

Dejavniki tveganja in nastanek raka

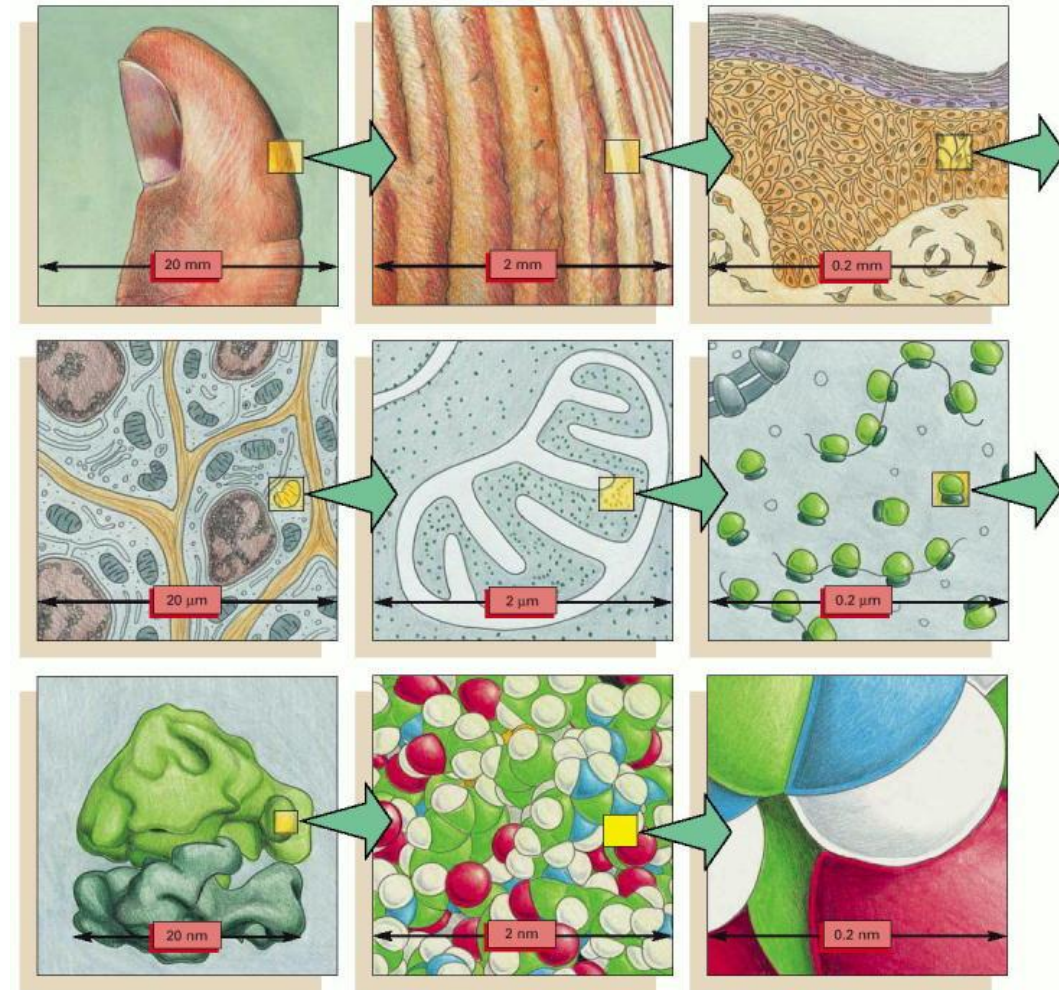
Gregor Serša

Onkološki inštitut Ljubljana

Človeško telo je sestavljeno iz celic, ki tvorijo tkiva

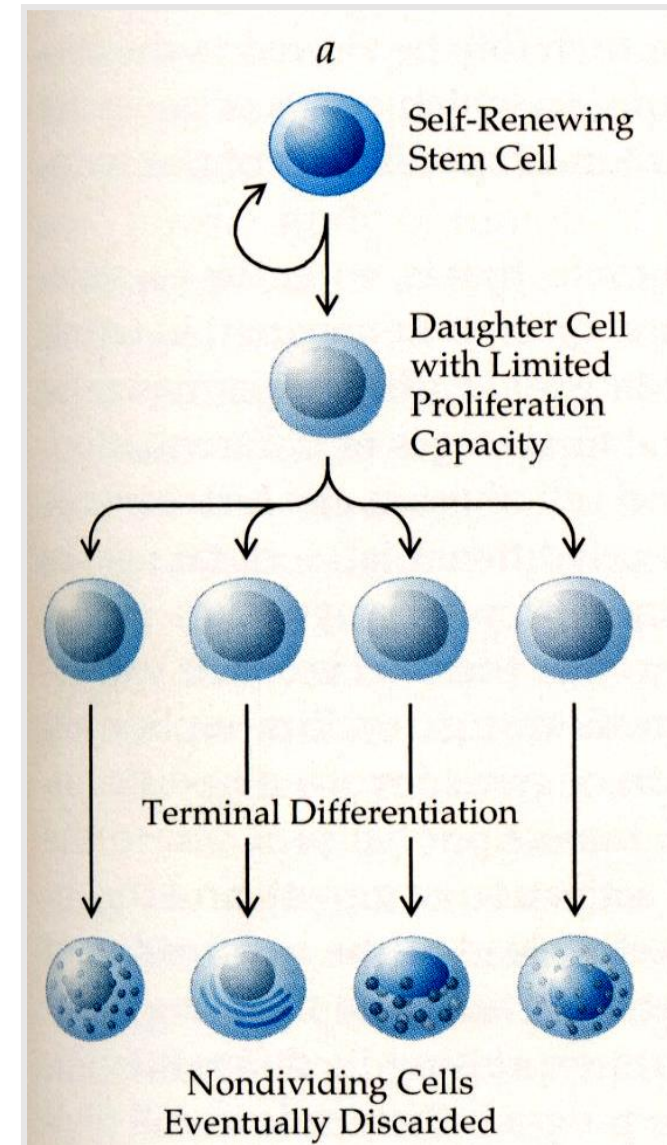
Njihova rast in diferenciacija je visoko uravnotežen proces

Upravnavan je s potrebami organizma za njegovo rast in obnavljanje organov



Normalne celice in tkiva

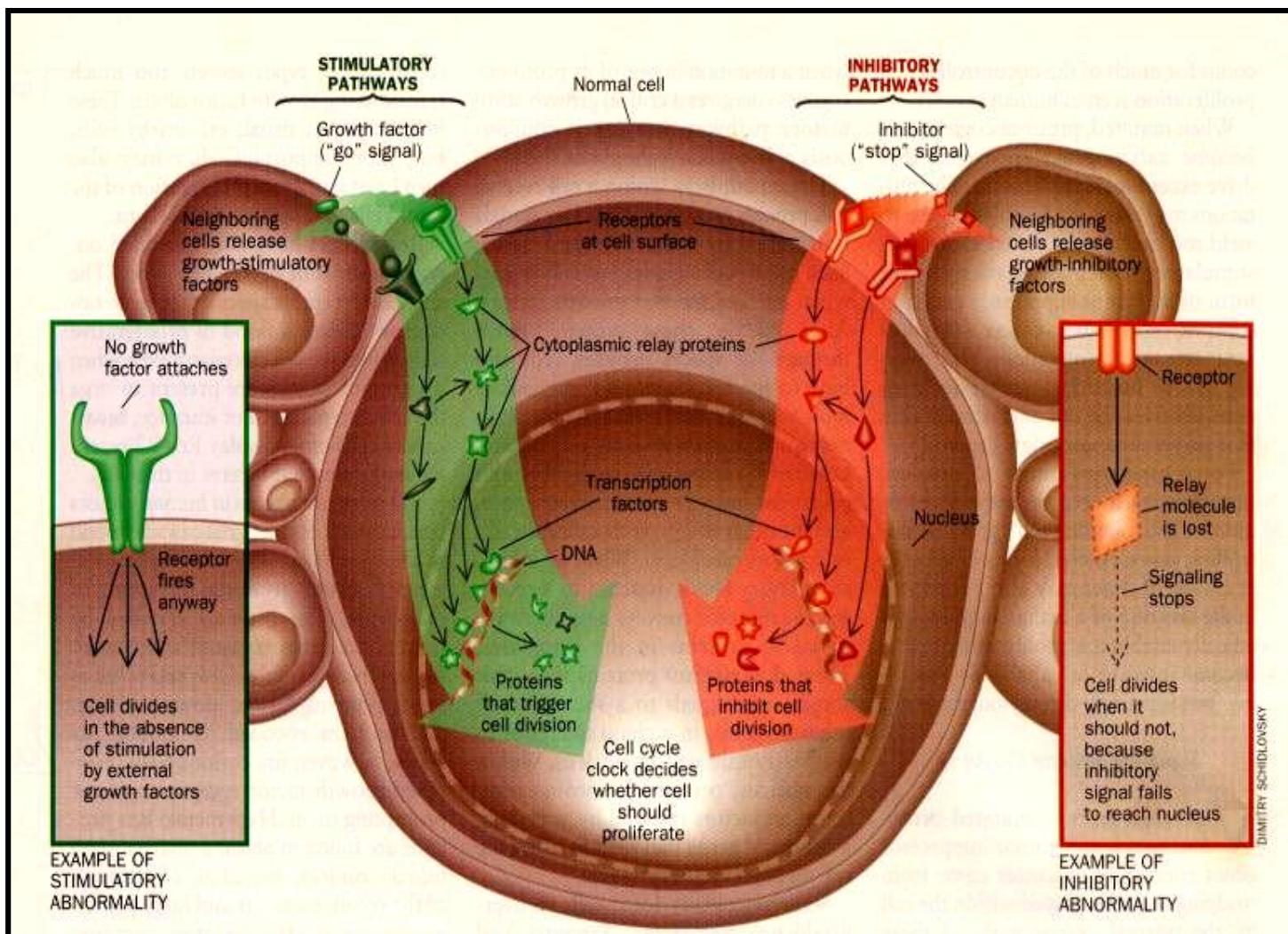
- Kontrolirana proliferacija in diferenciacija
- Ravnotežje med stimulacijo in inhibicijo celične proliferacije.



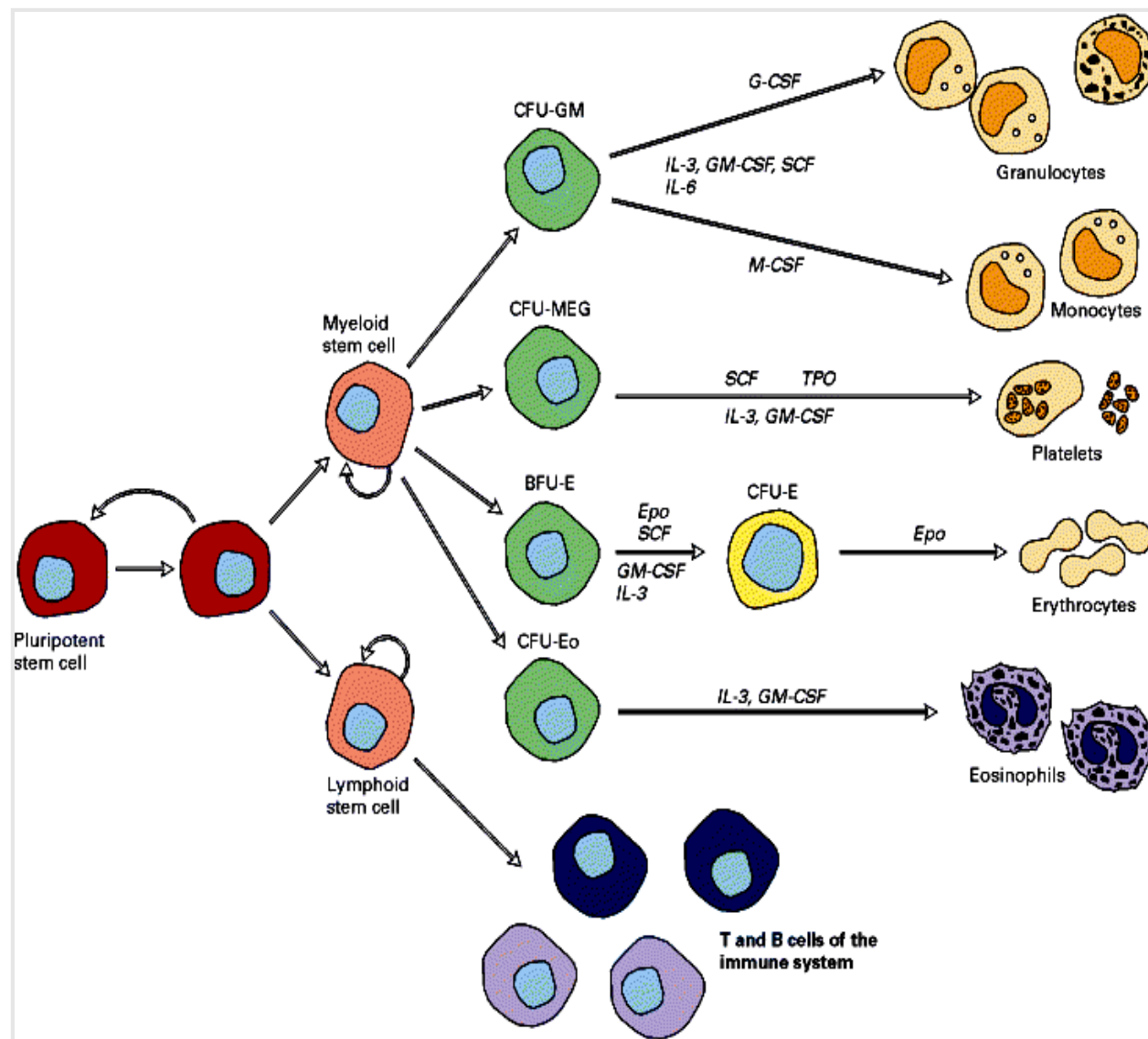
Spodbujanje in zaviranje rasti celic je dobro kontroliran proces

STIMULACIJA

INHIBICIJA



Primer razmnoževanja in diferenciacije celic kostnega mozga



In kaj je rak ?

