

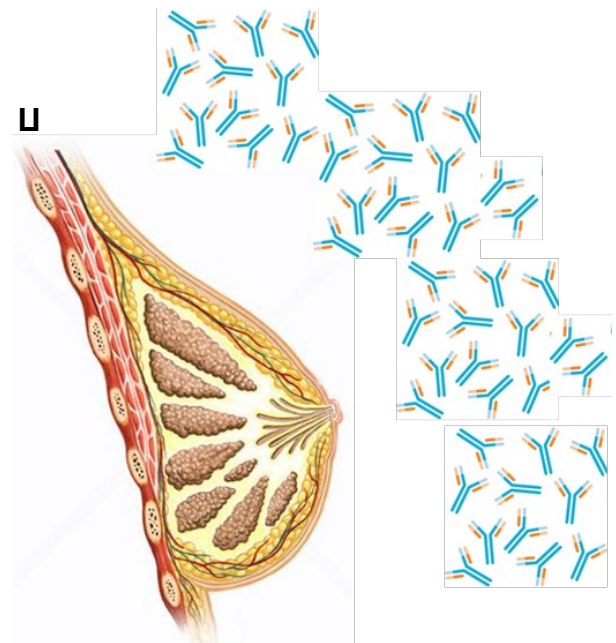


ΑΛΕΞΑΝΔΡΕΙΟ ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΚΟ ΕΚΠΑΙΔΕΥΤΙΚΟ ΙΔΡΥΜΑ
ΘΕΣΣΑΛΟΝΙΚΗΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΑΓΓΕΛΜΑΤΩΝ ΥΓΕΙΑΣ ΚΑΙ ΠΡΟΝΟΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΩΝ ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΩΝ

Προσδιορισμός αντισωμάτων έναντι του κολλαγόνου χοίρειας προέλευσης στον ορό ασθενών με καρκίνο του μαστού και διερεύνηση συσχέτισης με την νόσο

πτυχιακή Εργασία
της
Παυλάκη Καλούδας

ΕΡΓΑΣΙΑ ΠΤΥΧΙΑΚΗ



Επιβλέπουσα: Ελευθερίου Φαίδρα
Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Κλινικής Χημείας -
Βιοχημείας

Θεσσαλονίκη 2018

Περιεχόμενα

Περιεχόμενα

Πρόλογος.....	σελ.3
Ευχαριστίες.....	σελ.
4	
Καρκίνος.....	σελ.5
Καρκίνος του μαστού.....	σελ.6
Ανατομία του θηλυκού μαστού.....	σελ. 12
Τύποι κακοήθειας του καρκίνου του μαστού.....	σελ.14
Πορογενή καρκινώματα.....	σελ.15
• Μη διηθητικό πορογενές καρκίνωμα.....	σελ.15
• Διηθητικό πορογενές καρκίνωμα.....	σελ.17
Λοβιακά καρκινώματα.....	σελ.18
• Διηθητικό λοβιακό καρκίνωμα.....	σελ.18
• Μη διηθητικό λοβιακό καρκίνωμα.....	σελ.18
Οι εξετάσεις που γίνονται στον καρκινικό ιστό.....	σελ.19
Κολλαγόνο.....	σελ.21
Τύποι κολλαγόνου.....	σελ.23
Διαιτητικά αντιγόνα.....	σελ.26
Τύποι διαιτητικών αντιγόνων.....	σελ.26
Πειραματικό μέρος.....	σελ.28
Υλικά και μέθοδοι.....	σελ.29
Αποτελέσματα.....	σελ.34
Συμπεράσματα.....	σελ.37
Βιβλιογραφία.....	σελ.38

Πρόλογος

Υψηλές συγκεντρώσεις αντισωμάτων έναντι διαιτητικών αντιγόνων έχουν συσχετισθεί με διάφορες παθολογικές καταστάσεις. Υψηλές συγκεντρώσεις αντισωμάτων που αναγνωρίζουν το σιαλικό οξύ Neu5Gc, που βρίσκεται σε ζωικά προϊόντα, έχουν προσδιορισθεί σε ασθενείς με αυτοάνοσα νοσήματα και καρκίνο. Αντισώματα που αναγνωρίζουν την καζεΐνης βόϊας προέλευσης έχουν βρεθεί σε ασθενείς με σχιζοφρένεια κλπ. Η δυνατότητα αυτών των αντισωμάτων να συνδέονται με ανθρώπινες πρωτεΐνες με δομική ομολογία με τα διαιτητικά αντιγόνα μπορεί να σχετίζεται με την ανάπτυξη της νόσου.

Η παρούσα εργασία αποτελεί μέρος μια ευρύτερης έρευνας που πραγματοποιείται στο Τμήμα Ιατρικών Εργαστηρίων του ΑΤΕΙΘ και αφορά την αναζήτηση αντισωμάτων έναντι διαιτητικών αντιγόνων στο ορό και γενικότερα τα βιολογικά υγρά στενών με διάφορους τύπους καρκίνου και αυτοάνοσα νοσήματα.

Στην εργασία αναζητείται η ύπαρξη αντισωμάτων έναντι του κολλαγόνου χοίρειας προέλευσης στον ορό ασθενών με καρκίνο του μαστού.

Ευχαριστίες

Για τη διεκπεραίωση της παρούσας ερευνητικής εργασίας, θα ήθελα να ευχαριστήσω την επιβλέπουσα καθηγήτρια μου Ελευθερίου Φαίδρα, αναπληρώτρια καθηγήτρια της Κλινικής Χημείας - Βιοχημείας του Τμήματος Ιατρικών Εργαστηρίων του Α.Τ.Ε.Ι. Θεσσαλονίκης για τη συνεργασία και την πολύτιμη συμβολή της στην ολοκλήρωση της, όπως επίσης και το Α.Ν.Θ. Θεαγένειο –προσωπικό και ασθενείς, για την υποστήριξη που μου παρείχαν κατά την συλλογή και συντήρηση των δειγμάτων.

ΚΑΡΚΙΝΟΣ

Το κύριο φαινόμενο που χαρακτηρίζει τον καρκίνο είναι ότι ορισμένα κύτταρα του σώματος διαιρούνται ανεξέλεγκτα και εξαπλώνονται στους περιβάλλοντες ιστούς. Ο καρκίνος είναι μία από τις κύριες αιτίες νοσηρότητας και θνησιμότητας παγκοσμίως και ο αριθμός των νέων περιπτώσεων αναμένεται να αυξηθεί κατά περίπου 70% κατά τις επόμενες δύο δεκαετίες.(1)

Ο καρκίνος αποτελεί τη δεύτερη σημαντική αιτία θανάτου παγκοσμίως και ήταν υπεύθυνος για 8,8 εκατομμύρια θανάτους το 2015. Σε παγκόσμιο επίπεδο, σχεδόν 1 στους 6 θανάτους οφείλεται σε καρκίνο.(2)

Περίπου το 70% των θανάτων από καρκίνο συμβαίνουν στις χώρες με χαμηλό και μεσαίο εισόδημα.(1)

Η χρήση καπνού είναι ο σημαντικότερος παράγοντας κινδύνου για τον καρκίνο και είναι υπεύθυνος για το 22% περίπου των θανάτων από καρκίνο. Ο καρκίνος που προκαλείται από λοιμώξεις, όπως η ηπατίτιδα και ο ιός των ανθρώπινων θηλωμάτων, ευθύνεται για έως και το 25% των περιπτώσεων καρκίνου σε χώρες με χαμηλό και μεσαίο εισόδημα.

Η καθυστέρηση στη διάγνωση και θεραπεία είναι συχνό φαινόμενο στις χώρες αυτές.(2)

Ο οικονομικός αντίκτυπος του καρκίνου είναι σημαντικός και αυξάνεται. Το συνολικό ετήσιο οικονομικό κόστος το 2010 στις Η.Π.Α. εκτιμήθηκε σε περίπου 1,16 τρισεκατομμύρια δολάρια.(2)

Ο καρκίνος μπορεί να ξεκινήσει σχεδόν οπουδήποτε στο ανθρώπινο σώμα, το οποίο αποτελείται από τρισεκατομμύρια κύτταρα. Κανονικά, τα ανθρώπινα κύτταρα αναπτύσσονται και διαιρούνται για να σχηματίσουν νέα κύτταρα. Όταν τα κύτταρα γερνούν ή καταστραφούν, πεθαίνουν και νέα κύτταρα παίρνουν τη θέση τους.(3)

Κατά την ανάπτυξη του καρκίνου, αυτή η τακτική διαδικασία διασπάται. Καθώς τα κύτταρα γίνονται ολοένα και πιο ανώμαλα, τα παλιά ή

κατεστραμμένα κύτταρα δεν εισέρχονται στη διαδικασία προγραμματισμένου κυτταρικού θανάτου αλλά επιβιώνουν ενώ σχηματίζονται νέα κύτταρα όταν αυτά δεν χρειάζονται. Αυτά τα επιπλέον κύτταρα μπορούν να διαιρούνται χωρίς διακοπή και μπορεί να σχηματίσουν όγκους.(3,4)

Πολλοί καρκίνοι σχηματίζουν συμπαγείς όγκους, οι οποίοι είναι μάζες ιστού. Οι καρκίνοι του αίματος, όπως οι λευχαιμίες, γενικά δεν σχηματίζουν συμπαγείς όγκους. Οι καρκινικοί όγκοι είναι κακοήθεις, πράγμα που σημαίνει ότι μπορούν να εξαπλωθούν ή να εισβάλουν στους κοντινούς ιστούς. Επιπλέον, καθώς αυτοί οι όγκοι αναπτύσσονται, μερικά καρκινικά κύτταρα μπορούν να αποσπαστούν και να ταξιδέψουν σε απομακρυσμένα μέρη του σώματος μέσω του αίματος ή του λεμφικού συστήματος και να σχηματίσουν νέους όγκους.(3)

Σε αντίθεση με τους καλοήθεις όγκους, οι καλοήθεις όγκοι δεν εξαπλώνονται ή δεν εισβάλλουν στους κοντινούς ιστούς. Ωστόσο, οι καλοήθεις όγκοι μπορεί να είναι αρκετά μεγάλοι. Όταν αφαιρούνται, συνήθως δεν ξανάαναπτύσσονται. Σε αντίθεση με τους περισσότερους καλοήθεις όγκους σε άλλα μέρη του σώματος, οι καλοήθεις όγκοι του εγκεφάλου μπορεί να είναι απειλητικοί για τη ζωή.

Η σταδιοποίηση του καρκίνου είναι η διαδικασία καθορισμού της έκτασης και της επικινδυνότητας του όγκου (μέγεθος, διείσδυση, μετάσταση). (5)

ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΤΟΥ ΜΑΣΤΟΥ

Ο καρκίνος του μαστού είναι η συχνότερη αιτία θανάτου από καρκίνο στις γυναίκες παγκοσμίως.

