



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ
ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ

ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ



ΤΜΗΜΑ ΔΗΜΟΣΙΑΣ
ΚΑΙ ΕΝΙΑΙΑΣ ΥΓΕΙΑΣ
DEPARTMENT OF PUBLIC
AND ONE HEALTH
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ UNIVERSITY OF THESSALY

ΠΤΥΧΙΑΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

ΤΙΤΛΟΣ

«Κληρονομούμενος Καρκίνος του Παχέος Εντέρου»

ΟΝΟΜΑΤΕΠΩΝΥΜΟ ΦΟΙΤΗΤΗ : Παναγιώτης Πρίτσας

ΑΜ : 2220057

ΟΝΟΜΑΤΕΠΩΝΥΜΟ ΕΠΙΒΛΕΠΟΥΣΑΣ : Μαρία Σάτρα, Καθηγήτρια, Πανεπιστήμιο
Θεσσαλίας

ΣΕΠΤΕΜΒΡΙΟΣ/2024

Ευχαριστίες

Πλησιάζοντας αισίως στο τέλος των σπουδών μου σε προπτυχιακό επίπεδο θα ήθελα να ευχαριστήσω την επιβλέπουσα καθηγήτρια αυτής της εργασίας, κυρία Μαρία Σάτρα, για την αμέριστη υποστήριξη και καθοδήγησή μου.

Περίληψη

Ο κληρονομούμενος καρκίνος του παχέος εντέρου αναπτύσσεται και λόγω γενετικών διαταραχών, οι οποίες αυξάνουν τον κίνδυνο ανάπτυξης κακοήθους νεοπλάσματος στο παχύ έντερο. Η παρουσία συγκεκριμένων γονιδιακών μεταλλάξεων, οι οποίες κληρονομούνται από τους προγόνους ή δημιουργούνται στο ζυγωτό, συσχετίζεται άμεσα με τον αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης κακοήθους νεοπλάσματος στο παχύ έντερο σε νεαρή ηλικία.

Τα πιο συχνά αναφερόμενα σύνδρομα που σχετίζονται με κληρονομούμενο καρκίνο του παχέος εντέρου είναι το σύνδρομο Lynch και η σχετιζόμενη με το MUTYH Πολυποδίαση (MAP), που συνδέονται με μεταλλάξεις σε γονίδια που εμπλέκονται στην επιδιόρθωση του DNA, η Οικογενής Αδενωματώδης Πολυποδίαση (FAP), που χαρακτηρίζεται από την ανάπτυξη πολυάριθμων αδενωματωδών πολυπόδων στο παχύ έντερο και το Σύνδρομο Peutz-Jeghers, που σχετίζεται με την διαδικασία καταστολής όγκων.

Λέξεις Κλειδιά: Καρκίνος, Κληρονομούμενος, Παχύ έντερο, Μεταλλάξεις

Abstract

Hereditary colon cancer also develops due to genetic disorders, which increase the risk of developing a malignant neoplasm in the colon. The presence of specific gene mutations, which are inherited from the ancestors or created in the zygote, is directly related to the increased risk of developing a malignant neoplasm in the colon at a young age.

The most reported syndromes associated with hereditary colon cancer are Lynch syndrome and MUTYH-associated polyposis (MAP), linked to mutations in genes involved in DNA repair, Familial adenomatous polyposis (FAP), which characterized by the development of numerous adenomatous polyps in the large intestine and Peutz-Jeghers syndrome, associated with the process of tumor suppression

Key Words: Cancer, Inherited, Colon, Mutations

ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ

Ευχαριστίες	σελ. 2
Περίληψη /Λέξεις Κλειδιά	σελ. 3
Abstract/Key Words	σελ. 4
Πίνακας Περιεχομένων	σελ. 5
ΕΙΣΑΓΩΓΗ	σελ. 8
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1^ο: Καρκίνος και καρκινογένεση	σελ. 9
1.1 Γενικά για τον καρκίνο	σελ. 9
1.2 Ογκογονίδια	σελ. 10
1.3 Ογκοκατασταλτικά γονίδια	σελ. 12
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2^ο: Ο καρκίνος του παχέος εντέρου (ΚΠΕ)	σελ. 14
2.1 Μοντέλο καρκινογένεσης του παχέος εντέρου	σελ. 15
2.2 Η γενετική του καρκίνου του παχέος εντέρου	σελ. 16
2.3 Η συμβολή αλληλομόρφων χαμηλής διεισδυτικότητας	σελ. 19
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3^ο: Κληρονομούμενος μη πολυποδιακός καρκίνος του παχέος εντέρου (Hereditary Non- Polyposis Colorectal Cancer – HNPCC)/Σύνδρομο Lynch	σελ. 19
3.1 Γενικά	σελ. 19
3.2 Κλινικά χαρακτηριστικά του συνδρόμου Lynch	σελ. 20

3.3 Τα γονίδια MMR καθίστανται υπεύθυνα για το σύνδρομο Lynch	σελ. 21
3.4 Κριτήρια αξιολόγησης για τους σύνδρομο Lynch	σελ. 22
3.5 Μικροδορυφορικές Αλληλουχίες (Microsatellites)	σελ. 23
3.6 Το σύστημα επιδιόρθωσης αταίριαστων βάσεων	σελ. 24
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4^ο: Οικογενής Αδενωματώδης Πολυποδίαση (Familiar Adenomatous Polyposis-FAP)	σελ. 26
4.1 Γενικά	σελ. 26
4.2 Κλινικά χαρακτηριστικά	σελ. 26
4.3 Κατηγορίες του συνδρόμου FAP	σελ. 27
4.4 Το γονίδιο APC είναι υπεύθυνο για το σύνδρομο FAP	σελ. 28
4.5 Η πρωτεΐνη APC	σελ. 29
4.6 Συσχέτιση του φαινοτύπου-γονοτύπου	σελ. 30
4.7 Ο ρόλος του APC στο σηματοδοτικό μονοπάτι Wnt	σελ. 30
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5^ο: Σχετιζόμενοι με το MUTYH Πολυποδίαση (MUTYH- Associated Polyposis-MAP)	σελ. 32
5.1 Γενικά	σελ. 32
5.2 Κλινικά χαρακτηριστικά	σελ. 32
5.3 Το γονίδιο MUTYH	σελ. 33
5.4 Γαμετικές μεταλλάξεις του γονιδίου MUTYH	σελ. 33
5.5 Ο ρόλος των μεταλλάξεων του MUTYH στη λειτουργία της πρωτεΐνης	σελ. 34

5.6 Η λειτουργία της πρωτεΐνης MUTYH	σελ. 34
5.7 Μηχανισμός Επιδιόρθωσης με Εκτομή Βάσης (Base Excision Repair).	σελ. 35
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6^ο: Σύνδρομο Peutz-Jeghers	σελ. 36
6.1 Γενικά	σελ. 36
6.2 Κλινικά χαρακτηριστικά	σελ. 36
6.3 Το γονίδιο LKB1/STK11	σελ. 37
6.4 Γαμετικές μεταλλάξεις στο γονίδιο LKB1/STK11	σελ. 37
6.5 Σχέση γονοτύπου-φαινοτύπου	σελ. 38
6.6 Φαρμακευτική προσέγγιση των ασθενών με παθογόνο μετάλλαξη	σελ. 38
6.7 Πρωτεΐνες που αλληλεπιδρούν με την LKB1	σελ. 39
ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ	σελ. 39
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	σελ. 41

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ο κληρονομούμενος καρκίνος του παχέος εντέρου αποτελεί μια σημαντική γενετική διαταραχή που αυξάνει δραματικά τον κίνδυνο ανάπτυξης κακοήθους νεοπλασματος στο παχύ έντερο. Η παρουσία συγκεκριμένων γενετικών μεταλλάξεων, οι οποίες κληρονομούνται από γενιά σε γενιά, αποτελεί τον καθοριστικό παράγοντα για την ανάπτυξη της νόσου (Καραδήμα, 2016).

Η διάγνωση του κληρονομούμενου καρκίνου του παχέος εντέρου βασίζεται σε ένα λεπτομερές οικογενειακό ιστορικό, κλινική εξέταση και γενετικές αναλύσεις. Η έγκαιρη διάγνωση είναι κρίσιμη, καθώς επιτρέπει την εφαρμογή προληπτικών μέτρων και τη χορήγηση εξατομικευμένης θεραπείας. Η γενετική συμβουλευτική παίζει καθοριστικό ρόλο στη διαχείριση των ασθενών και των οικογενειών τους. Οι γενετικοί σύμβουλοι παρέχουν πληροφορίες σχετικά με τον κίνδυνο, τις επιλογές ελέγχου, τις θεραπευτικές αγωγές και τις επιπτώσεις της νόσου στην ποιότητα ζωής (Κορδή, 2010).

Η παρούσα πτυχιακή εργασία αποτελεί μία βιβλιογραφική επισκόπηση που σκοπό έχει να συγκεντρώσει δεδομένα από επιστημονικές έρευνες για τον κληρονομούμενο καρκίνο του παχέος εντέρου και να γίνει μια εκτενής αναφορά στα πιο συχνά εμφανιζόμενα σύνδρομα που σχετίζονται με κληρονομούμενο καρκίνο του παχέος εντέρου, όπως το σύνδρομο Lynch και η σχετιζόμενη με το MUTYH Πολυποδίαση (MAP), που συνδέονται με μεταλλάξεις σε γονίδια που εμπλέκονται στην επιδιόρθωση του DNA, η Οικογενής Αδενωματώδης Πολυποδίαση (FAP), που χαρακτηρίζεται από την ανάπτυξη πολυάριθμων αδενωματοδών πολυπόδων στο παχύ έντερο και το Σύνδρομο Peutz-Jeghers, που σχετίζεται με την διαδικασία καταστολής όγκων.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1^ο: Καρκίνος και καρκινογένεση

1.1 Γενικά για τον καρκίνο

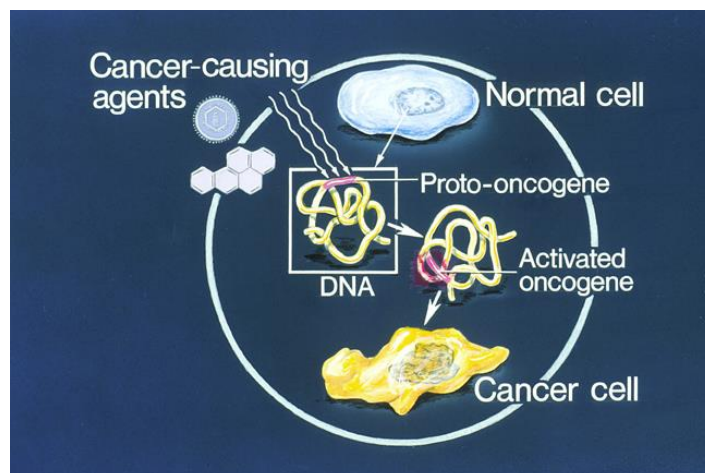
Ο καρκίνος, αυτή η σκοτεινή σκιά που περιβάλλει τον ανθρώπινο πληθυσμό, με εκατομμύρια νέες περιπτώσεις ετησίως και αστραπιαία αύξηση στην επιδημιολογία του, αποτελεί μια μεγάλη πρόκληση για την ιατρική κοινότητα και την κοινωνία συνολικά (Φωστήρα, 2009). Παρόλο που εδώ και πολλές χιλιάδες χρόνια γινόταν αναφορές στον καρκίνο, μόνο κατά τις τελευταίες δεκαετίες έχει υπάρξει σημαντική βελτίωση στους τομείς της διάγνωσης, της πρόγνωσης και της θεραπείας. Πρόκειται για την πιο συχνή γενετική ασθένεια στο δυτικό κόσμο, όπου ένας στους τρεις ανθρώπους νοσεί και ένας στους πέντε αποβιώνει από αυτή (Futreal e.t., 2001).

Στην ανάπτυξη του καρκίνου συμβάλλουν ο τρόπος ζωής (π.χ. κάπνισμα), οι διαιτητικές συνήθειες και η καθημερινή ή η επαγγελματική έκθεση σε περιβαλλοντικά καρκινογόνα (Willett, 2001). Οι καρκινογόνοι αυτοί παράγοντες (χημικές ουσίες, ακτινοβολία, ιοί) δρουν ως μεταλλαξιογόνα τα οποία προκαλούν αλλαγές (μεταλλάξεις) στην αλληλουχία του DNA κατά τη διάρκεια της ζωής του (Futreal e.t., 2001). Πρωταρχικά το DNA αλλοιώνεται σε μεμονωμένα σωματικά κύτταρα, τα οποία αν και έχουν πολλούς αμυντικούς μηχανισμούς για να αποτραπούν ή να διορθωθούν οι αλλαγές αυτές, όταν συσσωρεύεται μεγάλος αριθμός μεταλλάξεων, μετατρέπονται σε καρκινικά (Willett, 2001). Αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου έχουν και τα άτομα που τον κληρονομούν από τις προηγούμενες γενιές, ενώ σε πολλές περιπτώσεις, τα υπεύθυνα γονίδια για τον κληρονομικό καρκίνο έχουν ενοχοποιηθεί ότι πιθανώς εμπλέκονται και στη γένεση καρκίνων, για τους οποίους δεν υπάρχει γνωστός αιτιολογικός παράγοντας (Weinberg, 2007).

Ο καρκίνος θα μπορούσε να οριστεί ως μια νόσος που έχει τη βάση της στον ανεξέλεγκτο πολλαπλασιασμό των κυττάρων, λόγω της απορυθμισμένης λειτουργίας των γονιδίων που είναι υπεύθυνα για τον πολλαπλασιασμό, τη διαφοροποίηση και τον κυτταρικό θάνατο. Τα γονίδια αυτά μπορούν να χωριστούν σε δύο κατηγορίες: στα ογκογονίδια και στα ογκοκατασταλτικά γονίδια (Hanahan & Weinberg, 2000).

1.2 Ογκογονίδια

Τα ογκογονίδια, αυτοί οι σιωπηλοί εχθροί που κρύβονται μέσα στο γονίδιο, αντιπροσωπεύουν ένα από τα πιο σημαντικά μυστήρια της κυτταρικής βιολογίας και της ιατρικής. Ανακαλύφθηκαν αρχικά σε ιούς για την ικανότητά τους να μετατρέπουν φυσιολογικά κύτταρα σε καρκινικά (Huebner & Todaro, 1969). Τα αντίστοιχα γονίδια στον άνθρωπο ονομάζονται πρωτο-ογκογονίδια και συνήθως ελέγχουν διάφορες λειτουργίες στον οργανισμό, όπως η κυτταρική αναπαραγωγή, η διάσπαση και η απόκλιση. Όταν αυτές οι λειτουργίες αλλοιωθούν λόγω μετάλλαξης σε ογκογονίδια, η κυτταρική ανάπτυξη εκτροχιάζεται, οδηγώντας στην ανεξέλεγκτη πολλαπλασιαστική διαίρεση που χαρακτηρίζει τον καρκίνο (Vogelstein & Kinzler, 2004). Στην Εικόνα 1.1 απεικονίζεται αυτή η διαδικασία.



Εικόνα 1.1. Απεικόνιση πώς ένα κανονικό κύτταρο μετατρέπεται σε καρκινικό κύτταρο, όταν ενεργοποιείται ένα ογκογονίδιο (Oncogenes, 2001).

Τα πρωτο-ογκογονίδια ανάλογα με τη φυσιολογική τους λειτουργία, μπορούν να κατηγοριοποιηθούν σε πέντε βασικές κατηγορίες, οι οποίες καθορίζουν τον τρόπο με τον οποίο επηρεάζουν την κυτταρική ανάπτυξη και την πορεία του καρκίνου:

Παράγοντες πολλαπλασιασμού (growth factors), οι οποίοι είναι υπεύθυνοι για την προαγωγή του πολλαπλασιασμού των κυττάρων και η αυξημένη έκφραση ή δραστηριότητα τους μπορεί να οδηγήσει σε υπερβολική κυτταρική ανάπτυξη.

Υποδοχείς παραγόντων πολλαπλασιασμού (growth factor receptors), που βρίσκονται στην επιφάνεια των κυττάρων, δέχονται σήματα από τους παράγοντες πολλαπλασιασμού και η υπερευαισθησία τους μπορεί να οδηγήσει επίσης σε αυξημένη κυτταρική ανάπτυξη.

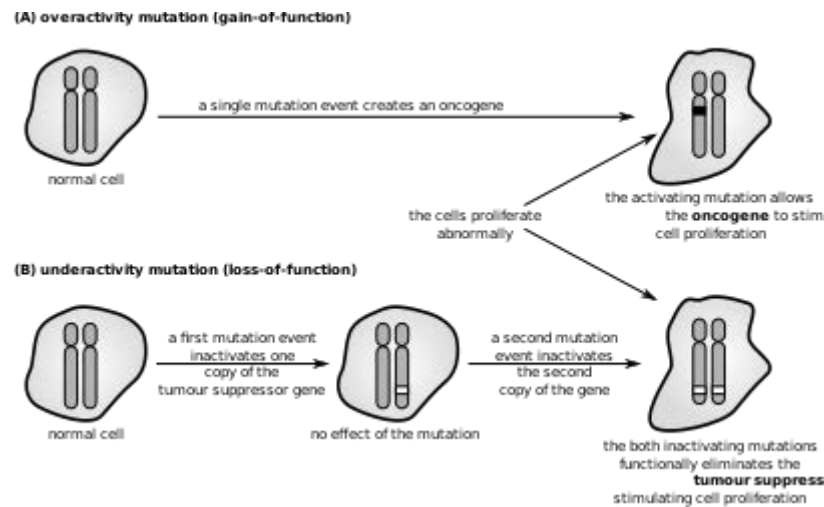
Μεταγωγείς σήματος (signal transducers), οι οποίοι μεταφέρουν τα σήματα που λαμβάνονται από τους υποδοχείς παραγόντων πολλαπλασιασμού στο εσωτερικό του κυττάρου και η αυξημένη δραστηριότητα τους μπορεί να ενισχύσει τις καρκινογενετικές διεργασίες.