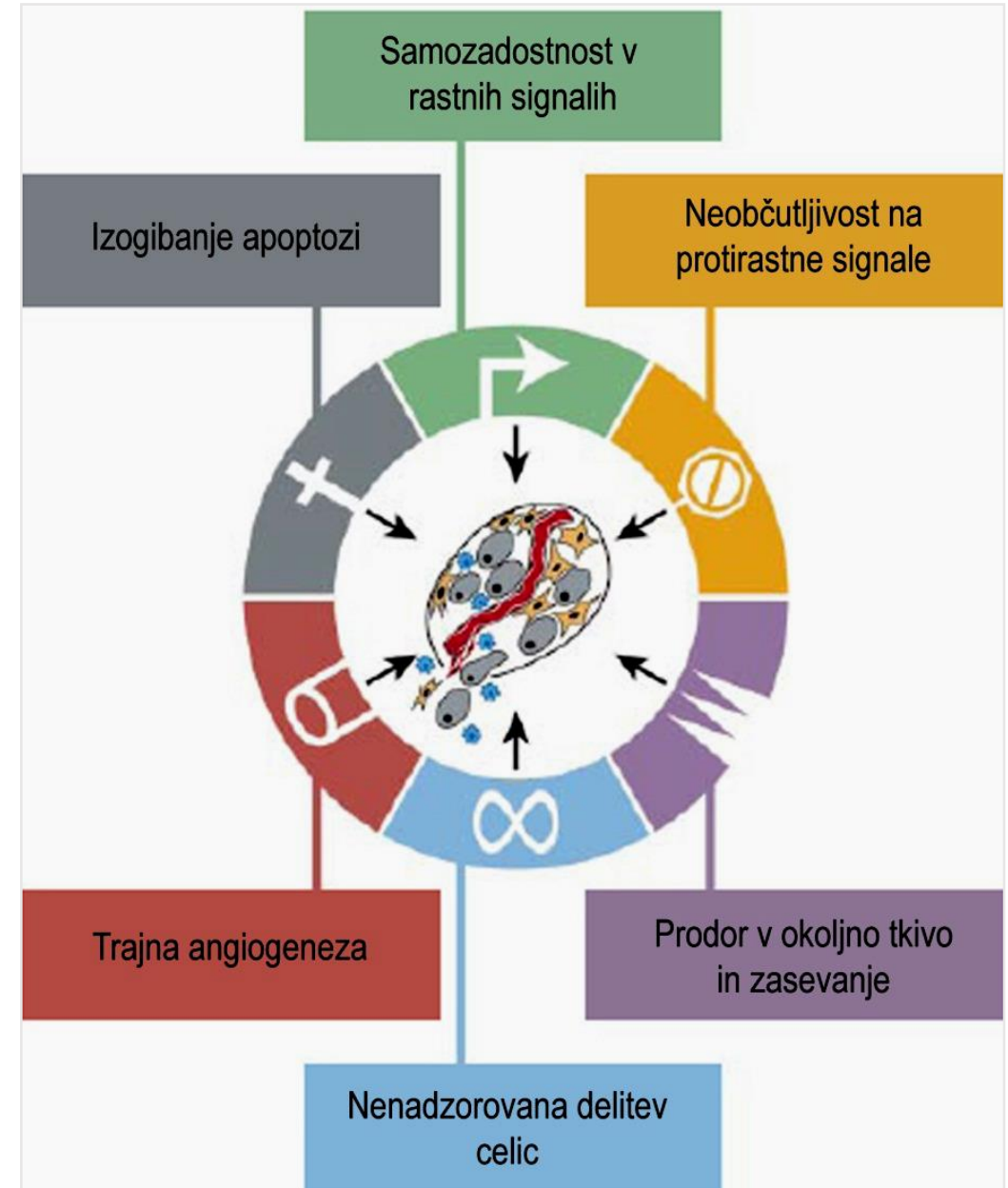
Tumorske celice so spremenjene normalne celice, pri katerih se spremeni odzivnost na intracelularne in ekstracelularne signale, ki kontrolirajo:

- delitev celic
- diferenciacijo celic
- celično smrt



Kakšne lastnosti pridobijo tumorske celice?

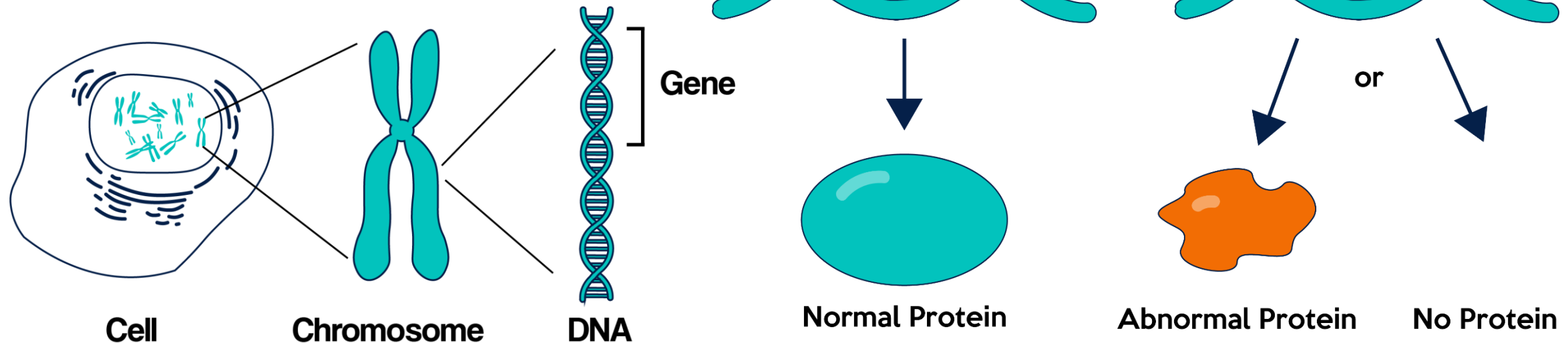
- Biološke značilnosti maligno transformiranih celic:
 - Stalna proliferacija
 - samozadostnost v rastnih signalih
 - neobčutljivost na protirastne signale
 - Prodor v okolno tkivo in zasevanje
 - Nenadzorovana delitev celic
 - Trajna angiogeneza
 - Izogibanje apoptozi



Hanahan in Weinber 2000

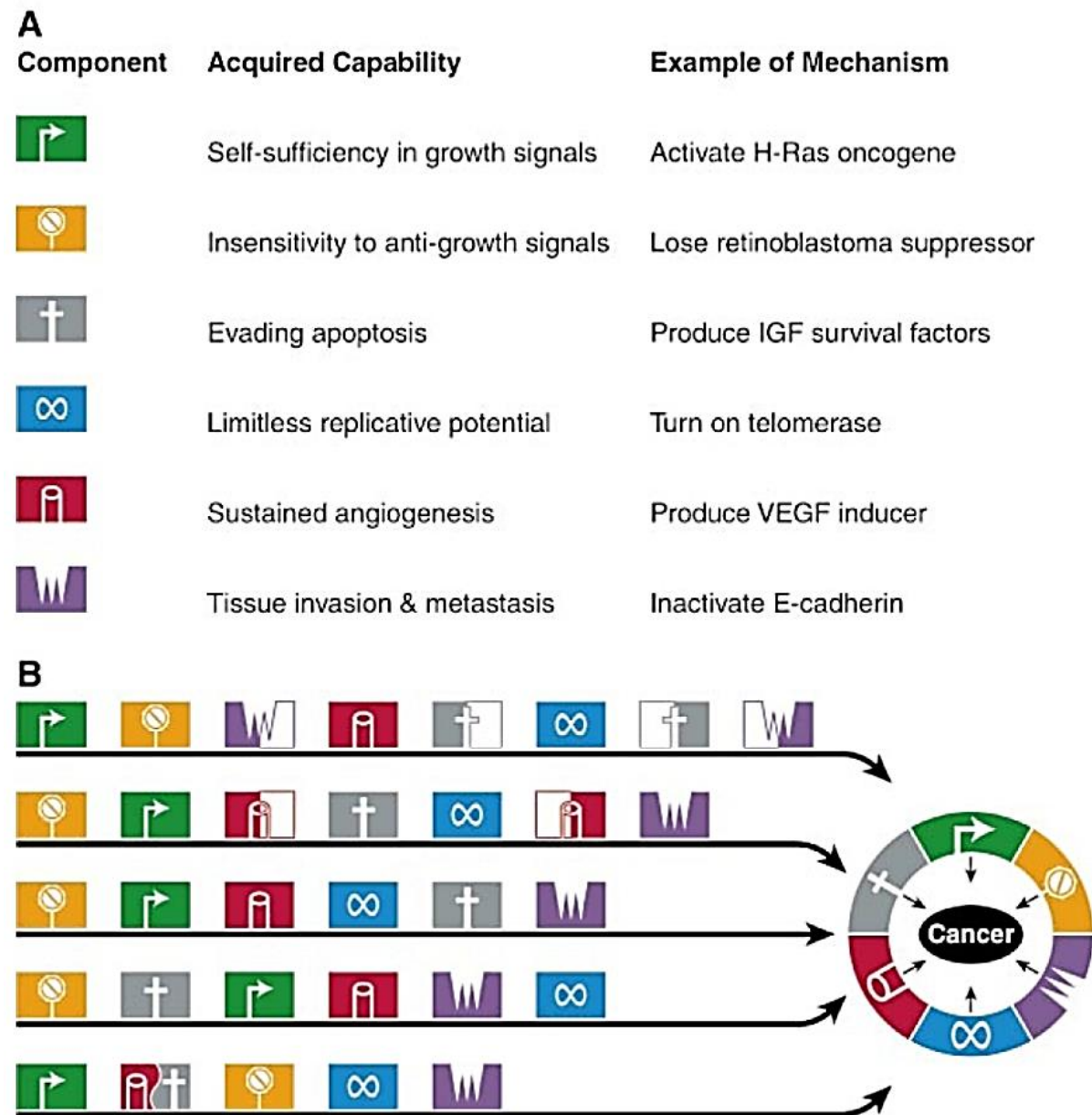
Zakaj pridobijo celice te lastnosti?

Nastajajo mutacije na genih, ki zapisujejo značilne lastnosti genov.



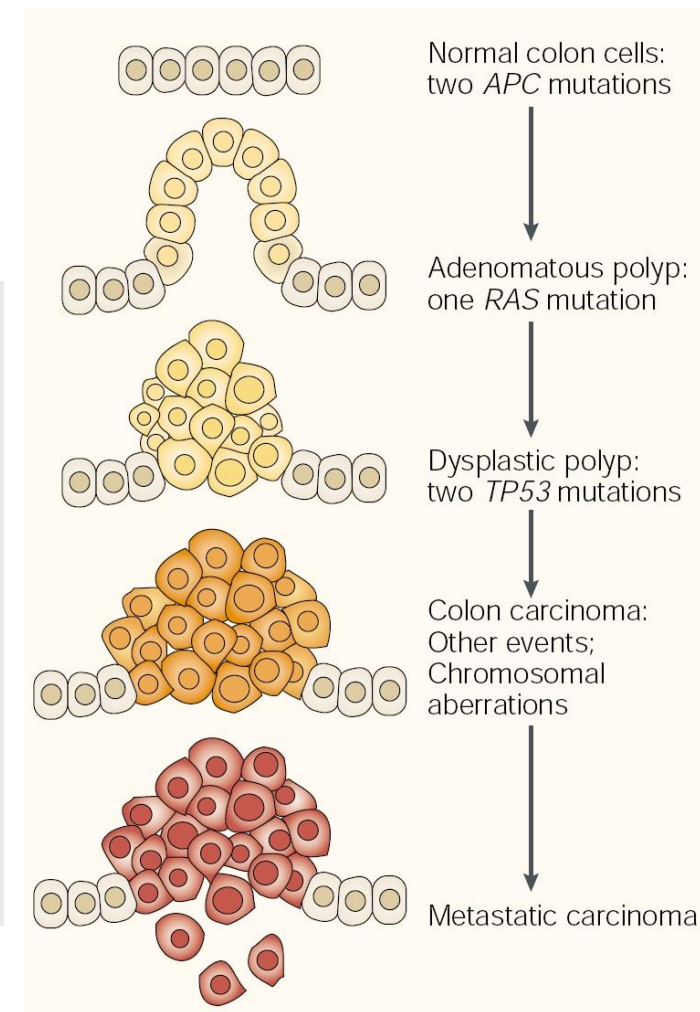
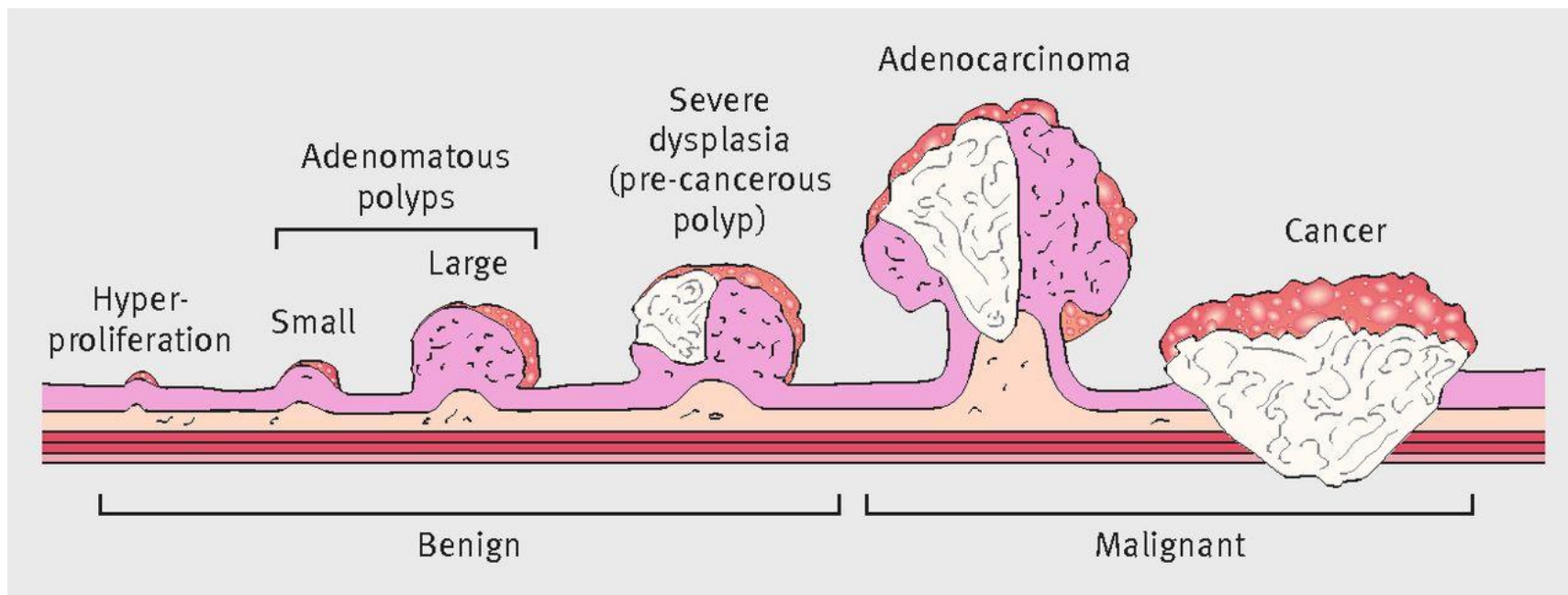
Za nastanek maligno transformirane celice je potrebnih več mutacij