Στους παράγοντες κινδύνου για εμφάνιση καρκίνου του μαστού εντάσσονται:

- ❖ **Το φύλο:** Το γυναικείο φύλο από μόνο του αποτελεί παράγοντα κινδύνου για ανάπτυξη καρκίνου μαστού, δεδομένου ότι οι γυναίκες έχουν 100 φορές περισσότερες πιθανότητες να αναπτύξουν τη νόσο συγκριτικά με τους άντρες. (6,7)
- ❖ **Η ηλικία:** Ο κίνδυνος ανάπτυξης καρκίνου αυξάνεται όσο μεγαλώνουμε, περίπου 1 στους 8 διηθητικούς τύπους καρκίνου μαστού εντοπίζεται σε

- γυναίκες νεώτερες των 45 ετών, ενώ 2 από τους 3 διηθητικούς καρκίνους μαστού εντοπίζονται σε γυναίκες άνω των 55 ετών.(6,7)
- ❖ **Η εθνικότητα:** Οι λευκές γυναίκες εμφανίζουν ελάχιστα περισσότερες πιθανότητες να αναπτύξουν καρκίνο μαστού συγκριτικά με τις Αφρο-αμερικανίδες, ωστόσο οι τελευταίες είναι πιο πιθανό να πεθάνουν από τη νόσο. Ωστόσο, η νόσος αφορά περισσότερο τις Αφρο-αμερικανίδες κάτω των 45 ετών.(6,7)
 - ❖ **Πυκνότητα μαστών:** Οι μαστοί συνίστανται από λιπώδη, ινώδη και αδενικό ιστό. Εάν μία γυναίκα διαγνωστεί στη μαστογραφία με «πυκνούς μαστούς» σημαίνει πως έχει περισσότερα ινώδη και αδενικά στοιχεία στο μαστό της και λιγότερο λίπος. Οι γυναίκες με πυκνούς μαστούς έχουν 1,2 με 2 φορές περισσότερο κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου μαστού συγκριτικά με τις γυναίκες με λιγότερο πυκνούς μαστούς. Οι παράγοντες που επηρεάζουν την πυκνότητα του μαστού είναι η ηλικία, η ηλικία της εμμηνόπαυσης, η ορμονική υποκατάσταση, η εγκυμοσύνη και τα γονίδια.(8,9)
 - ❖ **Έμμηνος ρύση:** Η πρόωρη έναρξη της έμμηνου ρύσης (πριν την ηλικία των 12 ετών) και η καθυστερημένη εμμηνόπαυση (μετά την ηλικία των 55 ετών) εμφανίζουν ελαφρώς αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του μαστού, που ενδέχεται να οφείλεται στην παρατεταμένη έκθεση της γυναίκας σε οιστρογόνα και προγεστερόνη.(10)
 - ❖ **Η απόκτηση παιδιών:** Γυναίκες που δεν έχουν τεκνοποιήσει ή γυναίκες που έκαναν το πρώτο τους παιδί μετά τα 30 τους χρόνια εμφανίζουν ελάχιστα υψηλότερο κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου του μαστού.(11,12)
 - ❖ **Αντισυλληπτικά χάπια:** Ορισμένες έρευνες υπαινίσσονται ότι οι γυναίκες που λαμβάνουν δια στόματος αντισύλληψη (αντισυλληπτικά χάπια)εμφανίζουν ελαφρώς αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του μαστού συγκριτικά με τις γυναίκες που δε λαμβάνουν χάπια. Ωστόσο, ο κίνδυνος φαίνεται να υποχωρεί όταν διακόπτεται η λήψη των αντισυλληπτικών χαπιών και να επανέρχεται στα ποσοστά που ισχύουν για τις γυναίκες που δεν έχουν λάβει ποτέ αντισυλληπτικά, 10 χρόνια μετά τη διακοπή τους.(13)
 - ❖ **Θηλασμός:** Ορισμένες μελέτες υποστηρίζουν ότι ο θηλασμός μπορεί να μειώνει ελάχιστα τις πιθανότητες εκδήλωσης καρκίνου του μαστού, ιδιαίτερα εάν διαρκεί 1 ½ με 2 χρόνια. Πιθανή εξήγηση γι' αυτό μπορεί να

είναι η επίδραση του θηλασμού στην έμμηνο ρύση, όπου τη διακόπτει για αρκετούς κύκλους.(12,14)

- ❖ **Η κατανάλωση αλκοόλ:** Η κατανάλωση αλκοόλ έχει αποδεδειγμένα συνδεθεί με την αύξηση του κινδύνου εμφάνισης καρκίνου του μαστού. Ο κίνδυνος μάλιστα φαίνεται να μεγαλώνει όσο αυξάνεται και η κατανάλωση αλκοόλ, η οποία συνδέεται και με την ανάπτυξη πολλών ακόμη μορφών καρκίνου.(15,16)
- ❖ **Διατροφή:** Η κατανάλωση κόκκινου κρέατος και λίπους έχει συσχετιστεί με τη νόσο αν και τα αποτελέσματα των ερευνών είναι αντικρουόμενα. Θετικά και στατιστικώς σημαντική συσχέτιση φαίνεται να εμφανίζεται μεταξύ της νόσου και της κατανάλωσης μεγάλων ποσοτήτων κόκκινου κρέατος κατά την εποχή της ενηλικίωσης και των πρώτων χρόνων της ενήλικης ζωής των ατόμων (17).
- ❖ **Μόλυνση του περιβάλλοντος:** Χημικές ενώσεις στο περιβάλλον που μιμούνται τις ιδιότητες των οιστρογόνων έχουν ενοχοποιηθεί για την εκδήλωση καρκίνου του μαστού, όπως ουσίες που βρίσκονται στα πλαστικά, σε κάποια καλλυντικά και σε προϊόντα περιποίησης σώματος. Ωστόσο, χρειάζεται περαιτέρω έρευνα για να καθοριστούν οι πιθανοί κίνδυνοι των στοιχείων αυτών στην υγεία.(18)
- ❖ **Κάπνισμα:** Τα προϊόντα του καπνού, το ενεργητικό και το παθητικό κάπνισμα δεν έχει αποδειχθεί ότι συνδέεται με την ανάπτυξη καρκίνου του μαστού. Ωστόσο, τα τελευταία χρόνια οι έρευνες δείχνουν ότι υπάρχει αυξημένος κίνδυνος εμφάνισης καρκίνου σε γυναίκες καπνίστριες, ειδικά όταν το κάπνισμα ξεκίνησε πριν την πρώτη εγκυμοσύνη.(19)
- ❖ **Έκθεση σε οιστρογόνα και προγεστερόνη κατά τη διάρκεια της ζωής:** Η μακροχρόνια χρήση οιστρογόνων μετά την εμμηνόπαυση, ιδιαίτερα σε συνδυασμό με προγεστογόνα, οδηγεί σε αύξηση του κινδύνου εμφάνισης καρκίνου του μαστού.(20)
- ❖ **Οικογενειακό ιστορικό καρκίνου μαστού:** Ο κίνδυνος ανάπτυξης καρκίνου μαστού εμφανίζεται αυξημένος σε γυναίκες με συγγενείς πρώτου και δεύτερου βαθμού που έχουν αναπτύξει καρκίνο μαστού. Ωστόσο πάνω από το 85% των γυναικών που νοσούν από καρκίνο του μαστού δεν έχουν κανένα «βεβαρημένο» οικογενειακό ιστορικό.(21). Συγγενείς δεύτερου

βαθμού με καρκίνο του μαστού ή ετερογενώς πυκνού μαστού συνδέονται με αυξημένο κίνδυνο 1,5 έως 2,0 φορές.

- ❖ **Κληρονομικότητα:** Το 5% με 10% των καρκίνων του μαστού θεωρούνται ότι οφείλονται στην κληρονομικότητα, αποτελούν δηλαδή αποτέλεσμα της επίδρασης των γονιδίων (αποκαλείται μετάλλαξη) που κληρονομούνται από τους γονείς(22). Η πιο «γνωστή» αιτία κληρονομούμενου καρκίνου είναι οι μεταλλάξεις των γονιδίων BRCA1 και BRCA2, που αυξάνουν μέχρι και κατά 80% τον κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου του μαστού, παρόλο που κατά μέσο όρο ο κίνδυνος φαίνεται να κυμαίνεται στο 55 με 65%. Για τις μεταλλάξεις του BRCA2 τα ποσοστά κινδύνου ανάπτυξης της νόσου εμφανίζονται χαμηλότερα, περίπου στο 45%. (23-27)

Τα δύο γονίδια BRCA1 και BRCA2 σχετίζονται με τον καρκίνο του μαστού και εμφανίζουν ογκοκατασταλτική λειτουργία. Η πρωτεΐνη BRCA1 ρυθμίζει την ανάπτυξη και διαίρεση των κυττάρων ενώ η πρωτεΐνη BRCA2 είναι υπεύθυνη για την επιδιόρθωση του DNA μέσω ομόλογου ανασυνδυασμού.(28,29) Όταν ένα από αυτά τα γονίδια μεταλλάσσεται ή μεταβάλλεται, έτσι ώστε το πρωτεϊνικό προϊόν είτε δεν έχει κατασκευαστεί είτε δεν λειτουργεί σωστά, η βλάβη του DNA μπορεί να μην διορθωθεί σωστά. Ως αποτέλεσμα, τα κύτταρα είναι πιο πιθανό να αναπτύξουν πρόσθετες γενετικές αλλοιώσεις που μπορούν να οδηγήσουν σε καρκίνο.

Μαζί, οι μεταλλάξεις BRCA1 και BRCA2 αντιπροσωπεύουν περίπου το 20% έως 25% των κληρονομικών καρκίνων του μαστού και περίπου το 5% έως 10% όλων των καρκίνων του μαστού. Επιπλέον, οι μεταλλάξεις σε BRCA1 και BRCA2 αντιπροσωπεύουν περίπου το 15% των καρκίνων των ωοθηκών συνολικά. (30,31)

Οι καρκίνοι του μαστού και των ωοθηκών που σχετίζονται με τις μεταλλάξεις BRCA1 και BRCA2 τείνουν να αναπτύσσονται σε νεότερες ηλικίες από τους μη κληρονομικούς ομολόγους τους.

Μια επιβλαβής μετάλλαξη BRCA1 ή BRCA2 μπορεί να κληρονομείται από τη μητέρα ή τον πατέρα ενός ατόμου. Κάθε παιδί ενός γονέα που μεταφέρει μια μετάλλαξη σε ένα από αυτά τα γονίδια έχει 50% πιθανότητα να κληρονομήσει τη μετάλλαξη.(32)

Οι επιδράσεις των μεταλλάξεων σε BRCA1 και BRCA2 παρατηρούνται ακόμη και όταν το δεύτερο αντίγραφο του γονιδίου είναι φυσιολογικό. Οι

επιβλαβείς μεταλλάξεις στα BRCA1 και BRCA2 αυξάνουν τον κίνδυνο εμφάνισης κάποιων καρκίνων πέραν του καρκίνου του μαστού και των ωοθηκών.

Οι μεταλλάξεις BRCA1 μπορεί να αυξήσουν τον κίνδυνο μιας γυναίκας να αναπτύξει καρκίνο της σάλπιγγας και του περιτοναϊκού καρκίνου.

Οι άνδρες με μεταλλάξεις BRCA2 και σε μικρότερο βαθμό μεταλλάξεις BRCA1 διατρέχουν επίσης αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του μαστού.

Οι άντρες με επιβλαβείς μεταλλάξεις BRCA1 ή BRCA2 έχουν μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του προστάτη.

Οι άνδρες και οι γυναίκες με μεταλλάξεις BRCA1 ή BRCA2 μπορεί να διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του παγκρέατος. (33,34)

Οι μεταλλάξεις στο BRCA2 (γνωστό και ως FANCD1), αν κληρονομούνται από τους δύο γονείς, μπορεί να προκαλέσουν έναν υπότυπο αναιμίας Fanconi, ένα σύνδρομο που σχετίζεται με συμπαγείς όγκους παιδικής ηλικίας και ανάπτυξη οξείας μυελογενούς λευχαιμίας. Παρομοίως, οι μεταλλάξεις στο BRCA1 (επίσης γνωστές ως FANCS), εάν κληρονομούνται και από τους δύο γονείς, μπορούν να προκαλέσουν έναν άλλο υπότυπο αναιμίας Fanconi. (35,36)

Επειδή οι βλαβερές μεταλλάξεις γονιδίων BRCA1 και BRCA2 είναι σχετικά σπάνιες στο γενικό πληθυσμό, οι περισσότεροι ειδικοί συμφωνούν ότι οι δοκιμές μετάλλαξης ατόμων που δεν έχουν καρκίνο θα πρέπει να γίνονται μόνο όταν το άτομο ή το οικογενειακό ιστορικό του ατόμου υποδηλώνει την πιθανή παρουσία μιας επιβλαβούς μετάλλαξης στο BRCA1 ή BRCA2.

