



ΙΠΤ-Α
ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ ΥΓΕΙΟΦΥΣΙΚΗΣ & ΠΕΡΙΒΑΛΛΟΝΤΙΚΗΣ ΥΓΕΙΑΣ

ΕΠΙΠΤΩΣΕΙΣ ΓΟΝΟΤΟΞΙΚΩΝ ΕΚΘΕΣΕΩΝ ΣΤΗΝ ΥΓΕΙΑ

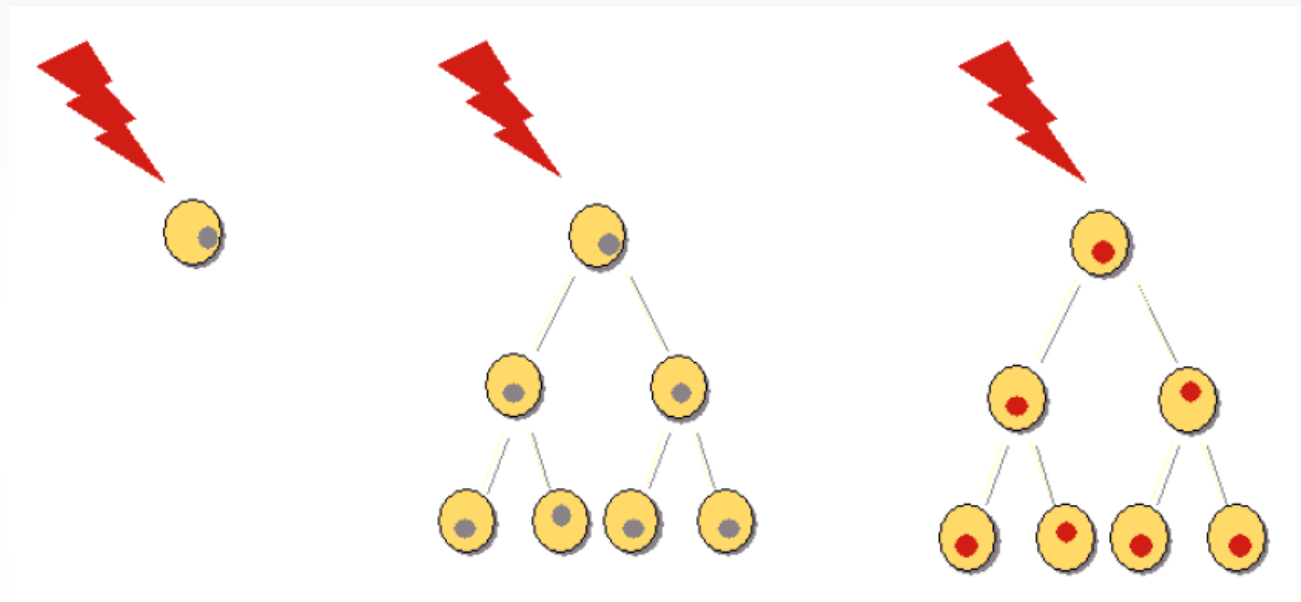
Κυτταρογενετική και μοριακή γενετική επίκτητων διαταραχών



Δρ Κωνσταντίνα Σαμπάνη
Ερευνήτρια Α'