Μεταγραφικοί παράγοντες (transcription factors), που ελέγχουν τη μεταγραφή του γενετικού υλικού, επηρεάζουν την έκφραση των γονιδίων που σχετίζονται με τον καρκίνο και η υπερέκφρασή τους μπορεί να οδηγήσει σε μη συμβατή με το συνήθη έλεγχο κυτταρική ανάπτυξη.

Παράγοντες που επάγουν κυτταρικό θάνατο, οι οποίοι επιτελούν σημαντικό ρόλο στη ρύθμιση του κυτταρικού θανάτου, μια διαδικασία που είναι σημαντική για την αποτροπή της καρκινογένεσης (Futreal e.t., 2001).

Μέχρι σήμερα, έχουν ανακαλυφθεί πάνω από 100 πρωτο-ογκογονίδια, μεταξύ των οποίων συμπεριλαμβάνονται τα h-ras και c-myc. Η κατανόηση της λειτουργίας και της δράσης αυτών των πρωτο-ογκογονιδίων μπορεί να παρέχει σημαντικές πληροφορίες για την ανάπτυξη και την αντιμετώπιση του καρκίνου (Huebner & Todaro, 1969).

Κάποιες μεταλλάξεις, κυρίως σωματικές, μπορούν να προκαλέσουν μια νέα λειτουργία στα πρωτο-ογκογονίδια, γνωστή ως "gain of function" (Εικόνα 1.2), κατά την οποία ενισχύεται η δραστηριότητά τους, γίνονται πιο ενεργά και ισχυρά σε σύγκριση με τον πρωτογενή τύπο τους και συμπεριφέρονται ως επικρατή (dominant). Το γεγονός αυτό επηρεάζει τη διαδικασία της καρκινογένεσης, της αγγειογένεσης και της μετάστασης, ενώ η ενεργοποίηση τέτοιων πρωτο-ογκογονιδίων μπορεί να προκληθεί με διάφορους τρόπους, όπως η χρωμοσωμική μετατόπιση και η μεταλλαξιογένεση σε σημεία του γονιδίου που είναι καίρια και ελέγχουν σημαντικές λειτουργίες. Επίσης η κληρονόμηση γαμετικών μεταλλάξεων σε ογκογονίδια μπορούν να προκαλέσουν σπάνιες οικογενείς μορφές καρκίνου, όπως το RET, το οποίο προδιαθέτει για καρκίνο του θυροειδούς και το KIT, που προδιαθέτει για όγκους στο γαστρεντερικό σύστημα (Vogelstein & Kinzler, 2004).

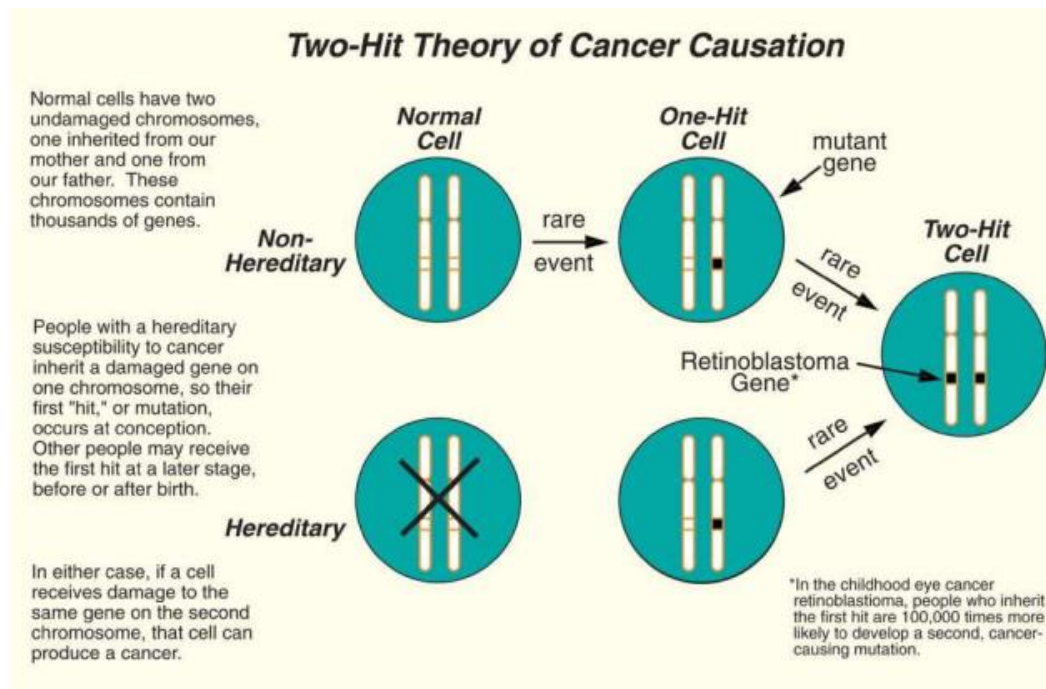


Εικόνα 1.2. Ογκογονίδιο και ογκοκατασταλτικό γονίδιο, by Philippe Hupé (Barillot et. al., 2012)

1.3 Ογκοκατασταλτικά γονίδια

Τα ογκοκατασταλτικά γονίδια αντιπροσωπεύουν ένα σημαντικό τμήμα της γενετικής οδηγίας που ρυθμίζει την κυτταρική ανάπτυξη και την προστασία από τον καρκίνο. Τα γονίδια αυτά δρουν ως φρένο στην ανάπτυξη καρκίνου, ελέγχοντας την κυτταρική πολλαπλασιαστική διαίρεση, την αποπομπή ελαττωματικών κυττάρων και την αναστολή της μετάβασης σε καρκινικές φαινοτυπικές καταστάσεις. Όταν αυτά τα γονίδια υποστούν μετάλλαξη ή απώλεια λειτουργίας, η κυτταρική ανάπτυξη γίνεται ανεξέλεγκτη, προωθώντας τη δημιουργία καρκίνου. Μέχρι σήμερα έχουν αναφερθεί περισσότερα από 30 ογκοκατασταλτικά γονίδια (Futreal et., 2004). Η ιδέα ύπαρξης ογκοκατασταλτικών γονιδίων αποδείχτηκε αρχικά με το γονίδιο του ρετινοβλαστώματος (Rb) (Bookstein & Lee, 1991).

Το 1971, ο Knudson (1971), βασίστηκε σε μια στατιστική ανάλυση που πραγματοποιήθηκε σε παιδιά που νόσησαν από ρετινοβλάστωμα και διατύπωσε μία υπόθεση για τη βάση του καρκίνου, την οποία ονόμασε “θεωρία των δύο χτυπημάτων” (Εικόνα 1.3). Σύμφωνα με την υπόθεση αυτή ένα φυσιολογικό κύτταρο για να μετατραπεί σε καρκινικό, πρέπει να δεχτεί δύο γενετικά χτυπήματα, αφού τα ογκοκατασταλτικά γονίδια εμφανίζουν υπολειπόμενη ογκογενετική δράση και επομένως, αντίθετα με τα ογκογονίδια που δρουν ως επικρατή, απαιτείται μετάλλαξη ή έλλειψη και στα δυο αλληλόμορφα του γονιδίου προκειμένου να κατασταλεί η φυσιολογική δράση τους (Knudson, 1971).



Εικόνα 1.3. Υπόθεση του Knudson για τη βάση του καρκίνου (Knudson, 1971)

Τα ογκοκατασταλτικά γονίδια μπορούν να διαχωριστούν σε δύο κύριες κατηγορίες: τα γονίδια «φύλακες» (gatekeepers) και τα γονίδια «φροντιστές» (caretakers).

Τα γονίδια «φύλακες», όπως το APC και το BRCA1, αναστέλλουν άμεσα την αύξηση του όγκου αποτρέποντας την ανάπτυξη καρκινικών κυττάρων ή προωθώντας τον κυτταρικό θάνατο (Van Heemst et al, 2007). Η αδρανοποίηση τους προκαλεί την άμεση εμφάνιση όγκων και τη συσσώρευση καρκινικών κυττάρων σε πολύ εξειδικευμένους ιστούς (Kinzler & Vogelstein, 1997). Τα γονίδια «φροντιστές» είναι υπεύθυνα για τη γονιδιωματική σταθερότητα (caretakers-stability genes), αφού παρεμποδίζουν τη συσσώρευση μεταλλάξεων κατά την αντιγραφή. Η ανεπαρκής λειτουργία των γονιδίων αυτών οδηγεί σε αύξηση των μεταλλάξεων και χρωμοσωμική αστάθεια με αποτέλεσμα την ανάπτυξη καρκίνου (Vogelstein & Kinzler, 2004). Γονίδια που είναι υπεύθυνα για την επιδιόρθωση λαθών που προκύπτουν κατά τη διάρκεια της αντιγραφής του DNA, όπως επιδιόρθωσης αταίριαστων βάσεων (Mismatch Repair Genes-MMR), επιδιόρθωσης με εκτομή βάσης (Base Excision Repair-BER), καθώς και επιδιόρθωσης με εκτομή νουκλεοτιδίου (Nucleotide Excision Repair-NER), ανήκουν σε αυτή την κατηγορία. Επίσης γονίδια, όπως το BRCA1, το ATM και το BLM, μπορεί να ενεργοποιήσουν μεταλλάξεις που οδηγούν στη συσσώρευση μεταλλάξεων σε άλλα γονίδια,

μέσα από το ρόλο τους στον έλεγχο μηχανισμών για την επιδιόρθωση βλαβών που σχετίζονται με το διαχωρισμό των χρωμοσωμάτων και το μιτωτικό ανασυνδυασμό (Friedberg, 2003).

Στα γονίδια BRCA2 και MMR έχει διαπιστωθεί αδρανοποίηση και των δύο αλληλόμορφων στην γαμετική σειρά με συνέπεια την ύπαρξη συνδρόμων που κληρονομούνται με αυτοσωμικό υπολειπόμενο τρόπο (δύο γαμετικές μεταλλάξεις, μία από κάθε γονέα) και που οδηγούν σε εμφάνιση καρκίνου σε νεαρότερη ηλικία ή τύπων καρκίνου που δεν συσχετίζονται με μία μόνο μετάλλαξη στο αντίστοιχο γονίδιο (Πίνακας 1.1) (Garber & Offit, 2005).

Γονίδιο	Σύνδρομο	Φαινοτυπικά Χαρακτηριστικά	Σηματοδοτικό μονοπάτι που επηρεάζεται
BRCA2	Αναμία Fanconi	Λευχαιμία	CIN
MLH1, MSH2, MSH6, PMS2	Σύνδρομο συστατικής ανεπάρκειας του συστήματος επιδιόρθωσης αταξιαστών βάσεων του DNA (C-MMR-D)	Νευροϊνώματα, Καρκίνοι: Αιματολογικοί, εγκεφάλου, γαστρεντερικού συστήματος με εμφάνιση στην παιδική ηλικία	MMR
MUTYH	Πολυποδίαση σχετιζόμενη με MUTYH (MAP)	Αδενωματοειδείς πολύποδες παχέος εντέρου (>100) και ανώτερου γαστρεντερικού συστήματος, καρκίνος παχέος εντέρου	BER
ATM	Αταξία τηλαγγειεκτασία	Λευχαιμία, λέμφωμα, καρκίνοι εγκεφάλου	CIN
XPA	Μελαχρωματική ξηροδερμία	Καρκίνος δέρματος	NER
NBS1	Nijmegen breakage	Λέμφωμα, καρκίνοι εγκεφάλου, ραβδομυοσάρκωμα	CIN
BLM	Bloom	Λευχαιμία, λέμφωμα, καρκίνος: δέρματος, γλώσσας	CIN
WRN	Werner	Σάρκωμα, οστεοσάρκωμα, μηνιγγίωμα	CIN
RECQL4	Rothmund-Thomson	Καρκίνοι βασικών κυττάρων, οστών	CIN

Πίνακας 1.1. Σύνδρομα που προδιαθέτουν για καρκίνους μετά από μεταλλάξεις και στα δύο αλληλόμορφα σε γονίδια φροντιστές (Garber & Offit, 2005, όπ. αν. Φωστήρα, 2009).

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2^ο: Ο καρκίνος του παχέος εντέρου (ΚΠΕ)

Ο καρκίνος του παχέος εντέρου αποτελεί έναν από τους πιο διαδεδομένους καρκίνους στον κόσμο (10%) (Globocan 2020 database, 2020), επηρεάζοντας τη ζωή χιλιάδων ανθρώπων κάθε χρόνο και ίσως, λόγω δημογραφικών και κοινωνικών παραγόντων, λάβει μεγαλύτερες διαστάσεις τις επόμενες δεκαετίες (Κορδή, 2010). Αν και οι περιβαλλοντικοί παράγοντες, όπως η διατροφή και ο τρόπος ζωής, έχουν σημαντική συμβολή στην εμφάνιση αυτής της νόσου, η γενετική προδιάθεση αποτελεί επίσης έναν κρίσιμο παράγοντα (Χριστοδούλου & Τσιάνος, 2000).

Η γνώση της γενετικής προδιάθεσης επιτρέπει την υιοθέτηση προληπτικών μέτρων για την πρόληψη ή την έγκαιρη διάγνωση της νόσου. Οι γενετικές εξετάσεις μπορούν να προβλέψουν τον κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου και να οδηγήσουν σε πιο συστηματική παρακολούθηση μέσω συχνών ελέγχων και εξετάσεων (Κορδή, 2010).

Η έννοια της πρόληψης έχει δύο διαστάσεις: την *πρωτογενή πρόληψη*, που αφορά την επισήμανση για αποφυγή περιβαλλοντικών, βιολογικών και γενετικών παραγόντων που θεωρούνται υπαίτιοι πρόκλησης καρκίνου και τη *δευτερογενή πρόληψη*, δηλαδή την διάγνωση και θεραπεία προκαρκινικών καταστάσεων και την πρώιμη διάγνωση καρκίνου (Χριστοδούλου & Τσιάνος, 2000). Η σχετικά εύκολη πρόσβαση σε δείγματα ασθενών επέτρεψε στους ερευνητές να σχηματίσουν ένα μοντέλο σταδιακής εξέλιξης ώστε να αξιολογήσουν τις γενετικές αλλαγές στα ενδιάμεσα στάδια (Fearon & Vogelstein, 1990)

Στην Ελλάδα ο καρκίνος του παχέος εντέρου είναι η τρίτη σε σειρά αιτία θανάτου από κακοήγη νεοπλασμάτα, ενώ η επίπτωσή του αυξάνεται σταθερά με την ηλικία. Η πιθανότητα ενός ατόμου, χωρίς συμπτώματα, να αναπτύξει στη διάρκεια της ζωής του τη νόσο πλησιάζει το 6% και για τα δύο φύλα (Νασιακόπουλος, 2024). Σύμφωνα με έρευνα της American Cancer Society (2024), ο συγκεκριμένος καρκίνος αναμένεται να προκαλέσει περίπου 53.010 θανάτους στις ΗΠΑ κατά τη διάρκεια του 2024.

2.1 Μοντέλο καρκινογένεσης του παχέος εντέρου

Η καρκινογένεση του παχέος εντέρου είναι μια πολύπλοκη διαδικασία που εμπλέκει πολλούς γενετικούς, βιολογικούς και περιβαλλοντικούς παράγοντες οι οποίοι αλληλεπιδρούν πολυεπίπεδα με αποτέλεσμα να μετασχηματίζονται οι ιδιότητες των φυσιολογικών κυττάρων σε εκείνες των καρκινικών. Η κατανόηση αυτών των παραγόντων είναι κρίσιμη για την

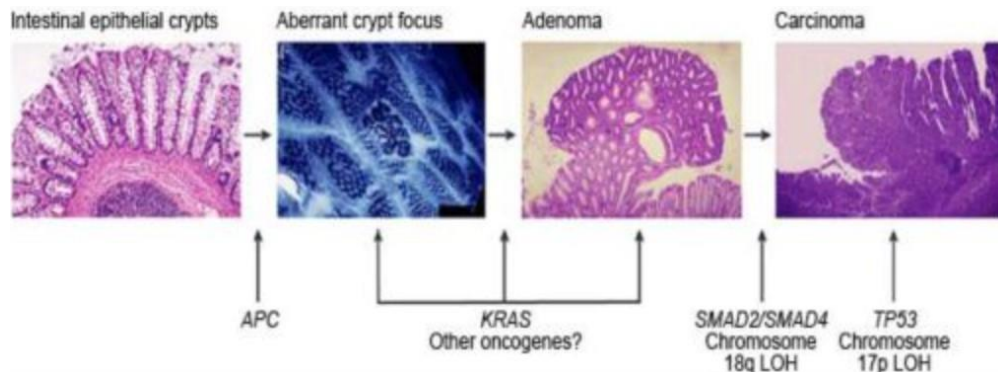
ανάπτυξη αποτελεσματικών μεθόδων πρόληψης, διάγνωσης και θεραπείας του καρκίνου, κυρίως προσδίδοντας χρήσιμα μοντέλα για τα στάδια που ακολουθεί η ανάπτυξη του καρκίνου (de la Chapelle, 2004).

Στο ανθρώπινο έντερο υπάρχουν εντερικές κρύπτες, δηλαδή μικρές εναποθέσεις που βρίσκονται στη βλεννογόνο και αναδύονται στο επιθήλιο του εντέρου. Οι κρύπτες αυτές, που είναι γνωστές ως κρύπτες του Lieberkuhn, είναι ο χώρος όπου συμβαίνει η παραγωγή των εντερικών κυττάρων, που απαρτίζουν το εντερικό επιθήλιο. Αυτά τα κύτταρα ανανεώνονται συνεχώς μέσω διαδικασιών απομάκρυνσης των παλαιών κυττάρων και παραγωγής νέων, βοηθώντας στη διατήρηση της υγείας και της λειτουργικότητας του εντέρου (Endo, Sugimura & Kino, 1995).