Παράγοντες οικογενειακού ιστορικού που σχετίζονται με αυξημένη πιθανότητα εμφάνισης επιβλαβούς μετάλλαξης σε BRCA1 ή BRCA2:

- ❖ Ο καρκίνος του μαστού διαγνώστηκε πριν από την ηλικία των 50 ετών
- ❖ Καρκίνος και στα δύο στήθη της ίδιας γυναίκας
- ❖ Τόσο καρκίνοι του μαστού όσο και των ωοθηκών είτε στην ίδια γυναίκα είτε στην ίδια οικογένεια
- ❖ Πολλαπλοί καρκίνοι του μαστού
- ❖ Δύο ή περισσότεροι πρωτογενείς τύποι καρκίνων που σχετίζονται με

BRCA1 ή BRCA2 σε ένα μέλος της οικογένειας

❖ Περιπτώσεις αρσενικού καρκίνου του μαστού

Οι άνδρες που φέρουν μεταλλάξεις βλαστικής γραμμής στο γονίδιο BRCA2 έχουν μεγαλύτερο κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου του μαστού από τους άνδρες στον γενικό πληθυσμό. Άτομα που φέρουν μεταλλάξεις βλαστικής γραμμής στο γονίδιο BRCA1 μπορεί επίσης να βρίσκονται σε υψηλότερο κίνδυνο για καρκίνωμα του μαστού.

Ενδιαφέρον παρουσιάζει το γεγονός, ότι παρότι μεταλλάξεις σε γονίδια όπως τα BRCA1, BRCA2 και p53, οδηγούν σε πολύ υψηλό κίνδυνο για καρκίνο του μαστού, αυτές οι μεταλλάξεις είναι σπάνιες και αντιπροσωπεύουν ένα μικρό μέρος του συνολικού βάρους του καρκίνου του μαστού. Οι λήψη ορμονών οδηγεί σε υψηλότερο κίνδυνο για καρκίνο του μαστού, (37,38) ενώ με βάση τη μελέτη των Danaei et al (39) το 21% όλων των θανάτων από καρκίνο του μαστού παγκοσμίως φαίνεται να οφείλεται στη χρήση αλκοόλ, το υπερβολικό βάρος, την παχυσαρκία και στη σωματική αδράνεια. Το ποσοστό αυτό ήταν υψηλότερο στις χώρες υψηλού εισοδήματος (27%), και ο σημαντικότερος συντελεστής ήταν το υπερβολικό βάρος και η παχυσαρκία. Στις χώρες με χαμηλό και μεσαίο εισόδημα, το ποσοστό των καρκίνων του στήθους που οφείλονται σε αυτούς τους παράγοντες κινδύνου ήταν 18% και η φυσική αδράνεια ήταν ο σημαντικότερος καθοριστικός παράγοντας, με ποσοστό 10%.

Οι διαφορές στη συχνότητα εμφάνισης καρκίνου του μαστού μεταξύ ανεπτυγμένων και αναπτυσσόμενων χωρών μπορούν εν μέρει να εξηγηθούν από τις διαιτητικές επιπτώσεις σε συνδυασμό με τον μεταγενέστερο πρώτο τοκετό και τον μικρότερο θηλασμό (40). Η αυξανόμενη υιοθέτηση του δυτικού τρόπου ζωής στις χώρες με χαμηλό και μεσαίο εισόδημα είναι ένας σημαντικός καθοριστικός παράγοντας στην αύξηση της συχνότητας εμφάνισης καρκίνου του μαστού στις χώρες αυτές.

ΑΝΑΤΟΜΙΑ ΤΟΥ ΘΗΛΥΚΟΥ ΜΑΣΤΟΥ

Ο μαστός είναι ένα όργανο διφυές και προβάλλει από την πρόσθια επιφάνεια του θώρακα δεξιά και αριστερά. Τα όρια του εκτείνονται από την δεύτερη έως την έκτη πλευρά και από την παραστερνική ως τη μέση μασχαλιαία γραμμή.

Το σχήμα του είναι ημισφαιρικό με κάποια κωνοειδή διαμόρφωση αν και διαφέρει ανάλογα με το στάδιο ζωής της γυναίκας. Όμοια και η σύσταση του είναι σφικτή και ελαστική ή μαλακή και χαλαρή, εξαρτώμενη από την ηλικία.

Αδενικός ιστός, εκτεινόμενος από το άνω έξω τμήμα της περιφέρειας του σχηματίζει την «ουρά» του μαστού. Το βάρος του είναι 150 έως 200 γραμμάρια κατά μέσο όρο, και η μέση διάμετρος του 10 ως 12 εκ. Ούτε το μέγεθος, ούτε το βάρος αντανακλούν την εκκριτική ικανότητα του αδένου.

Ο μαστός περιβάλλεται εξ ολοκλήρου από την υποδόρια περιτονία.

Ο αριστερός μαστός φαίνεται να είναι κάπως μεγαλύτερος από τον δεξιό. Η πρόσθια επιφάνεια του μαστού καλύπτεται από δέρμα, που φέρει στο κέντρο και λίγο πιο κάτω τη θηλή. Η θηλή είναι ένα κωνικό ή κυλινδρικό έπαρμα του δέρματος που εμφανίζει ρωγμές, με τα στόμια των γαλακτοφόρων πόρων στον πυθμένα τους.

Η θηλή περιβάλλεται από κυκλική περιοχή διαμέτρου 3-4 εκ., την θηλαία άλω. Η θηλή και η θηλαία άλως είναι ροδόχροα, σε νέα άτομα τουλάχιστον. Το μέγεθος και η ένταση του χρώματος της θηλής και της θηλαίας άλως, αυξάνονται προοδευτικά στην διάρκεια της κύησης και μειώνονται μετά το τέλος της γαλουχίας χωρίς όμως ποτέ να επανέλθουν στην αρχική τους κατάσταση.

Η οπίσθια επιφάνεια του μαστού έρχεται σε συνάφεια με το μείζονα θωρακικό μυ.

Από πρακτικής πλευράς ο μαστός διαιρείται σε τέσσερα τεταρτημόρια (άνω έξω, άνω έσω, κάτω έξω, κάτω έσω) και μια κεντρική περιοχή που εκτείνεται σε ακτίνα 1 εκ. από την θηλαία άλω.

Ο μαστός με όλη του την πολυπλοκότητα είναι κατά βάση ένας αδένου. Αποτελείται από 15 έως 20 εκφορητικούς πόρους με πολλές διακλαδώσεις στην πορεία τους προς την θηλή και από απειράριθμες αδενοκυψέλες που κρέμονται από τις τελικές και τυφλές απολήξεις των πόρων.

Οι αδενοκυψέλες διατάσσονται σε λόβια, και πολλά λόβια σχηματίζουν τους λοβούς. Οι λοβοί είναι 15 έως 20, όσοι δηλαδή και οι πόροι και διατάσσονται ακτινοειδώς γύρω από τη θηλή.

Σε όλες τις περιπτώσεις υπάρχει υπόστρωμα ινώδους συνδετικού ιστού και λίπους, πλούσιο σε αιμοφόρα και λεμφοφόρα αγγεία και νεύρα.

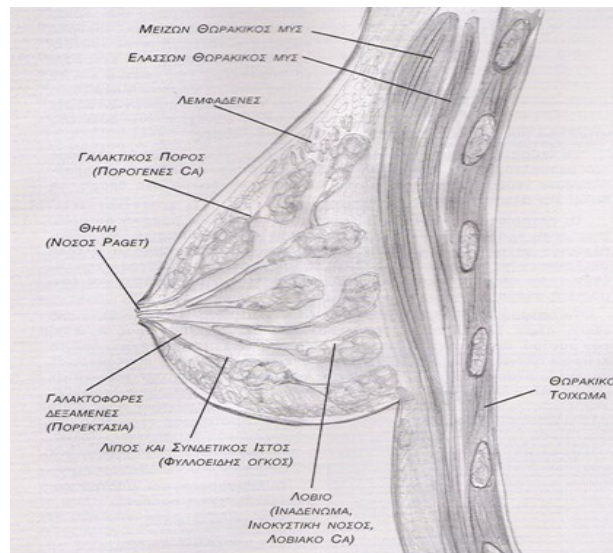
Η οργάνωση αυτή επιτρέπει την διάκριση του αδένου σε δύο κύρια μέρη, το εκκριτικό και το εκφορητικό.

Τα λεμφαγγεία μεταφέρουν ένα άχρωμο υγρό, την λέμφο και την κατευθύνουν στους λεμφαδένες. Οι λεμφαδένες είναι μικροί σχηματισμοί μεγέθους λίγων χιλιοστών που βρίσκονται σε όλο το σώμα και βοηθούν στην καταπολέμηση λοιμώξεων και ασθενειών. Οι λεμφαδένες που σχετίζονται με τον μαστό βρίσκονται στο λίκπος της μασχάλης, στη περιοχή πάνω από τη κλείδα, στο κατώτερο τριτημόριο του λαιμού και πίσω από την πλάγια επιφάνεια του στήθους.(41)

Η πιο συχνή αρχική θέση επέκτασης του καρκίνου του μαστού, είναι οι μασχαλιαίοι λεμφαδένες(41). Οι μασχαλιαίοι λεμφαδένες διακρίνονται σε τρεις ομάδες με βάση την ανατομική τους θέση:

- ❖ **Ομάδα I:** αφορά τους λεμφαδένες που βρίσκονται προς τα έξω του ελάσσονος θωρακικού μυ.
- ❖ **Ομάδα II:** αφορά τους λεμφαδένες που βρίσκονται ακριβώς πίσω από τον ελάσσονα θωρακικό μυ.
- ❖ **Ομάδα III:** αφορά τους λεμφαδένες που βρίσκονται προς τα έσω του ελάσσονος θωρακικού μυ.

Το στήθος είναι ο ιστός που επικαλύπτει τους θωρακικούς μύες. Το στήθος των γυναικών είναι κατασκευασμένο από εξειδικευμένο από αδενικό ιστό (παραγωγή γάλατος) καθώς και από λιπώδη ιστό. Η ποσότητα του λίπους καθορίζει το μέγεθος του μαστού.



Εικόνα 1: Η φυσιολογική ανατομία του μαστού και οι θέσεις όπου εντοπίζεται η παθολογία

Το γάλα ταξιδεύει μέσα από ένα δίκτυο μικροσκοπικών σωλήνων που ονομάζονται αγωγοί. Οι αγωγοί συνδέονται και συναντώνται σε μεγαλύτερους αγωγούς, οι οποίοι τελικά εξέρχονται από το δέρμα στη θηλή.

Ο συνδετικός ιστός και οι σύνδεσμοι παρέχουν υποστήριξη στο στήθος και δίνουν το σχήμα του.

Τα νεύρα παρέχουν αίσθηση στο στήθος.(42)

ΤΥΠΟΙ ΚΑΚΟΗΘΕΙΑΣ ΤΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΤΟΥ ΜΑΣΤΟΥ

Δύο είναι οι βασικοί τύποι της νόσου:

- ❖ Ο πορογενής καρκίνος που προέρχεται από τους γαλακτοφόρους πόρους

- ❖ Ο λοβιακός καρκίνος που προέρχεται από τα λόβια, τα σημεία από τα οποία παράγεται το μητρικό γάλα.

Ο καρκίνος του μαστού διαχωρίζεται σε διηθητικό και μη διηθητικό ή *in situ*.

Ο διηθητικός καρκίνος του μαστού έχει την ικανότητα να δίνει μεταστάσεις, ενώ ο μη διηθητικός καρκίνος του μαστού θεωρείται πως δεν δίνει μεταστάσεις.(43)

ΠΟΡΟΓΕΝΗ ΚΑΡΚΙΝΩΜΑΤΑ

Ο πορογενής διηθητικός καρκίνος του μαστού είναι ο πιο συχνός τύπος καρκίνου στο μαστό και αφορά περίπου 8 στους 10 διηθητικούς καρκίνους μαστού.

Είναι ο καρκίνος που αρχίζει από κύτταρα των γαλακτοφόρων πόρων, αυτών δηλαδή που μεταφέρουν το γάλα από τα λόβια προς τη θηλή.

Αποτελεί το 80% του συνόλου των καρκινωμάτων μαστού, πρόκειται δηλαδή για τη συχνότερη μορφή και είναι συνήθως μονήρης. Είναι πιθανό να υπάρχει και δεύτερη εστία στον ίδιο ή και στον άλλο μαστό

Μπορεί να εκδηλωθεί με όλα τα πιθανά συμπτώματα ανάλογα με την περίπτωση: ψηλαφητό όγκο, έκκριση από τη θηλή, εισολκή του δέρματος, ψηλαφητούς λεμφαδένες μασχάλης, πόνος κλπ.