ΒΙΟΛΟΓΙΚΕΣ ΕΠΙΠΤΩΣΕΙΣ ΓΟΝΟΤΟΞΙΚΩΝ ΕΚΘΕΣΕΩΝ



κυτταρικός θάνατος

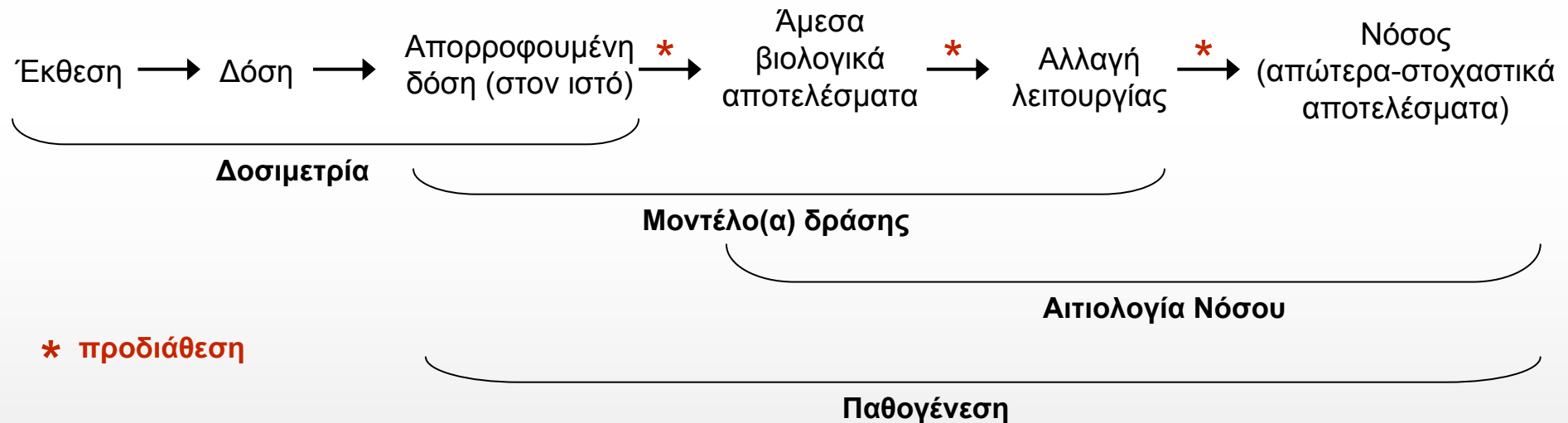
επιδιόρθωση βλάβης

γενετική αλλαγή

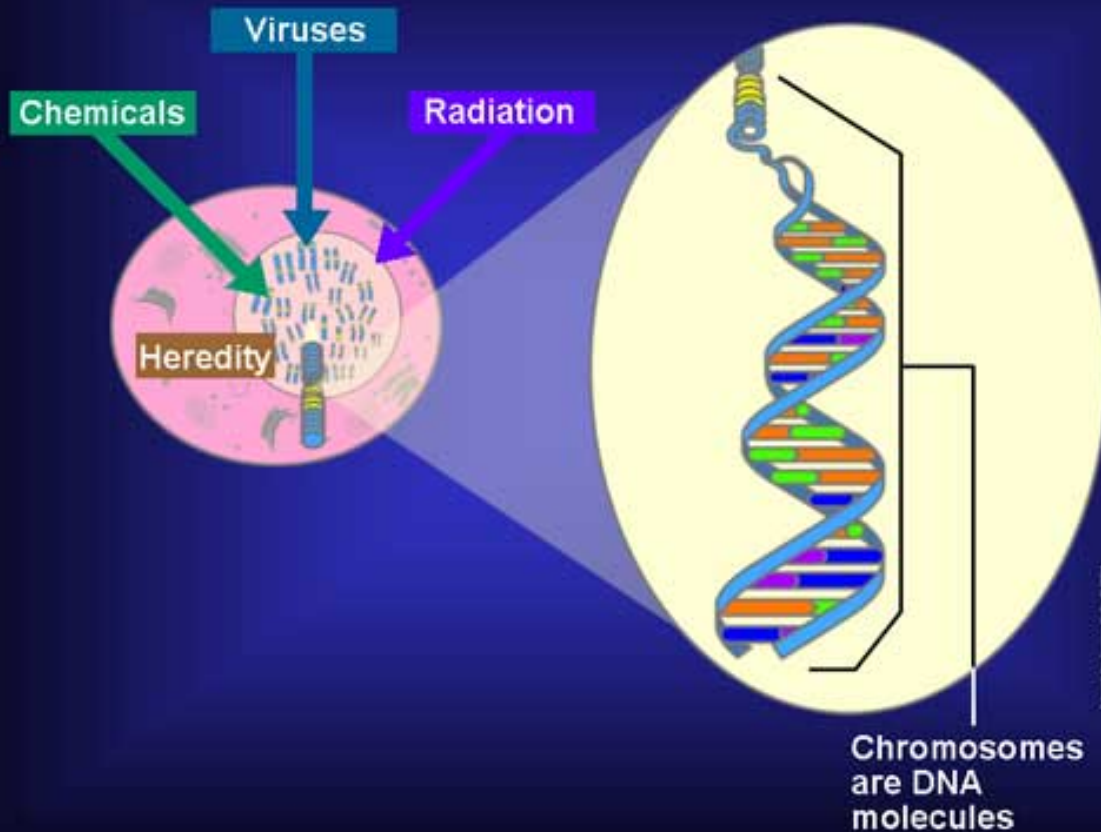
κλωνική εξαλλαγή

Παθογένεση Νοσημάτων σχετιζόμενων με γονοτοξικές εκθέσεις

Για την εκτίμηση της επικινδυνότητας
ακολουθούμε το γενικό μοντέλο που συνοψίζεται στα παρακάτω στάδια:



Genes and Cancer

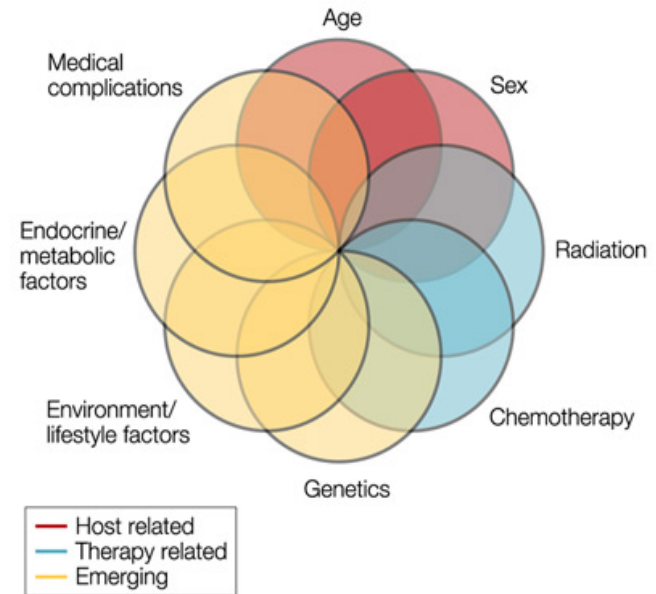


Γιατί ο καρκίνος;