- Različno zaporedje mutacij genov za različne pridobljene lastnosti celic vodi v karcinogenezo

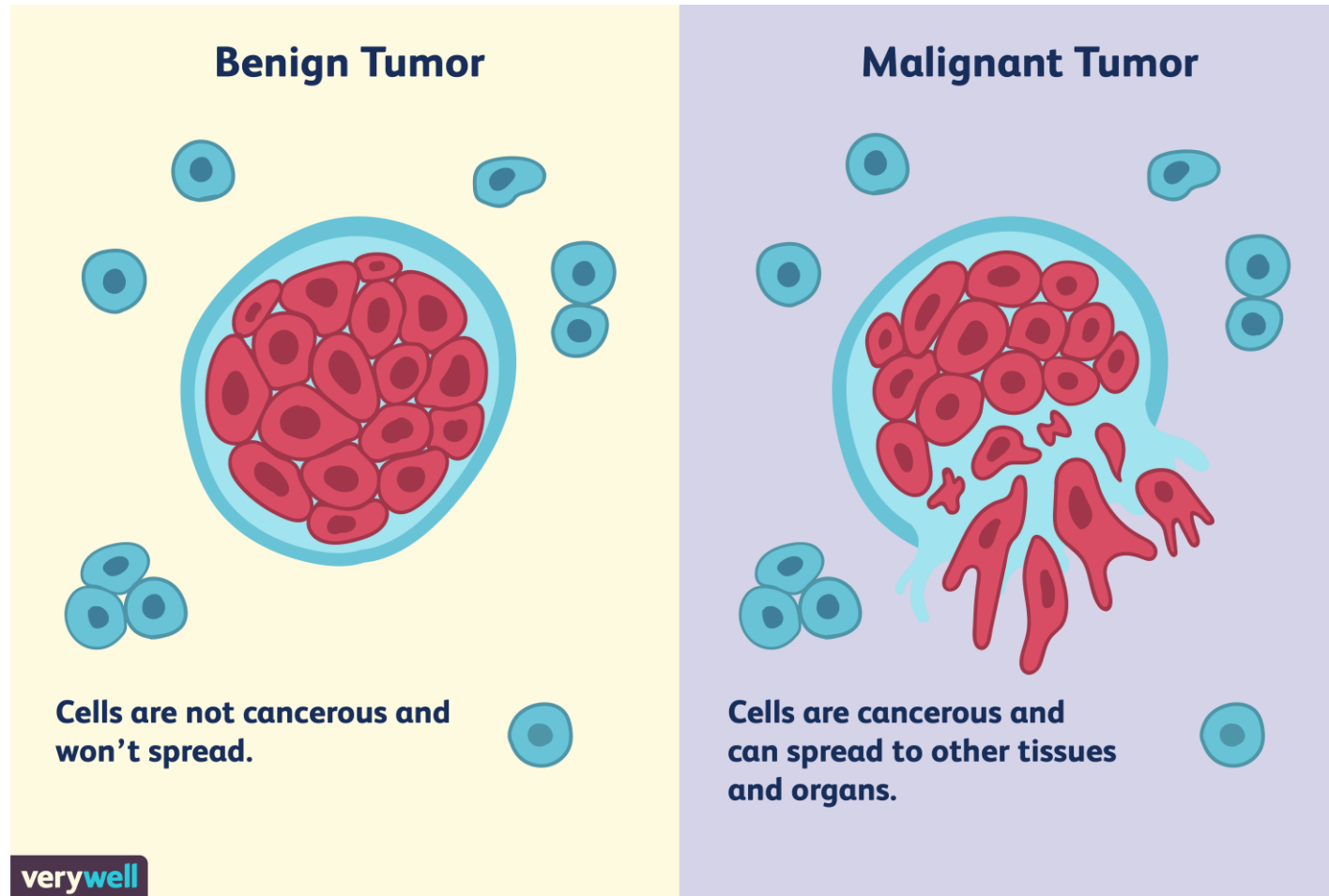


Primer nastanka raka debelega črevesa

Postopen prehod iz benignih v maligne tumorje

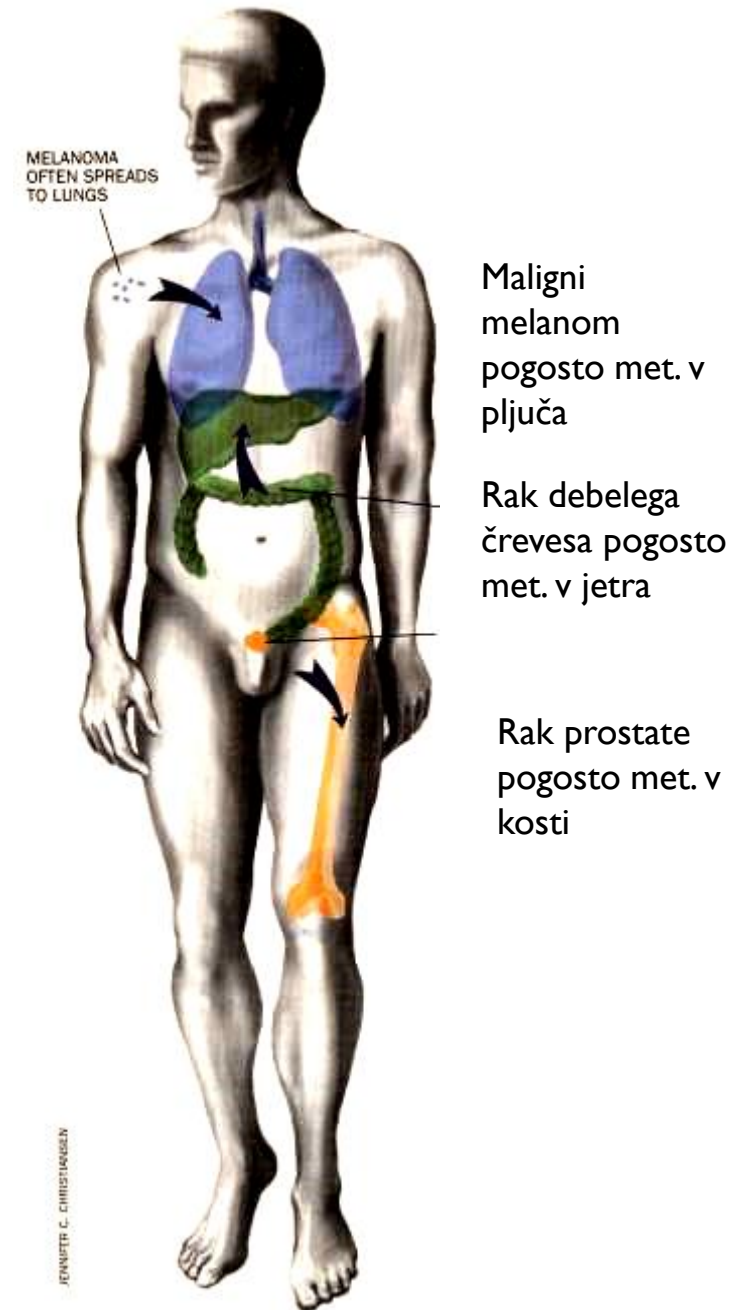
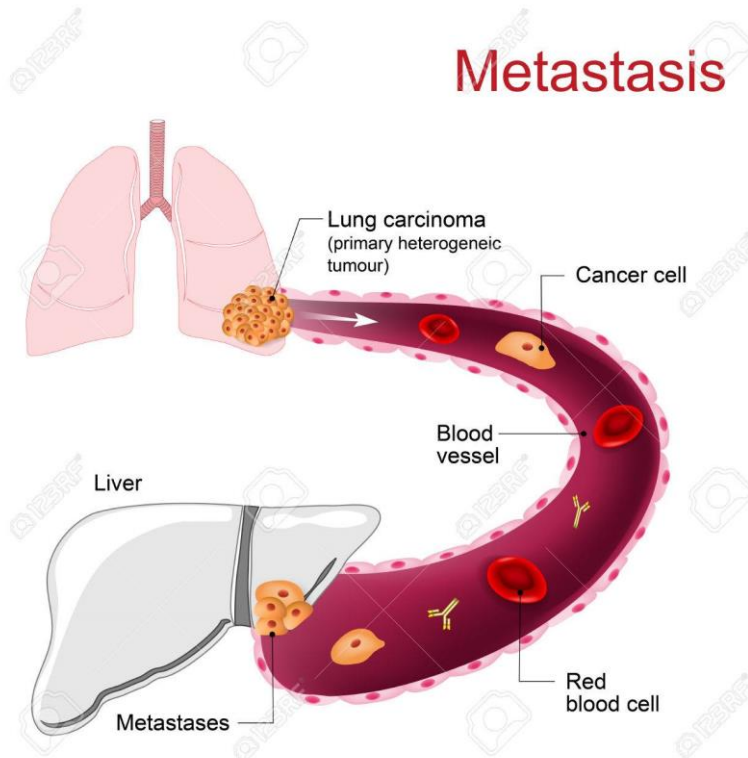


Razlika med benignimi in malignimi tumorji



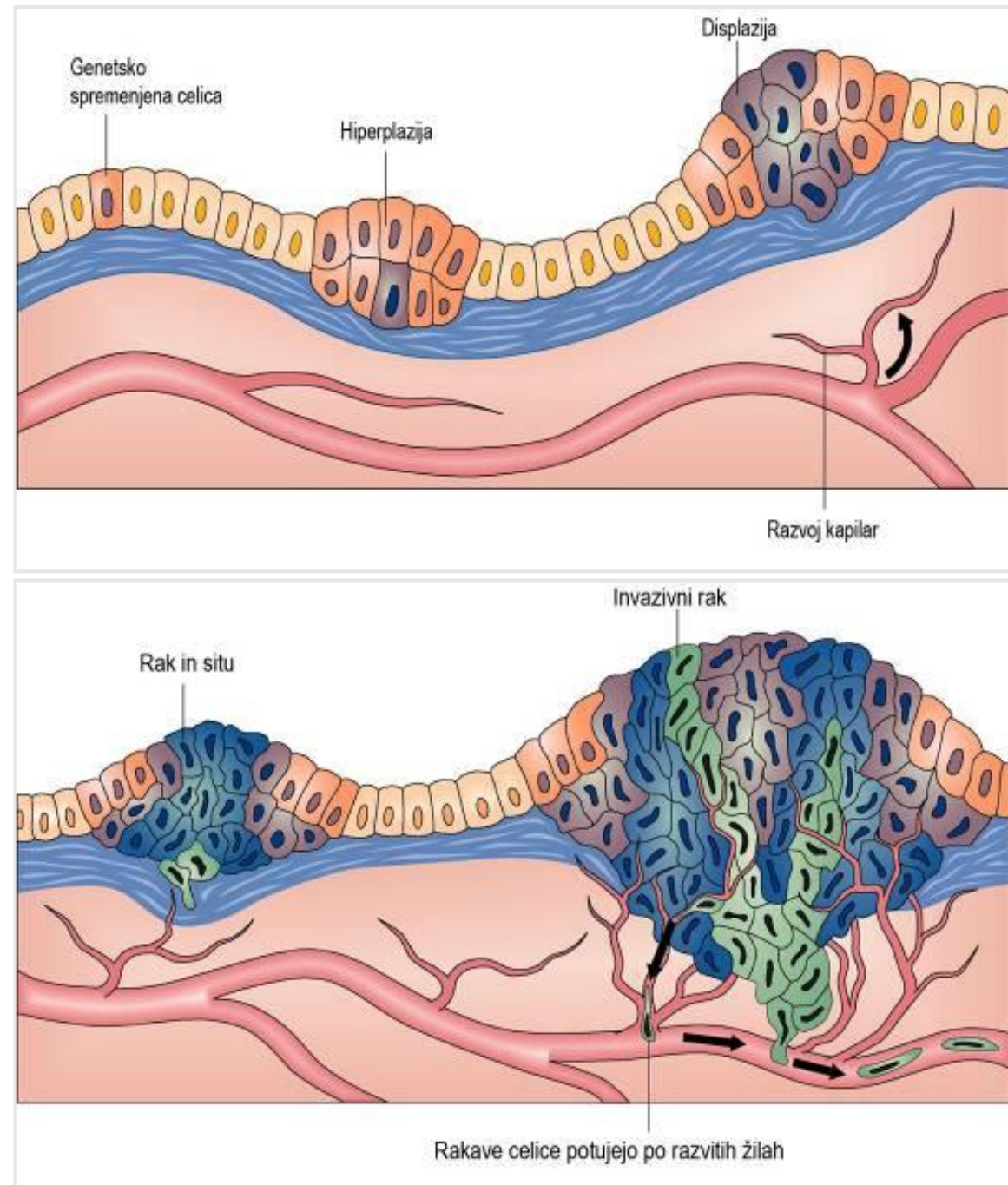
Metastaziranje

- Invazija (metaloproteaze)
- Migracija po krvnih žilah ali limfi
- Invazija na novem mestu - proliferacija