Είναι συνήθως ορατός στη μαστογραφία, εκτός εάν πρόκειται για πολύ πυκνούς μαστούς, οπότε η πιθανότητα να χαθεί και να μείνει αδιάγνωστος είναι μεγάλη.

Μπορεί να δώσει μεταστάσεις σε άλλα όργανα. Η επιθετικότητα και ο βαθμός κακοήθειάς του εμφανίζουν πολύ μεγάλη ποικιλία ανάλογα με την περίπτωση.

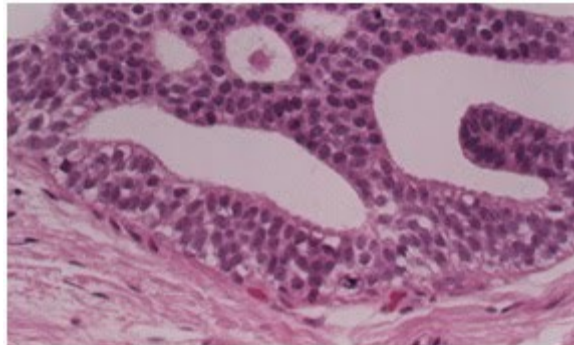
Οι κατηγορίες των πορογενών καρκινωμάτων είναι οι εξής:

ΜΗ ΔΙΗΘΗΤΙΚΟ ΠΟΡΟΓΕΝΕΣ ΚΑΡΚΙΝΩΜΑ

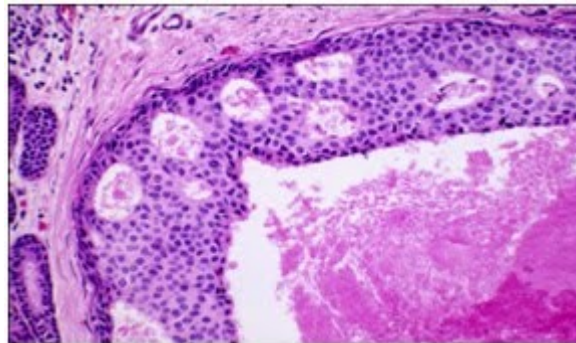
❖ **Το πορογενές ενδοεπιθηλιακό καρκίνωμα μαστού ή ενδοπορικό καρκίνωμα**, αποτελεί τη μη διηθητική μορφή καρκίνου του μαστού.

Αναφέρεται σε μια κατάσταση όπου τα ανώμαλα κύτταρα αντικαθιστούν τα φυσιολογικά επιθηλιακά κύτταρα του και μπορεί να επεκτείνει σημαντικά τους αγωγούς και τους λοβούς. Υπολογίζεται ότι το 30% των

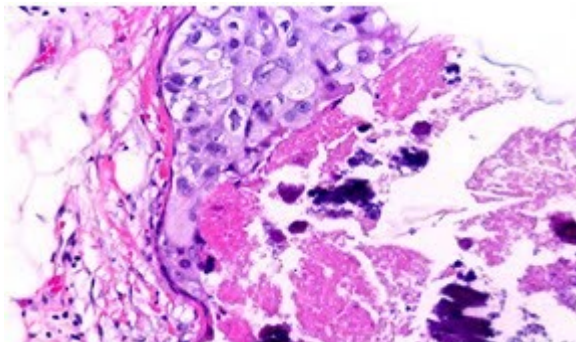
νεοδιαγνωσθέντων καρκίνων μαστού είναι αυτού του τύπου. Είναι μια κακοήθεια που αναπτύσσεται μέσα στο κύτταρα των πόρων και δεν διασπά τη βασική μεμβράνη των κυττάρων αυτών.(43)



Εικόνα 2. Χαμηλού βαθμού πορογενές καρκίνωμα in situ με ηθμοειδές πρότυπο ανάπτυξης (H+E X200)



Εικόνα 3. Ενδιάμεσου βαθμού πορογενές καρκίνωμα in situ με ηθμοειδές πρότυπο ανάπτυξης (H+E X200).



Εικόνα 4. Υψηλού βαθμού πορογενές καρκίνωμα in situ με νέκρωση και μικροασβεστώσεις (H+E X400)

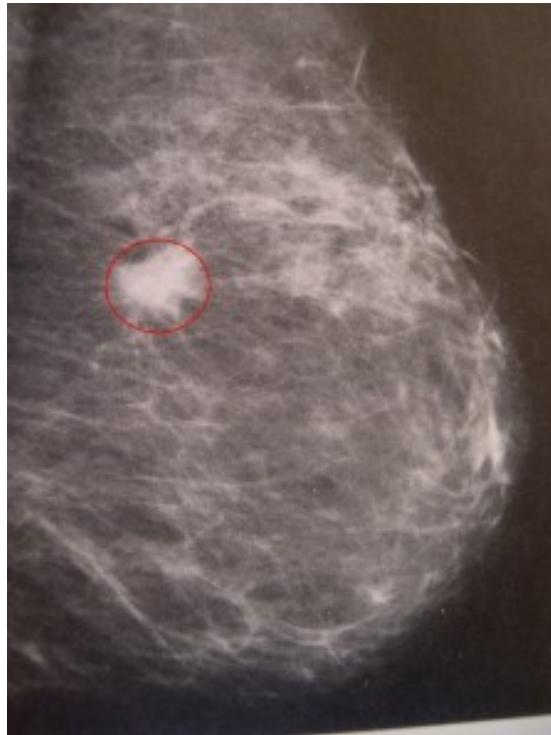
Διηθητικό πορογενές καρκίνωμα

- ❖ **Μυελοειδές καρκίνωμα:** Αποτελεί το 5-8% των καρκινωμάτων του μαστού συνήθως σε γυναίκες κάτω των 50 ετών. Είναι μια σπάνια μορφή διηθητικού πορογενούς καρκινώματος. Το μυελώδες καρκίνωμα μπορεί να προκύψει σε οποιαδήποτε ηλικία, αλλά συνήθως πλήττει γυναίκες που διάγουν την πέμπτη δεκαετία της ζωής τους. Το μυελώδες μαστικό καρκίνωμα αναπτύσσεται σχετικά αργά και σπάνια επεκτείνεται από το στήθος στους λεμφαδένες.(44)
- ❖ **Κολλοειδές ή βλεννώδες καρκίνωμα:** Σπάνιος καρκίνος, διηθητικός πορογενής με βλέννη.(45)
- ❖ **Σωληνώδες καρκίνωμα:** Αντιστοιχεί περίπου στο 1-2% των καρκίνων του μαστού, με κύτταρα που μοιάζουν με σωλήνες στο μικροσκόπιο. Είναι διηθητικός καρκίνος, που όμως δεν επεκτείνεται εκτός μαστού.
- ❖ **Θηλώδες καρκίνωμα:** Το διηθητικό θηλώδες καρκίνωμα του μαστού είναι μια σπάνια μορφή καρκίνου που καταλαμβάνει μόλις το 1-2 % των κρουσμάτων διηθητικού μαστικού καρκίνου παγκοσμίως. Στην πλειονότητα των περιπτώσεων, το θηλώδες καρκίνωμα εμφανίζεται σε γυναίκες που έχουν περάσει στην περίοδο της εμμηνόπαυσης.

Νόσος Paget της θηλής: Αποτελεί λιγότερο από το 1% των κακοηθειών του μαστού. Πρόκειται για σπάνια μορφή πορογενούς διηθητικού καρκινώματος των τελικών γαλακτοφόρων πόρων της θηλής. Διηθείται η θηλή του μαστού γιατί ο όγκος βρίσκεται σχεδόν από κάτω της. Προκαλείται έτσι μια κοκκινίλα της θηλής και της θηλαίας άλω, που αρχικά μπορεί να μοιάζει με έκζεμα, γι αυτό και πολλές γυναίκες πηγαίνουν πρώτα στο δερματολόγο. Με την πρόοδο της νόσου η θηλή αρχίζει να αιμορραγεί. (46)

Ο φλεγμονώδης καρκίνος του μαστού: Ο φλεγμονώδης καρκίνος του μαστού είναι ένας ασυνήθιστος τύπος καρκίνου του μαστού στον οποίο το στήθος είναι ζεστό, κόκκινο και διογκωμένο. Συνήθως η ερυθρότητα στο φλεγμονώδη καρκίνο είναι διάχυτη και καταλαμβάνει μεγάλο μέρος της επιφάνειας του δέρματος, ακόμα και το 1/3. Αναφέρεται στο 1- 4% των κακοηθών παθήσεων του οργάνου. Συνήθως πρόκειται για αδιαφοροποίητο καρκίνο με παρουσία μεταστάσεων κατά τη στιγμή της

διάγνωσης στο 17 - 36% (46)



Εικόνα 5: Μαστογραφία καρκίνου. Παρατηρήστε το ανώμαλο περίγραμμα που θυμίζει ακτινωτό άστρο. Πορογενής διηθητικός καρκίνος (2)

ΛΟΒΙΑΚΑ ΚΑΡΚΙΝΩΜΑΤΑ

- ❖ **Διηθητικό λοβιακό καρκίνωμα:** Αναπτύσσεται από τα λόβια του μαστού και αποτελεί το 10-15% των διηθητικών καρκίνων του μαστού. Είναι ο καρκίνος που αρχίζει από τους λοβιακούς αδένες που παράγουν το γάλα. Στο 20% των περιπτώσεων, μπορεί να βρεθεί και στον άλλο μαστό (αμφοτερόπλευρος καρκίνος μαστού). Εκδηλώνεται συνήθως με ψηλαφητό όγκο στο μαστό. Συνήθως είναι ορατός στη μαστογραφία. (47)
- ❖ **Μη διηθητικό λοβιακό καρκίνωμα:** Το in situ λοβιακό καρκίνωμα χαρακτηρίζεται ως προ-καρκινωματώδης κατάσταση και αποτελεί δείκτη υψηλής επικινδυνότητας για ανάπτυξη καρκίνου του μαστού. Αναφέρεται σε κύτταρα που μοιάζουν με καρκινικά κύτταρα που αναπτύσσονται μέσα στους λοβούς του μαστού. Είναι η λιγότερο επιθετική μορφή καρκίνου του μαστού,

γιατί έχει πιθανότητα 20% στα 15 χρόνια να μετατραπεί σε διηθητικό καρκίνο μαστού. Είναι αόρατος στη μαστογραφία και συνήθως βρίσκεται σε τμήμα μαστού που αφαιρέθηκε για άλλο λόγο (βιοψία, αφαίρεση κάποιου άλλου ογκιδίου, πλαστική μείωσης μαστών κλπ). Στο 80% των περιπτώσεων είναι πολυεστιακός, δηλαδή βρίσκεται και σε άλλα σημεία του ίδιου μαστού. Στο 25% βρίσκεται και στον άλλο μαστό.(48)

ΕΞΕΤΑΣΕΙΣ ΣΤΟΝ ΚΑΡΚΙΝΙΚΟ ΙΣΤΟ

Για τη διάγνωση του καρκίνου του μαστού χρησιμοποιείται η ψηλάφηση και απεικονιστικές μέθοδοι όπως η μαστογραφία, ο υπέρηχος και η μαγνητική τομογραφία. Σε περίπτωση που κάτι ανιχνευθεί με τις απεικονιστικές μεθόδους, γίνεται βιοψία.

Αν η εξέταση του ιστού από τον παθολογοανατόμο δώσει θετικό αποτέλεσμα για καρκίνο του μαστού, συγκεκριμένες εξετάσεις στα καρκινικά κύτταρα μπορούν να παρέχουν πρόγνωση και να βοηθήσουν τους ογκολόγους να επιλέξουν την θεραπεία του ασθενή. Οι πιο χρήσιμες από αυτές είναι οι εξετάσεις του HER-2/neu και των υποδοχέων οιστρογόνων και προγεστερόνης.