- ✓ Είναι νόσημα σχετιζόμενο με τοξικές εκθέσεις
- ✓ Είναι πρόβλημα Δημόσιας Υγείας
- ✓ Τα ποσοστά εμφάνισης είναι αυξημένα στις αναπτυγμένες χώρες

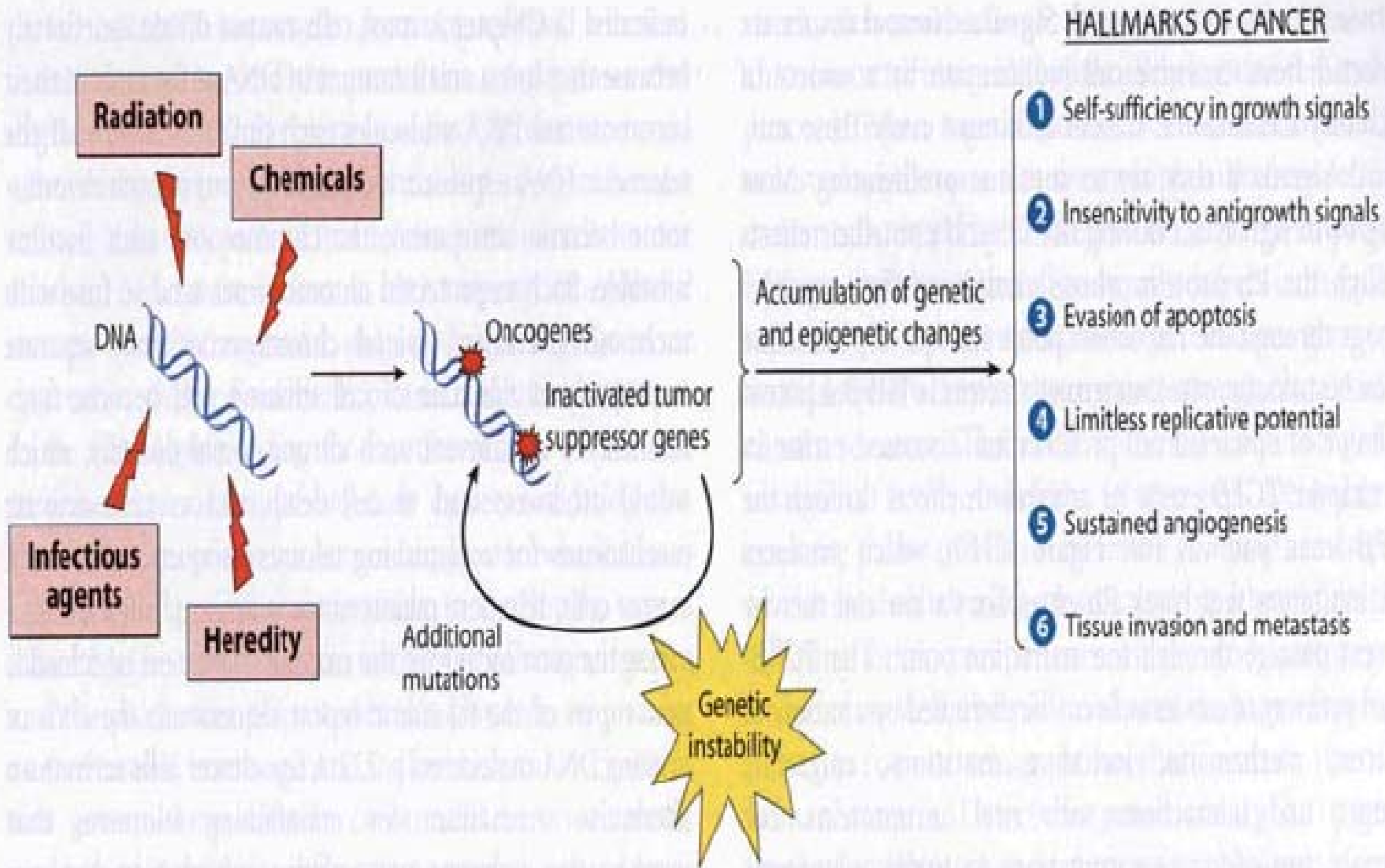
Παράγοντες κινδύνου για ανάπτυξη καρκίνου

- **Βιολογικοί παράγοντες**
 - Γενετική προδιάθεση
 - Αναπαραγωγικοί & ορμονικοί κίνδυνοι
- **Επαγγελματικοί και περιβαλλοντικοί παράγοντες**
 - Βενζόλιο, δισθενή μέταλλα,
 - Ιοντίζουσα ακτινοβολία
- **Κοινωνικοί και ψυχολογικοί παράγοντες**
 - Στρές
 - Αρνητικά συναισθήματα
- **Χημικοί παράγοντες**
 - Περιέχονται στις τροφές
- **Ιικοί παράγοντες**
 - Μεταδιδόμενες νόσοι ιογενούς αιτιολογίας
- **Ιατρικοί παράγοντες**
 - Ακτινοβολίες
 - Χημειοθεραπευτικά
- **Lifestyle**
 - Κάπνισμα, αλκοόλ
 - Διατροφή, φυσική άσκηση