Ο κυτταρικός πολλαπλασιασμός γίνεται στα τελευταία 5 έως 10 κύτταρα κατά μήκος του άξονα της κρύπτης, τα οποία μεταναστεύουν και είναι υπεύθυνα για την ανάπτυξη νέων κρυπτών. Τα νέα κύτταρα διαφοροποιούνται σε βλεννοεκκριτικά, ενδοκρινικά και εντεροκύτταρα και χάνουν την πολλαπλασιαστική τους δυνατότητα. Το ακριβές σημείο μετασχηματισμού των κυττάρων που έχει ως αποτέλεσμα μια νεοπλασματική αλλοίωση αποτελεί αντικείμενο πολλών ερευνών, οι οποίες ανάγουν το εντερικό επιθήλιο σε ένα χρήσιμο μοντέλο συσχετισμού των αλλαγών μοριακού-βιολογικού τύπου με τις αλλαγές στη μορφολογία του ιστού, τον πολλαπλασιασμό και κατά συνέπεια τη πορεία της καρκινογένεσης (Pinto, Gregorieff, Begthel & Clevers, 2003).

Το πρώτο στάδιο της ογκογένεσης στο παχύ έντερο αποτελούν οι δυσπλασίες στις εντερικές κρύπτες, δηλαδή η δημιουργία εντερικών κρυπτών που ακολουθείται από ανεξέλεγκτο πολλαπλασιασμό. Δεύτερο στάδιο είναι η δημιουργία πολυποδικών αδενωμάτων, που μπορούν, σε ένα τρίτο στάδιο και με την πάροδο του χρόνου, να μετατραπούν σε αδενοκαρκινώματα, τα οποία θεωρούνται βλάβες υψηλής δυσπλασίας. Η διαδικασία της μετάστασης αποτελεί το τέταρτο στάδιο (Vogelstein & Kinzler, 1993).

Για την έναρξη της παραπάνω διαδικασίας και τον κακοήγη πολλαπλασιασμό των εντερικών κρυπτών ερευνάται η μετάλλαξη του ογκοκατασταλτικού γονιδίου-φρουρού APC, όπως και του ογκογονιδίου KRAS για το αδένωμα και του ογκοκατασταλτικού γονιδίου TP53 για το καρκίνωμα. Με τη μετάβαση από αδένωμα σε καρκίνωμα έχει συσχετιστεί η μετάλλαξη του ογκοκατασταλτικού γονιδίου SMAD4 (Εικόνα 2.1) (Fodde, Smits & Clevers, 2001).



Εικόνα 2.1. Μεταλλάξεις γονιδίων κατά την ογκογένεση του παχέος εντέρου (Fodde, Smits & Clevers, 2001)

2.2 Η γενετική του καρκίνου του παχέος εντέρου

Η κατανόηση της γενετικής βάσης του καρκίνου του παχέος εντέρου περιλαμβάνει την αναγνώριση των γενετικών μεταλλάξεων και των μοριακών μηχανισμών που οδηγούν στην καρκινογένεση (Διαμαντής, 2010). Η μεταβίβαση μεταλλάξεων που έλαβαν χώρα στη γαμετική σειρά προκαλεί το 20% των περιπτώσεων καρκίνου του παχέος εντέρου (Φωστήρα, 2009). Τα κληρονομούμενα καρκινικά σύνδρομα, γενετικές δηλαδή καταστάσεις που αυξάνουν σημαντικά την πιθανότητα ανάπτυξης καρκίνου σε άτομα που φέρουν συγκεκριμένες μεταλλάξεις στα γονίδια τους, αποτελούν το 5% αυτών των περιπτώσεων, ενώ το μεγαλύτερο ποσοστό καταλαμβάνουν οικογενείς, όπου η προδιάθεση για τη νόσο κληρονομείται μέσω γενετικών μεταλλάξεων (Lynch et al, 2008). Στον Πίνακα 2.2 βρίσκονται συγκεντρωμένα τα κληρονομούμενα καρκινικά σύνδρομα του παχέος εντέρου που συναντώνται πιο συχνά και τα γονίδια που ευθύνονται για αυτά.

Σύνδρομο	Γονίδιο	Φαινοτυπικά Χαρακτηριστικά	Τρόπος Κληρονόμησης	Σηματοδοτικό Μονοπάτι
Οικογενής Αδενωματώδης Πολυποδίαση (FAP)	APC	Πολλαπλοί αδενωματώδεις πολύποδες παχέος εντέρου και ανώτερου γαστρεντερικού συστήματος, καρκίνος παχέος εντέρου, δεσμοειδείς όγκοι, επιδερμοειδείς κύστες	Αυτοσωμικός Επικρατής	WNT

Πολυποδίαση Σχετιζόμενη με MUTYH (MAP)	MUTYH	Αδενωματώδεις πολύποδες παχέος εντέρου (>100) και ανώτερου γαστρεντερικού συστήματος, καρκίνος παχέος εντέρου	Αυτοσωμικός Υπολειπόμενος	BER
Κληρονομούμενος Μη- Πολυποδισιακός Καρκίνος του Παχέος Εντέρου (HNPCC)	MLH1 MSH2 MSH6 PMS2	Καρκίνος: Παχέος εντέρου, ενδομητρίου, ωοθηκών, στομάχου, παγκρέατος, ουροεπιθηλιακής οδού, εγκεφάλου	Αυτοσωμικός Επικρατής	MMR
Νεανική πολυποδίαση (Juvenile polyposis)	SMAD4 BMPR1A	Αμαρτωματώδεις πολύποδες του γαστρεντερικού, καρκίνος γαστρεντερικού συστήματος, παγκρέατος	Αυτοσωμικός Επικρατής	SMAD
Peutz-Jeghers	STK11/ LKB1	Αμαρτωματώδεις πολύποδες λεπτού εντέρου, περιστοματική βλεννογόνο- δερματική υπέρχρωση με εναπόθεση μελανίνης, καρκίνος: λεπτού και παχέος εντέρου, μαστού, ωοθηκών, παγκρέατος, ουροεπιθηλιακής οδού, κυττάρων Sertoli (όρχεις), θυροειδούς	Αυτοσωμικός Επικρατής	PI3/mTOR
Cowden	PTEN	Αμαρτωματώδεις πολύποδες του γαστρεντερικού, δερματικά αμαρτώματα, ινώματα μαστού, καρκίνος: μαστού, γαστρεντερικού συστήματος, παγκρέατος, θυροειδούς, ενδομητρίου	Αυτοσωμικός Επικρατής	PI3/mTOR
Κληρονομούμενος Γαστρικός Καρκίνος Διάχytu Τύπου (HDGC)	CDH1	Γαστρικός καρκίνος διάχytu τύπου, λοβιακός καρκίνος μαστού, καρκίνος παχέος εντέρου	Αυτοσωμικός Επικρατής	WNT
Κληρονομούμενοι Γαστρεντερικοί Στρωματικοί όγκοι (FGST)	KIT	Στρωματικοί όγκοι στομάχου και εντέρου	Αυτοσωμικός Επικρατής	RTK

Πίνακας 2.2. Σύνδρομα που προδιαθέτουν για καρκίνους του παχέος εντέρου (Fostira et al., 2007).

2.3 Η συμβολή αλληλομόρφων χαμηλής διεισδυτικότητας

Τα αλληλόμορφα χαμηλής διεισδυτικότητας συμβάλλουν στην ανάπτυξη καρκίνου, παρόλο που ο κίνδυνος που φέρουν είναι μικρότερος σε σύγκριση με τις μεταλλάξεις υψηλής διεισδυτικότητας. Αυτά τα αλληλόμορφα, συνήθως, είναι πιο κοινά στον γενικό πληθυσμό και μπορούν να έχουν αθροιστική επίδραση όταν συνδυάζονται με άλλους γενετικούς και περιβαλλοντικούς παράγοντες (Pharoah et al., 2002).

Κοινό γνώρισμα αυτής της επίδρασης είναι η αστάθεια του γενετικού υλικού που επιφέρει συσσώρευση μεταλλάξεων και βοηθάει ορισμένους κλώνους κυττάρων, που συνήθως ελέγχουν την ανάπτυξη ή τον θάνατο των κυττάρων, να εξελιχθούν σε καρκινικά κύτταρα. Όσον αφορά τον καρκίνο του παχέος εντέρου, τα αλληλόμορφα χαμηλής διεισδυτικότητας είναι πιθανόν να συνδέονται με το εντερικό επιθήλιο και το μικροπεριβάλλον του και να εξηγούν την εμφάνιση καρκίνου (Papadopoulos et al., 1994). Η περίπτωση των Εβραίων Εσκενάζι, στους οποίους έχει παρατηρηθεί ότι η παρανοηματική μετάλλαξη p.11307K στο γονίδιο APC αυξάνει δύο φορές τον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του παχέος εντέρου, αποτελεί χαρακτηριστικό παράδειγμα (Zauber et al., 2003). Επίσης για την αύξηση προδιάθεσης για καρκίνο του παχέος εντέρου έχουν ενοχοποιηθεί οι παρανοηματικές μεταλλάξεις p.E1317Q και p.D1822V στο γονίδιο APC, όπως και η p.D133H στο γονίδιο MLH1 (Fearnhead et al., 2004).

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3^ο: Κληρονομούμενος μη πολυποδιακός καρκίνος του παχέος εντέρου (Hereditary Non- Polyposis Colorectal Cancer –HNPCC)/Σύνδρομο Lynch

3.1 Γενικά

Ο κληρονομούμενος μη πολυποδιακός καρκίνος του παχέος εντέρου, γνωστός και ως Σύνδρομο Lynch, είναι η πιο κοινή μορφή κληρονομούμενου καρκίνου του παχέος εντέρου, αφού μαζί με την Οικογενή Αδενωματώδη Πολυποδίαση (FAP) ευθύνονται για το 5% των περιπτώσεων κακοήθους νεοπλασίας του παχέος εντέρου (de la Chapelle, 2004).

Το Σύνδρομο Lynch πήρε το όνομά του από τον Henry T. Lynch, έναν Αμερικανό γιατρό και ερευνητή, ο οποίος ήταν πρωτοπόρος στη μελέτη της γενετικής προδιάθεσης για τον

καρκίνο. Ο Lynch και η ομάδα του αναγνώρισαν και περιέγραψαν το σύνδρομο αυτό τη δεκαετία του 1960 και του 1970, κατανοώντας ότι πρόκειται για μια κληρονομούμενη κατάσταση που αυξάνει τον κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου του παχέος εντέρου και άλλων καρκίνων (Umar et al., 2004).

Πριν από τις ανακαλύψεις του Lynch, δεν ήταν καλά κατανοητό ότι υπήρχαν οικογένειες με υψηλή προδιάθεση για καρκίνο του παχέος εντέρου χωρίς την παρουσία των πολυάριθμων πολυπόδων που χαρακτηρίζουν την Οικογενή Αδενωματώδη Πολυποδίαση (FAP). Ο Lynch συνέβαλε σημαντικά στην κατανόηση των γενετικών παραγόντων και των μηχανισμών που ευθύνονται για την ανάπτυξη του καρκίνου σε αυτές τις οικογένειες, γεγονός που οδήγησε στην αναγνώριση του συνδρόμου που φέρει το όνομά του. Οι ανακαλύψεις του Lynch επηρέασαν σημαντικά την κλινική πρακτική, οδηγώντας σε βελτιωμένες στρατηγικές πρόληψης, έγκαιρης διάγνωσης και διαχείρισης για τα άτομα με κληρονομούμενη προδιάθεση για καρκίνο (Vasen et al., 2007).

3.2 Κλινικά χαρακτηριστικά του συνδρόμου Lynch

Το σύνδρομο Lynch χαρακτηρίζεται από την αυξημένη πιθανότητα ανάπτυξης καρκίνου του παχέος εντέρου και άλλων τύπων καρκίνου, λόγω μεταλλάξεων σε γονίδια που συμμετέχουν στην επιδιόρθωση του DNA. Οι μεταλλάξεις σε αυτά τα γονίδια οδηγούν σε συσσώρευση μεταλλάξεων σε άλλα γονίδια, γεγονός που μπορεί να οδηγήσει σε καρκινογένεση (de la Chapelle, 2004).

Ένας ασθενής με σύνδρομο Lynch εμφανίζει συνήθως καρκίνο στο εγγύς κόλον και έχει αυξημένη προδιάθεση για εμφάνιση όγκων συνήθως στο παχύ έντερο και το ενδομήτριο, όπως και στο ουροποιητικό σύστημα, στον εγκέφαλο, στο ήπαρ και τα χοληφόρα αγγεία, στις ωοθήκες, στο στομάχι και στο δέρμα, κυρίως σε μικρές ηλικίες (Umar et al., 2004).

Ο κληρονομούμενος μη πολυποδιακός καρκίνος του παχέος εντέρου διακρίνεται σε 2 υποομάδες: Το σύνδρομο Lynch I και το σύνδρομο Lynch II, τα οποία χαρακτηρίζονται από πρώιμη εμφάνιση του καρκίνου. Το 70% των όγκων εντοπίζεται εγγύτερα της σπληνικής καμπής, ενώ το 10% θα έχουν σύγχρονους ή μεταγενέστερους όγκους. Η μέση ηλικία της αρχικής διάγνωσης είναι τα 48 έτη και εντοπίζεται πιο συχνά στο δεξιό κόλον (Lynch et al., 1993). Το σύνδρομο Lynch II διαφοροποιείται από τη μεγάλη συχνότητα εμφάνισης

εξωτερικών όγκων. Συχνότεροι είναι ο καρκίνος του ενδομητρίου που αναπτύσσεται στο 40% των γυναικών με σύνδρομο Lynch II, ο καρκίνος του ωοθηκών, καρκίνος του στομάχου και του λεπτού εντέρου (Watson & Lynch, 1993) (Πίνακας 3.1).

Τύπος καρκίνου	Ποσοστό κινδύνου στον πληθυσμό	Lynch Syndrome (MLH1 & MSH2)	
		Κίνδυνος	Μέση ηλικία εμφάνισης
Παχέος εντέρου	4,8%	52%-82%	44-61 χρονών
Ενδομητρίου	2,7%	25%-60%	48-62 χρονών
Ωοθηκών	1,4%	4%-12%	42 χρονών
Στομάχου	<1%	6%-13%	56 χρονών
Λεπού Εντέρου	<1%	3%-6%	49 χρονών
Ήπατος- Χοληφόρων	<1%	1,4%-4%	Απουσία δεδομένων
Ουροποιητικού συστήματος	<1%	1%-4%	55 χρονών
Όγκων Κεντρικού νευρικού συστήματος	<1%	1%-3%	50 χρονών
Όγκοι Σμηγματογόνων Αδένων	<1%	1%-9%	Απουσία δεδομένων

Πίνακας 3.1. Σύνδρομο Lynch και εμφάνιση καρκίνων (Καταφυγιώτης, 2020).

3.3 Τα γονίδια MMR καθίστανται υπεύθυνα για το σύνδρομο Lynch

Το σύνδρομο Lynch, όπως αναφέρθηκε στο προηγούμενο κεφάλαιο, είναι μια γενετική διαταραχή που αυξάνει σημαντικά τον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου σε διάφορα όργανα, κυρίως του παχέος εντέρου. Η αιτία αυτής της αυξημένης ευπάθειας βρίσκεται στα γονίδια MMR (Mismatch Repair). Τα γονίδια MMR παράγουν πρωτεΐνες που διορθώνουν τα λάθη που συμβαίνουν κατά τη διαδικασία αντιγραφής του DNA. Αυτά τα λάθη μπορούν να προκαλέσουν μεταλλάξεις, οι οποίες με τη σειρά τους μπορεί να οδηγήσουν στην ανάπτυξη καρκίνου. Όταν

ένα ή περισσότερα γονίδια MMR παρουσιάζουν μεταλλάξεις, η διαδικασία διόρθωσης των λαθών διακόπτεται. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα να συσσωρεύονται πολλές μεταλλάξεις στο DNA των κυττάρων, αυξάνοντας σημαντικά τον κίνδυνο καρκίνου (Lynch et al., 2009).

Το σύνδρομο Lynch οφείλεται κυρίως σε αυτοσωμικές επικρατείς μεταλλάξεις στα γονίδια MMR με μεγαλύτερη συχνότητα στα γονίδια MLH1 και MSH2 (50% και 39% αντίστοιχα) (Peltomäki & Vasen, 2004). Οι μεταλλάξεις στο γονίδιο MSH6, αν και σε μικρότερο ποσοστό (7%) μπορούν επίσης να οδηγήσουν σε αυξημένο κίνδυνο για διάφορους τύπους καρκίνου, όπως του ενδομητρίου, ενώ οι μεταλλάξεις του γονιδίου PMS2 (1-2%) συμβάλλουν στην εμφάνιση καρκίνων σε νεαρά άτομα με συχνότερο τον καρκίνο του εγκεφάλου (Nicolaidis et al., 1998).

3.4 Κριτήρια αξιολόγησης για το σύνδρομο Lynch

Με σκοπό να βοηθηθεί η ιατρική κοινότητα στην αναγνώριση ατόμων και οικογενειών με αυξημένο κίνδυνο να παρουσιάσουν σύνδρομο Lynch καθιερώθηκε από τη Διεθνή Ομάδα Συνεργασίας για το σύνδρομο HNPCC ένα σύνολο οδηγιών που ονομάστηκαν κριτήρια του Άμστερνταμ I και αργότερα Άμστερνταμ II (Vasen et al., 1994) (Πίνακας 3.2).

Κριτήρια Άμστερνταμ II

Θα πρέπει να υπάρχει ιστορικό καρκίνου που σχετίζεται με σύνδρομο Lynch σε τουλάχιστον τρεις συγγενείς

Να έχει α' βαθμού συγγένεια ο ένας με τους άλλους δύο

Να υπάρχει ιστορικό καρκίνου σε τουλάχιστον δύο διαδοχικές γενιές της οικογένειας

Να έχει αποκλειστεί το σύνδρομο Οικογενούς Αδενωματώδους Πολυποδίασης

Να έχει διαγνωστεί τουλάχιστον ένας καρκίνος σε ηλικία μικρότερη των 50

Η ύπαρξη όγκων να έχει διερευνηθεί με ιστοπαθολογική εξέταση

Πίνακας 3.2. Κριτήρια αξιολόγησης ασθενών Άμστερνταμ II (Φωστήρα, 2009).