- ❖ **(18)HER2/neu θετικοί (HER2+):** Είναι ανθρώπινος υποδοχέας του επιδερμικού αυξητικού παράγοντα 2, που ονομάζεται επίσης ErbB2, είναι μια πρωτεΐνη που εμφανίζεται στην επιφάνεια ορισμένων καρκινικών κυττάρων του μαστού. Πρόκειται για ένα σημαντικό μέρος του κυτταρικού μονοπατιού για την ανάπτυξη και επιβίωση των καρκινικών κυττάρων. Τα φυσιολογικά επιθηλιακά κύτταρα περιέχουν δύο αντίγραφα του γονιδίου HER-2/neu και παράγουν χαμηλά επίπεδα της πρωτεΐνης HER-2 στην επιφάνεια τους.

Οι όγκοι αυτοί είναι κατάλληλοι για θεραπείες που δεσμεύουν ειδικά την υπερεκφρασμένη πρωτεΐνη. Η χημειοθεραπεία με Herceptin μπλοκάρει τους υποδοχείς αυτής της πρωτεΐνης αναστέλλοντας τον συνεχιζόμενο πολλαπλασιασμό και συνεπώς την ανάπτυξη του όγκου. Οι ασθενείς με

ενισχυμένο το γονίδιο της HER-2/neu ανταποκρίνονται καλά στην θεραπεία με Herceptin και έχουν καλή πρόγνωση.

Οι HER2/neu θετικοί (HER2+) όγκοι έχουν πολλά γονίδια HER2/neu στο εσωτερικό των κυττάρων τους, τα οποία παράγουν ένα μεγάλο ποσό των πρωτεϊνών HER2/neu στην επιφάνεια των καρκινικών κυττάρων. Περίπου 15-20 % όλων των καρκίνων του μαστού είναι HER2+ . Αυτοί οι καρκίνοι του μαστού τείνουν να είναι πιο επιθετικοί από άλλους όγκους. (49-51)

- ❖ **HER2/neu αρνητικοί (HER2-):** Είναι όγκοι που έχουν λίγα γονίδια HER2/neu στο εσωτερικό των καρκινικών κυττάρων και μικρή ή καθόλου πρωτεΐνη HER2/neu στην επιφάνεια των καρκινικών κυττάρων.
- ❖ **Υποδοχείς οιστρογόνων και προγεστερόνης:** οι υποδοχείς των οιστρογόνων και της προγεστερόνης είναι σημαντικοί προγνωστικοί δείκτες του καρκίνου του μαστού. Όσο υψηλότερο είναι το ποσοστό των κυττάρων που είναι θετικά, καθώς και η ένταση της θετικότητας, τόσο καλύτερη είναι η πρόγνωση. Η θετικότητα στους υποδοχείς οιστρογόνων και /ή προγεστερόνης υποδηλώνει ευαισθησία στις ορμόνες. Οι ασθενείς μπορεί να ανταποκριθούν καλά στην ορμονοθεραπεία.
- ❖ Πέραν των εξετάσεων αυτών η διάγνωση του καρκίνου του μαστού διευκολύνεται και με τον προσδιορισμό καρκινικών δεικτών όπως οι CEA, CA 15-3, CA 27.29, Urokinase plasminogen activator (uPA) και Plasminogen activator inhibitor 1 (PAI-1) . Ωστόσο, οι CEA, CA 15-3 και CA 27.29 είναι εξετάσεις χαμηλής ευαισθησίας και μπορεί να βρεθούν αυξημένοι στην περίπτωση και άλλων καρκινικών όγκων. Υψηλές συγκντρώσεις uPA και PAI-1 μας οδηγούν σε κακή πρόγνωση.(52)

ΚΟΛΛΑΓΟΝΟ

Το κολλαγόνο είναι μια πρωτεΐνη που αποτελεί βασικό συστατικό του συνδετικού ιστού του σώματος.

Ο συνδετικός ιστός παρέχει δομική υποστήριξη στους ιστούς και τα όργανα του σώματος, αυτή η λειτουργία είναι σημαντική για τη διατήρηση της μορφής του σώματος, των οργάνων και των ιστών.

Το κολλαγόνο είναι η πρωτεΐνη που βρίσκεται σε άφθονη ποσότητα στον ανθρώπινο οργανισμό και είναι απαραίτητη για τη δομή και την πυκνότητα του δέρματος. Περίπου το 75% ενός νέου και υγιούς δέρματος αποτελείται από κολλαγόνο. Παρόλα αυτά, το δέρμα μας χάνει σταδιακά την ικανότητα να αναγεννάται φυσικά και παράγει λιγότερο κολλαγόνο μετά την ηλικία των 25. Μεταξύ 35 και 55 ετών, το επίπεδο κολλαγόνου μειώνεται στο 40% με αποτέλεσμα να χάνονται η ενυδάτωση, η σφριγηλότητα και να σχηματίζονται ρυτίδες.

Το κολλαγόνο είναι η πιο άφθονη πρωτεΐνη στα θηλαστικά, που αντιπροσωπεύει περίπου το 30% της περιεκτικότητας σε πρωτεΐνη στο ανθρώπινο σώμα. (53-55)

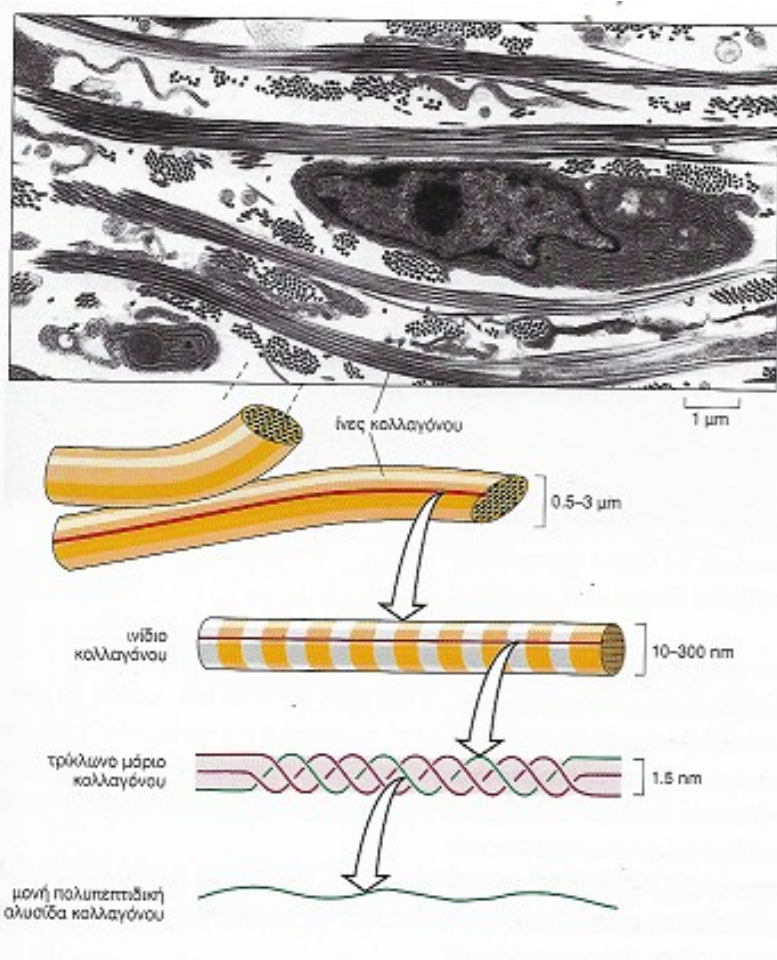
Κοινή δομική ιδιότητα των κολλαγόνων αποτελεί η παρουσία τριών πολυπεπτιδικών αλυσίδων, οι οποίες ονομάζονται α-αλυσίδες και σχηματίζουν μία έλικα. Μία μόνο ίνα κολλαγόνου αποτελείται από πολλαπλές τριπλές έλικες.

Το χαρακτηριστικό ενός τυπικού μορίου κολλαγόνου είναι η μακριά, άκαμπτη τρίκλινη ελικοειδής μορφή του, στην οποία τρεις πεπτιδικές αλυσίδες κολλαγόνου περιελίσσονται η μια γύρω από την άλλη σε μια σχοινοειδή έλικα. Με τη σειρά τους τα μόρια αυτά συναρμολογούνται σε πολυμερή γνωστά ως ινίδια κολλαγόνου και αυτά με τη σειρά τους σε ακόμη παχύτερες ίνες κολλαγόνου. Άλλα μόρια κολλαγόνου βρίσκονται στην επιφάνεια των ινιδίων κολλαγόνου και διασυνδέουν τα ινίδια τόσο το ένα με το άλλο, όσο και με άλλα συστατικά του εξωκυττάρου χώρου.(54)

Τα κύτταρα που παρασκευάζουν κολλαγόνο έχουν διαφορετικές ονομασίες ανάλογα με το είδος του ιστού: στο δέρμα, τένοντες και άλλους

συνδετικούς ιστούς λέγονται ινοβλάστες, ενώ στα οστά οστεοβλάστες.

- Οι ινοβλάστες είναι κύτταρα συνδετικού ιστού στο δέρμα, τα οποία είναι υπεύθυνα όχι μόνο για την παραγωγή και οργάνωση του κολλαγόνου, αλλά και για την παραγωγή της ελαστίνης και του υαλουρονικού οξέος.
- Οι οστεοβλάστες είναι ευαίσθητοι σε φυσικά και χημικά ερεθίσματα, τα οποία μπορούν να τους ενεργοποιήσουν, αλλά και να τους πολλαπλασιάσουν. Η ενεργοποίηση των ινοβλαστών έχει ως αποτέλεσμα την αύξηση της παραγωγής του κολλαγόνου.(54)



Εικόνα 6: Η ηλεκτρονιομικρογραφία απεικονίζει ινίδια κολλαγόνου στον συνδετικό ιστό του δέρματος ενός εμβρύου όρνιθας. Το κύτταρο είναι ινοβλάστη. Το σχεδιάγραμμα παρακάτω δείχνει τη μοριακή δομή των ινιδίων του κολλαγόνου.(Πηγή: C. Ploetz, E.I. Zycband και D.E. Birk, J. Struct. Biol. 106:73-81, 1991)

ΤΥΠΟΙ ΚΟΛΛΑΓΟΝΟΥ

Υπάρχουν πολλοί τύπου κολλαγόνου στον οργανισμό μας. Μέχρι στιγμής, 28 τύποι κολλαγόνου έχουν ταυτοποιηθεί και περιγραφεί .

Οι τύποι του κολλαγόνου μπορούν να χωριστούν σε δύο μεγάλες κατηγορίες τους ινώδεις και μη ινώδεις τύπους κολλαγόνου. Όλοι οι τύποι κολλαγόνου συμμετέχουν στο σχηματισμό της εξωκυττάριας ουσίας.