Nature Reviews | Cancer

Πολυπαραγοντική αιτιολογία του καρκίνου



Λευχαιμογένεση

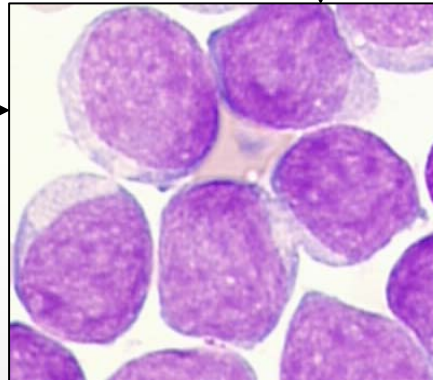
ΠΟΛΥΜΟΡΦΙΣΜΟΙ:

*GSTs, NQ01, MTHFR, IGF1
MPO, SULT1, CYP3A4, VDJ,
MLL*

ΜΕΘΥΛΙΩΣΗ

ΓΟΝΟΤΟΞΙΚΕΣ ΕΚΘΕΣΕΙΣ:

*Διάρκεια έκθεσης
Δόση*



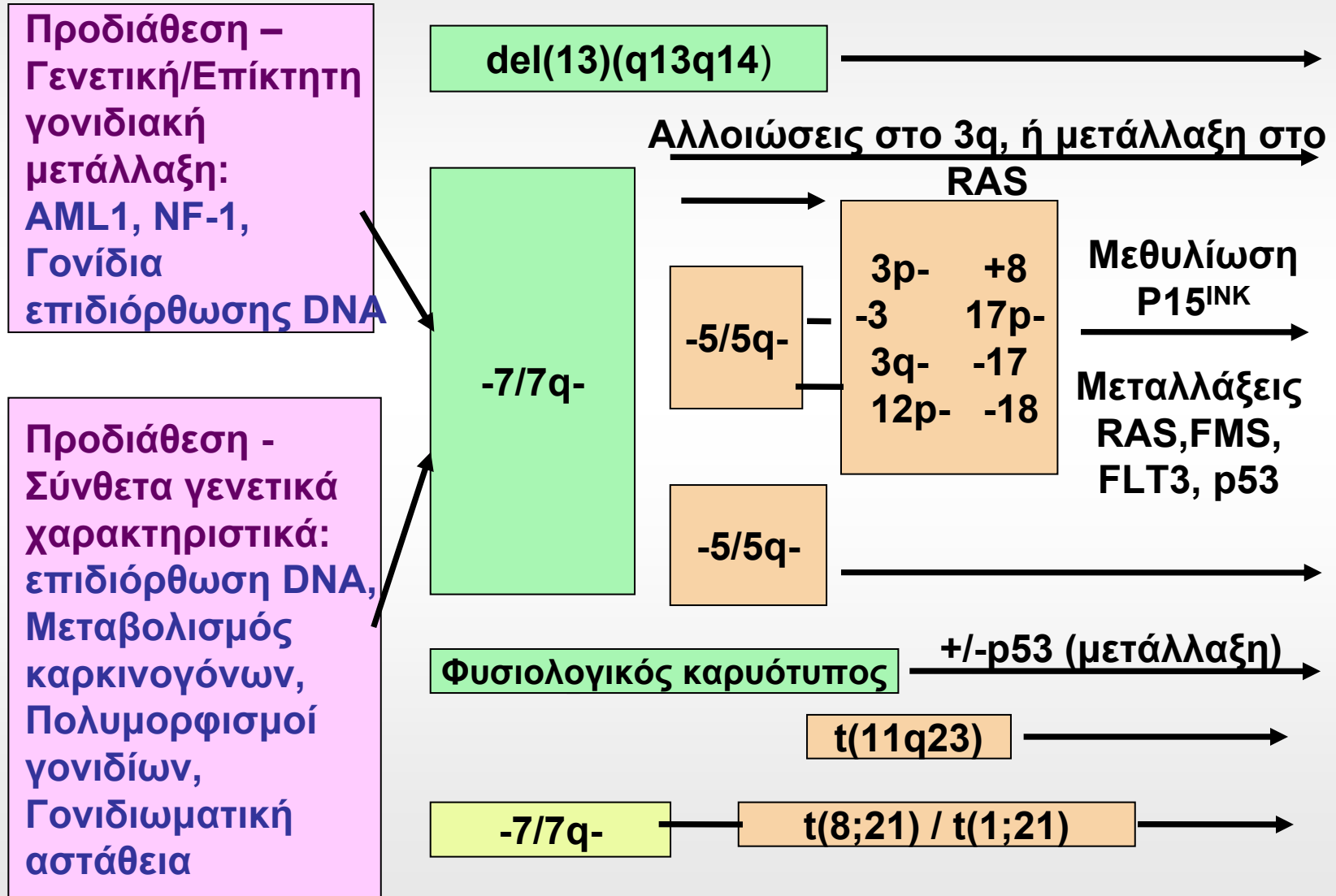
ΜΕΤΑΛΛΑΞΕΙΣ:

*RAS, FLT3,
ΚΥΤΤΑΡΟΓΕΝΕΤΙΚΕΣ
ΑΛΛΑΓΕΣ,*

ΥΒΡΙΔΙΚΑ ΓΟΝΙΔΙΑ:

*MLL,
TEL/AML1
E2A/PBX1
SIL/TAL1*

Η πολυσταδιακή πορεία της λευχαιμογένεσης εκφράζεται από μία αλληλουχία γονιδιακών και κυτταρογενετικών αλλαγών



AML: A Prototype Environmental-Occupational Malignancy

<u>Etiologic Factors</u>	<u>% AML</u>	<u>Genetic Abnormalities</u>
Env/Occ Exposure Benzene, Petroleum, Organic solvents, Arsenical Pesticides, Radiation	~30-35%	-5/5q, -7/7q, 3q26 t(8;21), +8, +21
Therapeutic Agents DNA Damaging Agents Topo-II Directed Drugs	~20%	-5/5q, -7/7q, 3q26 AML-1 mutation (21q22) Translocations (11q23)

Αλλοιώσεις του χρωμοσώματος 7 οφείλονται σε έκθεση σε:

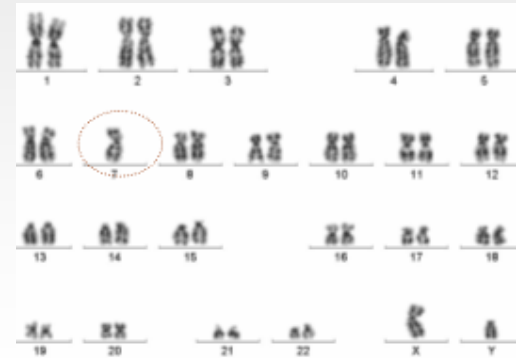
Αλκυλιούντες παράγοντες

(π.χ. χλωραμβουκίλη, κυκλοφωσφαμίδη, μελφαλάνη, νιτροζουρίες, βουσουλφάνη).

Παράγωγα του πετρελαίου

(PAHs, οργανικοί διαλύτες, φυτοφάρμακα)

Ιοντίζουσα ακτινοβολία

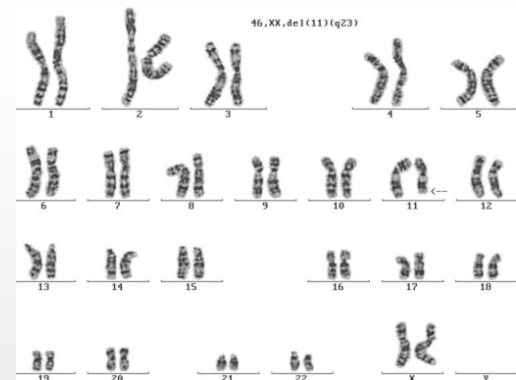


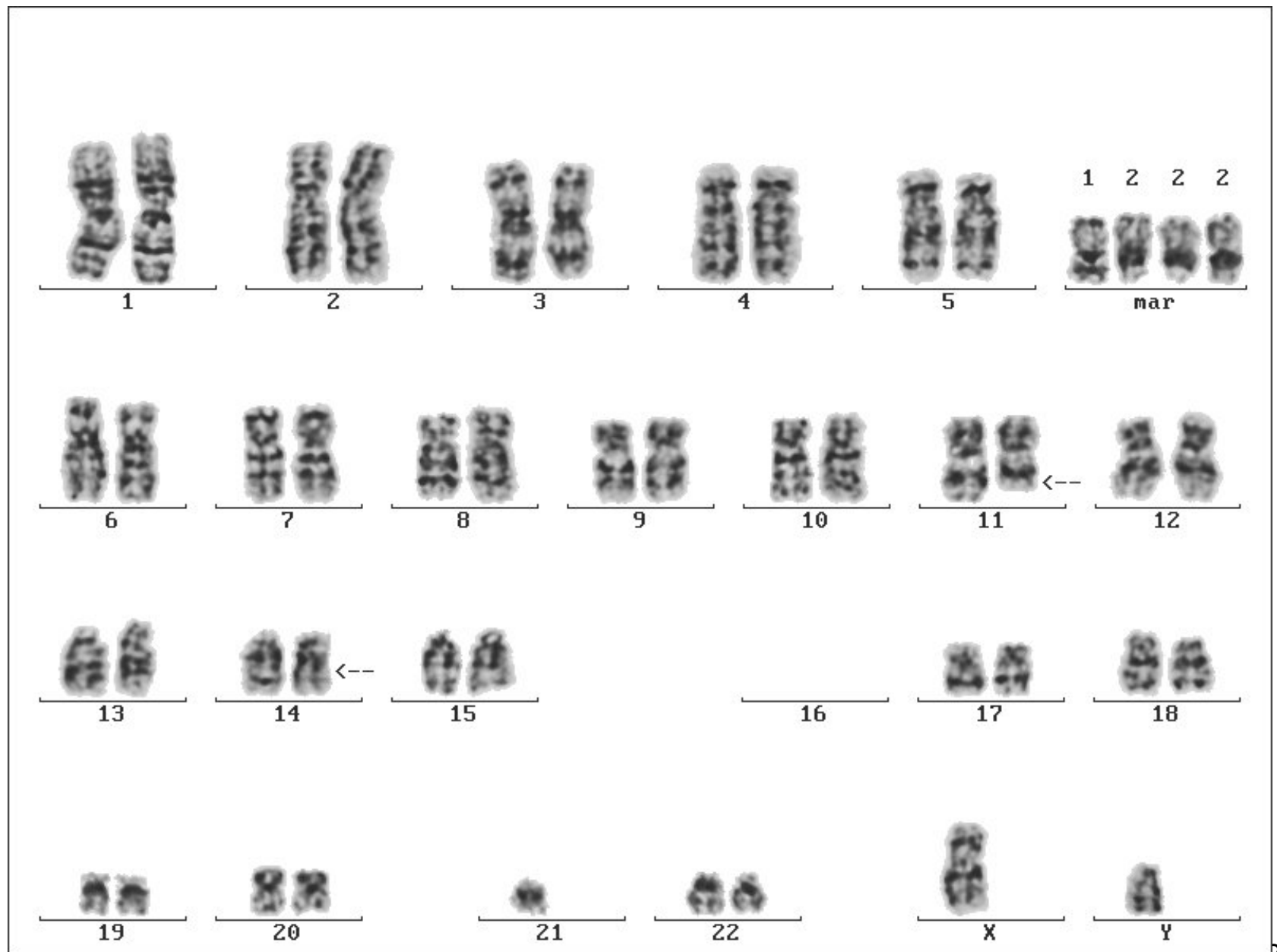
Αλλοιώσεις των χρωμοσωμάτων 11q23 και 21q22 οφείλονται σε έκθεση σε:

Θεραπευτικοί παράγοντες που στοχεύουν το DNA

Αναστολείς της τοποϊσομεράσης II του DNA

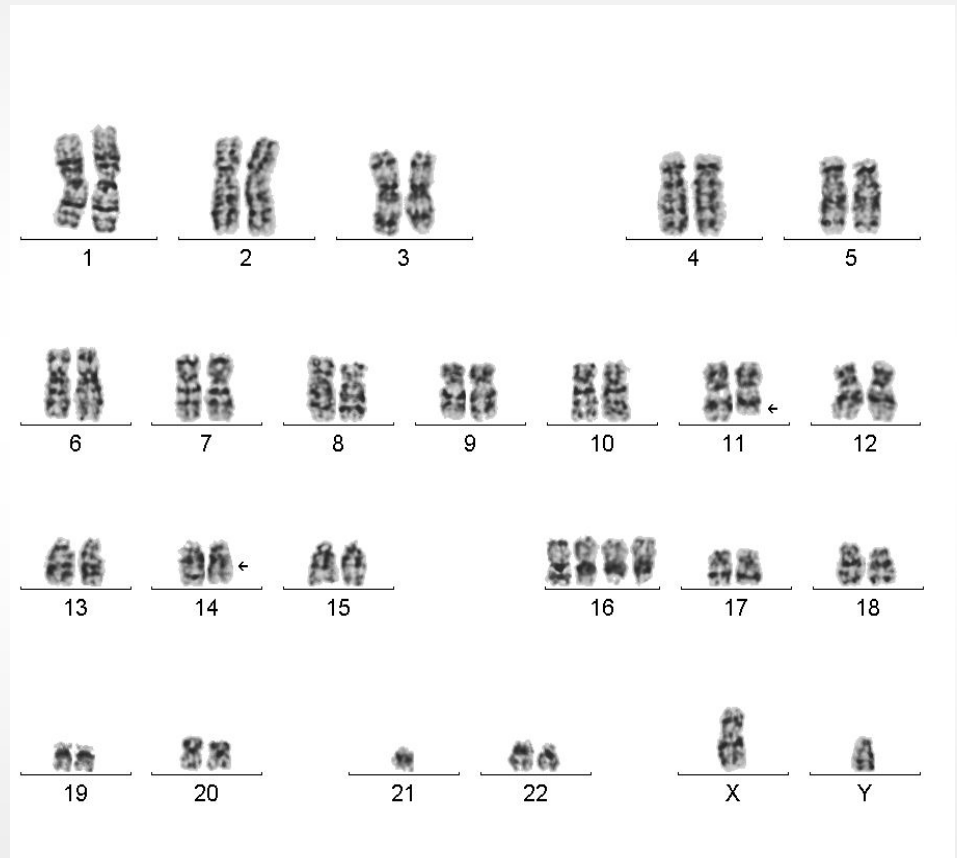
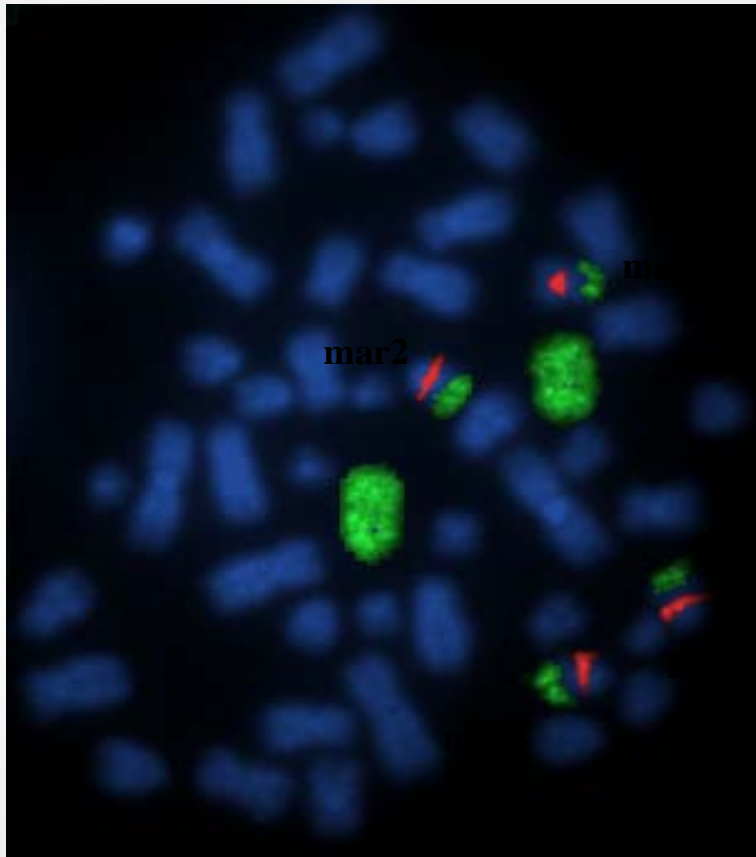
(π.χ. ετοποσίδη, τενιποσίδη, δοξορουβικίνη, μιτοξανδρόνη, ραζοξάνη).