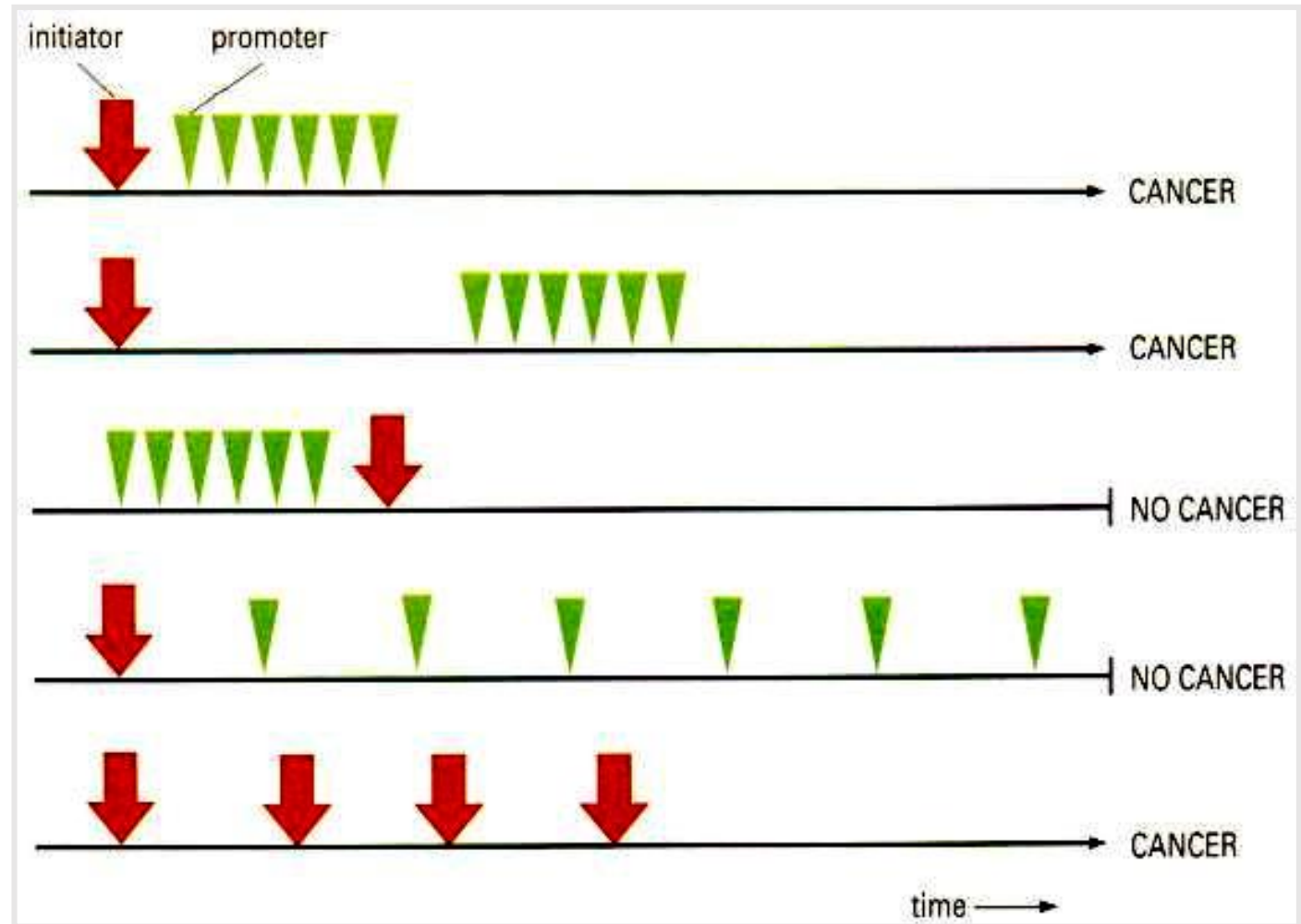
Razvoj raka je tako večstopenjski proces

- Inicijacija
- Promocija
- Napredovanje
- Metastaziranje

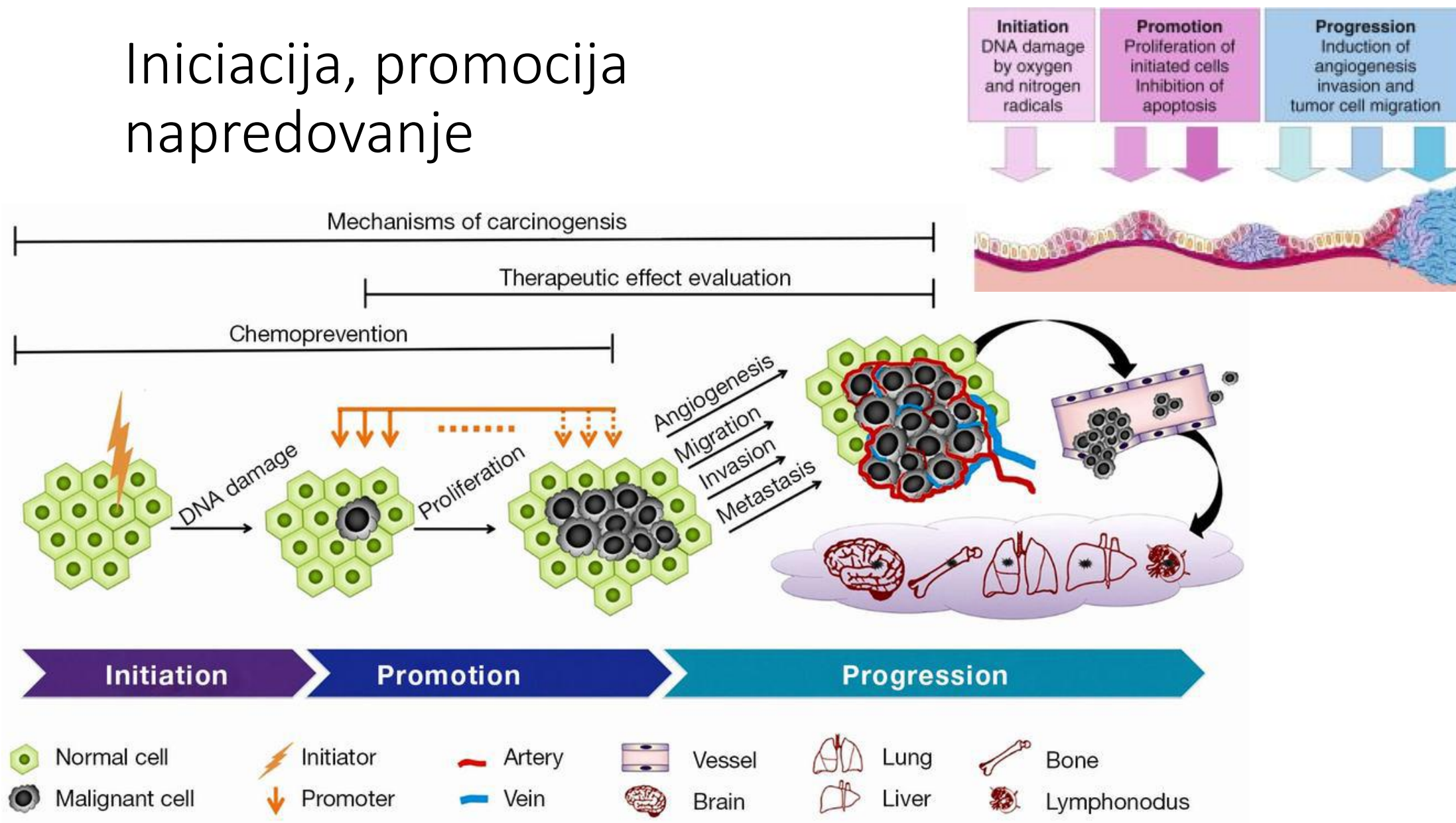


Karcinogeneza

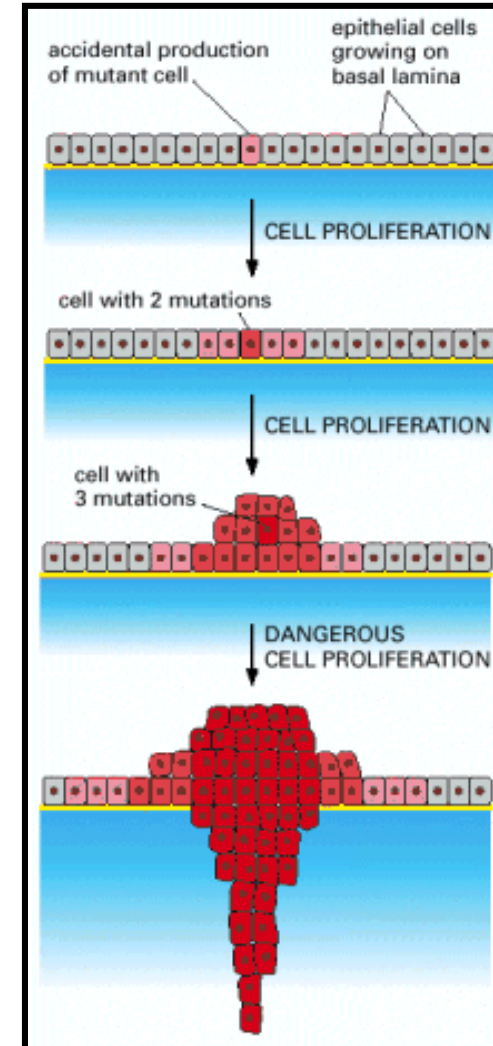
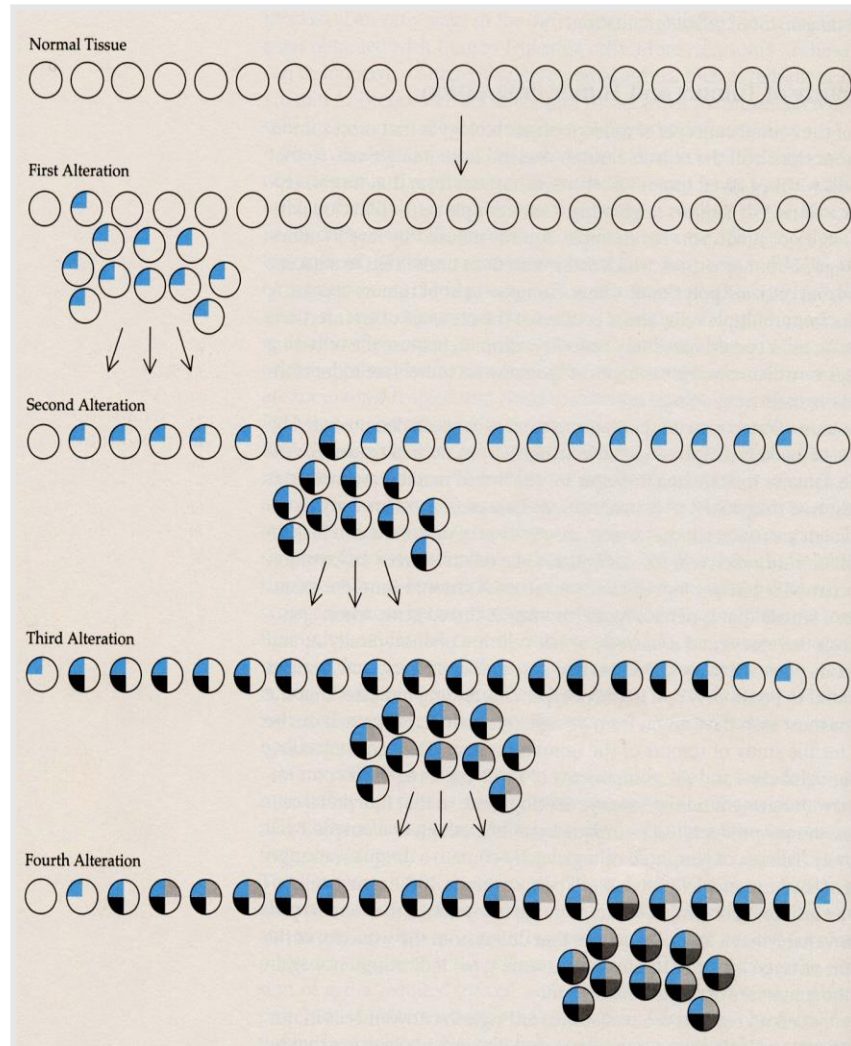
- Inicijacija
- Promocija
- Napredovanje