Τα κριτήρια του Άμστερνταμ όμως δεν είναι απόλυτα. Υπάρχουν περιπτώσεις όπου μια οικογένεια μπορεί να έχει σύνδρομο Lynch χωρίς να πληροί όλα τα κριτήρια. Επιπλέον, υπάρχουν και άλλα κριτήρια, όπως οι οδηγίες Bethesda, που μπορούν να χρησιμοποιηθούν για την αξιολόγηση του κινδύνου και βοηθούν τους παθολόγους να αναγνωρίσουν ιστολογικά χαρακτηριστικά που μπορεί να υποδηλώνουν ασταθείς μικρο-δορυφορικές αλληλουχίες, ένα σημάδι που συχνά συνοδεύει το σύνδρομο Lynch. Αυτές οι οδηγίες είναι σημαντικές για την έγκαιρη αναγνώριση και διάγνωση του συνδρόμου (Umar et al., 2004). (Πίνακας 3.3).

Οδηγίες Bethesda

Οι όγκοι των ασθενών πρέπει να υποβληθούν σε εξέταση αστάθειας των μικρών δορυφορικών αλληλουχιών στις παρακάτω περιπτώσεις:

1. Ασθενής με διάγνωση καρκίνου του παχέος εντέρου ή/και άλλου καρκίνου σχετιζόμενου με το σύνδρομο Lynch σε ηλικία μικρότερη των 50
2. Εκδήλωση σύγχρονου ή μεταγενέστερου καρκίνου παχέος εντέρου ή/και άλλου καρκίνου σχετιζόμενου με το σύνδρομο Lynch
3. Ασθενής με διάγνωση καρκίνου του παχέος εντέρου με ιστοπαθολογία υψηλής αστάθειας των μικρο-δορυφορικών αλληλουχιών (MSI-High) σε ηλικία μικρότερη των 60
4. Διάγνωση καρκίνου του παχέος εντέρου ή/και άλλου καρκίνου σχετιζόμενου με το σύνδρομο Lynch σε ηλικία μικρότερη των 50 σε συγγενείς πρώτου βαθμού του ασθενούς
5. Διάγνωση καρκίνου του παχέος εντέρου σε ασθενείς με 2 ή περισσότερους συγγενείς πρώτου ή δεύτερου βαθμού με καρκίνους συσχετιζόμενους με το σύνδρομο Lynch ανεξαρτήτου ηλικίας

Πίνακας 3.3. Οδηγίες αξιολόγησης ασθενών Bethesda (Φωστήρα, 2009).

3.5 Μικρο-δορυφορικές αλληλουχίες (Microsatellites)

Οι μικρο-δορυφορικές αλληλουχίες, γνωστές και ως μικροδορυφόροι, είναι σύντομες, επαναλαμβανόμενες αλληλουχίες DNA που βρίσκονται σε όλο το γονιδίωμα. Αποτελούνται από μία έως έξι νουκλεοτιδικές βάσεις που επαναλαμβάνονται πολλές φορές σε σειρά. Η αλλαγή του αριθμού των επαναλήψεων στους μικρο-δορυφόρους μπορεί να υποδηλώνει αστάθεια μικρο-δορυφόρων, ένα φαινόμενο που σχετίζεται με ορισμένους τύπους καρκίνου, όπως το σύνδρομο Lynch. Η αστάθεια μικροδορυφόρων (MSI) αναφέρεται στην εμφάνιση αλλαγών στον αριθμό των επαναλήψεων των μικροδορυφόρων σε έναν καρκινικό ιστό σε σύγκριση με τον φυσιολογικό ιστό. Η MSI είναι συνήθως αποτέλεσμα δυσλειτουργίας του συστήματος επιδιόρθωσης συμφωνίας (MMR) του DNA (Peltomaki, 2003).

Όγκοι στο παχύ έντερο που αναπτύσσονται λόγω MSI ξεκινάνε είτε με κληρονομούμενες (HNPCC), είτε με σωματικές μεταλλάξεις σε ένα από τα γονίδια MMR όπως τα hMSH2, hMSH3, hMSH6, hPMS1 και hPMS2 (Veigl et al., 1998). Ανάλογα με τον αριθμό των ασταθών επαναλαμβανόμενων περιοχών, οι όγκοι που χαρακτηρίζονται από MSI διακρίνονται σε όγκους με υψηλή (High) MSI (MSI-H), με χαμηλή (Low) MSI (MSI-L) και με σταθερή (Stable) MSI (MSS) (Boland et al., 1998). Η εξέταση της MSI αποτελεί ένδειξη ύπαρξης γαμετικών μεταλλάξεων σε γονίδια MMR, ενώ το 90% των περιπτώσεων που συγκεντρώνουν όλα τα κριτήρια του Άμστερνταμ II χαρακτηρίζονται από MSI-H (Cunningham et al., 2001).

3.6 Το σύστημα επιδιόρθωσης αταίριαστων βάσεων

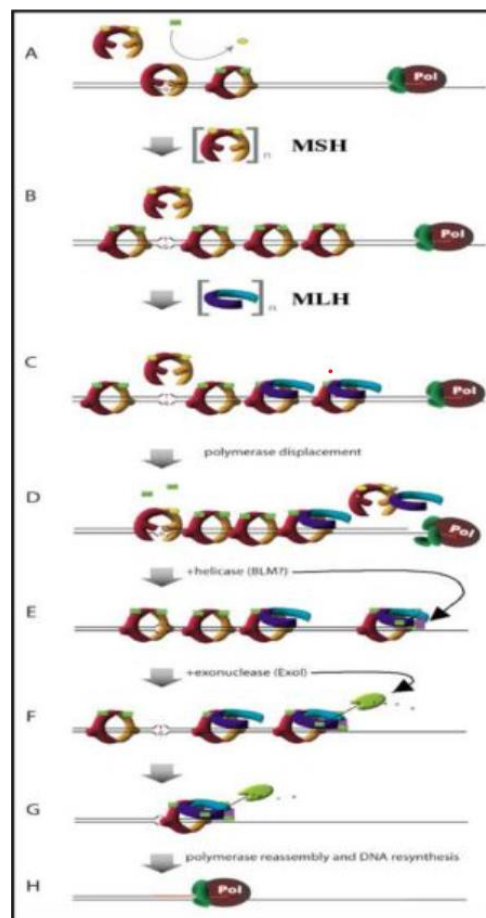
Το σύστημα επιδιόρθωσης αταίριαστων βάσεων (Mismatch Repair, MMR) αποτελεί έναν εξαιρετικά σημαντικό κυτταρικό μηχανισμό που εξασφαλίζει τη διατήρηση της ακεραιότητας του γενετικού υλικού. Μέσω μιας σειράς πολύπλοκων βιοχημικών διεργασιών, το MMR αναγνωρίζει και διορθώνει λάθη που προκύπτουν κατά την αντιγραφή του DNA, τα οποία, αν παραμείνουν αναπάντητα, μπορούν να οδηγήσουν σε γενετικές μεταλλάξεις με δυνητικά σοβαρές επιπτώσεις για το κύτταρο και τον οργανισμό (Lynch et al., 2009).

Ο μηχανισμός δράσης του MMR περιλαμβάνει τα ακόλουθα στάδια:

1. Αναγνώριση λάθους: Εξειδικευμένες πρωτεΐνες, όπως οι MutSa και MutLa, αναγνωρίζουν τα λάθη στην αλληλουχία του DNA, τα οποία συνήθως εκφράζονται ως αταίριαστα ζεύγη βάσεων ή μικρές προσθήκες ή αφαιρέσεις νουκλεοτιδίων.

2. Ενεργοποίηση του συστήματος: Η αναγνώριση του λάθους ενεργοποιεί μια διαδικασία προσέλκυσης άλλων πρωτεϊνών στο σημείο της βλάβης.
3. Εκτομή του λάθους: Ένα ένζυμο ελικάσης αφαιρεί το τμήμα του DNA που περιέχει το λάθος.
4. Σύνθεση νέου DNA: Μια DNA πολυμεράση συμπληρώνει το κενό που δημιουργήθηκε, χρησιμοποιώντας ως πρότυπο την σωστή αλυσίδα του DNA και ενώνονται τα νέα νουκλεοτίδια με την υπόλοιπη αλυσίδα του DNA, ολοκληρώνοντας τη διαδικασία της επιδιόρθωσης (Hsieh & Yamane, 2008).

Οι ασθενείς με σύνδρομο Lynch φέρουν μεταλλάξεις σε γονίδια που κωδικοποιούν πρωτεΐνες του MMR, όπως τα MLH1 και MSH2. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα την αδυναμία του οργανισμού να διορθώσει τα λάθη στο DNA, με αποτέλεσμα τη συσσώρευση μεταλλάξεων και την ανάπτυξη καρκίνου (Fishel, 1998) (Εικόνα 3.1).



Εικόνα 3.1. Μηχανισμός επιδιόρθωσης αταίριαστων βάσεων (Fishel, 1998)

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4ο: Οικογενής Αδενωματώδης Πολυποδίαση (Familiar Adenomatous Polyposis-FAP)

4.1 Γενικά

Η Οικογενής Αδενωματώδης Πολυποδίαση (FAP) έχει απασχολήσει τους γιατρούς για πολλές δεκαετίες. Αν και η βαθύτερη κατανόηση της γενετικής βάσης της έγινε πρόσφατα, οι πρώτες περιγραφές της ασθένειας χρονολογούνται αρκετές δεκαετίες πριν. Το 1925 εμφανίζονται στη βιβλιογραφία οι πρώτες αναφορές για μια κληρονομική πάθηση που χαρακτηρίζεται από πολυάριθμους πολύποδες στο παχύ έντερο (Cruz-Correa & Giardiello, 2003). Στις δεκαετίες του 1930 και του 1940 οι γιατροί αρχίζουν να αναγνωρίζουν την FAP ως μια ξεχωριστή κλινική οντότητα, με βάση τα χαρακτηριστικά των ασθενών και το οικογενειακό ιστορικό. Το 1958 ο Warren Cole πραγματοποιεί την πρώτη προφυλακτική κολεκτομή σε έναν ασθενή με FAP, αναγνωρίζοντας την ανάγκη για επεμβατική θεραπεία για την πρόληψη του καρκίνου. (Bussey & Morson, 1978). Στη δεκαετία του 1980 οι ερευνητές αρχίζουν να εξερευνούν τη γενετική βάση της FAP και το 1991 ανακαλύπτεται το γονίδιο APC (Adenomatous Polyposis Coli), το οποίο ευθύνεται για την FAP. Η ανακάλυψη αυτή σηματοδοτεί ένα σημαντικό ορόσημο στην κατανόηση της παθογένειας της ασθένειας (Grodin, 1991).

4.2 Κλινικά χαρακτηριστικά

Η FAP είναι μια σπάνια, γενετική διαταραχή που χαρακτηρίζεται από την ανάπτυξη εκατοντάδων ή χιλιάδων πολύποδων (μικρών αδενωμάτων που μοιάζουν με αυξήματα) στο εσωτερικό του παχέος εντέρου σε νεαρά άτομα (>20 ετών). Αυτοί οι πολύποδες έχουν υψηλό κίνδυνο να εξελιχθούν σε καρκίνο του παχέος εντέρου αν δεν αφαιρεθούν (Cruz-Correa & Giardiello, 2003). Αποτελεί την πρώτη κατάσταση προδιάθεσης για καρκίνο για την οποία αναγνωρίστηκε ως υπεύθυνο ένα γονίδιο (APC) (Kinzler et al., 1991). Η συχνότητα εμφάνισης του συνδρόμου αυτού στον πληθυσμό είναι 1 προς 8000 περίπου και επηρεάζονται και τα δύο φύλλα συγχρόνως (Cruz-Correa & Giardiello, 2003).

Οι ασθενείς είναι συνήθως ασυμπτωματικοί πριν την εμφάνιση πολύποδων (κυρίως κατά την εφηβεία), οι οποίοι αυξάνονται συνεχώς σαν τάπητας που καλύπτει όλο το παχύ έντερο.

Μακροσκοπικά είναι ορατοί 1000 πολύποδες κατά μέσο όρο, οι οποίοι είναι περικυκλωμένοι από δεκάδες χιλιάδες μικροαδενώματα (Iwama et al., 2004).

Ένα από τα σημαντικότερα ευρήματα σε ασθενείς με FAP είναι οι εξωεντερικές αλλοιώσεις, όπως η ανάπτυξη πολυπόδων στο ανώτερο πεπτικό σύστημα, με μεγαλύτερη συχνότητα ανάπτυξης στο θόλο του στομάχου, στο δωδεκαδάκτυλο και στο φύμα του Vater. (Burke, 2001). Συχνό φαινόμενο επίσης σε ασθενείς με FAP αποτελούν οι δεσμοειδείς όγκοι, επιθετικοί όγκοι στο κοιλιακό τοίχωμα, που αναπτύσσονται γύρω από ουλές ή και αυτόματα, επεκτείνονται ενδοκοιλιακά και μπορούν να προκαλέσουν γαστρεντερική, ουρητηρική και αγγειακή απόφραξη (Lynch, 1994). Σε απογόνους ασθενών με FAP και σε βρεφική ηλικία μπορεί να αναπτυχθεί μια σπάνια μορφή καρκίνου του ήπατος, το ηπατοβλάστωμα, το οποίο σχηματίζεται από πρόδρομα ηπατικά κύτταρα με αυξημένες μεταστατικές ιδιότητες (Kingston, Draper, & Mann, 1982). Ασθενείς με FAP έχουν ακόμη αυξημένη πιθανότητα να αναπτύξουν καρκίνο του θυρεοειδούς, ιδιαίτερα οι γυναίκες, που αν αφαιρεθεί δεν είναι θανατηφόρος (Cetta et al., 2000).

Πιο σπάνιο, αλλά φαινοτυπικό γνώρισμα των ασθενών με FAP αποτελεί ο καρκίνος του εγκεφάλου (μυελοβλάστωμα) (Hamilton et al., 1995), ενώ η συγγενής υπερτροφία του μελανινοφόρου επιθηλίου του αμφιβληστροειδούς (CHRPE), που παρουσιάζεται κατά τη γέννηση, αποτελεί διαγνωστικό γνώρισμα για τη FAP (Galiatsatos & Foulkes, 2006).

Τέλος πιθανά νεοπλάσματα που μπορεί να παρατηρηθούν σε ασθενείς με FAP είναι το καρκίνωμα του φλοιού των επινεφριδίων (Marshall, Martin & MACKAY, 1967), το οστεοσάρκωμα (Hoffmann & Brooke, 1970), ο καρκίνος της ουροδόχου κύστεως, ο καρκίνος της χοληδόχου κύστεως (Walsh, Qizilbash, Banerjee & Waugh, 1987) κ.α.

4.3 Κατηγορίες του συνδρόμου FAP

Αν και όλες οι περιπτώσεις FAP οφείλονται σε μεταλλάξεις στο γονίδιο APC, υπάρχουν διαφορετικοί τύποι πολυποδίασης που βασίζονται στην ηλικία εμφάνισης των συμπτωμάτων, τον αριθμό των πολυπόδων και την παρουσία άλλων χαρακτηριστικών, που μπορούν να χωριστούν σε τρεις υποκατηγορίες:

Κλασική πολυποδίαση: Είναι η πιο κοινή μορφή FAP. Οι ασθενείς συνήθως αναπτύσσουν χιλιάδες πολύποδες σε νεαρή ηλικία, συχνά πριν από την ηλικία των 20, ενώ η εμφάνιση συχνά

εξω-εντερικών εκδηλώσεων κάνουν δυνατή την έγκαιρη διάγνωση της νόσου (Goss & Groden, 2000).

Ήπια πολυποδίαση: Αυτή η μορφή FAP είναι πιο ήπια και οι ασθενείς αναπτύσσουν λιγότερους πολυποδες σε μεγαλύτερη ηλικία. Σπάνια εκδηλώνονται εξωεντερικές εκδηλώσεις (Spirio et al., 1993).

Οξεία πολυποδίαση: Ο ασθενής παρουσιάζει πάνω από 5000 πολύποδες στο παχύ έντερο έως τα 20 του χρόνια και εμφανίζει καρκίνο του παχέος εντέρου γύρω στα 34 (Nagase et al., 1992).

Το σύνδρομο Gardner είναι μια σπάνια γενετική διαταραχή που χαρακτηρίζεται από την ανάπτυξη πολυάριθμων αδενωματωδών πολυπόδων στο παχύ έντερο, καθώς και άλλων όγκων σε διάφορα μέρη του σώματος και είναι μια μορφή του συνδρόμου FAP. Τα συμπτώματα του συνδρόμου Gardner περιλαμβάνουν πολύποδες στο παχύ έντερο, οστεώματα (καλοήθεις όγκοι των οστών), οδοντώματα (καλοήθεις όγκοι των δοντιών), κύστες του δέρματος ή και επιπλοκές στα μάτια (καταρράκτης, γλαύκωμα και αποκόλληση του αμφιβληστροειδούς) (Gardner, 1951).

Το Σύνδρομο Turcot είναι μια σπάνια, κληρονομική γενετική διαταραχή, αποτελεί παραλλαγή του συνδρόμου FAP και σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης εγκεφαλικών όγκων (π.χ., γλοιοβλάστωμα, μυελοβλάστωμα) και όγκων του νευρικού συστήματος. Οι ασθενείς με FAP έχουν πολύ μεγαλύτερη πιθανότητα (90 φορές) να αναπτύξουν μυελοβλάστωμα σε σχέση με ασθενείς που δεν νοσούν από FAP (Hamilton et al., 1995).