Στους **ινώδεις** τύπους ανήκουν οι τύποι: **I, II, III, V και XI.**

Στους **μη ινώδεις** ανήκουν οι τύποι:

- **FACIT** (Fibril Associated Collagens with Interrupted Triple Helices). Πρόκειται για μορφή κολλαγόνου που αποτελείται από διακοπτώμενα τμήματα τριπλής έλικας. Έχουν μεγάλο βαθμό γλυκοζυλύωσης και μπορούν να ενταχθούν στις πρωτεογλυκάνες και απαντώνται στην εξωκυττάρια ουσία. Σε αυτήν την υποκατηγορία ανήκουν οι τύποι Type **IX, XII, XIV, XVI, XIX, XX, XXI και XXII.** [56-58]
- Κολλαγόνο **βασικής μεμβράνης: IV** [59]
- **Multiplexin** (Multiple Triple Helix domains with Interruptions). Πρόκειται και πάλι για μόρια κολλαγόνου με πολλαπλές περιοχές τριπλής έλικας με διακοπές που επίσης βρίσκονται στην εξωκυττάρια ουσία. Στην υποκατηγορία αυτή ανήκουν οι τύποι **XV και XVIII.** [60]
- Κολλαγόνα **μικρής αλυσίδας:** τύποι **VIII, X**
- **MACIT** (Membrane Associated Collagens with Interrupted Triple Helices): Συνδεδεμένα με μεμβράνες μόρια κολλαγόνου με διακοπτώμενα τμήματα τριπλής έλικας. Στην υποκατηγορία ανήκουν οι τύποι **XIII και XVII.**
- Άλλοι τύποι: τύποι **VI και VII**

Οι πλέον κοινοί τύποι είναι οι I-V και θα αναλυθούν παρακάτω:

- ❖ **Τύπος I:** Το 75% του κολλαγόνου στο σώμα μας είναι τύπου I. Το κολλαγόνο τύπου I, είναι η βασική πρωτεΐνη στο δέρμα, στους τένοντες, στα οστά, αλλά και στο μεσοσπονδύλιο δίσκο. Βρίσκεται σε ικανές ποσότητες τόσο στον πηκτοειδή πυρήνα όσο και στον ινώδη δακτύλιο. Πολυμορφισμοί στο γονίδιο που κωδικοποιεί την παραγωγή κολλαγόνου I σχετίζονται με την παρουσία οστεοπόρωσης, ατελούς οστεογένεσης και του συνδρόμου Ehlers-Danahlos. Το κολλαγόνο τύπου I είναι γνωστό ότι αποτελεί το πιο άφθονο κολλαγόνο και υπάρχει σε όλο το σώμα και τον συνδετικό ιστό. Αποτελεί την βασική δομική μονάδα του δέρματος.(53)
- ❖ **Τύπος II:** Το 8,8% του κολλαγόνου στο σώμα μας είναι τύπου II. Παρατηρείται στον αρθρικό χόνδρο. Έχει περιεκτικότητα στις αρθρώσεις 50-55 % και στους χόνδρους των αρθρώσεων 85-90%. Το κολλαγόνο τύπου II αποτελεί το κύριο συστατικό του αρθρικού χόνδρου. Η περιεκτικότητα σε πρωτεΐνη κολλαγόνου είναι μεταξύ 50% και 55%, και περιέχει βλεννοπολυσακχαρίτες που βρίσκονται φυσικά στο σώμα σε ποσοστό 45% έως 50%. (53)
- ❖ **Τύπος III:** Το 15% του κολλαγόνου στο σώμα μας είναι τύπου III. Αποτελεί κύριο συστατικό των ιστών, όπως το δέρμα, τους πνεύμονες και τα τοιχώματα των αιμοφόρων αγγείων όπου βρίσκεται συνήθως παράλληλα με το κολλαγόνο τύπου I. Το κολλαγόνο τύπου III βρίσκεται σε αφθονία στο δέρμα ενός παιδιού, καθώς αυτός ο τύπος κολλαγόνου βρίσκεται σε αφθονία σε ταχέως αναπτυσσόμενους ιστούς. Η αφθονία του κολλαγόνου τύπου III είναι εν μέρει υπεύθυνη για την απαλότητα του νεανικού δέρματος.(53,55)
- ❖ **Τύπος IV:** Κυτταρικής μεμβράνης
- ❖ **Τύπος V:**Επιφανειακές κυτταρικές μεμβράνες, τρίχες, νύχια, πλακούντας, εσωτερικά όργανα

Επιστημονικές μελέτες έδειξαν ότι περισσότερο από 90% του κολλαγόνου που βρίσκονται στο σώμα μας είναι κολλαγόνο τύπου I & III. Το κολλαγόνο αποδομείται με τα φυσιολογική γήρανση ενώ παράλληλα φλεγμονές και

μικροτραυματισμοί (αυχεναλγία, οσφυαλγία, αρθρίτιδα, κατάγματα, θλάσεις, τενοντίτιδες) αποδυναμώνουν περισσότερο το κολλαγόνο της πάσχουσας περιοχής. Η εκφύλιση του κολλαγόνου εμποδίζει την οριστική ίαση και επιβραδύνει τη θεραπεία των μυοσκελετικών παθήσεων.(55)

Εκτός από τους πλέον κοινούς τύπους κολλαγόνου που αναφέρθηκαν παραπάνω, ενδιαφέρον και πιθανή εμπλοκή στις διαδικασίες καρκινογένεσης παρουσιάζει ο τύπος VIII α1 [61-63]

- ❖ **Τύπος VIII α1:** Ανήκει στα μη ινώδη κολλαγόνα μικρής αλυσίδας. Είναι αλλιώς γνωστό και ως πρωτεΐνη 41 που προάγει τον πολλαπλασιασμό των κυττάρων (cell proliferation-inducing protein 41). Σχετίζεται με την αγγειογένεση και έχει βρεθεί σε αυξημένες συγκεντρώσεις σε ασθένειες που σχετίζονται με αυξημένη αγγειογένεση όπως ο καρκίνος. Έχει συσχετισθεί με την ανάπτυξη καρκίνου των πνευμόνων όπως και με την ανάπτυξη και πρόγνωση του αδενοκαρκινώματος του παχέως εντέρου.

ΔΙΑΙΤΗΤΙΚΑ ΑΝΤΙΓΟΝΑ

Ως διαιτητικά αντιγόνα ονομάζονται τα αντιγόνα τα οποία εισέρχονται στον οργανισμό μέσω της διατροφής και προκαλούν ανοσολογική αντίδραση.

Τα αντισώματα έναντι αυτών των αντιγόνων βρίσκονται στον ορό και στις εκκρίσεις του οργανισμού και έχουν βρεθεί όχι μόνο σε ασθενείς αλλά και σε υγιή πληθυσμό.

Υψηλές συγκεντρώσεις αντισωμάτων έναντι διαιτητικών αντιγόνων έχουν συσχετισθεί με διάφορες παθολογικές καταστάσεις (64) . Υψηλές συγκεντρώσεις αντισωμάτων που αναγνωρίζουν το σιαλικό οξύ Neu5Gc, που βρίσκεται σε ζωικά προϊόντα, έχουν προσδιορισθεί σε ασθενείς με αυτοάνοσα νοσήματα [65] και καρκίνο [66-68]. Αντισώματα που αναγνωρίζουν την καζεΐνης βόιας προέλευσης έχουν βρεθεί σε ασθενείς με σχιζοφρένεια [69] κλπ. Η δυνατότητα αυτών των αντισωμάτων να συνδέονται με ανθρώπινες πρωτεΐνες με δομική ομολογία με τα διαιτητικά αντιγόνα μπορεί να σχετίζεται με την ανάπτυξη της νόσου.

ΚΑΤΗΓΟΡΙΕΣ ΔΙΑΙΤΗΤΙΚΩΝ ΑΝΤΙΓΟΝΩΝ

- ❖ **ΓΛΙΑΔΙΝΗ:** Η γλιαδίνη αποτελεί τμήμα της πρωτεΐνης της γλουτένης που βρίσκεται στο σιτάρι. Είναι υπεύθυνη για την εμφάνιση της κοιλιοκάκης, η οποία χαρακτηρίζεται από ευαισθησία στην γλουτένη του σίτου. Στους ασθενείς με κοιλιοκάκη ανιχνεύονται αντισώματα έναντι της γλιαδίνης και αυτό-αντισώματα (Anti-t-TG) που αναγνωρίζουν το ένζυμο τρανσγλουταμινάση (t-TG) που μεταποιεί την γλιαδίνη μετατρέποντας την σε υδροδιαλύτη.
- ❖ **ΚΑΖΕΙΝΗ:** Η καζεΐνη αποτελεί και αυτή ένα άλλο διαιτητικό αντιγόνο. Έχει διαπιστωθεί ότι πεπτίδια καζεΐνης τα οποία προέρχονται από το γάλα των βοοειδών εισχωρούν στο αίμα και προκαλούν ανοσιακή απάντηση

δημιουργώντας αντισώματα έναντι αυτών. Τέτοιου είδους αντισώματα έχουν παρατηρηθεί σε ασθενείς με διπολικές διαταραχές, σχιζοφρένεια και ψυχασθένειες.(70)

- ❖ **Neu5GC:** Το σαλικό οξύ ή διαφορετικά το Neu5GC είναι και αυτό ένα διαιτητικό αντιγόνο, το οποίο προέρχεται από τα ζώα ως προϊόν τροφής. Το αντιγόνο αυτό δεν εμφανίζεται στον ανθρώπινο οργανισμό. Εντοπίζεται κυρίως στο κόκκινο κρέας και σε μικρότερες ποσότητες στα γαλακτοκομικά προϊόντα. Οι νόσοι που παρατηρούνται από το Neu5GC είναι ο Σακχαρώδης διαβήτης τύπου 1 και 2, η θυροειδίτιδα Hashimoto καθώς διάφορες μορφές καρκίνου.(71-73)
- ❖ **ΚΟΛΛΑΓΟΝΟ ΚΑΙ ΑΛΒΟΥΜΙΝΗ ΒΟΟΕΙΔΩΝ:** Το κολλαγόνο και η αλβουμίνη των βοοειδών είναι τα αντιγόνα που προέρχονται από τα βοοειδή σαν προϊόν κατανάλωσης και σαν πρόσθετα φαρμακευτικών προϊόντων. Τα αντισώματα κατά της αλβουμίνης βόειου ορού(αντί-BSA) έχουν εντοπιστεί στο 50-55% του υγιούς πληθυσμού. Πολλές φορές όμως, η αυξημένη συγκέντρωση των αντί-BSA μπορεί να προκαλέσει παθήσεις του ήπατος. (74,75)
- ❖ **ΩΑΛΒΟΥΜΙΝΗ:** Η οβαλβουμίνη η οποία είναι η αλβουμίνη του αυγού της κότας, αποτελεί ένα ακόμη διαιτητικό αντιγόνο. Η πρωτεΐνη αυτή περιέχεται στο ασπράδι του αυγού και αποτελεί περίπου το 54% της συνολικής πρωτεΐνης αυτού. (76,77)

Η οβαλβουμίνη αποτελείται από 385 αμινοξέα, η μοριακή της μάζα είναι 45 KDa και υιοθετεί παρόμοια δομή με εκείνη των σερπινών. (78)

Σε αντίθεση με τις περισσότερες σερπίνες, η οβαλβουμίνη δεν είναι αναστολέας της πρωτεάσης της σερίνης. Επιπλέον θεωρείται ως πρωτεΐνη αποθήκευσης. Ακόμη, έχουν εντοπιστεί αντισώματα έναντι της οβαλβουμίνης σε ασθενείς με θυροειδίτιδα Hashimoto, καρκίνο του πλακώδους επιθηλίου του πνεύμονα. (79)

ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Υλικά και μέθοδοι

A. ΥΛΙΚΑ

Όλα τα χημικά αντιδραστήρια που χρησιμοποιήθηκαν ήταν αναλυτικώς καθαρά των εταιρειών MERCK, FLUK και RedeldeHaen.

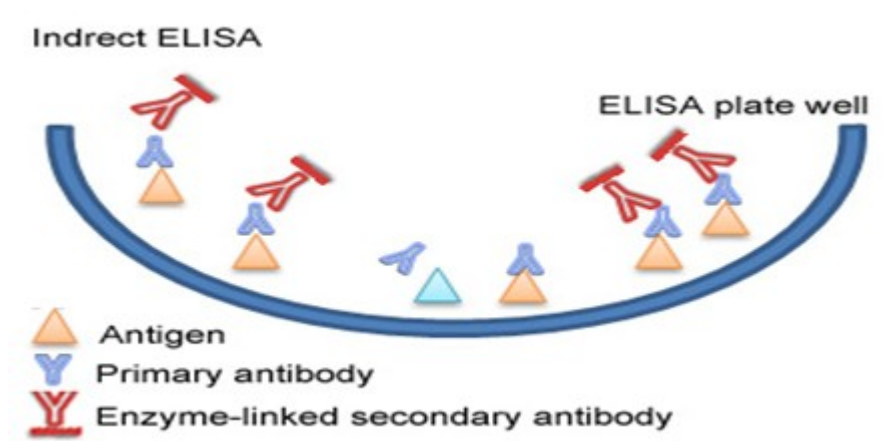
Για την επίτευξη του πειράματος, χρησιμοποιήθηκε η μέθοδος ELISA και συγκεκριμένα χρησιμοποιήθηκαν πλάκες μικροτιλοδότησης 96 πηγαδιών, επίπεδου πυθμένα, χαμηλής και υψηλής συνδετικής ικανότητας της εταιρείας Greiner-bio-one (ELISA-PLATE, Microlon,96E, flat-bottom, lowbinding / highbinding).