Iniciacija, promocija napredovanje

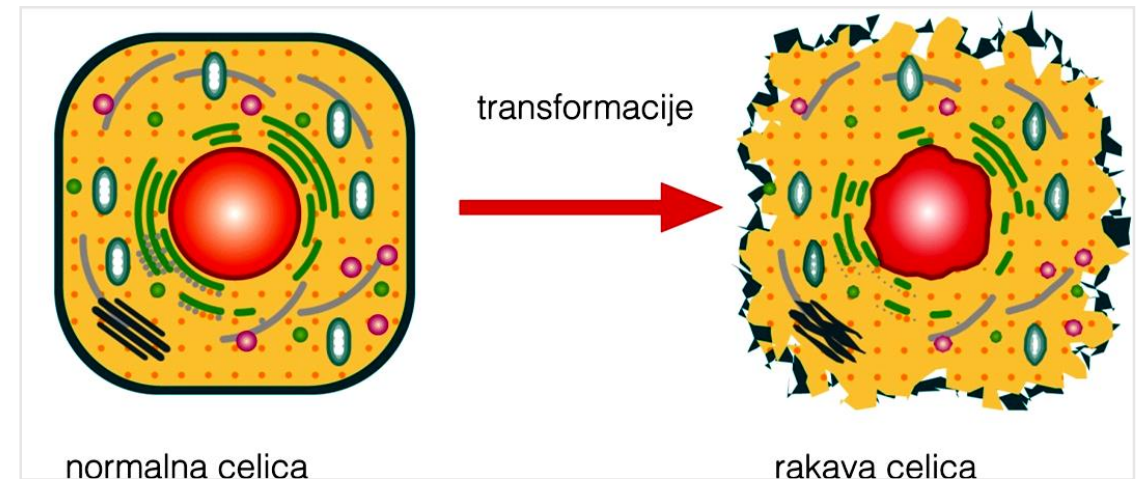


Za pridobitev malignega geno in fenotipa je potrebnih več mutacij



Dejavniki, ki povzročajo raka (mutacije)

- **Dedni**
(onkogeni, tumorski supresorski geni)
- **Kemični**
(cigaretni dim, azbest, alfatoksin...)
- **Fizikalni**
(UV, ionizirajoče sevanje)
- **Virusni**
(hepatitis B, EBV, HPV, HTLV-1)
- **Imunski**
(T limfociti, imunosupresija)
- **Endokrini**
(estrogeni, TSH)



Vzroki za nastanek mutacij

- Spontane mutacija ob replikaciji DNA
- Inducirane mutacija zaradi poškodb DNA zaradi karcinogenov

Spontane mutacije

- Nastanejo **zaradi nepopravljenih napak pri replikaciji** ali pa zaradi naključnih molekularnih dogodkov
 - hidroliza glikozidne vezi (10^4 /dan/ 10^{10} baz)
 - deaminacija - C v U izguba baze
 - hidroliza P- diesterske vezi - lom DNK verige
 - alkilacija P - diestra
 - alkilacija na N -7 ali O -6 položaju purina (G)

Karcinogeni (kancerogeni) dejavniki

Kemični in fizikalni

Dejavnik	Mesto delovanja	Mehanizem delovanja
• UV svetloba	koža	mutagen
• X-žarki	kostni mozeg	mutagen
• Aflatoxin	jetra	mutagen
• Estrogen	endometrij/dojka	spodbujanje rasti
• Tobačni dim	pljuča/požiralnik	mutagen/oksidant
• Azbest	pljuča	citotoksičnost
• Alkohol	jetra/požiralnik/usta	citotoksičnost

Carcinoma (from the Greek *karkinos*, or "crab", and *-oma*, "growth") –
KARCINOGENI dejavniki

RAK – cancer- kancer- KANCEROGENI dejavniki

NE -KARCENOGENI

Poškodbe DNA se dogajajo stalno – naključne kemijske reakcije

- Depurinacija (izguba purinskih baz iz DNA molekule: A in G) in deaminacija (izguba amino skupine iz C tvori uracil) sta zelo pogosti.

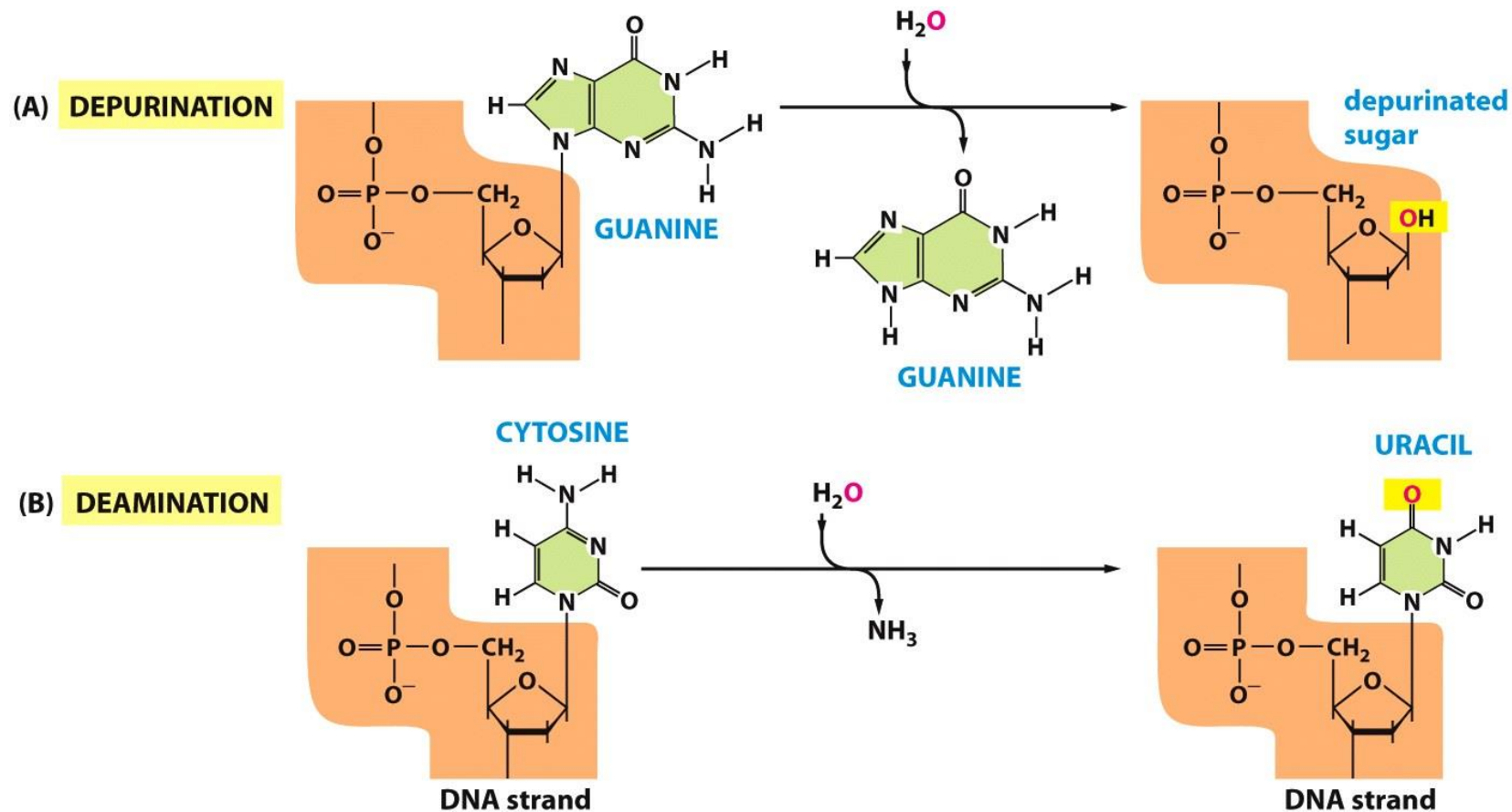


Figure 6-23 Essential Cell Biology 3/e (© Garland Science 2010)

Poškodba DNA molekule

- Ultravijolična svetloba povzroča nastanek kovalentnih vezi med dvema sosednjima pirimidinskima bazama

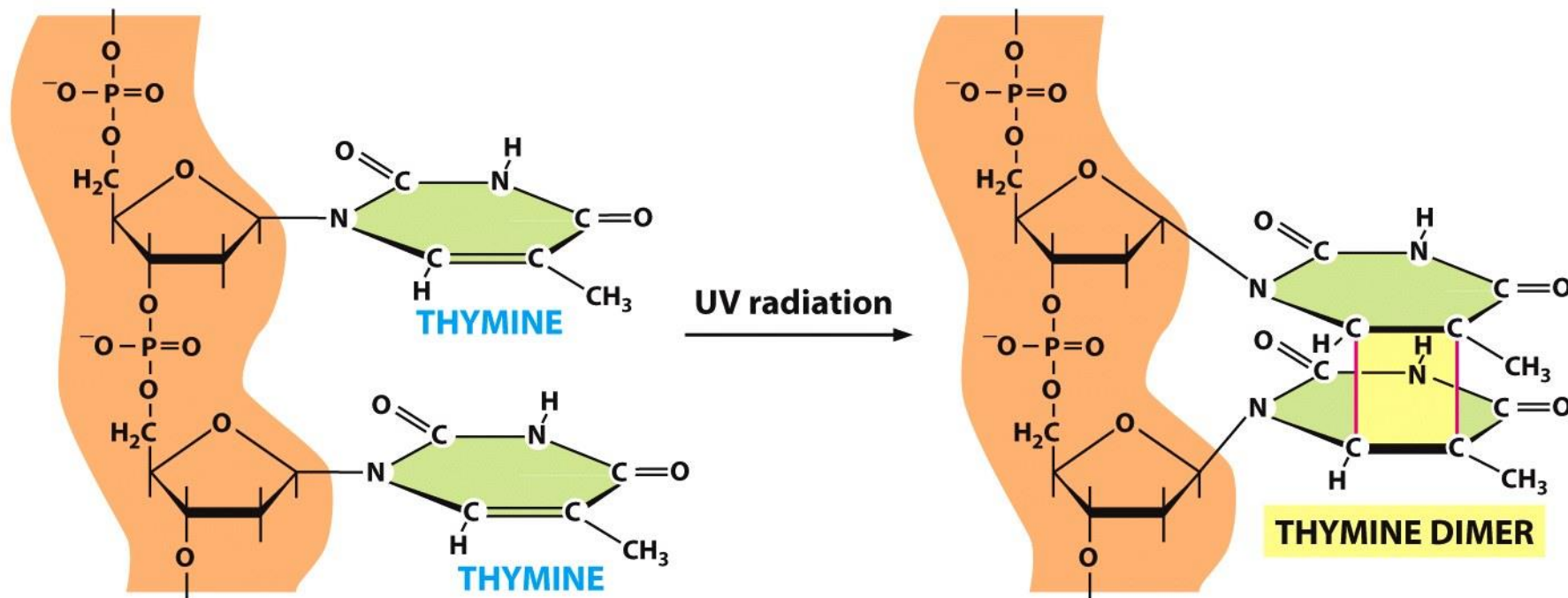
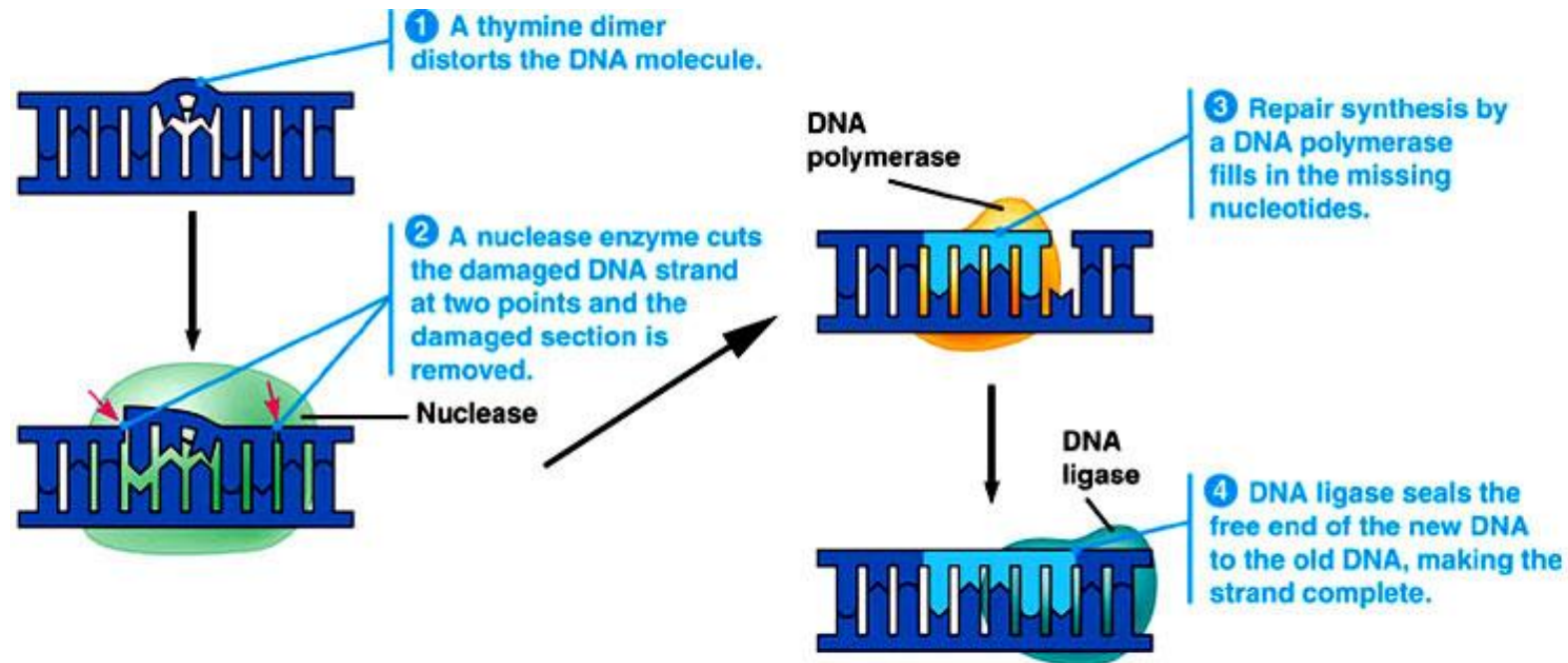


