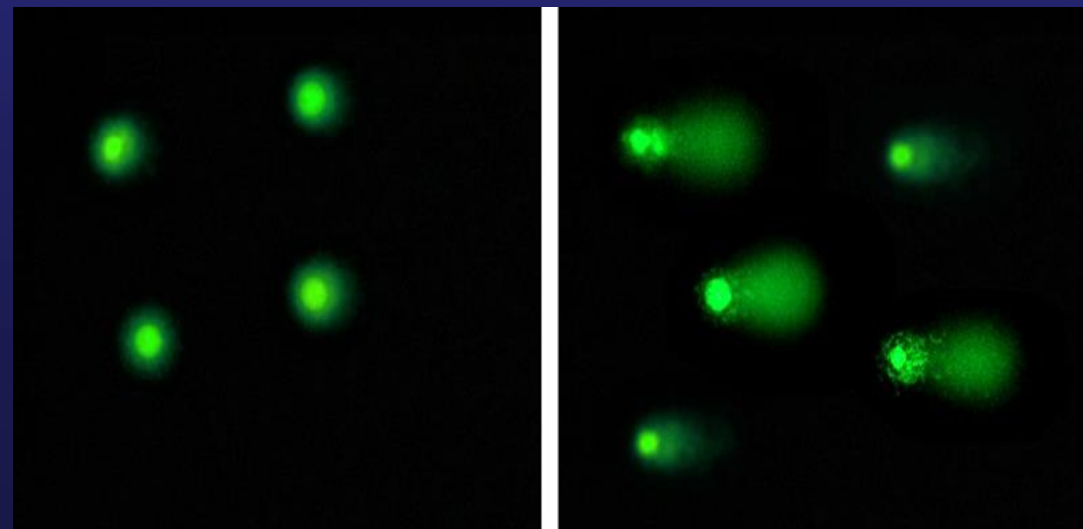
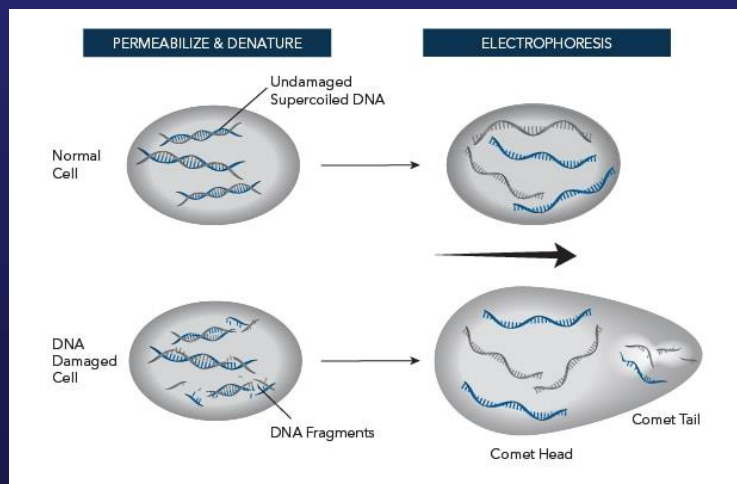
# ΣΥΣΤΗΜΑΤΑ ΕΛΕΓΧΟΥ ΓΙΑ ΤΗΝ ΕΚΤΙΜΗΣΗ ΤΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΓΟΝΟΥ ΔΥΝΑΜΙΚΟΥ

- ΒΡΑΧΥΧΡΟΝΙΕΣ ΔΟΚΙΜΕΣ.
- In vitro δοκιμασίες γονιδιακών μεταλλάξεων.
- Δοκιμασία μεταλλαξιγένεσης σε κύτταρα CHO (κύτταρα ωθήκης χάμστερ). Ανίχνευση μεταλλαξιγένεσης σε ευκαρυωτικά κύτταρα.
- Αυτή η δοκιμασία χρησιμοποιεί ως τελικό σημείο το γονίδιο της φωσφοριβοσυλτρανσφεράσης της υποξανθίνης-γουανίνης.



# ΣΥΣΤΗΜΑΤΑ ΕΛΕΓΧΟΥ ΓΙΑ ΤΗΝ ΕΚΤΙΜΗΣΗ ΤΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΓΟΝΟΥ ΔΥΝΑΜΙΚΟΥ








- ΒΡΑΧΥΧΡΟΝΙΕΣ ΔΟΚΙΜΕΣ.
- In vitro δοκιμασίες γονιδιακών μεταλλάξεων.
- Comet assay.
- Τα κύτταρα ενσωματώνονται σε αγαρόζη πάνω σε πλακίδιο, λύνονται ώστε να απελευθερώσουν το DNA τους και υποβάλλονται σε ηλεκτροφόρηση.
- Το DNA βάφεται με μία φθορίζουσα χρωστική για να μπορεί να παρατηρηθεί και να αναλυθεί η εικόνα του σε μικροσκόπιο ανοσοφθορισμού.



# ΣΥΣΤΗΜΑΤΑ ΕΛΕΓΧΟΥ ΓΙΑ ΤΗΝ ΕΚΤΙΜΗΣΗ ΤΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΓΟΝΟΥ ΔΥΝΑΜΙΚΟΥ

- ΒΡΑΧΥΧΡΟΝΙΕΣ ΔΟΚΙΜΕΣ.
- Χρωμοσωμικές αλλοιώσεις. Για την αξιολόγηση τους χρησιμοποιούνται in vitro και in vivo δοκιμασίες
- Γίνεται χρώση των κυττάρων με Giemsa και βαθμολογούνται σύμφωνα με την ακεραιότητα του καρυότυπου.
- Οι κατηγορίες των ανωμαλιών που καταγράφονται περιλαμβάνουν θραύσεις, τελικά ελλείμματα, επαναδιατάξεις και μεταθέσεις, αποδιατεταγμένα χρωμοσώματα.