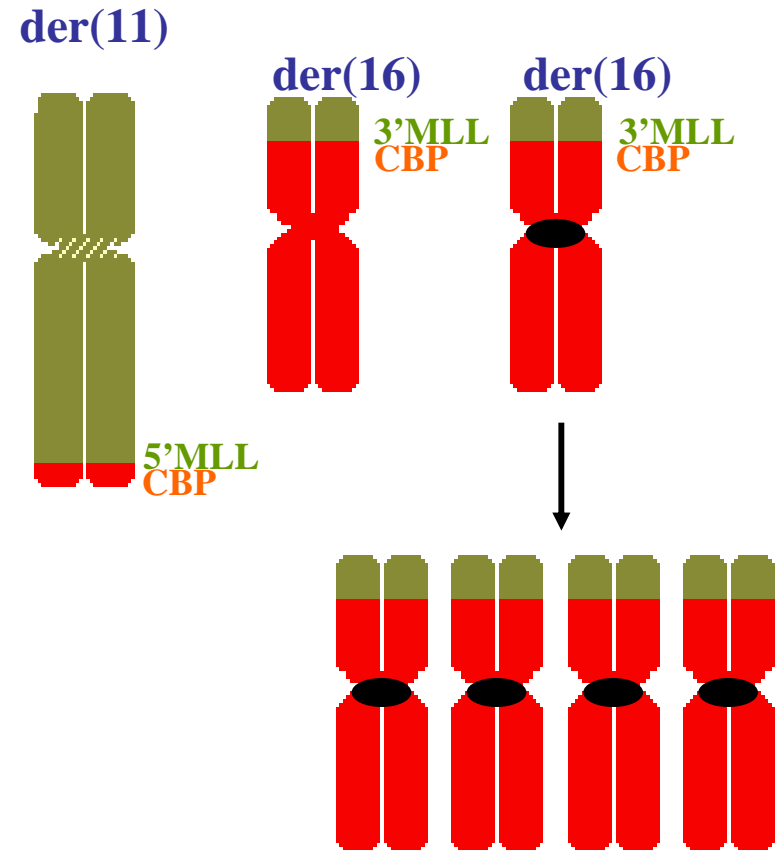
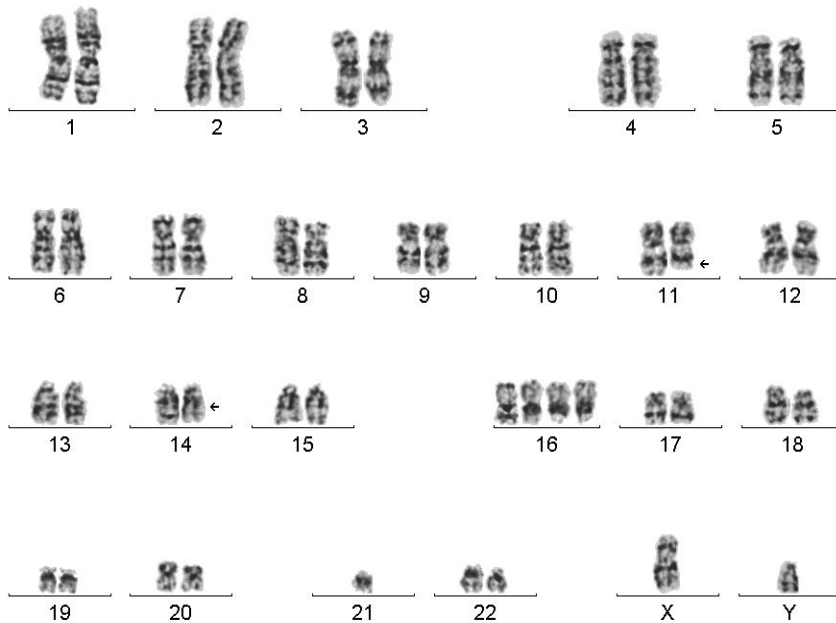