Figure 6-24 Essential Cell Biology 3/e (© Garland Science 2010)

DNA popraviljanje

- Osnovni princip
 - izrezovanje poškodovanega dela DNA
 - DNA polimeraza naredi novo verigo
 - DNA ligaza zalepi konce



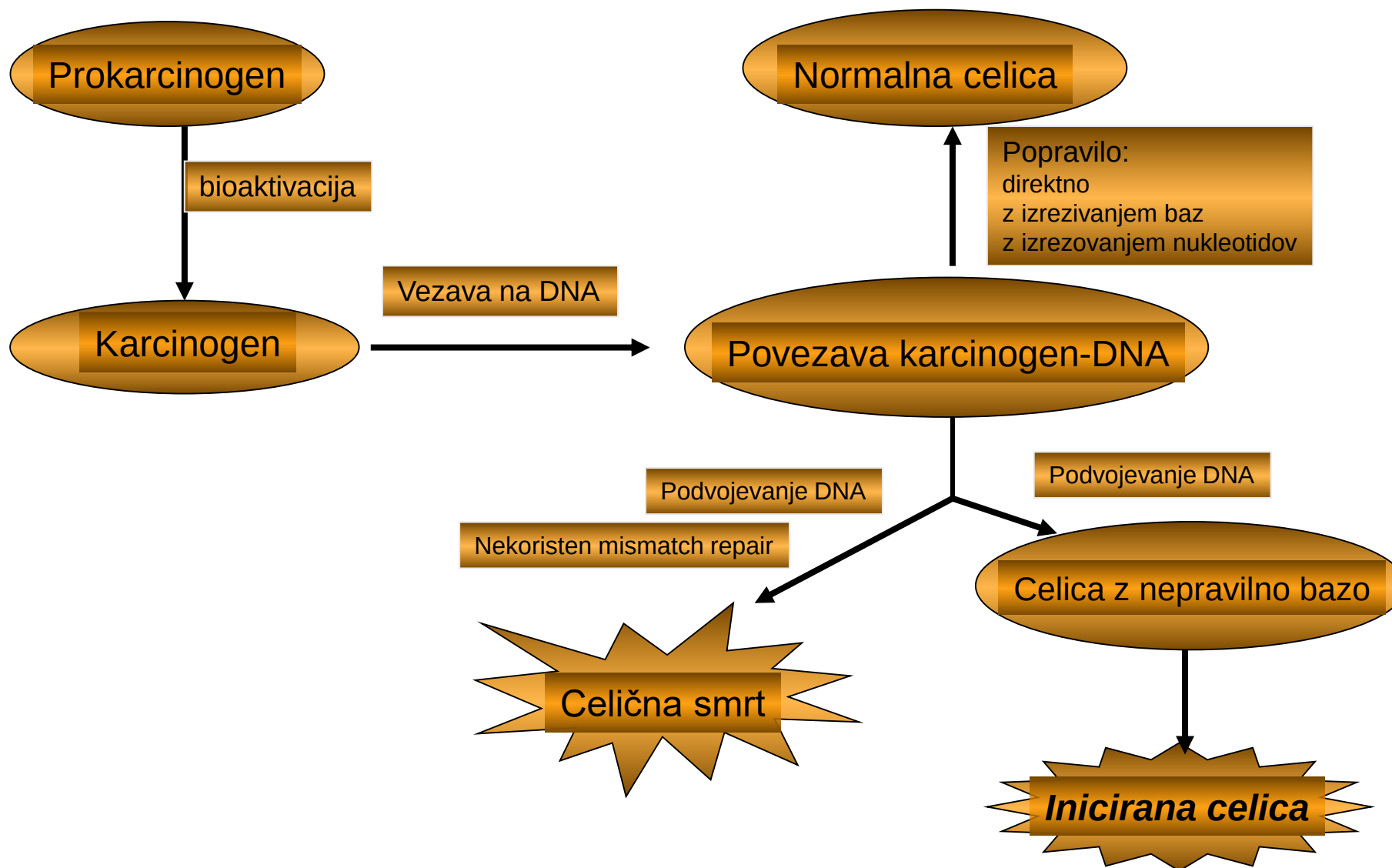
Kemični karcinogeni

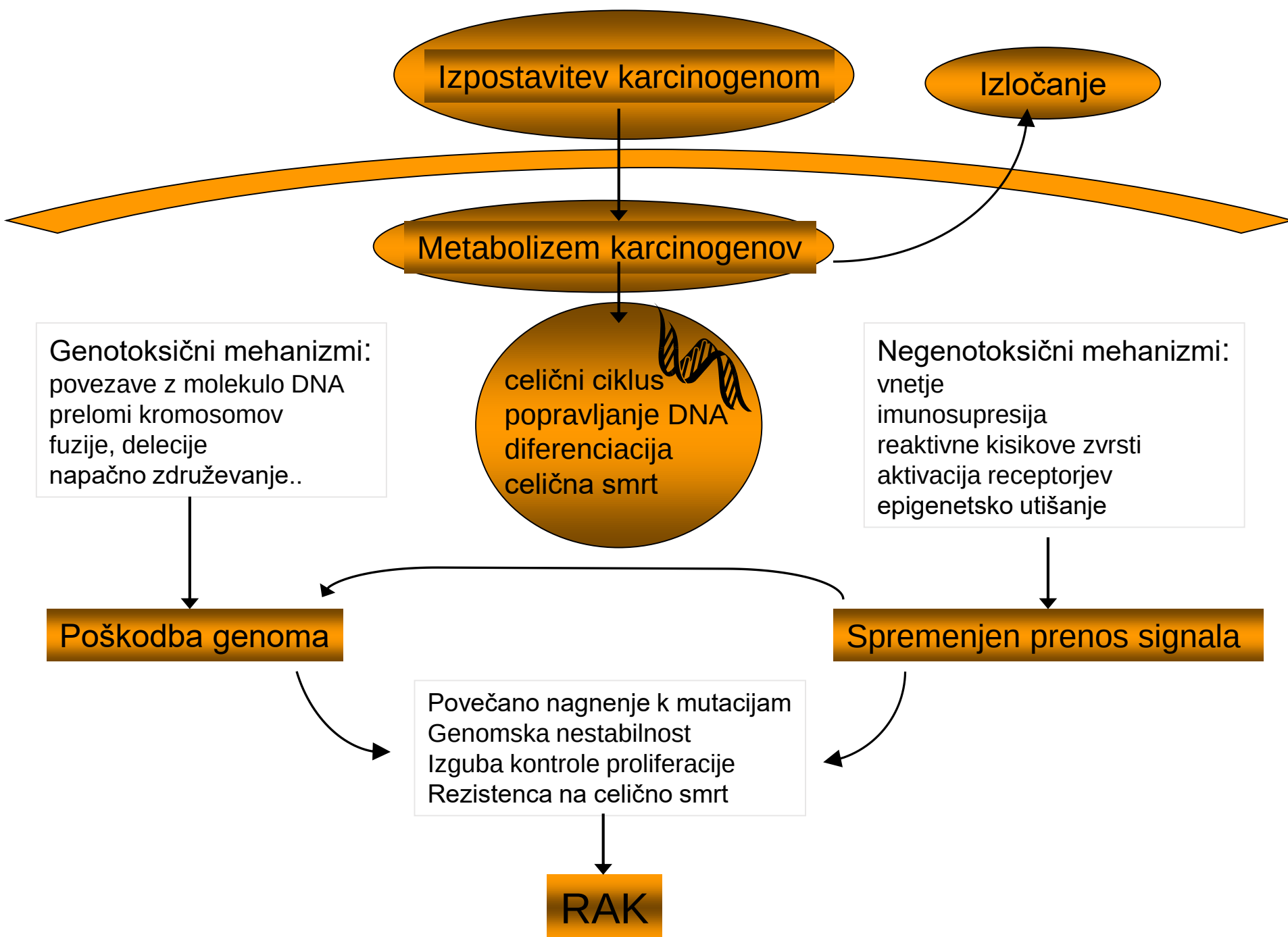
- Aminoazo barve
- Protitumorska zdravila
- Aromatski amini/amidi
- Aromatski ogljikovodiki
- Kovine
- Naravni karcinogeni
- N-nitroso spojine
- Olefini
- Parafini/etri

Compounds*	Main sources/uses	Affected organs/cancer type
Aminoazo dyes		
<i>o</i> -Aminoazotoluene	Pigments; colouring oils; immunosuppressant	Liver, lung, bladder
<i>N,N</i> -dimethyl-4-aminoazobenzene	Colour polishes; waxes (no longer in use)	Lung, liver
Anticancer drugs		
Melphalan	Chemotherapy	Leukaemia [‡]
Thiotepa	Chemotherapy (no longer in use)	Leukaemia [‡]
Aromatic amines/amides		
2-Naphthylamine	Dyes; antioxidant (no longer in use)	Bladder [‡]
4-Aminobiphenyl	Dyes; antioxidant (no longer in use); research tool	Bladder [‡]
2-Acetylaminofluorene	Model compound; tested as a pesticide	Liver, bladder
Aromatic hydrocarbons		
Benzo[<i>a</i>]pyrene	Coal tar; roofing; cigarette smoke	Skin, lung, stomach
2,3,7,8-Tetrachlorodibenzo- <i>p</i> -dioxin	No commercial use; tested as a pesticide	Lung [‡] , lymphoma [‡] , liver
Polychlorinated biphenyls	Flame retardants; hydraulic fluids	Liver, skin ^{‡§}
Metals (and compounds)		
Arsenic	Natural ores; alloys; pharmaceutical agent	Skin [‡] , lung [‡] , liver [‡]
Cadmium	Natural ores; pigments; batteries; ceramics	Lung [‡] , prostate [‡] , kidney [‡]
Nickel	Natural ores; alloys; electrodes; catalysts	Lung [‡] , nasal cavity [‡]
Natural carcinogens		
Aflatoxin B ₁	A mycotoxin (found in contaminated food)	Liver [‡]
Asbestos (fibrous silicates)	Thermal insulation; gaskets (declining usage)	Lung [‡] , mesothelioma [‡]
N-nitroso compounds		
<i>N</i> -Nitrosodimethylamine	Polymers; batteries; nematocide (no longer in use)	Liver, lung, kidney
4-(Methylnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanone	Research tool; cigarette smoke	Lung, liver
Olefines		
Ethylene oxide	Glycol and polyester production; sterilization	Leukaemia [‡] , lymphoma [‡]
Vinyl chloride (VC)	Plastics (PVC); co-polymers	Liver (angiosarcoma) [‡]
Trichloroethylene	Degreasing operations; adhesives; lubricants	Liver [‡] , kidney ^{‡§}
Paraffines/ethers		
1,2-Dichloroethane	VC production; solvent; degreaser (no longer in use)	Liver, lung, breast
Bis(chloromethyl)ether	Technical applications (rarely used)	Lung [‡]
Mustard gas (sulphur mustard)	Chemical warfare in First World War; research	Lung [‡]
Nitrogen mustard	Limited application as antineoplastic agent	Lung, skin, lymphoma

*According to the National Toxicology Program 10th Report on Carcinogens, the compounds listed are known to be human carcinogens or reasonably anticipated to be human carcinogens²⁸. This assessment is based on sufficient evidence of carcinogenicity in humans ('known') or animal models ('anticipated'). [‡]Tumour sites observed in humans. [§]Limited evidence in humans. PVC, poly VC.