4.4 Το γονίδιο APC είναι υπεύθυνο για το σύνδρομο FAP

Το σύνδρομο FAP είναι μια κληρονομική διαταραχή, που σημαίνει ότι μεταδίδεται από τους γονείς στα παιδιά. Οι ασθενείς με σύνδρομο FAP έχουν μια μετάλλαξη στο γονίδιο APC, που είναι υπεύθυνη για την ανάπτυξη των πολυπόδων στο παχύ έντερο. Οι πολύποδες που αναπτύσσονται στο πλαίσιο του συνδρόμου FAP έχουν πολύ υψηλό κίνδυνο να εξελιχθούν σε καρκίνο του παχέος εντέρου (Esteller et al., 2000).

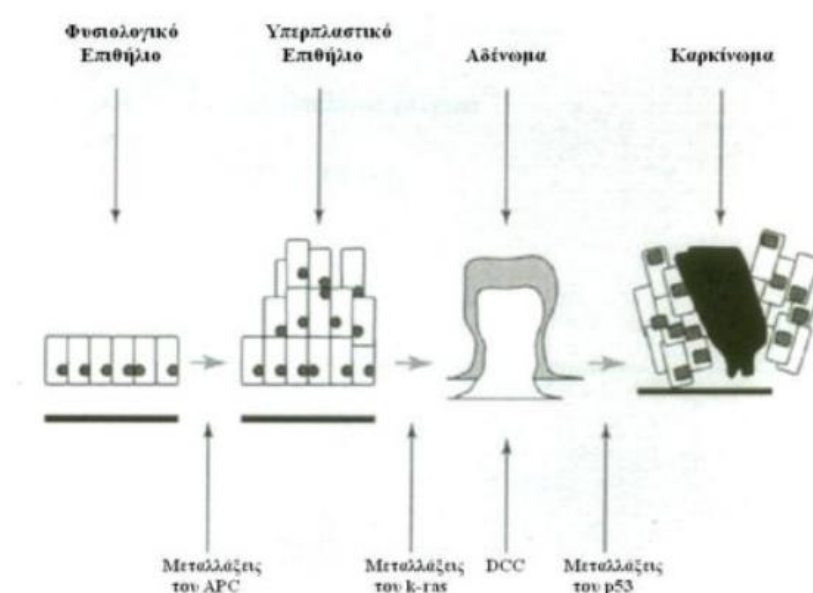
Η χαρτογράφηση του γονιδίου APC ήταν ένα σημαντικό ορόσημο στην κατανόηση του συνδρόμου FAP. Αυτή η ανακάλυψη επέτρεψε να διαγνωστεί το σύνδρομο FAP με μεγαλύτερη ακρίβεια μέσω γενετικών εξετάσεων, να αναπτυχθούν στρατηγικές πρόληψης, όπως οι

τακτικές κολονοσκοπήσεις και η χειρουργική αφαίρεση του παχέος εντέρου και να αναζητηθούν νέες θεραπευτικές επιλογές που στοχεύουν συγκεκριμένα στην μετάλλαξη του γονιδίου APC (Grodin et al., 1991).

4.5 Η πρωτεΐνη APC

Το γονίδιο APC (Adenomatous Polyposis Coli) διαδραματίζει έναν κεντρικό ρόλο στην παθογένεια του Συνδρόμου Οικογενής Αδενωματώδης Πολυποδίασης (FAP). Η πρωτεΐνη που κωδικοποιεί το γονίδιο APC λειτουργεί ως ένας κρίσιμος ρυθμιστής πολλαπλασιασμού των κυττάρων, της κυτταρικής διαφοροποίησης και απόπτωσης (Fodde, Smits & Clevers, 2001). Συγκεκριμένα, η πρωτεΐνη APC εμπλέκεται σε πολλαπλές κυτταρικές οδούς, συμπεριλαμβανομένης της οδού Wnt, η οποία ρυθμίζει την έκφραση γονιδίων που σχετίζονται με την κυτταρική διαίρεση και την προσκόλληση (Fearnhead, Britton & Bodmer, 2001).

Οι μεταλλάξεις στο γονίδιο APC οδηγούν σε απώλεια της λειτουργίας της πρωτεΐνης APC, με αποτέλεσμα την υπερδραστηριότητα της οδού Wnt. Η υπερδραστηριότητα αυτή προκαλεί ανεξέλεγκτο κυτταρικό πολλαπλασιασμό και επιβίωση των κυττάρων του επιθηλίου του παχέος εντέρου, οδηγώντας στην ανάπτυξη πολυάριθμων αδενωματοδών πολυπόδων (Εικόνα 4.1) (Fodde, Smits & Clevers, 2001).



Εικόνα 4.1. Διαδοχή αδενώματος-καρκινώματος για τον ΚΚΠΕ (Γομάτος, 2008)

4.6 Συσχέτιση του φαινοτύπου-γονοτύπου

Η συσχέτιση γονοτύπου-φαινοτύπου στην FAP αναφέρεται στη σχέση μεταξύ των συγκεκριμένων γενετικών μεταλλάξεων στο γονίδιο APC και των κλινικών χαρακτηριστικών της νόσου. Είναι σημαντικό να κατανοήσουμε αυτή τη συσχέτιση, καθώς μπορεί να βοηθήσει στην πρόβλεψη της σοβαρότητας της νόσου σε κάθε ασθενή, στην επιλογή της κατάλληλης θεραπείας και στην παροχή γενετικής συμβουλευτικής στις οικογένειες των ασθενών (Γομάτος, 2008).

Η σοβαρότητα της FAP καθορίζεται από τον τύπο και τη θέση της μετάλλαξης στο γονίδιο APC. Γενικά, οι μεταλλάξεις που οδηγούν σε πρόωρη διακοπή της πρωτεΐνης APC σχετίζονται με πιο σοβαρή νόσο και μεγαλύτερο αριθμό πολυπόδων. Η θέση της μετάλλαξης στο γονίδιο APC μπορεί επίσης να επηρεάσει τον φαινότυπο. Μεταλλάξεις σε συγκεκριμένες περιοχές του γονιδίου μπορεί να σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης συγκεκριμένων επιπλοκών, όπως ορθοκολικό καρκίνωμα ή σύνδρομο Gardner (Soravia et al., 1998).

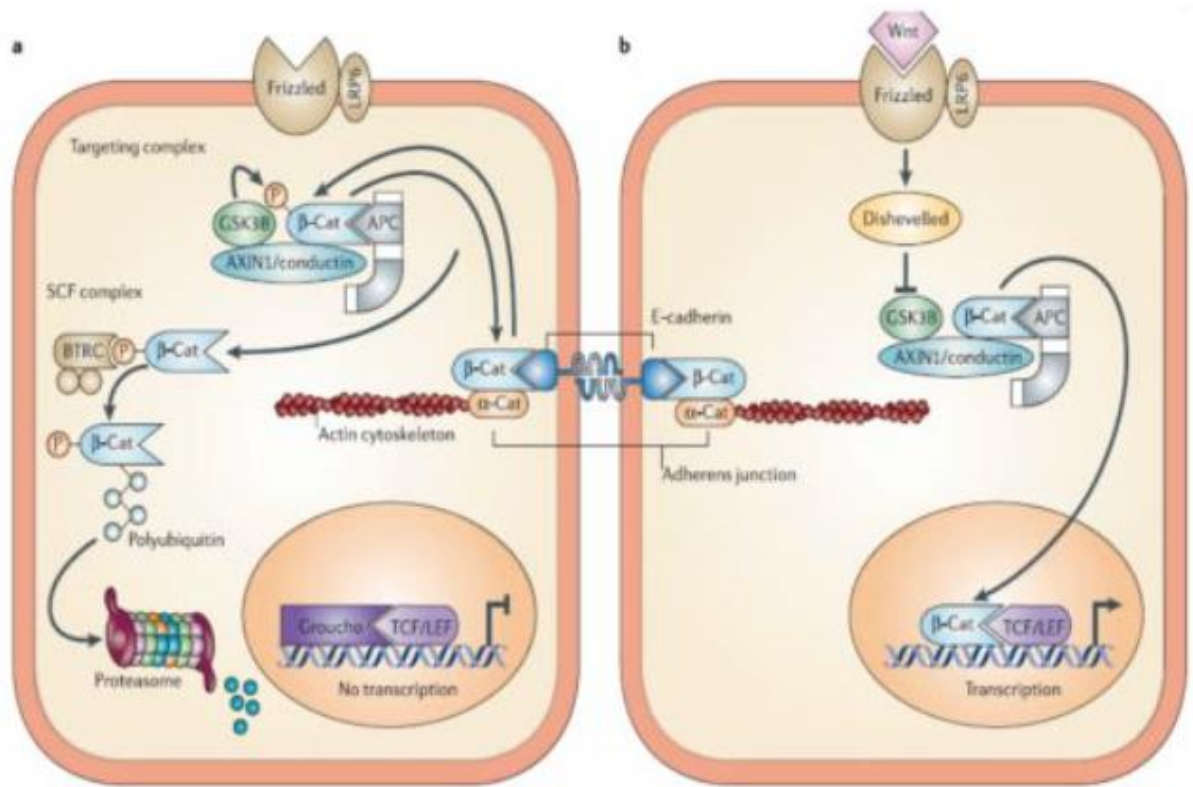
Επίσης ο αριθμός των πολυπόδων στο κόλον είναι ένα από τα πιο σημαντικά κλινικά χαρακτηριστικά της FAP. Γενικά, όσο περισσότεροι οι πολύποδες, τόσο μεγαλύτερος ο κίνδυνος κακοήθειας (Lamlum et al., 1999). Η ηλικία στην οποία εμφανίζονται οι πρώτοι πολύποδες μπορεί επίσης να ποικίλλει ανάλογα με τον γονότυπο (Bérout & Soussi, 1996).

4.7 Ο ρόλος του APC στο σηματοδοτικό μονοπάτι Wnt

Το σηματοδοτικό μονοπάτι Wnt αποτελεί ένα κεντρικό βιολογικό μηχανισμό που ρυθμίζει μια σειρά από κυτταρικές διεργασίες, όπως την πολλαπλασιασμό των κυττάρων, την διαφοροποίηση και την απόπτωση. Διαταραχές σε αυτό το μονοπάτι συχνά οδηγούν σε ανάπτυξη καρκίνου, συμπεριλαμβανομένης της FAP. Ένας κεντρικός ρυθμιστής αυτού του μονοπατιού είναι η πρωτεΐνη APC που λειτουργεί ως ένας αρνητικός ρυθμιστής (Fodde, Smits & Clevers, 2001).

Όταν το μονοπάτι Wnt ενεργοποιείται, η β-κατενίνη σταθεροποιείται και μεταφέρεται στον πυρήνα του κυττάρου. Η πρωτεΐνη που παράγεται από το APC λειτουργεί σε συνεργασία με την GSK3 (glycogen synthase kinase 3) και τις πρωτεΐνες axin ως φρένο στη συσσώρευση της β-κατενίνης. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα την καταστολή της ενεργοποίησης των γονιδίων που σχετίζονται με την κυτταρική διαίρεση. Με τον τρόπο αυτό, η APC συμβάλλει στη διατήρηση

της ισορροπίας μεταξύ της κυτταρικής διαίρεσης και της απόπτωσης, εξασφαλίζοντας την κανονική ανάπτυξη των ιστών (Εικόνα 4.2) (Hart et al., 1998).



Εικόνα 4.2. Το σηματοδοτικό μονοπάτι Wnt όπου (a) υπάρχει απουσία σήματος Wnt και η APC δημιουργεί σύμπλοκο αποικοδόμησης της β -κατενίνης και (b) υπάρχει παρουσία σήματος Wnt και η β -κατενίνη δεν μπορεί να αποικοδομηθεί λόγω μετάλλαξης της APC (Fodde, Smits & Clevers, 2001).

Σε περίπτωση απουσίας της APC πρωτεΐνης παρατηρείται συσσώρευση της β -κατενίνης στο κυτταρόπλασμα και στον πυρήνα. Μετάλλαξη στο γονίδιο APC προκαλεί την παραγωγή μιας μη λειτουργικής πρωτεΐνης που δεν μπορεί να ρυθμίσει τη συγκέντρωση της β -κατενίνης. Στον πυρήνα η β -κατενίνη προσδένεται στο DNA και ενεργοποιεί τη μεταγραφή γονιδίων τα οποία παίζουν ρόλο στην κυτταρική ανανέωση και διαφοροποίηση των βλαστικών κυττάρων, αλλά η ακατάλληλη χρονικά έκφρασή τους και μάλιστα σε υψηλά επίπεδα, οδηγεί στη δημιουργία καρκίνου. Το 20% των καρκίνων χωρίς μεταλλάξεις στο APC γονίδιο, αλλά με υψηλά επίπεδα β 17 κατενίνης φέρουν μεταλλάξεις κυρίως στο γονίδιο CTNNB1, το οποίο παράγει τη β κατενίνη, είτε φέρουν μεταλλάξεις στα γονίδια που έχουν ανάλογη λειτουργία με το APC όπως AXIN1, AXIN2, TCF7L2 ή NKD1 (Carethers, 1996).

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5ο: Σχετιζόμενη με το MUTYH Πολυποδίαση (MUTYH-Associated Polyposis-MAP)

5.1 Γενικά

Η Σχετιζόμενη με το MUTYH Πολυποδίαση (MAP) ή αλλιώς αυτοσωμική υπολειπόμενη πολυποδίαση είναι μια κληρονομική νόσος που χαρακτηρίζεται από τον σχηματισμό πολυάριθμων αδενωματοδών πολυπόδων στο κόλον και τον πρωκτό, πριν την ενηλικίωση, αυξάνοντας έτσι τον κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου του παχέος εντέρου κατά 43% έως και 100%. Αν και λιγότερο συχνή από την FAP, η MAP αποτελεί μια σημαντική αιτία κληρονομικής πολυποδίασης και απαιτεί έγκαιρη διάγνωση και παρακολούθηση.

Η MAP σχετίζεται με μεταλλάξεις και στα δύο αντίγραφα του γονιδίου MUTYH, το οποίο κωδικοποιεί για μια πρωτεΐνη η οποία είναι υπεύθυνη για την επιδιόρθωση λαθών που προκύπτουν από λανθασμένο ζευγάρωμα αδερίνης με γουανίνη (Sampson et al., 2003).

5.2 Κλινικά χαρακτηριστικά

Τα κλινικά χαρακτηριστικά της MAP μπορεί να ποικίλουν ανάλογα με τον αριθμό και το μέγεθος των πολυπόδων, καθώς και με την ηλικία στην οποία εμφανίζονται. Ένα από τα πιο χαρακτηριστικά γνωρίσματα της MAP είναι η πιο αργή εξέλιξη της νόσου σε σύγκριση με την FAP. Οι πολύποδες στην MAP τείνουν να αναπτύσσονται πιο αργά και να έχουν χαμηλότερο βαθμό δυσπλασίας (προκαρκινικούς μετασχηματισμούς). Οι ασθενείς με MAP συνήθως παρουσιάζουν μικρότερο αριθμό πολυπόδων σε σύγκριση με τους ασθενείς με FAP. Ωστόσο, ο αριθμός των πολυπόδων μπορεί να ποικίλλει σημαντικά μεταξύ των ατόμων με MAP.(Sampson, Jones, Dolwani, & Cheadle, 2005).

Οι πολύποδες στην MAP διανέμονται συνήθως σε όλο το μήκος του κόλον, συμπεριλαμβανομένου και του προστάτη (Sieber et al., 2003). Τα συμπτώματα της MAP συνήθως εμφανίζονται σε μεγαλύτερη ηλικία σε σύγκριση με την FAP. Ωστόσο, η ηλικία έναρξης μπορεί να ποικίλλει ανάλογα με την οικογένεια και τις συγκεκριμένες μεταλλάξεις στο γονίδιο MUTYH. Εκτός από τον καρκίνο του παχέος εντέρου, οι ασθενείς με MAP έχουν ελαφρώς αυξημένο κίνδυνο για άλλους τύπους καρκίνου, όπως ο καρκίνος του στομάχου (Nielsen et al., 2009).

Σύμφωνα με μια έρευνα (Sampson et al., 2003) τα διαγνωστικά κριτήρια του συνδρόμου MAP είναι η απουσία γαμετικών μεταλλάξεων στο APC γονίδιο, η παρουσία 10 ορθοκολικών αδενωμάτων τουλάχιστον και οικογενειακό ιστορικό συμβατό με υποτελή τρόπο κληρονομής.

5.3 Το γονίδιο MUTYH

Το γονίδιο MUTYH παίζει έναν κρίσιμο ρόλο στην προστασία του γενετικού μας υλικού. Ως μέρος του μηχανισμού επιδιόρθωσης του DNA, το MUTYH είναι υπεύθυνο για την αναγνώριση και την απομάκρυνση συγκεκριμένων τύπων βλαβών που προκαλούνται από οξειδωτικές διεργασίες στο DNA. Όταν το γονίδιο MUTYH φέρει μεταλλάξεις, η αποτελεσματικότητα αυτής της διαδικασίας μειώνεται, αυξάνοντας τον κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου, όπως η MAP (Parker & Eshleman, 2003).

Η πρωτεΐνη που κωδικοποιεί το γονίδιο MUTYH είναι μια γλυκοζυλάση, δηλαδή ένα ένζυμο που αναγνωρίζει και αφαιρεί συγκεκριμένες βασικές αζωτούχες βάσεις που έχουν υποστεί οξειδωτικές βλάβες. Οι πιο συχνές βλάβες που διορθώνει το MUTYH είναι οι οξειδωμένες μορφές της γουανίνης (8-οξο-γουανίνη) και της αδενίνης (όκτα-υδροξυ-αδενίνη). Με την απομάκρυνση των οξειδωμένων βάσεων, το MUTYH αποτρέπει την εμφάνιση μεταλλάξεων κατά τη διάρκεια της αντιγραφής του DNA. Οι μεταλλάξεις αυτές, αν συμβούν σε γονίδια που ελέγχουν την κυτταρική ανάπτυξη, μπορούν να οδηγήσουν στην ανάπτυξη καρκίνου (Cheadle & Sampson, 2003).