pt.3999

p-11 + c-16



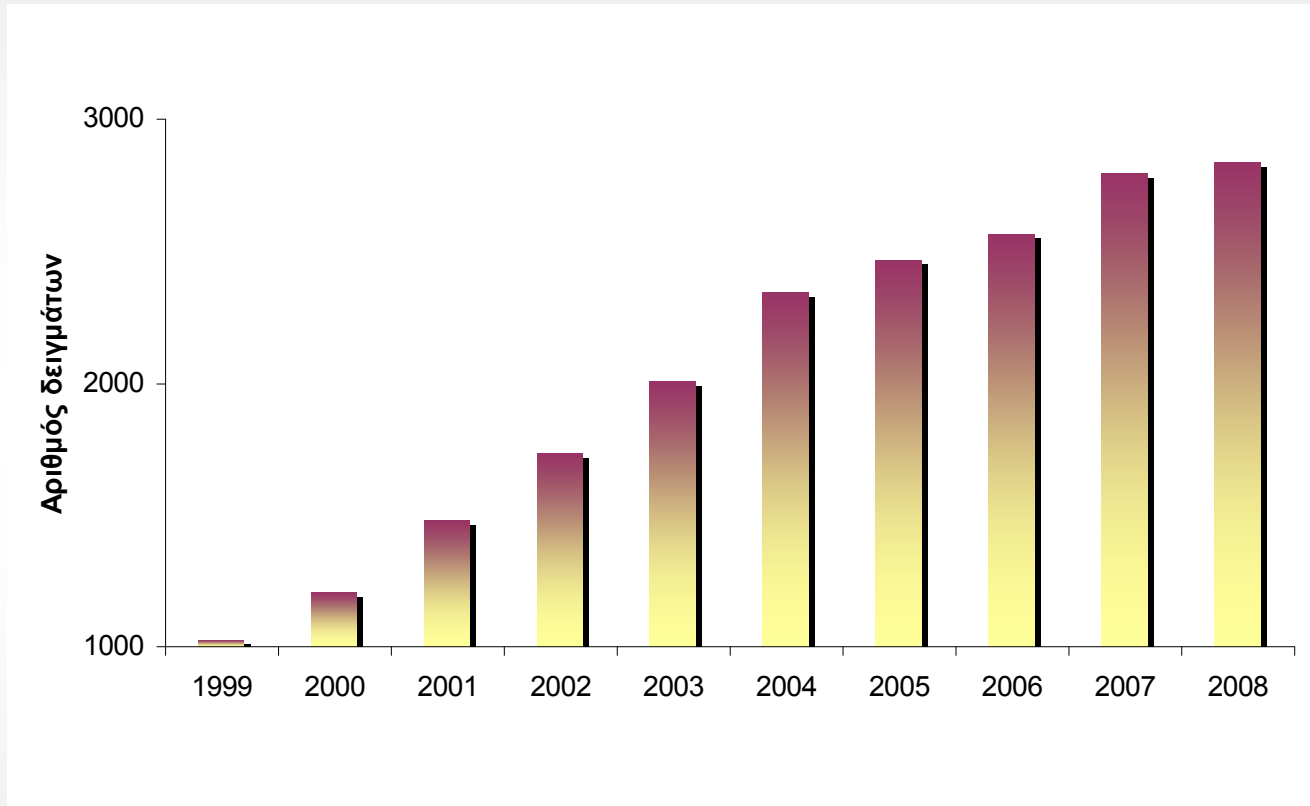
t(11;16)(q23;p13),+der(16)t(11;16)(q23;p13)x2~5



- Το παθογενετικό μοριακό γεγονός (υβριδικό γονίδιο MLL/CBP) υποδεικνύει γονοτοξική έκθεση και θέτει διάγνωση δευτεροπαθούς λευχαιμίας
- Η κυτταρογενετική αναδεικνύει μηχανισμούς λευχαιμογένεσης

Το υλικό της έρευνας

προέρχεται από τα δείγματα που παραλαμβάνονται για κυτταρογενετική ανάλυση από όλα τα Ελληνικά Νοσοκομεία (Έργο Π.Υ.)



- Τα αποτελέσματα αντικατοπτρίζουν τα πρότυπα ανάπτυξης προλευχαιμιών και λευχαιμιών στη χώρα μας
- Οι μηχανισμοί λευχαιμογένεσης παρουσιάζουν συχνά εθνογεωγραφική ποικιλότητα

Το ΕΥΠΥ είναι «Εθνικό Εργαστήριο Αναφοράς κυτταρογενετικού ελέγχου ασθενών με Προλευχαιμία (ΜΔΣ)» της Ελληνικής Αιματολογικής Εταιρίας

Ευρωπαϊκά Προγράμματα:

1. *“Strengthen and develop scientific and technological excellence in research and therapy of leukemia (CML, AML, ALL, CLL, MDS, CMPD) by integration of the leading national leukemia networks and their interdisciplinary partner groups in Europe”.*

Network of Excellence (**NoE**): European LeukemiaNet (**ELN**).
LSHC-CT-2004-503216

2. *“Translating genomic and epigenetic studies of MDS and AML (**EuGESMA**)”.*
COST Action BM0801