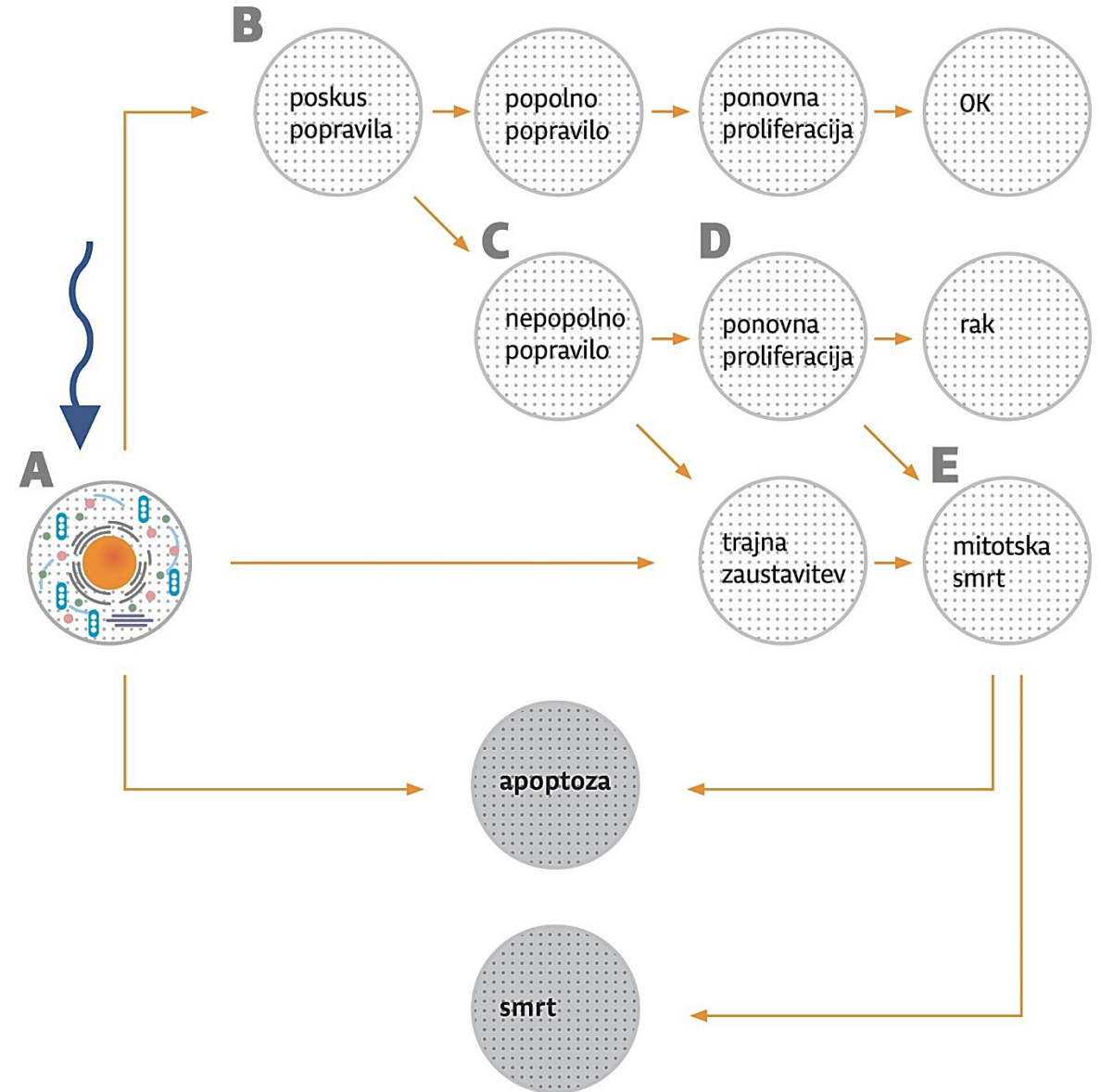
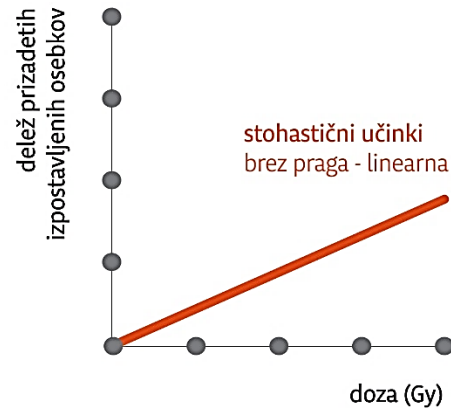
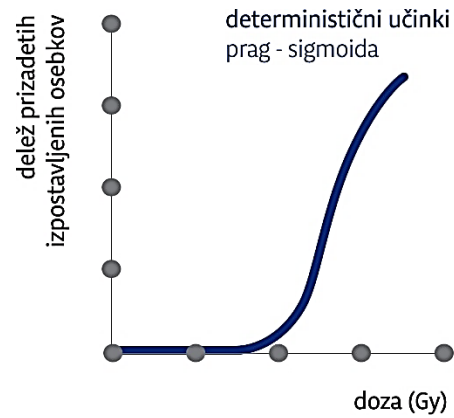
Možni odgovori celice na tvorjenje povezave kemičnega karcinogena z DNA





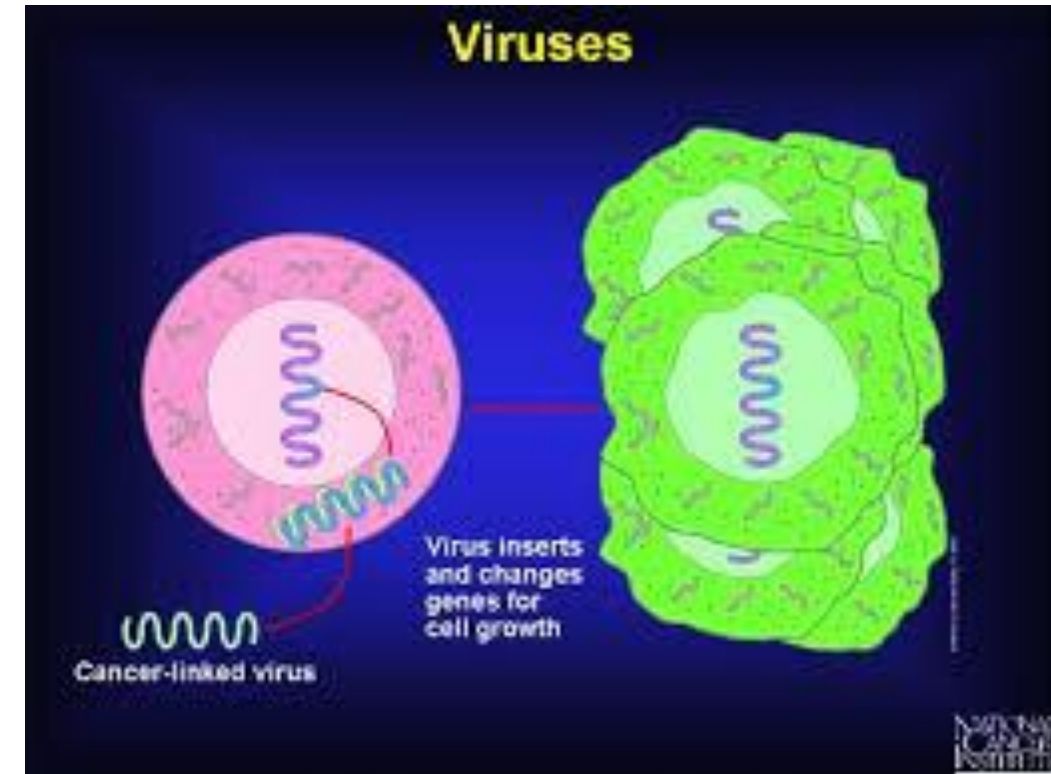
Ionizirajoče sevanje tudi povzroča mutacije

- Stohastični učinki, kot pri naraščanju verjetnosti za nastanek raka



Virusi

- **DNA virusi** (Papiloma, hepatitis B, Epstein-Barr virus)
 - **RNA virusi** (levkemije)
-
- Na celično obnašanje vplivajo na naslednje načine:
 - Integracija virusnega genoma povzroči mutacije.
 - Virusni geni, ki vplivajo na regulacijo celice.
 - Spremenjeni geni, ki so jih virusi dobili pri prejšnjem gostitelju lahko povzročijo deregulacijo celice.



Kancerogeni dejavniki

Virusi

Dejavnik	Mesto delovanja
• Papiloma virusi	maternični vrat
• Hepatitis B and C virusi	jetra
• Epstein – Barr virus	kostni mozeg
• Human T celična levkemija	vranica
• HIV-1	Kaposijev sarkom

Seznam kancerogenih snovi

Mednarodna agencija za raziskovanje raka
International Agency for Research on Cancer
(IARC)

Skupina 1: snovi dokazano kancerogene
za človeka

Skupina 2 (A in B): vzorčna zveza še ni
dokazana, je pa verjetna

Skupina 3: snovi, ki niso 1,2,4.

Skupina 4: nekancerogene snovi

<http://www.iarc.fr/>

A Rough Guide to IARC CARCINOGEN CLASSIFICATIONS		
The International Agency for Research on Cancer (IARC) classifies substances to show whether they are suspected to cause cancer or not. It places substances into one of five categories depending on the strength of evidence for their carcinogenicity.		
GROUP	WHAT DOES IT MEAN?	WHAT DOES IT INCLUDE?
GROUP 1	CARCINOGENIC TO HUMANS Sufficient evidence in humans. Causal relationship established.	    Smoking, exposure to solar radiation, alcoholic beverages and processed meats.
GROUP 2A	PROBABLY CARCINOGENIC TO HUMANS Limited evidence in humans. Sufficient evidence in animals.	    Emissions from high temp. frying, steroids, exposures working in hairdressing, red meat.
GROUP 2B	POSSIBLY CARCINOGENIC TO HUMANS Limited evidence in humans. Insufficient evidence in animals.	    Coffee, gasoline & gasoline engine exhaust, welding fumes, pickled vegetables.
GROUP 3	CARCINOGENICITY NOT CLASSIFIABLE Inadequate evidence in humans. Inadequate evidence in animals.	    Tea, static magnetic fields, fluorescent lighting, polyethene.
GROUP 4	PROBABLY NOT CARCINOGENIC Evidence suggests no carcinogenicity in humans/animals	1 ONLY 1 CHEMICAL EVER PLACED IN THIS GROUP, OF ALL SUBSTANCES ASSESSED Caprolactam, which is used in the manufacture of synthetic fibres.
THE IARC'S INDEX ONLY TELLS US HOW STRONG THE EVIDENCE IS THAT SOMETHING CAUSES CANCER. SUBSTANCES IN THE SAME CATEGORY CAN DIFFER VASTLY IN HOW MUCH THEY INCREASE CANCER RISK.		
© COMPOUND INTEREST 2015 - WWW.COMPOUNDCHEM.COM @COMPOUNDCHEM Shared under a Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivatives licence.		

Zanimivosti: WHO klasifikacija redečega in predelanega mesa

WHO classification of red and processed meats

IARC* Carcinogenic Classification Groups

Likelihood
causes cancer
High to Low

1

2a

2b

3

4

Causes cancer: Processed meats including

Sausages
and hotdogs



Bacon



Salami



Probably causes cancer: Red meats including

Pork



Beef



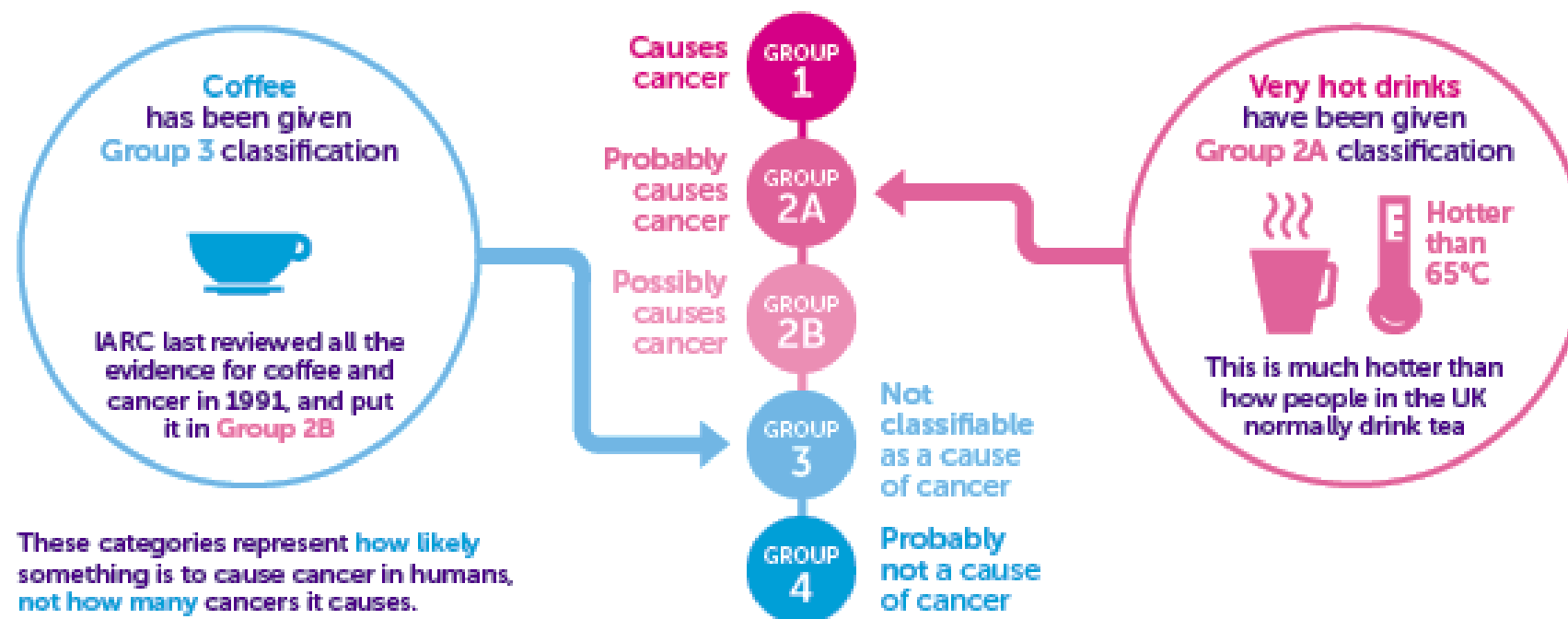
Lamb



Ali je pitje kave ali čaja nevarno ?