5.4 Γαμετικές μεταλλάξεις του γονιδίου MUTYH

Οι γαμετικές μεταλλάξεις του MUTYH είναι ιδιαίτερα σημαντικές, καθώς μπορούν να μεταβιβαστούν στις επόμενες γενιές. Όταν και οι δύο γονείς μεταφέρουν μια μετάλλαξη στο γονίδιο MUTYH, υπάρχει σημαντικά αυξημένος κίνδυνος τα παιδιά τους να αναπτύξουν MAP. Οι γαμετικές μεταλλάξεις συμβαίνουν τυχαία κατά τη διαδικασία της σπερματογένεσης ή της ωογένεσης. Όμως εάν μια γαμετική μετάλλαξη μεταβιβαστεί σε ένα παιδί, αυτό το παιδί θα φέρει τη μετάλλαξη σε όλα τα κύτταρα του σώματος του και μπορεί να την μεταβιβάσει στους δικούς του απογόνους (Cheadle & Sampson, 2007).

5.5 Ο ρόλος των μεταλλάξεων του MUTYH στη λειτουργία της πρωτεΐνης

Οι μεταλλάξεις στο γονίδιο MUTYH έχουν άμεσες και σημαντικές επιπτώσεις στη λειτουργία της πρωτεΐνης που κωδικοποιεί. Αυτές οι αλλαγές στη δομή και τη λειτουργία της πρωτεΐνης MUTYH μπορούν να οδηγήσουν σε μια σειρά από προβλήματα στην επιδιόρθωση του DNA, με αποτέλεσμα την αύξηση του κινδύνου ανάπτυξης καρκίνου (Al-Tassan et al., 2002).

Οι μεταλλάξεις μπορούν να οδηγήσουν στην αντικατάσταση ενός αμινοξέος με ένα άλλο, αλλοιώνοντας τη δομή της πρωτεΐνης. Επίσης μια μετάλλαξη δύναται να προκαλέσει πρόωρο τερματισμό της σύνθεσης της πρωτεΐνης, οδηγώντας σε μια συντομευμένη και μη λειτουργική πρωτεΐνη. Τέλος οι μεταλλαγμένες πρωτεΐνες μπορεί να είναι λιγότερο σταθερές και να υποστούν γρήγορα διάσπαση. Κατά συνέπεια η μεταλλαγμένη πρωτεΐνη μπορεί να δυσκολεύεται να αναγνωρίσει τις οξειδωμένες βάσεις στο DNA ή ακόμα κι αν αναγνωρίσει τις βλάβες, μπορεί να μην είναι σε θέση να τις αφαιρέσει αποτελεσματικά. Επίσης η μεταλλαγμένη πρωτεΐνη μπορεί να μην μπορεί να αλληλεπιδράσει σωστά με άλλες πρωτεΐνες που είναι απαραίτητες για την επιδιόρθωση του DNA (Ali et al., 2008).

Οι παραπάνω αλλαγές στη δομή και τη λειτουργία της πρωτεΐνης MUTYH έχουν ως αποτέλεσμα μια ανεπαρκή επιδιόρθωση του DNA. Αυτό σημαίνει ότι οι οξειδωμένες βάσεις συσσωρεύονται στο γονιδίωμα, αυξάνοντας τον κίνδυνο εμφάνισης μεταλλάξεων σε γονίδια που ελέγχουν την κυτταρική ανάπτυξη. Οι μεταλλάξεις αυτές μπορούν να οδηγήσουν στην ανεξέλεγκτη ανάπτυξη των κυττάρων και στον σχηματισμό όγκων. Η συσσώρευση των μεταλλάξεων στο DNA λόγω της ανεπαρκούς λειτουργίας του MUTYH είναι η κύρια αιτία της MAP. Οι πολυάριθμοι αδενωματώδεις πολύποδες που χαρακτηρίζουν τη νόσο αποτελούν την πρώτη φάση της καρκινικής διαδικασίας (Al-Tassan et al., 2002).

5.6 Η λειτουργία της πρωτεΐνης MUTYH

Η πρωτεΐνη MUTYH ειδικεύεται στην αναγνώριση και απομάκρυνση συγκεκριμένων τύπων βλαβών που ονομάζονται οξειδωτικές βλάβες. Αυτές οι βλάβες προκαλούνται από τις ελεύθερες ρίζες, οι οποίες είναι ασταθείς μορφές ατόμων ή μορίων που μπορούν να αντιδράσουν με το DNA και να προκαλέσουν βλάβες στις βάσεις του. Πιο συγκεκριμένα η πρωτεΐνη MUTYH ελέγχει το DNA για συγκεκριμένους τύπους οξειδωμένων βάσεων, όπως η 8-οξο-γουανίνη και η οκτα-υδροξυ-αδενίνη. Όταν εντοπίσει μια βλάβη, η πρωτεΐνη MUTYH

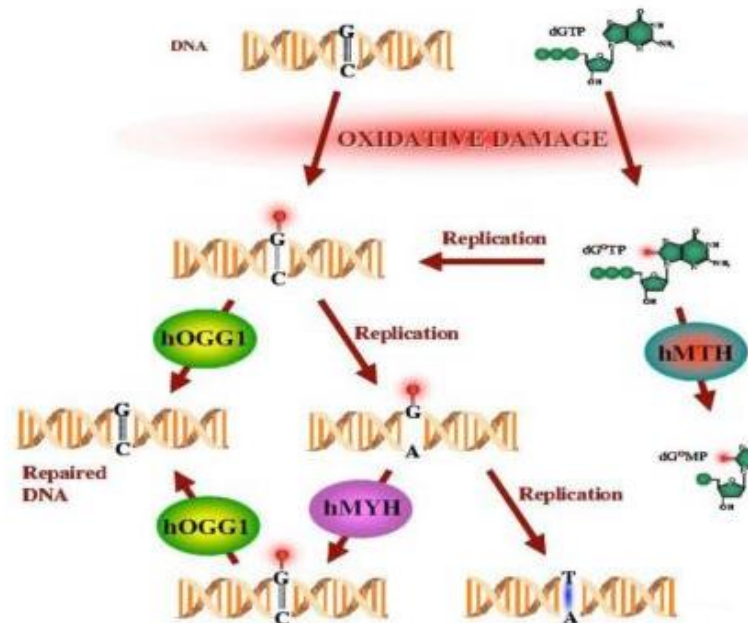
την αφαιρεί από το DNA. Έπειτα άλλα ένζυμα αναλαμβάνουν στη συνέχεια να διορθώσουν την βλάβη, τοποθετώντας τη σωστή βάση στη θέση της (Al-Tassan et al., 2002).

Η απομάκρυνση των οξειδωτικών βλαβών αποτρέπει την εμφάνιση μεταλλάξεων στο DNA. Σε περίπτωση που το γονίδιο που κωδικοποιεί την πρωτεΐνη MUTYH φέρει μεταλλάξεις, η λειτουργία της πρωτεΐνης διαταράσσεται. Οι μεταλλάξεις αυτές, αν συμβούν σε γονίδια που ελέγχουν την κυτταρική ανάπτυξη, δύνανται να οδηγήσουν στην ανάπτυξη καρκίνου. Η πρωτεΐνη MUTYH συμβάλλει στη διατήρηση της σταθερότητας του γενετικού μας υλικού, προστατεύοντάς το από τις βλαβερές επιπτώσεις των οξειδωτικών διεργασιών (Gu et al., 2002).

5.7 Μηχανισμός Επιδιόρθωσης με Εκτομή Βάσης (Base Excision Repair-BER)

Ο μηχανισμός επιδιόρθωσης με εκτομή βάσης (BER) αποτελεί έναν από τους βασικούς μηχανισμούς που διαθέτει το κύτταρο για να προστατεύσει το γενετικό υλικό από βλάβες. Είναι ιδιαίτερα σημαντικός για την απομάκρυνση μικρών αλλοιώσεων στις βάσεις του DNA, οι οποίες προκαλούνται κυρίως από τις ελεύθερες ρίζες που αναπτύσσονται από το κυτταρικό μεταβολισμό, αλλά και από την ιονίζουσα ακτινοβολία και την έκθεση σε χημικά οξειδωτικά (Shigenaga et al., 1990)

Για την επιδιόρθωση εξειδικευμένα ένζυμα, οι DNA γλυκοζυλάσες (Εικόνα 5.1), αναγνωρίζουν και αφαιρούν την αλλοιωμένη βάση από το DNA, αφήνοντας ένα κενό (AP site). Ένα άλλο ένζυμο, η AP ενδονουκλεάση, κόβει το DNA στη θέση του κενού, δημιουργώντας ένα μικρό κενό. Έπειτα ένα ένζυμο εκτομής αφαιρεί το υπόλοιπο του νουκλεοτιδίου που έμεινε στην θέση της βλάβης. Τότε μια DNA πολυμεράση συμπληρώνει το κενό, τοποθετώντας το σωστό νουκλεοτίδιο και η DNA λιγάση συνδέει το νέο νουκλεοτίδιο με την υπόλοιπη αλυσίδα του DNA, ολοκληρώνοντας την επιδιόρθωση (Sampson et al., 2005).



Εικόνα 5.1. Οι 3 γλυκοζυλάσες MTH1, OGG1 και MUTYH συμβάλουν στον BER που προκαλείται από την 8-οξο-γουανίνη (Kremer et al., 2004)

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6ο: Σύνδρομο Peutz-Jeghers

6.1 Γενικά

Το σύνδρομο Peutz-Jeghers είναι μια σπάνια κληρονομική νόσος που χαρακτηρίζεται από την ανάπτυξη καλοήθων πολυπόδων στο γαστρεντερικό σύστημα και την εμφάνιση υπερχρωστικών κηλίδων στο δέρμα και τους βλεννογόνους. Κληρονομείται με αυτοσωμικό επικρατή τρόπο και οι έως τώρα μελέτες δείχνουν ότι μεταλλάξεις στο γονίδιο STK11 φαίνεται να σχετίζονται με την ανάπτυξη του συνδρόμου. Το γονίδιο STK11 κωδικοποιεί μία πρωτεΐνη που αναστέλλει τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό (Sampson et al., 2003).

6.2 Κλινικά χαρακτηριστικά

Οι πολύποδες στο γαστρεντερικό σύστημα ενός ασθενή με σύνδρομο Peutz-Jeghers είναι συνήθως αμαρτωματώδεις, μπορούν να εμφανιστούν σε οποιοδήποτε τμήμα του πεπτικού σωλήνα και μπορεί να προκαλέσουν διάφορα συμπτώματα, όπως κοιλιακό πόνο, διάρροια, αιμορραγία και απόφραξη του εντέρου. Συνοδεύονται από την εμφάνιση υπερχρωστικών κηλίδων, συνήθως καφέ ή μαύρων γύρω από το στόμα, τα μάτια, τα ρουθούνια, τα δάχτυλα και άλλα σημεία του σώματος (McGarrity & Amos, 2006).

Οι ασθενείς με σύνδρομο Peutz-Jeghers έχουν επίσης αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου του παγκρέατος, του μαστού, των ωοθηκών, των όρχεων, του πνεύμονα και άλλων οργάνων. Η νόσος κληρονομείται με αυτοσωματικό επικρατούντα χαρακτήρα, δηλαδή ένα άτομο που φέρει τη μετάλλαξη έχει 50% πιθανότητα να την μεταβιβάσει στα παιδιά του (Fulcheri et al., 1991).

Για την πιστοποίηση της κλινικής διάγνωσης του συνδρόμου Peutz-Jeghers απαιτείται η πλήρωση δύο από τα βασικά κριτήρια που διέπουν το σύνδρομο: Οικογενειακό ιστορικό που εμπίπτει στα πλαίσια του συνδρόμου, παρουσία πολλαπλών πολυπόδων αμαρτωματοδούς τύπου με τη χαρακτηριστική σύσταση των μυϊκών ινών και χαρακτηριστική υπέρχρωση μελανίνης περιστοματικά ή/και στα άνω και κάτω άκρα (Hemminki, 1999)

6.3 Το γονίδιο LKB1/STK11

Το γονίδιο LKB1/STK11 παίζει έναν κρίσιμο ρόλο στην ρύθμιση της κυτταρικής ανάπτυξης και του πολλαπλασιασμού. Κωδικοποιεί μια πρωτεΐνη που λειτουργεί ως καταστολέας όγκων, βοηθά δηλαδή να διατηρηθεί ο κυτταρικός πολλαπλασιασμός υπό έλεγχο, αποτρέποντας την ανεξέλεγκτη ανάπτυξη των κυττάρων που οδηγεί σε καρκίνο. Η πρωτεΐνη LKB1 ενεργοποιεί μια σειρά από άλλες πρωτεΐνες που ρυθμίζουν διάφορες κυτταρικές διεργασίες, όπως τον μεταβολισμό, τον πολλαπλασιασμό και την αποπτωσία (προγραμματισμένη κυτταρική θανάτωση) και βοηθά στην επιδιόρθωση των βλαβών στο DNA (Yoo, Chung & Yuan, 2002).

6.4 Γαμετικές μεταλλάξεις στο γονίδιο LKB1/STK11

Οι μεταλλάξεις στο γονίδιο LKB1/STK11 είναι η κύρια αιτία του Συνδρόμου Peutz-Jeghers. Όταν το γονίδιο αυτό φέρει μια μετάλλαξη, η πρωτεΐνη LKB1 δεν λειτουργεί σωστά. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα την ανεξέλεγκτη ανάπτυξη των κυττάρων και τον σχηματισμό πολυπόδων στο γαστρεντερικό σύστημα, καθώς και των χαρακτηριστικών υπερχρωστικών κηλίδων. Επειδή η πρωτεΐνη LKB1 είναι ένας καταστολέας όγκων, η απώλειά της λειτουργίας της αυξάνει σημαντικά τον κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου. Οι ασθενείς με Σύνδρομο Peutz-Jeghers έχουν αυξημένο κίνδυνο για διάφορους τύπους καρκίνου, όπως του παγκρέατος, του μαστού, των ωοθηκών, των όρχεων και του πνεύμονα (Hemminki et al, 1998).

6.5 Σχέση γονοτύπου-φαινοτύπου

Όπως αναφέρθηκε σε προηγούμενο κεφάλαιο, η κύρια αιτία του συνδρόμου Peutz-Jeghers είναι μια μετάλλαξη στο γονίδιο STK11. Αυτή η μετάλλαξη μπορεί να είναι διαφορετική σε κάθε ασθενή, αλλά όλες οδηγούν σε μια δυσλειτουργία της πρωτεΐνης LKB1, η οποία είναι απαραίτητη για τον έλεγχο της κυτταρικής ανάπτυξης και του πολλαπλασιασμού. Η ανεξέλεγκτη κυτταρική ανάπτυξη οδηγεί στον σχηματισμό πολυπόδων στο γαστρεντερικό σύστημα (Schumacher et al., 2005).

Η δυσλειτουργία της LKB1 μπορεί να προκαλέσει γενετική αστάθεια, αυξάνοντας τον κίνδυνο εμφάνισης επιπλέον μεταλλάξεων και την ανάπτυξη καρκίνου. Αυτή η σχέση μεταξύ του γονότυπου και του φαινοτύπου υπογραμμίζει τη σημασία της γενετικής στην εκδήλωση πολλών ασθενειών (Lim et al., 2003).

6.6 Φαρμακευτική προσέγγιση των ασθενών με παθογόνο μετάλλαξη

Η φαρμακευτική προσέγγιση των ασθενών με παθογόνο μετάλλαξη, όπως στο Σύνδρομο Peutz-Jeghers, αποτελεί έναν τομέα που βρίσκεται υπό συνεχή έρευνα και ανάπτυξη. Δεδομένου ότι η ρίζα του προβλήματος είναι μια γενετική μετάλλαξη, η άμεση διόρθωση της μετάλλαξης δεν είναι ακόμη εφικτή στην κλινική πράξη. Η θεραπευτική προσέγγιση επικεντρώνεται στην αντιμετώπιση των συμπτωμάτων και στην πρόληψη των επιπλοκών. Επιπλέον κάθε ασθενής είναι μοναδικός, καθώς οι μεταλλάξεις και οι εκδηλώσεις της νόσου μπορεί να διαφέρουν. Επομένως, η θεραπευτική στρατηγική πρέπει να είναι εξατομικευμένη (Wei et al., 2008).

Η χειρουργική αφαίρεση πολυπόδων είναι η κύρια θεραπευτική παρέμβαση για την πρόληψη της κακοήθους εκφύλισης των πολυπόδων. Οι ασθενείς χρειάζονται τακτικές εξετάσεις για την έγκαιρη ανίχνευση και θεραπεία πιθανών καρκινικών βλαβών και αντιμετώπιση των συμπτωμάτων που προκαλούνται από τους πολύποδες, όπως αιμορραγία ή απόφραξη του εντέρου (Knudson Jr, 1971).

Η έρευνα εστιάζει στην ανάπτυξη τεχνικών γενετικής θεραπείας που θα επιτρέπουν τη διόρθωση της μετάλλαξης στο γονίδιο STK11. Ωστόσο, υπάρχουν ακόμη πολλά εμπόδια που πρέπει να ξεπεραστούν. Ερευνώνται επίσης φάρμακα που μπορούν να επηρεάσουν τις σηματοδοτικές οδούς που εμπλέκονται στην ανάπτυξη των πολυπόδων και του καρκίνου ή μπορούν να βοηθήσουν στην πρόληψη της ανάπτυξης καρκινικών κυττάρων (Wei et al., 2008).

6.7 Πρωτεΐνες που αλληλεπιδρούν με την LKB1

Η πρωτεΐνη LKB1, ως ένας κεντρικός ρυθμιστής της κυτταρικής ανάπτυξης, αλληλεπιδρά με ένα ευρύ φάσμα άλλων πρωτεϊνών. Αυτές οι αλληλεπιδράσεις είναι κρίσιμες για τη διατήρηση της κυτταρικής ομοιόστασης και την πρόληψη της κακοήθους εξαλλαγής, ενώ η κατανόησή τους είναι απαραίτητη για την ανάπτυξη νέων θεραπευτικών στρατηγικών για ασθένειες που σχετίζονται με τη δυσλειτουργία της LKB1 (Alessi, Sakamoto & Bayascas, 2006).