Οι πλάκες υψηλής συνδετικής ικανότητας είναι επικαλυμένες με ισχυρά υδρόφιλη ρητίνη και είναι κατάλληλες για την προσκόληση πολύ υδρόφιλων μορίων ή την προσκόληση μακρομορίων από τις πλέον υδρόφιλες πλευρές τους. Οι πλάκες χαμηλής συνδετικής ικανότητας είναι επικαλυμένες με ρητίνη κατάλληλη για την προσκόληση υδρόφοβων μορίων ή την προσκόληση μακρομορίων από τις πλέον υδρόφοβες περιοχές τους.

B. ΜΕΘΟΔΟΙ

Για τον προσδιορισμό αντισωμάτων έναντι του κολλαγόνου χοίρειας προέλευσης χρησιμοποιήθηκε έμμεση ELISA.

Η έμμεση ELISA είναι μια ELISA δύο σταδίων που περιλαμβάνει δύο διαδικασίες δέσμευσης πρωτογενούς αντισώματος και επισημασμένου δευτερογενούς αντισώματος. Αρχικά προστίθεται το [πρωτογενές αντίσωμα](#) και στη συνέχεια το δευτερογενές αντίσωμα που αναγνωρίζει το πρωτογενές και είναι συνδεδεμένο με ένα ένζυμο ικανό να καταλύσει μια χρωμοαντίδραση.



Για το σκοπό αυτό, χρησιμοποιήθηκαν πλάκες ELISA 96 θέσεων, μεσαίας και υψηλής ικανότητας σύνδεσης και το αντιγόνο ακινητοποιήθηκε στον πυθμένα των πηγαδιών της πλάκας (coating). Στη συνέχεια, προστέθηκε αλβουμίνη των βοοειδών (BSA) ως ουδέτερη πρωτεΐνη για να καλύψει τυχόν εναπομείναντα σημεία του πυθμένα στα οποία δεν συνδέθηκε αντιγόνο (Blocking). Ακολούθησε η προσθήκη ορών ασθενών με καρκίνο του μαστού ως πηγή του προς προσδιορισμό αντισώματος. Σε ένα επόμενο στάδιο προστέθηκε δευτερεύον αντίσωμα, anti-humanIgG συνδεδεμένο με υπεροξειδάση και ακολούθησε προσθήκη του υποστρώματος της υπεροξειδάσης για την παραγωγή έγχρωμου προϊόντος. Επιπλέον, τις επόμενες μέρες μετά από πλύση προστέθηκε ως δευτερεύον αντίσωμα το anti-humanIgM και anti-humanIgA συνδεδεμένα με υπεροξειδάση και ακολούθως συνεχίστηκε η διαδικασία με προσθήκη του υποστρώματος της υπεροξειδάσης για την παράγωγή έγχρωμου προϊόντος.

Αναλυτικά τα στάδια που ακολουθήθηκαν ήταν τα εξής:

Coating

- Προσθήκη 100 μl διαλύματος 32 μg/ml κολλαγόνου χοίριας προέλευσης σε ρυθμιστικό διάλυμα ανθρακικών 0.05M pH 9.6 σε κάθε πηγαδάκι της πλάκας.

Σε 8 πηγαδάκια προστέθηκε ανθρώπινη ανοσοσφαιρίνη IgG ως

θετικός μάρτυρας επιτυχίας της μεθόδου σε συγκεντρώσεις 500 ng/ml, 333 ng/ml, 250 ng/ml, 125 ng/ml, 63 ng/ml και 32 ng/ml.

- Κάλυψη της επιφάνειας με parafilm ή αυτοκόλλητη μεμβράνη και παραμονή σε θερμοκρασία δωματίου για 16-24 ώρες.
- Απομάκρυνση του διαλύματος και πλύση με δισαππεσταγμένο νερό δύο φορές.

Blocking

- Προσθήκη σε κάθε πηγαδάκι 200 μl διαλύματος που περιέχει 0.1% αλβουμίνη των βοοειδών σε PBS [80ml αποσταγμένο νερό, 20ml 5x PBS(137 mMNaCl, 2.7 mMΚCl, 10 mMNa₂HPO₄, 2mMKH₂PO₄) και 1gr BSA albumin], pH 7.2.
- Κάλυψη της επιφάνειας με parafilm ή αυτοκόλλητη μεμβράνη και παραμονή σε θερμοκρασία δωματίου για 2 ώρες.
- Απομάκρυνση του διαλύματος και πλύση με δισαππεσταγμένο νερό δύο φορές.

Σύνδεση αντισώματος

- Δημιουργία διαλύματος PBST [1x PBS (100ml 5x PBS, 400ml απεσταγμένο νερό), twin (250μl / 500ml PBST)]
- Προσθήκη 100mg BSA (δηλαδή 1mg/ml) σε διάλυμα 100 ml PBST
- Σε 70 erpendorf προσθήκη 1ml από το παραπάνω διάλυμα και 2μl από τα προς εξέταση δείγματα (σε κάθε erpendorf διαφορετικό δείγμα).
- Σε κάθε πηγαδάκι προσθήκη 100ml αντίστοιχα από τα erpendorf.
- Κάλυψη της επιφάνειας με parafilm ή αυτοκόλλητη μεμβράνη και παραμονή σε θερμοκρασία δωματίου για 2 ώρες.

- Απόρριψη του διαλύματος, πλύση με διάλυμα πλύσης, PBST, τρεις φορές και τρεις φορές με δισαπτεσταγμένο νερό.

Σύνδεση δευτερεύοντος αντισώματος

- Προσθήκη 100 μl κατάλληλης αραίωσης δευτερεύοντος αντισώματος σε PBST (η αραίωση συνιστάται από την εταιρεία).
- Κάλυψη της επιφάνειας με parafilm ή αυτοκόλλητη μεμβράνη και παραμονή σε θερμοκρασία δωματίου για 1 ώρα.
- Απόρριψη του διαλύματος, πλύση με διάλυμα πλύσης, PBST, τρεις φορές και τρεις φορές με δισαπτεσταγμένο νερό.

Προσθήκη του υποστρώματος της υπεροξειδάσης

Για την αντίδραση υπεροξειδάσης χρησιμοποιήθηκε ως υπόστρωμα διμέθυλοβενζιδίνη, TMB, παρουσία υπεροξειδίου του υδρογόνου (100μl/well), το οποίο μετατρέπεται από την υπεροξειδάση σε έγχρωμο προϊόν πράσινου χρώματος που μπορεί να προσδιορισθεί στα 630 nm. Μετά τον τερματισμό της αντίδρασης με προσθήκη HCl 1N, το χρώμα του προϊόντος μετατρέπεται σε κίτρινο και μπορεί να προσδιορισθεί στα 450 nm.

TMB

Για 10 ml προστίθενται:

0.5 ml ρυθμιστικό κιτρικών 0.2 M, pH 3.3

0.25 ml 2 mg/ml TMB (σε EtOH)

9.25 ml νερό

+25 μl 3% H₂O₂

Για τον υπολογισμό ενδεικτικών ποσοτικών αποτελεσμάτων, από τις απορροφήσεις που έδωσαν τα πηγαδάκια στα οποία καθηλώθηκαν διάφορες συγκεντρώσεις ανοσοσφαιρινών κατασκευάστηκαν πρότυπες καμπύλες. Μια

σειρά από πρότυπες παρατίθενται ενδεικτικά παρακάτω.

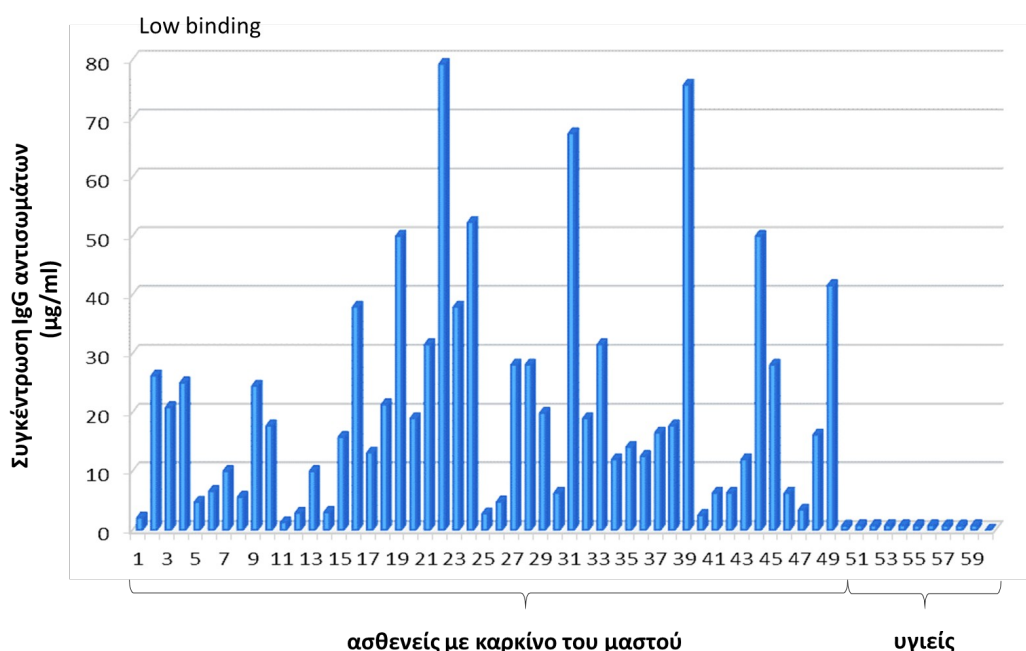
Θέση δειγμάτων στην πλάκα ELISA:

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
A		M1	M11	M20	M29	M42	M52	Θ4				
B		M2	M13	M21	M32	M44	M53	ME8				
C		M3	M14	M22	M34	M46	M54	ME9				
D		M4	M15	M23	M35	M47	ME1					
E		M5	M16	M24	M37	M48	ME2					
F		M6	M17	M25	M38	M49	ME3					
G		M9	M18	M26	M40	M50	ME4					
H		M10	M19	M27	M41	M51	ME6					

Η ομάδα υγείων και θα θετικά κοντρόλ τοποθετήθηκαν στις στήλες 9-12. Στη στήλη 1 τοποθετήθηκαν τα δείγματα της πρότυπης καμπύλης.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Με βάση τα αποτελέσματα, υψηλές συγκεντρώσεις αντισωμάτων έναντι του κολλαγόνου χοίρειας προέλευσης προσδιορίστηκαν στον ορό ασθενών με καρκίνο του μαστού. Αντιθέτως πολύ μικρές συγκεντρώσεις παρατηρήθηκαν στον υγιή πληθυσμό (εικόνα 7).

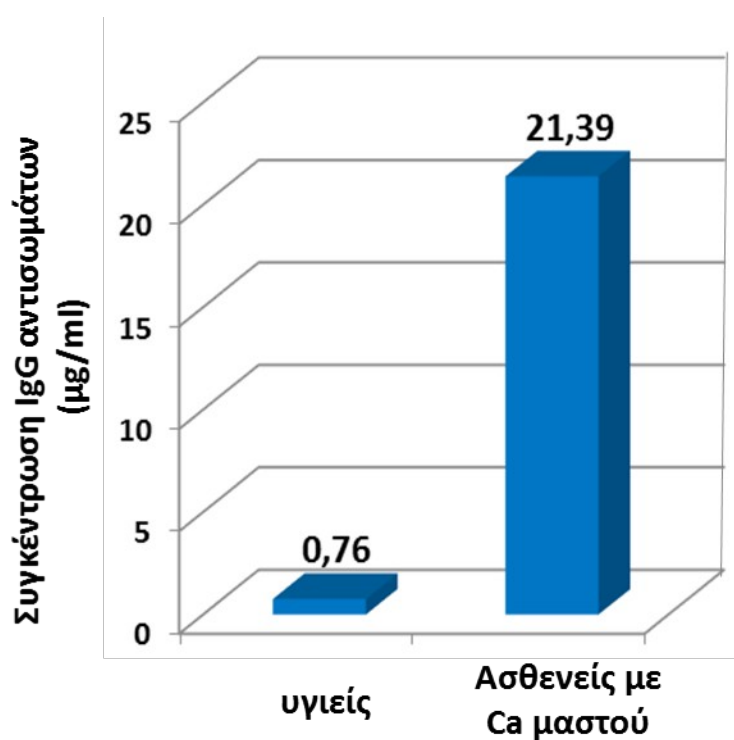


Εικόνα 8 . Συγκέντρωση IgG αντισωμάτων έναντι του κολλαγόνου χοίρειας προέλευσης σε ασθενείς με καρκίνο του μαστού και σε υγιή πληθυσμό.