COFFEE, VERY HOT DRINKS AND CANCER

IARC CARCINOGENIC CLASSIFICATION GROUPS



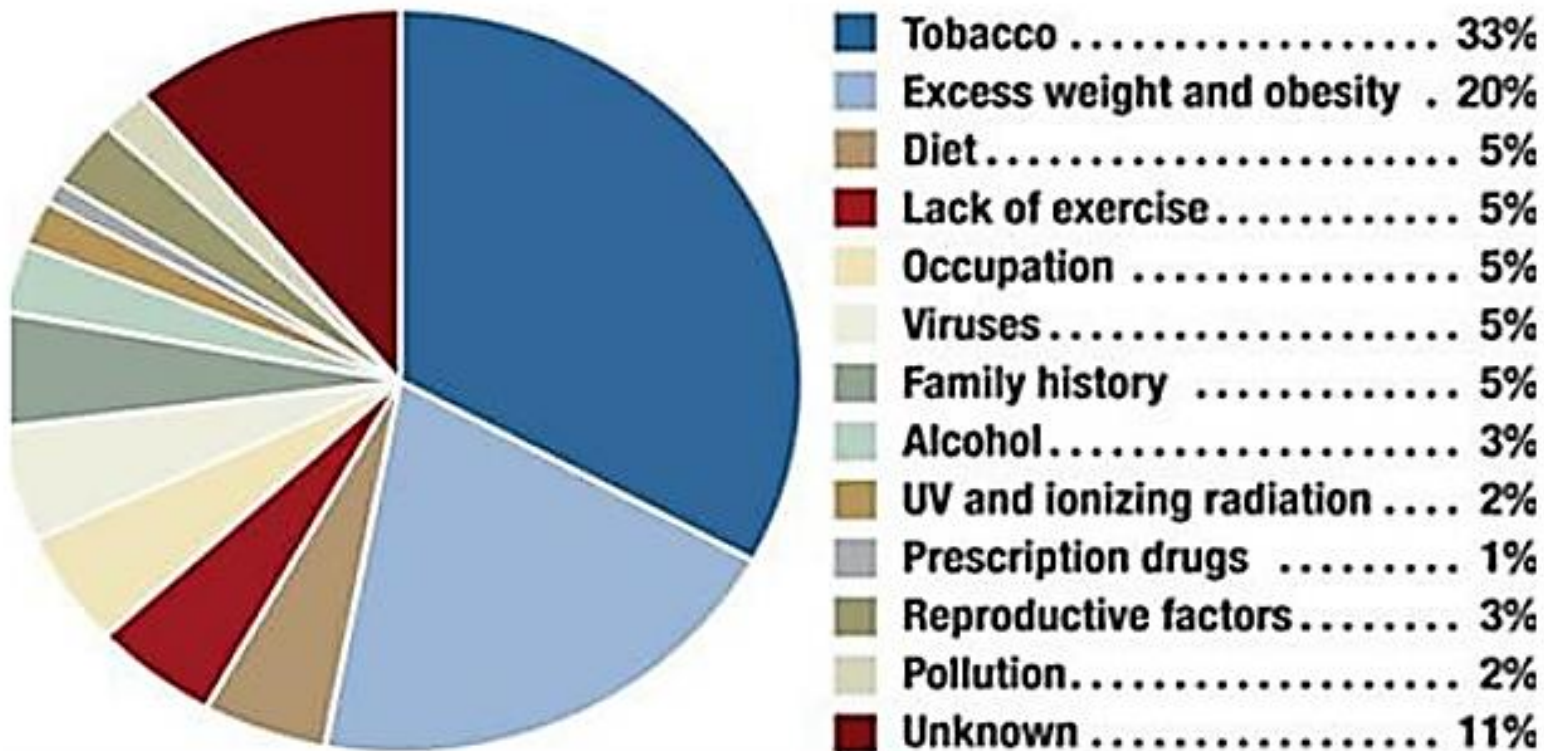
LET'S BEAT CANCER SOONER
cruk.org

Kaj pa mobilni telefoni ?

1 - Carcinogenic (107)	2A - Probably carcinogenic (59)	2B - Possibly carcinogenic (266)	3 - Not classifiable (508)	4 - Probably not carcinogenic
 ■ Alcohol ■ Tobacco ■ Asbestos	 ■ Hairdressing ■ Diesel engine fumes ■ Trichlorethylene	 ■ Mobile phones ■ Lead ■ Talc	 ■ Hair colourants ■ Chlorinated drinking water ■ Fluorescent lighting	 ■ Caprolactame (a component of nylon fibre)

Torej, kaj povzroča raka?

Estimated Percentage of Cancer Cases Caused by Identifiable and/or Potentially Preventable Factors



Delež smrti za rakom ki jih je mogoče pripisati znanim nevarnostnim dejavnikom

Dejavnik	Odstotek smrti za rakom	
	Najboljša ocena	Razpon ocene
Kajenje cigaret	30	25 - 40
Čezmerno pitje alkohola	3	2 - 4
Prehrana	25	10 - 50
Prehranski dodatki	<1	-5 - 2
Reproduktivni dejavniki in način spolnega vedenja	7	1 - 13
Poklic	4	2 - 8
Onesnaženost okolja	2	1 - 5
Zdravila in zdravstveni postopki	1	0.5 - 3
Sevanje UV in ioniz. sevanje naravnega ozadja	3	2 - 4
Okužbe	10?	1 - ?
Neznano	?	

In kaj na storimo? Nasveti, kako živeti, da bi zmanjšali grožnjo raka pri posamezniku

12 NASVETOV PROTI RAKU

Evropski kodeks proti raku 2014

1 NE KADITE!

- Ne kadite in ne uporabljajte tobačnih izdelkov v kakršnikoli obliki!
- Kadilci, žim prej opustite kajenje!



2 NE KADITE V NAVZOČNOSTI DRUGIH!

- Vaše kajenje lahko škoduje zdravju ljudi v vaši okolici!
- Ne kadite doma, na delovnem mestu ali v javnih prostorih!



3 VZDRŽUJTE ZDRAVO, NORMALNO TELESNO TEŽO!

- Debelost ogroža z rakom debelega črevesa in danke in številnimi drugimi rakavimi boleznimi.
- Vzdržujte normalno težo z uravnoteženo prehrano z veliko zelenjave in sadja in s telesno dejavnostjo!



4 VSAK DAN BODITE TELESNO DEJAVNI!

- Omejite čas, ki ga preživite sede!
- Udeležujte se v raznih dejavnostih (hitra hoja, tek, kolesarjenje, plavanje, tek na smučeh)!



5 PREHRANJUJTE SE ZDRAVO!

- Jejte veliko polnozrnatih izdelkov, stročnic, zelenjave in sadja!
- Ne jejte preveč kalorične hrane (z veliko sladkorja in mastnih živil) in se izogibajte sladkim pijačam!
- Izogibajte se mesnim izdelkom in jejte manj rdečega mesa in preslanih živil!



6 OMEJITE VSE VRSTE ALKOHOLNIH PIJAČ!

- Za preprečevanje raka je najbolje, da alkoholnih pijač sploh ne pijete.
- Če že kaj popijete, potem moški lahko največ dve enoti alkoholnih pijač dnevno, ženske pa samo eno (enota pomeni 8–10 g etanola oz. kozarec vina, piva ali šilke žgane pijače).



7 PREVIDNO SE SONČITE!

- Sončite se pred enajsto uro dopoldne in po tretji uri popoldne; uporabljajte zaščitna oblačila in kreme. Pazite, da vas, še posebej pa otrok, ne opeče sonce!
- Tudi sončenje v solarijih ni varno, saj je učinek podoben kot pri soncu.



8 NA DELOVNEM MESTU SE ZAŠČITITE PRED NEVARNIMI SNOVMI, KI POVZROČAJO RAKA!

- Pozanimajte se, s kakšnimi snovmi imate opravka na delovnem mestu!
- Upoštevajte navodila za varnost in zdravje pri delu!



9 VARUJTE SE PRED IONIZIRAJOČIM SEVANJEM!

- Kjer je v zemljišču več radioaktivnega elementa radona, lahko prodira v stavbe - v bivalne in delovne prostore.
- Redno zračenje pomembno zmanjša koncentracijo radona v prostorih in je zaščita pred nastankom pljučnega raka.



10 ŽENSKES!

- Dojenje manjša ogroženost z rakom, zato dojite svoje otroke, če je le mogoče!
- Omejite jemanje hormonskih zdravil za lajšanje menopavznih težav, saj so povezana z nekaterimi vrstami raka!



11 POSKRIBITE, DA BODO VAŠI OTROCI CEPLJENI PROTI:

- hepatitis B (novorojenčki)!
- humanim papilomskim virusom (HPV) (deklince)!



12 UDELEŽUJTE SE ORGANIZIRANIH PRESEJALNIH PROGRAMOV!

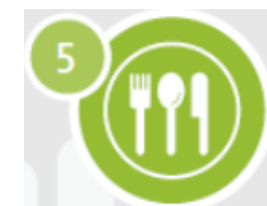
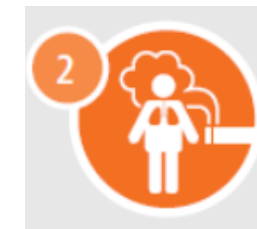
- Po 50. letu starosti opravite test na prikrito krvavitev v blatu, ki vam ga omogoča program SVIT!
- Ženske, redno hodite h ginekologu na pregled celic v brisu materničnega vratu! Če dobite vabilo na pregled v programu ZORA, se nanj nemudoma odzovite!
- Ženske, starejše od 50 let, se naročite na preventivni mamografski pregled. Če dobite vabilo programa DORA, se odzovite vabilu!



EVROPSKI KODEKS PROTI RAKU:

RAKA JE MOGOČE PREPREČITI, ČE ŽIVITE BOLJ ZDRAVO

- ☐ Ne kadite.
- ☐ Ne kadite v navzočnosti drugih.
- ☐ Vzdržujte zdravo, normalno telesno težo.
- ☐ Vsak dan bodite telesno dejavni.
- ☐ Prehranjujte se zdravo. (čim več sadja, zelenjave in jedi iz polnovrednih žit, omejite vnos mesnih izdelkov, jejte manj rdečega mesa in preslanih živil.)



EVROPSKI KODEKS PROTI RAKU

RAKA JE MOGOČE PREPREČITI, ČE ŽIVITE BOLJ ZDRAVO

- ☐ Omejite pitje vseh vrst alkoholnih pijač.
- ☐ Previdno se sončite. Ne uporabljajte solarijev.
- ☐ Na delovnem mestu se zaščitite pred nevarnimi snovmi, ki povzročajo raka.
- ☐ Varujte se pred ion. sevanjem.
- ☐ Ženske: dojite, omejite rabo HNT.
- ☐ Cepite se proti hepatitisu B in HPV.



EVROPSKI KODEKS PROTI RAKU

RAKA JE MOGOČE USPEŠNO ZDRAVITI, ČE JE ODKRIT NA ZAČETNI STOPNJI. Udeležujte se presejalnih programov.

- ☐ Ženske po 20. letu naj se udeležujejo presejanj za raka materničnega vratu.
- ☐ Ženske po 50. letu naj se udeležujejo presejanj za raka dojke.
- ☐ Moški in ženske po 50. letu naj se udeležujejo presejanj za raka debelega črevesa in danke.

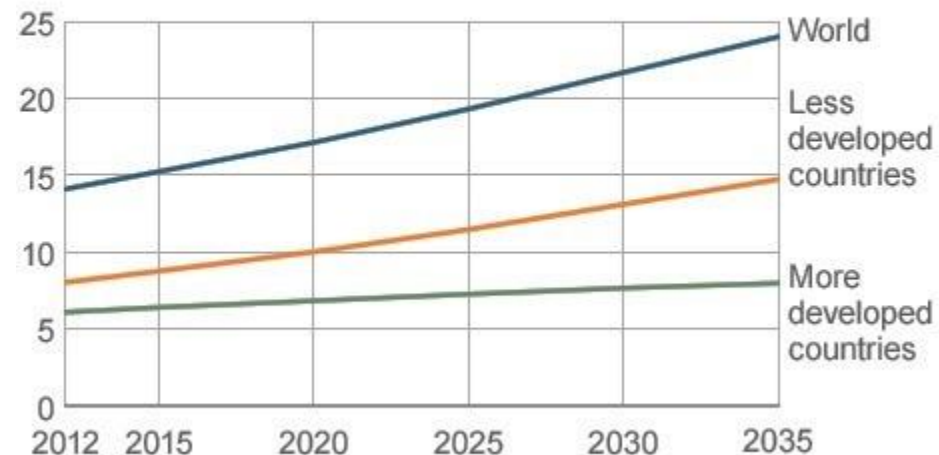


Hvala za vašo pozornost

Kljub povečani incidence raka se število preživelih (prevalenca) povečuje, zaradi vse bolj učinkovitega zdravljenja raka in manjše smrtnosti.

Predicted global cancer cases

Cases (millions)



Source: WHO GloboCan

The number of people living beyond a cancer diagnosis is rising