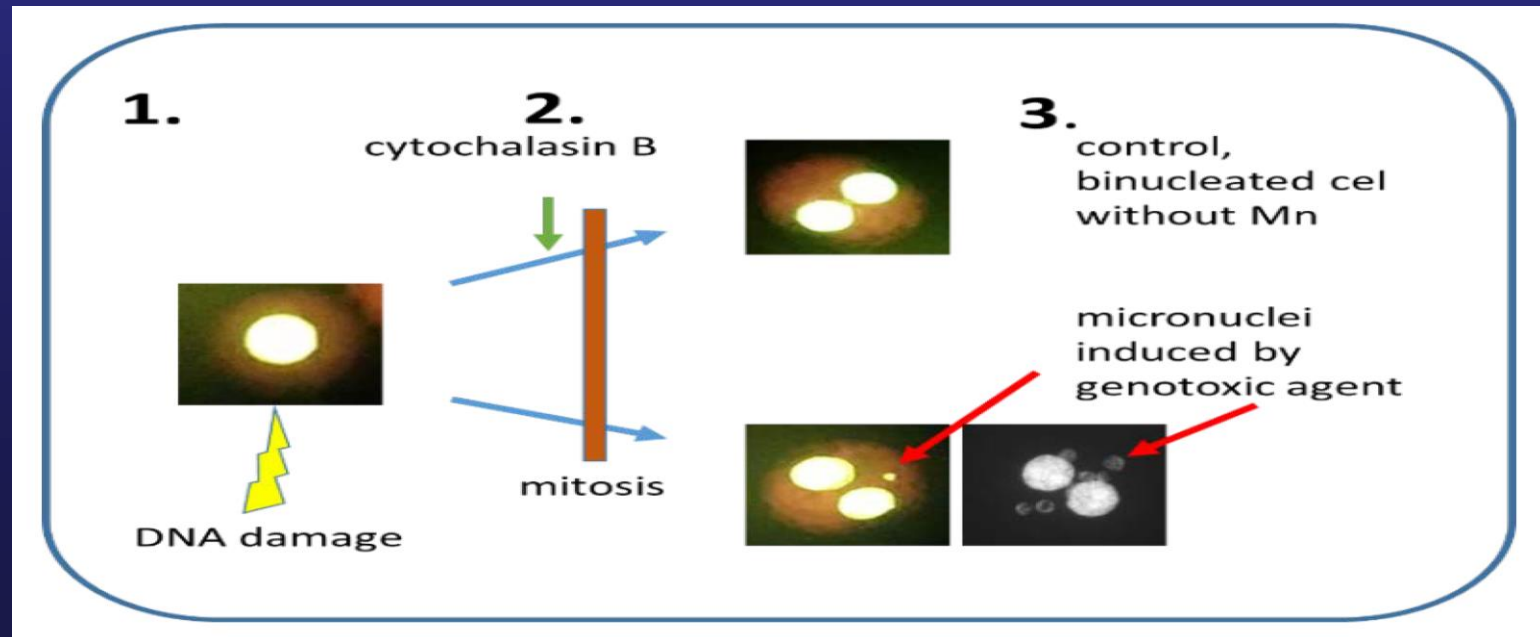
**Examples of 2-lesion *Chromosome-type* aberrations**

	<b>INTERCHANGE</b>	<b>INTER-ARM INTRACHANGE</b>	<b>INTRA-ARM INTRACHANGE</b>	<b>"BREAK" DISCONTINUITY</b>
<b>A</b>	 dicentric	 centro-ring	 interstitial deletion	
<b>S</b>	 reciprocal translocation	 pericentric inversion	 paracentric inversion	



# ΣΥΣΤΗΜΑΤΑ ΕΛΕΓΧΟΥ ΓΙΑ ΤΗΝ ΕΚΤΙΜΗΣΗ ΤΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΓΟΝΟΥ ΔΥΝΑΜΙΚΟΥ

- ΒΡΑΧΥΧΡΟΝΙΕΣ ΔΟΚΙΜΕΣ.
- In vitro δοκιμασίες γονιδιακών μεταλλάξεων.
- Μικροπυρήνες. Οι μικροπυρήνες είναι δομές που οριοθετούνται από μεμβράνη και περιέχουν θραύσματα (συνήθως άκεντρα) χρωμοσωμάτων ή και ολόκληρα χρωμοσώματα τα οποία δεν έχουν ενσωματωθεί στον πυρήνα κατά τη μίτωση.
- Χρησιμοποιούνται ως δείκτες χρωμοσωμικής βλάβης.



# ΣΥΣΤΗΜΑΤΑ ΕΛΕΓΧΟΥ ΓΙΑ ΤΗΝ ΕΚΤΙΜΗΣΗ ΤΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΓΟΝΟΥ ΔΥΝΑΜΙΚΟΥ

- ΒΡΑΧΥΧΡΟΝΙΕΣ ΔΟΚΙΜΕΣ.
- In vitro δοκιμασίες γονιδιακών μεταλλάξεων.
- Ανταλλαγές μεταξύ αδελφών χρωματίδων. Είναι δείκτης μεταλλαξιγένεσης αν και οι ίδιες δεν είναι μεταλλάξεις.