Η LKB1 είναι μια σερίνη/θρεονίνη κινάση, που σημαίνει ότι προσθέτει φωσφορικές ομάδες σε άλλες πρωτεΐνες, ενεργοποιώντας ή απενεργοποιώντας τις. Μερικές από τις σημαντικότερες κινάσες που ενεργοποιούνται από την LKB1 είναι η AMP-εξαρτώμενη πρωτεϊνική κινάση (AMPK- ρυθμίζει κεντρικά τον ενεργειακό μεταβολισμό του κυττάρου), η Salt-inducible kinase (SIK- Συμμετέχει στη ρύθμιση του γλυκογόνου και των λιπιδίων) και η Nuclear factor erythroid 2-related factor 2 (Nrf2- Ένας σημαντικός παράγοντας για την αντιοξειδωτική άμυνα του κυττάρου) (Lizcano et al., 2004).

Τα υποστρώματα είναι οι πρωτεΐνες που φωσφορυλιώνονται άμεσα από την LKB1. Τα μέλη της οικογένειας των υποστρωμάτων της LKB1 (LKB1 substrates) εμπλέκονται σε διάφορες κυτταρικές διεργασίες, όπως ο κυτταροσκελετός και η ενδοκυττάρωση (Alessi, Sakamoto & Bayascas, 2006). Τέλος οι σκαλωσιές πρωτεΐνες βοηθούν στην συγκέντρωση της LKB1 και των υποστρωμάτων της σε συγκεκριμένα σημεία του κυττάρου (Lizcano et al., 2004).

Συμπεράσματα

Ο κληρονομούμενος καρκίνος του παχέος εντέρου αποτελεί μια πολύπλοκη πολυπαραγοντική νόσος με σημαντικές επιπτώσεις στην υγεία των ασθενών και των οικογενειών τους. Η παρουσία συγκεκριμένων γενετικών μεταλλάξεων σχετίζεται άμεσα με αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης κακοήθους νεοπλασματος στο παχύ έντερο σε νεαρή ηλικία.

Η νόσος έχει ισχυρή γενετική προδιάθεση, με διάφορα γονίδια να εμπλέκονται σε διαφορετικά σύνδρομα. Τα κλινικά χαρακτηριστικά ποικίλλουν σημαντικά μεταξύ των διαφόρων συνδρόμων και εντός των ίδιων οικογενειών. Η έγκαιρη ανίχνευση και διάγνωση είναι κρίσιμης σημασίας για την αποτελεσματική διαχείριση της νόσου. Η γενετική συμβουλευτική παρέχει απαραίτητη υποστήριξη στους ασθενείς και τις οικογένειές τους, βοηθώντας τους να κατανοήσουν τον κίνδυνο, τις επιλογές ελέγχου και τις θεραπευτικές αγωγές. Η διαχείριση κάθε ασθενή απαιτεί εξατομικευμένη προσέγγιση, λαμβάνοντας υπόψη το συγκεκριμένο γενετικό σύνδρομο, το οικογενειακό ιστορικό και τις προτιμήσεις του ασθενή.

Ο κληρονομούμενος καρκίνος του παχέος εντέρου αποτελεί ένα πεδίο συνεχούς έρευνας και ανάπτυξης. Η διεπιστημονική συνεργασία μεταξύ γενετιστών, ογκολόγων, παθολόγων, γαστρεντερολόγων και άλλων ειδικών είναι απαραίτητη για την ανάπτυξη αποτελεσματικών στρατηγικών αντιμετώπισης της νόσου και τη βελτίωση της πρόγνωσης των ασθενών.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

Ελληνόγλωσση

- Γομάτος, Η. (2008). *Μελέτη των μεταλλάξεων του γονιδίου APC σε άτομα με οικογενή αδενωματώδη πολυποδίαση* (Doctoral dissertation, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών (ΕΚΠΑ). Σχολή Επιστημών Υγείας. Τμήμα Ιατρικής. Τομέας Χειρουργικής. Κλινική Α' Προπαιδευτική Χειρουργική. Εργαστήριο Χειρουργικής Έρευνας). doi: [10.12681/eadd/23912](https://doi.org/10.12681/eadd/23912)
- Διαμαντής, Ν. (2010). *Προγνωστικοί παράγοντες επιβίωσης σε ασθενείς χειρουργηθέντες με καρκίνο παχέος εντέρου* (Doctoral dissertation, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών (ΕΚΠΑ). Σχολή Επιστημών Υγείας. Τμήμα Ιατρικής. Τομέας Χειρουργικής. Κλινική Α' Χειρουργική). doi: [10.12681/eadd/28718](https://doi.org/10.12681/eadd/28718)
- Καραδήμα, Μ. (2016). *Προσδιορισμός των μεταλλάξεων του BRAF γονιδίου στον καρκίνο του παχέος εντέρου* (Doctoral dissertation, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών (ΕΚΠΑ). Σχολή Επιστημών Υγείας. Τμήμα Ιατρικής. Τομέας Κλινικοεργαστηριακός. Εργαστήριο Α' Παθολογικής Ανατομικής). doi: [10.12681/eadd/37953](https://doi.org/10.12681/eadd/37953)
- Καταφυγιώτης, Π. (2020). *Μοριακή και ανοστοϊστοχημική διερεύνηση της μικροδορυφορικής αστάθειας (MSI) σε καρκινώματα παχέος εντέρου* (Doctoral dissertation, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών (ΕΚΠΑ). Σχολή Επιστημών Υγείας. Τμήμα Ιατρικής. Τομέας Κλινικοεργαστηριακός. Εργαστήριο Α' Παθολογικής Ανατομικής). doi: [10.12681/eadd/47543](https://doi.org/10.12681/eadd/47543)
- Κορδή, Ε. (2010). *Καρκίνος του παχέος εντέρου: η νόσος του σύγχρονου τρόπου ζωής* (Order No. 29301877). Ανακτήθηκε 20 Μαρτίου 2024 από <https://proxy.eap.gr/login?url=https://www.proquest.com/dissertations-theses/καρκίνος-του-παχέος-εντέρου-η-νόσος-σύγχρονου/docview/2731753732/se-2>
- Φωστήρα, Φ. (2009). *Γενετική ανάλυση στον κληρονομούμενο καρκίνο του παχέος εντέρου (KKΠΕ, FAP, HNPCC)* (Doctoral dissertation, Δημοκρίτειο Πανεπιστήμιο Θράκης (ΔΠΘ). Τμήμα Μοριακής Βιολογίας και Γενετικής). doi: [10.12681/eadd/18537](https://doi.org/10.12681/eadd/18537)

Χριστοδούλου, Δ., & Τσιάνος, Ε. (2000). Πρόληψη του καρκίνου του παχέος εντέρου. *Αρχαία Ελληνικής Ιατρικής*, 16(6), 566-575. Ανακτήθηκε 28 Απριλίου 2024 από <https://www.mednet.gr/archives/2000-6/566.html>

Ξενόγλωσση

Alessi, D. R., Sakamoto, K., & Bayascas, J. R. (2006). LKB1-dependent signaling pathways. *Annu. Rev. Biochem.*, 75(1), 137-163. doi: [10.1146/annurev.biochem.75.103004.142702](https://doi.org/10.1146/annurev.biochem.75.103004.142702)

Al-Tassan, N., Chmiel, N. H., Maynard, J., Fleming, N., Livingston, A. L., Williams, G. T., ... & Cheadle, J. P. (2002). Inherited variants of MYH associated with somatic G: C→ T: A mutations in colorectal tumors. *Nature genetics*, 30(2), 227-232. doi: <https://doi.org/10.1038/ng828>

Ali, M., Kim, H., Cleary, S., Cupples, C., Gallinger, S., & Bristow, R. (2008). Characterization of mutant MUTYH proteins associated with familial colorectal cancer. *Gastroenterology*, 135(2), 499-507. doi: [10.1053/j.gastro.2008.04.035](https://doi.org/10.1053/j.gastro.2008.04.035)

Bérout, C., & Soussi, T. (1996). APC gene: database of germline and somatic mutations in human tumors and cell lines. *Nucleic acids research*, 24(1), 121-124. doi: [10.1093/nar/24.1.121](https://doi.org/10.1093/nar/24.1.121)

Boland, C. R., Thibodeau, S. N., Hamilton, S. R., Sidransky, D., Eshleman, J. R., Burt, R. W., ... & Srivastava, S. (1998). A National Cancer Institute Workshop on Microsatellite Instability for cancer detection and familial predisposition: development of international criteria for the determination of microsatellite instability in colorectal cancer. *Cancer research*, 58(22), 5248-5257. Retrieved 26th of May 2024 from <https://aacrjournals.org/cancerres/article/58/22/5248/504639/A-National-Cancer-Institute-Workshop-on>

Bookstein, R., & Lee, W. H. (1991). Molecular genetics of the retinoblastoma suppressor gene. *Critical reviews in oncogenesis*, 2(3), 211-227. Retrieved 26th of April 2024 from <https://europepmc.org/article/med/1888791>

- Burke, C. (2001). Risk stratification for periampullary carcinoma in patients with familial adenomatous polyposis: does theodore know what to do now?. *Gastroenterology*, 121(5), 1246-1248. doi: [10.1053/gast.2001.29265](https://doi.org/10.1053/gast.2001.29265)
- Bussey, H. J. R., & Morson, B. C. (1978). Familial polyposis coli. In *Gastrointestinal tract cancer* (pp. 275-294). Boston, MA: Springer US. doi: [10.1007/978-1-4684-2442-3_11](https://doi.org/10.1007/978-1-4684-2442-3_11)
- Carethers, J. M. (1996). The cellular and molecular pathogenesis of colorectal cancer. *Gastroenterology Clinics*, 25(4), 737-754. doi: [10.1016/S0889-8553\(05\)70272-7](https://doi.org/10.1016/S0889-8553(05)70272-7)
- Cetta, F., Montalto, G., Gori, M., Curia, M. C., Cama, A., & Olschwang, S. (2000). Germline mutations of the APC gene in patients with familial adenomatous polyposis-associated thyroid carcinoma: results from a European cooperative study. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 85(1), 286-292. doi: [10.1210/jcem.85.1.6254](https://doi.org/10.1210/jcem.85.1.6254)
- Cheadle, J. P., & Sampson, J. R. (2003). Exposing the MYtH about base excision repair and human inherited disease. *Human molecular genetics*, 12(suppl_2), R159-R165. doi: [10.1093/hmg/ddg259](https://doi.org/10.1093/hmg/ddg259)
- Cheadle, J. P., & Sampson, J. R. (2007). MUTYH-associated polyposis—from defect in base excision repair to clinical genetic testing. *DNA repair*, 6(3), 274-279. doi: [10.1016/j.dnarep.2006.11.001](https://doi.org/10.1016/j.dnarep.2006.11.001)
- Cruz-Correa, M., & Giardiello, F. M. (2003). Diagnosis and management of hereditary colon cancer. *Hematology/Oncology Clinics*, 17(2), 539-551. doi: [10.1016/S0889-8588\(03\)00009-1](https://doi.org/10.1016/S0889-8588(03)00009-1)
- Cunningham, J. M., Kim, C. Y., Christensen, E. R., Tester, D. J., Parc, Y., Burgart, L. J., ... & Thibodeau, S. N. (2001). The frequency of hereditary defective mismatch repair in a prospective series of unselected colorectal carcinomas. *The American Journal of Human Genetics*, 69(4), 780-790. doi: [10.1086/323658](https://doi.org/10.1086/323658)
- de la Chapelle, A. (2004). Genetic predisposition to colorectal cancer. *Nat Rev Cancer* 4, 769–780. doi: [10.1038/nrc1453](https://doi.org/10.1038/nrc1453)
- Endo, Y., Sugimura, H., & Kino, I. (1995). Monoclonality of normal human colonic crypts. *Pathology international*, 45(8), 602-604. doi: [10.1111/j.1440-1827.1995.tb03509.x](https://doi.org/10.1111/j.1440-1827.1995.tb03509.x)

- Esteller, M., Sparks, A., Toyota, M., Sanchez-Cespedes, M., Capella, G., Peinado, M. A., ... & Herman, J. G. (2000). Analysis of adenomatous polyposis coli promoter hypermethylation in human cancer. *Cancer research*, 60(16), 4366-4371.
- Fearon, E. R., & Vogelstein, B. (1990). A genetic model for colorectal tumorigenesis. *cell*, 61(5), 759-767. doi: [10.1016/0092-8674\(90\)90186-I](https://doi.org/10.1016/0092-8674(90)90186-I)
- Fearnhead, N. S., Britton, M. P., & Bodmer, W. F. (2001). The abc of apc. *Human molecular genetics*, 10(7), 721-733. doi: [10.1093/hmg/10.7.721](https://doi.org/10.1093/hmg/10.7.721)
- Fearnhead, N. S., Wilding, J. L., Winney, B., Tonks, S., Bartlett, S., Bicknell, D. C., ... & Bodmer, W. F. (2004). Multiple rare variants in different genes account for multifactorial inherited susceptibility to colorectal adenomas. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 101(45), 15992-15997. doi: [10.1073/pnas.0407187101](https://doi.org/10.1073/pnas.0407187101)
- Fishel, R. (1998). Mismatch repair, molecular switches, and signal transduction. *Genes & development*, 12(14), 2096-2101. doi: [10.1101/gad.12.14.2096](https://doi.org/10.1101/gad.12.14.2096)
- Fodde, R., Smits, R., & Clevers, H. (2001). APC, signal transduction and genetic instability in colorectal cancer. *Nature reviews cancer*, 1(1), 55-67. doi: [10.1038/35094067](https://doi.org/10.1038/35094067)
- Fostira, F., Thodi, G., Konstantopoulou, I., Sandaltzopoulos, R., & Yannoukakos, D. (2007). Hereditary cancer syndromes. *J buon*, 12(Suppl 1), S13-22. Retrieved 20th of April 2024 from <https://citeseerx.ist.psu.edu/document?repid=rep1&type=pdf&doi=fb690cbba898477354bb446f47b21d1dfdbacefd>
- Friedberg, E. C. (2003). DNA damage and repair. *Nature*, 421(6921), 436-440. doi: [10.1038/nature01408](https://doi.org/10.1038/nature01408)
- Fulcheri, E., Baracchini, P., Pagani, A., Lapertosa, G., & Bussolati, G. (1991). Significance of the smooth muscle cell component in Peutz-Jeghers and juvenile polyps. *Human pathology*, 22(11), 1136-1140. doi: [10.1016/0046-8177\(91\)90266-R](https://doi.org/10.1016/0046-8177(91)90266-R)
- Futreal, P. A., Coin, L., Marshall, M., Down, T., Hubbard, T., Wooster, R., ... & Stratton, M. R. (2004). A census of human cancer genes. *Nature reviews cancer*, 4(3), 177-183. doi: [10.1038/nrc1299](https://doi.org/10.1038/nrc1299)

- Futreal, P. A., Kasprzyk, A., Birney, E., Mullikin, J. C., Wooster, R., & Stratton, M. R. (2001). Cancer and genomics. *Nature*, 409(6822), 850-852. doi: [10.1038/35057046](https://doi.org/10.1038/35057046)
- Galiatsatos, P., & Foulkes, W. D. (2006). Familial adenomatous polyposis. *Official journal of the American College of Gastroenterology* | *ACG*, 101(2), 385-398. Retrieved 2nd of April 2014 from https://journals.lww.com/ajg/abstract/2006/02000/familial_adenomatous_polyposis.32.aspx
- Gardner, E. J. (1951). A genetic and clinical study of intestinal polyposis, a predisposing factor for carcinoma of the colon and rectum. *American journal of human genetics*, 3(2), 167. Retrieved 1st of August 2024 from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1716321/>
- Garber, J. E., & Offit, K. (2005). Hereditary cancer predisposition syndromes. *Journal of clinical oncology*, 23(2), 276-292. doi: [10.1200/JCO.2005.10.042](https://doi.org/10.1200/JCO.2005.10.042)
- Goss, K. H., & Groden, J. (2000). Biology of the adenomatous polyposis coli tumor suppressor. *Journal of clinical oncology*, 18(9), 1967-1979. doi: [10.1200/JCO.2000.18.9.1967](https://doi.org/10.1200/JCO.2000.18.9.1967)
- Groden, J., Thliveris, A., Samowitz, W., Carlson, M., Gelbert, L., Albertsen, H., ... & White, R. (1991). Identification and characterization of the familial adenomatous polyposis coli gene. *Cell*, 66(3), 589-600. doi: [10.1016/0092-8674\(81\)90021-0](https://doi.org/10.1016/0092-8674(81)90021-0)
- Gu, Y., Parker, A., Wilson, T. M., Bai, H., Chang, D. Y., & Lu, A. L. (2002). Human MutY homolog, a DNA glycosylase involved in base excision repair, physically and functionally interacts with mismatch repair proteins human MutS homolog 2/human MutS homolog 6. *Journal of Biological Chemistry*, 277(13), 11135-11142. doi: [https://10.1074/jbc.M108618200](https://doi.org/10.1074/jbc.M108618200)
- Hamilton, S. R., Liu, B., Parsons, R. E., Papadopoulos, N., Jen, J., Powell, S. M., ... & Kinzler, K. W. (1995). The molecular basis of Turcot's syndrome. *New England Journal of Medicine*, 332(13), 839-847. doi: [10.1056/NEJM199503303321302](https://doi.org/10.1056/NEJM199503303321302)
- Hanahan, D., & Weinberg, R. A. (2000). The hallmarks of cancer. *cell*, 100(1), 57-70. doi: [10.1016/S0092-8674\(00\)81683-9](https://doi.org/10.1016/S0092-8674(00)81683-9)

- Hart, M. J., De Los Santos, R., Albert, I. N., Rubinfeld, B., & Polakis, P. (1998). Downregulation of β -catenin by human Axin and its association with the APC tumor suppressor, β -catenin and GSK3 β . *Current Biology*, 8(10), 573-581. doi: [10.1016/S0960-9822\(98\)70226-X](https://doi.org/10.1016/S0960-9822(98)70226-X)
- Hemminki, A. (1999). The molecular basis and clinical aspects of Peutz-Jeghers syndrome. *Cellular and Molecular Life Sciences CMLS*, 55, 735-750. doi: [10.1007/s000180050329](https://doi.org/10.1007/s000180050329)
- Hemminki, A., Markie, D., Tomlinson, I., Avizienyte, E., Roth, S., Loukola, A., ... & Aaltonen, L. A. (1998). A serine/threonine kinase gene defective in Peutz-Jeghers syndrome. *Nature*, 391(6663), 184-187. doi: <https://doi.org/10.1038/34432>
- Hoffmann, D. C., & Brooke, B. N. (1970). Familial sarcoma of bone in a polyposis coli family. *Diseases of the Colon & Rectum*, 13(2), 119-120. doi: [10.1007/BF02617640](https://doi.org/10.1007/BF02617640)
- Hsieh, P., & Yamane, K. (2008). DNA mismatch repair: molecular mechanism, cancer, and ageing. *Mechanisms of ageing and development*, 129(7-8), 391-407. doi: [10.1016/j.mad.2008.02.012](https://doi.org/10.1016/j.mad.2008.02.012)
- Huebner, R. J., & Todaro, G. J. (1969). Oncogenes of RNA tumor viruses as determinants of cancer. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 64(3), 1087-1094. doi: [10.1073/pnas.64.3.1087](https://doi.org/10.1073/pnas.64.3.1087)
- Iwama, T., Tamura, K., Morita, T., Hirai, T., Hasegawa, H., Koizumi, K., ... & Polyposis Committee, Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum. (2004). A clinical overview of familial adenomatous polyposis derived from the database of the Polyposis Registry of Japan. *International journal of clinical oncology*, 9, 308-316. doi: [10.1007/s10147-004-0414-4](https://doi.org/10.1007/s10147-004-0414-4)
- Kingston, J., Draper, G. J., & Mann, J. (1982). Hepatoblastoma and polyposis coli. *The Lancet*, 319(8269), 457. doi: [10.1016/S0140-6736\(82\)91669-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(82)91669-5)
- Kinzler, K. W., Nilbert, M. C., Su, L. K., Vogelstein, B., Bryan, T. M., Levy, D. B., ... & Nakamura, Y. (1991). Identification of FAP locus genes from chromosome 5q21. *Science*, 253(5020), 661-665. doi: [10.1126/science.1651562](https://doi.org/10.1126/science.1651562)
- Kinzler, K. W., & Vogelstein, B. (1997). Gatekeepers and caretakers. *Nature*, 386(6627), 761-763. doi: [10.1038/386761a0](https://doi.org/10.1038/386761a0)

- Knudson Jr, A. G. (1971). Mutation and cancer: statistical study of retinoblastoma. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 68(4), 820-823. doi: [10.1073/pnas.68.4.820](https://doi.org/10.1073/pnas.68.4.820)
- Kremer, T. M., Rinne, M. L., Xu, Y., Chen, X. M., & Kelley, M. R. (2004). Protection of pulmonary epithelial cells from oxidative stress by hMYH adenine glycosylase. *Respiratory Research*, 5, 1-11. doi: [10.1186/1465-9921-5-16](https://doi.org/10.1186/1465-9921-5-16)
- Lamlum, H., Ilyas, M., Rowan, A., Clark, S., Johnson, V., Bell, J., ... & Tomlinson, I. (1999). The type of somatic mutation at APC in familial adenomatous polyposis is determined by the site of the germline mutation: a new facet to Knudson's' two-hit'hypothesis. *Nature medicine*, 5(9), 1071-1075. doi: [10.1038/12511](https://doi.org/10.1038/12511)
- Lim, W., Hearle, N., Shah, B., Murday, V., Hodgson, S. V., Lucassen, A., ... & Houlston, R. S. (2003). Further observations on LKB1/STK11 status and cancer risk in Peutz–Jeghers syndrome. *British Journal of Cancer*, 89(2), 308-313. doi: [10.1038/sj.bjc.6601030](https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6601030)
- Lizcano, J. M., Göransson, O., Toth, R., Deak, M., Morrice, N. A., Boudeau, J., ... & Alessi, D. R. (2004). LKB1 is a master kinase that activates 13 kinases of the AMPK subfamily, including MARK/PAR-1. *The EMBO journal*, 23(4), 833-843. doi: [10.1038/sj.emboj.7600110](https://doi.org/10.1038/sj.emboj.7600110)
- Lynch, H. T., Fitzgibbons, R., Chong, S., Cavalieri, J., Lynch, J., Wallace, F., & Patel, S. (1994). Use of doxorubicin and dacarbazine for the management of unresectable intra-abdominal desmoid tumors in Gardner's syndrome. *Diseases of the colon & rectum*, 37, 260-267. doi: [10.1007/BF02048164](https://doi.org/10.1007/BF02048164)
- Lynch, H. T., Lynch, P. M., Lanspa, S. J., Snyder, C. L., Lynch, J. F., & Boland, C. R. (2009). Review of the Lynch syndrome: history, molecular genetics, screening, differential diagnosis, and medicolegal ramifications. *Clinical genetics*, 76(1), 1-18. doi: [10.1111/j.1399-0004.2009.01230.x](https://doi.org/10.1111/j.1399-0004.2009.01230.x)
- Lynch, H. T., Lynch, J. F., Lynch, P. M., & Attard, T. (2008). Hereditary colorectal cancer syndromes: molecular genetics, genetic counseling, diagnosis and management. *Familial cancer*, 7, 27-39. doi: [10.1007/s10689-007-9165-5](https://doi.org/10.1007/s10689-007-9165-5)
- Lynch, H. T., Smyrk, T. C., Watson, P., Lanspa, S. J., Lynch, J. F., Lynch, P. M., ... & Boland, C. R. (1993). Genetics, natural history, tumor spectrum, and pathology of hereditary

- nonpolyposis colorectal cancer: an updated review. *Gastroenterology*, 104(5), 1535-1549. doi: [10.1016/0016-5085\(93\)90368-M](https://doi.org/10.1016/0016-5085(93)90368-M)
- Marshall, W. H., Martin, F. I. R., & MACKAY, I. R. (1967). Gardner's syndrome with adrenal carcinoma. *Australasian annals of medicine*, 16(3), 242-244. doi: [10.1111/imj.1967.16.3.242](https://doi.org/10.1111/imj.1967.16.3.242)
- McGarrity, T. A., & Amos, C. (2006). Peutz-Jeghers syndrome: clinicopathology and molecular alterations. *Cellular and Molecular Life Sciences CMLS*, 63, 2135-2144. doi: <https://doi.org/10.1007/s00018-006-6080-0>
- Nagase, H., Miyoshi, Y., Horii, A., Aoki, T., Ogawa, M., Utsunomiya, J., ... & Nakamura, Y. (1992). Correlation between the location of germ-line mutations in the APC gene and the number of colorectal polyps in familial adenomatous polyposis patients. *Cancer Research*, 52(14), 4055-4057. Retrieved 1st of August 2024 from <https://aacrjournals.org/cancerres/article/52/14/4055/497871/Correlation-between-the-Location-of-Germ-Line>
- Nicolaides, N. C., Littman, S. J., Modrich, P., Kinzler, K. W., & Vogelstein, B. (1998). A naturally occurring hPMS2 mutation can confer a dominant negative mutator phenotype. *Molecular and cellular biology*. doi: [10.1128/MCB.18.3.1635](https://doi.org/10.1128/MCB.18.3.1635)
- Nielsen, M., Joerink-Van de Beld, M. C., Jones, N., Vogt, S., Tops, C. M., Vasen, H. F., ... & Hes, F. J. (2009). Analysis of MUTYH genotypes and colorectal phenotypes in patients with MUTYH-associated polyposis. *Gastroenterology*, 136(2), 471-476. doi: [10.1053/j.gastro.2008.10.056](https://doi.org/10.1053/j.gastro.2008.10.056)
- Papadopoulos, N., Nicolaides, N. C., Wei, Y. F., Ruben, S. M., Carter, K. C., Rosen, C. A., ... & Vogelstein, B. (1994). Mutation of a mutL homolog in hereditary colon cancer. *Science*, 263(5153), 1625-1629. doi: [10.1126/science.8128251](https://doi.org/10.1126/science.8128251)
- Parker, A. R., & Eshleman, J. R. (2003). Human MutY: gene structure, protein functions and interactions, and role in carcinogenesis. *Cellular and Molecular Life Sciences CMLS*, 60, 2064-2083. doi: <https://doi.org/10.1007/s00018-003-3053-4>
- Peltomaki, P. (2003). Role of DNA mismatch repair defects in the pathogenesis of human cancer. *Journal of clinical oncology*, 21(6), 1174-1179. doi: [10.1200/JCO.2003.04.060](https://doi.org/10.1200/JCO.2003.04.060)

- Peltomäki, P., & Vasen, H. (2004). Mutations associated with HNPCC predisposition--Update of ICG-HNPCC/INSiGHT mutation database. *Disease markers*, 20(4-5), 269-276.
- Pharoah, P. D., Antoniou, A., Bobrow, M., Zimmern, R. L., Easton, D. F., & Ponder, B. A. (2002). Polygenic susceptibility to breast cancer and implications for prevention. *Nature genetics*, 31(1), 33-36. doi: [10.1038/ng853](https://doi.org/10.1038/ng853)
- Pinto, D., Gregorieff, A., Begthel, H., & Clevers, H. (2003). Canonical Wnt signals are essential for homeostasis of the intestinal epithelium. *Genes & development*, 17(14), 1709-1713. doi: [10.1101/gad.267103](https://doi.org/10.1101/gad.267103)
- Sampson, J. R., Dolwani, S., Jones, S., Eccles, D., Ellis, A., Evans, D. G., ... & Cheadle, J. P. (2003). Autosomal recessive colorectal adenomatous polyposis due to inherited mutations of MYH. *The Lancet*, 362(9377), 39-41. doi: [10.1016/S0140-6736\(03\)13805-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(03)13805-6)
- Sampson, J. R., Jones, S., Dolwani, S., & Cheadle, J. P. (2005). MutYH (MYH) and colorectal cancer. *Biochemical Society Transactions*, 33(4), 679-683. doi: [10.1042/BST0330679](https://doi.org/10.1042/BST0330679)
- Schumacher, V., Vogel, T., Leube, B., Driemel, C., Goecke, T., Möslin, G., & Royer-Pokora, B. (2005). STK11 genotyping and cancer risk in Peutz-Jeghers syndrome. *Journal of medical genetics*, 42(5), 428-435. doi: [10.1136/jmg.2004.026294](https://doi.org/10.1136/jmg.2004.026294)
- Shigenaga, M. K., Park, J. W., Cundy, K. C., Gimeno, C. J., & Ames, B. N. (1990). [54] In Vivo Oxidative DNA damage: Measurement of 8-Hydroxy-2'-deoxyguanosine in DNA and urine by high-performance liquid chromatography with electrochemical detection. In *Methods in enzymology* (Vol. 186, pp. 521-530). Academic Press. doi: [10.1016/0076-6879\(90\)86146-M](https://doi.org/10.1016/0076-6879(90)86146-M)
- Sieber, O. M., Lipton, L., Crabtree, M., Heinemann, K., Fidalgo, P., Phillips, R. K., ... & Tomlinson, I. P. (2003). Multiple colorectal adenomas, classic adenomatous polyposis, and germ-line mutations in MYH. *New England Journal of Medicine*, 348(9), 791-799. doi: [10.1056/NEJMoa025283](https://doi.org/10.1056/NEJMoa025283)
- Soravia, C., Berk, T., Madlensky, L., Mitri, A., Cheng, H., Gallinger, S., ... & Bapat, B. (1998). Genotype-phenotype correlations in attenuated adenomatous polyposis coli. *The American Journal of Human Genetics*, 62(6), 1290-1301. doi: [10.1086/301883](https://doi.org/10.1086/301883)

- Spirio, L., Olschwang, S., Groden, J., Robertson, M., Samowitz, W., Joslyn, G., ... & White, R. (1993). Alleles of the APC gene: an attenuated form of familial polyposis. *Cell*, 75(5), 951-957. Retrieved 1st of August 2024 from [https://www.cell.com/cell/pdf/0092-8674\(93\)90538-2.pdf](https://www.cell.com/cell/pdf/0092-8674(93)90538-2.pdf)
- Umar, A., Boland, C. R., Terdiman, J. P., Syngal, S., Chapelle, A. D. L., Rüschoff, J., ... & Srivastava, S. (2004). Revised Bethesda Guidelines for hereditary nonpolyposis colorectal cancer (Lynch syndrome) and microsatellite instability. *Journal of the National Cancer Institute*, 96(4), 261-268. doi: [10.1093/jnci/djh034](https://doi.org/10.1093/jnci/djh034)
- Van Heemst, D., Den Reijer, P. M., & Westendorp, R. G. J. (2007). Ageing or cancer: A review: On the role of caretakers and gatekeepers. *European Journal of Cancer*, 43(15), 2144-2152. doi: [10.1016/j.ejca.2007.07.011](https://doi.org/10.1016/j.ejca.2007.07.011)
- Vasen, H. F., Mecklin, J. P., Khan, P. M., & Lynch, H. T. (1994). The International Collaborative Group on HNPCC. *Anticancer research*, 14(4B), 1661-1664. Retrieved 20th of April 2024 from <https://europepmc.org/article/med/7979204>
- Vasen, H. F., Möslin, G., Alonso, A., Bernstein, I., Bertario, L., Blanco, I., ... & Wijnen, J. (2007). Guidelines for the clinical management of Lynch syndrome (hereditary non-polyposis cancer). *Journal of medical genetics*, 44(6), 353-362. doi: [10.1136/jmg.2007.048991](https://doi.org/10.1136/jmg.2007.048991)
- Veigl, M. L., Kasturi, L., Olechnowicz, J., Ma, A., Lutterbaugh, J. D., Periyasamy, S., ... & Markowitz, S. D. (1998). Biallelic inactivation of hMLH 1 by epigenetic gene silencing, a novel mechanism causing human MSI cancers. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 95(15), 8698-8702. doi: [10.1073/pnas.95.15.8698](https://doi.org/10.1073/pnas.95.15.8698)
- Vogelstein, B., & Kinzler, K. W. (1993). The multistep nature of cancer. *Trends in genetics*, 9(4), 138-141. doi: [10.1016/0168-9525\(93\)90209-Z](https://doi.org/10.1016/0168-9525(93)90209-Z)
- Vogelstein, B., & Kinzler, K. W. (2004). Cancer genes and the pathways they control. *Nature medicine*, 10(8), 789-799. doi: [10.1038/nm1087](https://doi.org/10.1038/nm1087)
- Walsh, N., Qizilbash, A., Banerjee, R., & Waugh, G. A. (1987). Biliary neoplasia in Gardner's syndrome. *Archives of pathology & laboratory medicine*, 111(1), 76-77. Retrieved 15th of April 2014 from <https://europepmc.org/article/med/3800608>

- Watson, P., & Lynch, H. T. (1993). Extracolonic cancer in hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Cancer*, 71(3), 677-685. doi: [10.1002/1097-0142\(19930201\)71:3%3C677::AID-CNCR2820710305%3E3.0.CO;2-%23](https://doi.org/10.1002/1097-0142(19930201)71:3%3C677::AID-CNCR2820710305%3E3.0.CO;2-%23)
- Wei, C., Amos, C. I., Zhang, N., Wang, X., Rashid, A., Walker, C. L., ... & Frazier, M. L. (2008). Suppression of Peutz-Jeghers polyposis by targeting mammalian target of rapamycin signaling. *Clinical cancer research*, 14(4), 1167-1171. doi: [10.1158/1078-0432.CCR-07-4007](https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-07-4007)
- Weinberg, R.A. (2007). *The Biology of Cancer* (1st ed.). W.W. Norton & Company. doi: [10.1201/9780203852569](https://doi.org/10.1201/9780203852569)
- Willett, W. C. (2001). Diet and cancer: one view at the start of the millennium. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention*, 10(1), 3-8. Retrieved 15th of April 2014 from <https://aacrjournals.org/cebpm/article/10/1/3/164010/Diet-and-Cancer-One-View-at-the-Start-of-the>
- Yoo, L. I., Chung, D. C., & Yuan, J. (2002). LKB1—a master tumour suppressor of the small intestine and beyond. *Nature Reviews Cancer*, 2(7), 529-535. doi: [10.1038/nrc843](https://doi.org/10.1038/nrc843)
- Zauber, N. P., Sabbath-Solitare, M., Marotta, S. P., & Timothy Bishop, D. (2003). The characterization of somatic APC mutations in colonic adenomas and carcinomas in Ashkenazi Jews with the APC I1307K variant using linkage disequilibrium. *The Journal of Pathology: A Journal of the Pathological Society of Great Britain and Ireland*, 199(2), 146-151. doi: [10.1002/path.1226](https://doi.org/10.1002/path.1226)

Διαδικτύου

- American Cancer Society. (2024). Key Statistics for Colorectal Cancer. Retrieved 28th of April 2024 from <https://www.cancer.org/cancer/types/colon-rectal-cancer/about/key-statistics.html>
- Barillot E., Calzone L., Hupé P., Vert J.P., & Zinovyev A. (2012). *Computational Systems Biology of Cancer* Chapman & Hall/CRC Mathematical & Computational Biology CC BY-SA 3.0, Retrieved 20th of April 2024 from <https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=18529333>

Globocan 2020 database. (2020). IARC Global Cancer Observatory. Retrieved 2nd of May 2024 from https://www.iarc.who.int/wp-content/uploads/2020/12/pr292_E.pdf

Νασιακόπουλος Ν. (2024). *Πρόληψη καρκίνου παχέος εντέρου*. Euroclinic Ανακτήθηκε 28 Απριλίου 2024 από <https://www.euroclinic.gr/article/prolipsi-karkinou-paxeous-ederou/>

Oncogenes (2001). National Cancer Institute Retrieved 28th of April 2024 from <https://visualsonline.cancer.gov/details.cfm?imageid=2351>