Η μέση συγκέντρωση στον ορό των ασθενών ήταν 21.39 μg/ml και ήταν 28 φορές μεγαλύτερη από αυτή που παρατηρήθηκε στην ομάδα των υγιών ατόμων με μέση συγκέντρωση 0,76 μg/ml (πίνακας 1, εικόνα 8).

Πίνακας 1. Συγκέντρωση IgG αντισωμάτων έναντι του κολλαγόνου χοίρειας προέλευσης σε ασθενείς με καρκίνο του μαστού και σε υγιή πληθυσμό.

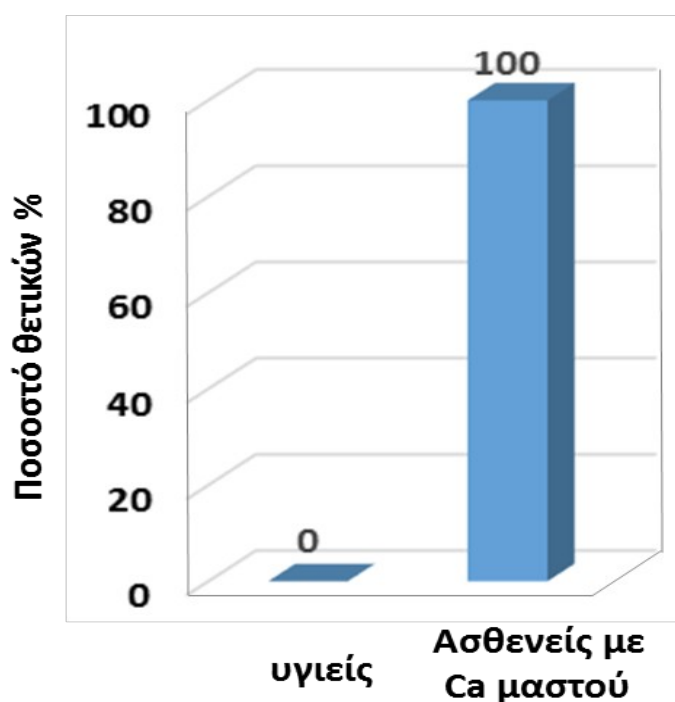
	μέση συγκέντρωση (μg/ml)	SD	ελάχιστη	μέγιστη	p
υγιείς	0,76	0,03	0,70	0,79	<0.000
ασθενείς με Ca μαστού	21,39	19,11	1,30	79,25	



Εικόνα 8 . Μέση συγκέντρωση IgG αντισωμάτων έναντι του κολλαγόνου χοίρειας προέλευσης σε ασθενείς με καρκίνο του μαστού και σε υγιή πληθυσμό.

Η διαφορά μεταξύ υγιών και ασθενών θεωρείται στατιστικώς σημαντική με βάση το student's t-test ($p < 0.000$)

Αν η μέση τιμή του υγιούς πληθυσμού προσαυξημένη κατά δύο SD ($\text{Mean} + 2\text{SD} = 0.766 \mu\text{g/ml}$) θεωρηθεί ως η ελάχιστη συγκέντρωση για να θεωρηθεί ένα δείγμα ως θετικό (cut off), τότε το ποσοστό θετικών δειγμάτων στον υγιή πληθυσμό ήταν 0% και στους ασθενείς 100% (εικόνα 9).



Εικόνα 9 . Ποσοστό θετικών δειγμάτων σε IgG αντισώματα έναντι του κολλαγόνου χοίρειας προέλευσης σε ασθενείς με καρκίνο του μαστού και σε υγιή πληθυσμό.

Ομολογία αμινοξικής αλληλουχίας μεταξύ του κολλαγόνου χοίρειας προέλευσης και ανθρώπινων πρωτεϊνών (BLAST).

Ο έλεγχος ομολογίας αμινοξικής αλληλουχίας του κολλαγόνου χοίρειας προέλευσης και ανθρώπινων πρωτεϊνών έδειξε μεγάλη ομολογία κυρίως με μορφές του ανθρώπινου κολλαγόνου μεταξύ των οποίων και η μορφή VIII α2 που φαίνεται να αυξάνεται κατά την καρκινογένεση.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Με βάση τα αποτελέσματα παρατηρήθηκαν αυξημένες συγκεντρώσεις αντισωμάτων έναντι του κολλαγόνου χοίρειας προέλευσης σε ασθενείς με καρκίνο του μαστού. Ενδιαφέρον παρουσιάζει το γεγονός ότι η παρουσία θετικών δειγμάτων στους ασθενείς ήταν 100% με μηδενική παρουσία θετικών δειγμάτων στον υγιή πληθυσμό.

Τα αποτελέσματα δείχνουν ότι αξίζει να διερευνηθεί η συσχέτιση της παρουσίας αντισωμάτων που αναγνωρίζουν το χοίρειας προέλευσης κολλαγόνου με την παθοφυσιολογία της νόσου. Επίσης, αξίζει να διερευνηθεί η αξιοποίηση του προσδιορισμού των αντισωμάτων αυτών στη διάγνωση και παρακολούθηση της νόσου.

Βιβλιογραφία

1. International Agency for Research on cancer, 2013. Latest world cancer statistics.
2. World Health Organization, 2017. Cancer, United States of America.
3. American Cancer Society. 2015. What are the risk factors and causes of childhood cancer?
4. Comer J., Bailey C.. Νοσηλευτική Ογκολογία. Το πλαίσιο της φροντίδας. 2η Έκδοση, Ιατρικές εκδόσεις Π.Χ. Πασχαλίδη, 2009
5. Kearney N., Richardson A., Νοσηλεύοντας ασθενείς με καρκίνο: Αρχές και πρακτική. 1η Έκδοση, Έλλην, 2011
6. Adami Ho, Signorello L, Trichopoulos D. Towards an understanding of breast cancer etiology. *Semin Cancer Biol* 1998, 8:255–262
7. Hankinson S, Hunter D. Breast cancer. In: Adami Ho, Hunter D, Trichopoulos D (eds) *Textbook of cancer epidemiology*. oxford university Press, new York, 2002:301–339
8. Byrne C, Schairer C, Wolfe J, Parekh N, Salane M, Brinton LA et al. Mammographic features and breast cancer risk: Effects with time, age, and menopause status. *J Natl Cancer Inst* 1995, 87:1622–1629
9. Boyd NF, Lockwood GA, Byng JW, Trichler DL, Yaffe MJ. Mammographic densities and breast cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1998, 7:1133–1144
10. Hsieh CC, Trichopoulos D, Katsouyanni K, Yuasa S, Age at menarche, age at menopause, height and obesity as risk factors for breast cancer: Associations and interactions in an international case-control study. *Int J Cancer* 1990, 46:796–800
11. Trichopoulos D, Laggiou P, Adami Ho. 3. Towards an integrated model for breast cancer etiology: The crucial role of the number of mammary tissue-specific stem cells. *Breast Cancer Res* 2005, 7:13–17
12. Kelsey JL, Gammon MD, John EM Reproductive factors and breast cancer. *Epidemiol Rev* 1993, 15:36–47
13. Collaborative Group on hormonal factors in breast cancer. Breast cancer and hormonal contraceptives: Collaborative reanalysis of

- individual data on 53,297 women with breast cancer and 100,239 women without breast cancer from 54 epidemiological studies. *Lancet* 1996, 347:1713–1727
14. Lipworth L, Bailey LR, Trichopoulos D. History of breast-feeding in relation to breast cancer risk: a review of the epidemiologic literature. *J Natl Cancer Inst* 2000, 92:302–312
 15. Hankinson S, Hunter D. Breast cancer. In: Adami Ho, Hunter D, Trichopoulos D (eds) *Textbook of cancer epidemiology*. oxford university Press, new York, 2002:301–339
 16. Richie RC, SwAnSon Jo. Breast cancer: A review of the literature. *J Insur Med* 2003, 35:85–101
 17. Maryam S Farvid Takemifellow, Eunyoung Cho, Wendy Y Chen assistant, A Heather Eliassen, Walter C Willett. Dietary protein sources in early adulthood and breast cancer incidence: prospective cohort study. *BMJ*, 348, 2014
 18. Chen, W. Y. 2008. Exogenous and endogenous hormones and breast cancer. *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* 22:573–585.
 19. Mia M. Gaudet et al. (2013) Active Smoking and Breast Cancer Risk: Original Cohort Data and Meta-Analysis, *Journal of the National Cancer Institute*, 105, 515–525
 20. Beral V And Million women study collaborators omen study collaborators. Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million women Study. *Lancet* 2003, 362:419–427
 21. Greene MH. Genetics of breast cancer. *Mayo Clin Proc* 1997, 72:54–65
 22. Γιάννης Φύσσας (2016) Ο μαστός και οι παθήσεις του, Εκδόσεις Λιβάνη
 23. Bennetti, Gattas M, Teh B The genetic basis of breast cancer and its clinical implications. *Aust N Z J Surg* 1999, 69:95–105
 24. Ellisen LW, Haber DA. Hereditary breast cancer. *Annu Rev Med* 1998, 49:425–436
 25. Ford D, Easton DF, Peto J. Estimates of the gene frequency of BRCA1 and its contribution to breast and ovarian cancer incidence. *Am J Hum Genet* 1995, 57:1457–1462

26. Adami Ho, Adams G, Boyle P, Ewertz M, Lee n, Lund E et al. Breast cancer etiology. *Int J Cancer* 1990, 5(Suppl):22–39
27. Weber BL, Nathanson KL. Low penetrance genes associated with increased risk for breast cancer. *Eur J Cancer* 2000, 36:1193–1199
28. William D Foulkes, Andrew Y Shuen,(2013) In Brief: *BRCA1* and *BRCA2*, *The journal of Pathology*, 230,347-349
29. Moynahan, M.E., Pierce, A.J., and Jasin, M. 2001. *BRCA2* is required for homologydirected repair of chromosomal breaks. *Mol. Cell* 7, 263–272.
30. Kuchenbaecker KB, Hopper JL, Barnes DR, et al. Risks of breast, ovarian, and contralateral breast cancer for *BRCA1* and *BRCA2* mutation carriers. *JAMA* 2017; 317(23):2402-2416.
31. Brose MS, Rebbeck TR, Calzone KA, et al. Cancer risk estimates for *BRCA1* mutation carriers identified in a risk evaluation program. *Journal of the National Cancer Institute* 2002; 94(18):1365–1372.
32. Finch A, Beiner M, Lubinski J, et al. Salpingo-oophorectomy and the risk of ovarian, fallopian tube, and peritoneal cancers in women with a *BRCA1* or *BRCA2* mutation. *JAMA* 2006; 296(2):185–192.
33. Tai YC, Domchek S, Parmigiani G, Chen S. Breast cancer risk among male *BRCA1* and *BRCA2* mutation carriers. *Journal of the National Cancer Institute* 2007; 99(23):1811–1814.
34. Cavanagh H, Rogers KM. The role of *BRCA1* and *BRCA2* mutations in prostate, pancreatic and stomach cancers. *Hereditary Cancer in Clinical Practice* 2015; 13(1):16.
35. Alter BP. Fanconi anemia and the development of leukemia. *Best practice & research. Clinical Haematology*2014; 27(3-4):214-21.
36. Sawyer SL, Tian L, Kähkönen M, et al. Biallelic mutations in *BRCA1* cause a new Fanconi anemia subtype. *Cancer Discovery* 2015; 5(2):135-142.
37. IARC (2008). *World cancer report 2008*. Lyon, International Agency for Research on Cancer.
38. Lacey JV Jr. et al. (2009). Breast cancer epidemiology according to recognized breast cancer risk factors in the Prostate, Lung, Colorectal

- and Ovarian (PLCO) Cancer Screening Trial Cohort. *BMC Cancer*, 9, 84.
39. Danaei G et al. (2005). Causes of cancer in the world: comparative risk assessment of nine behavioural and environmental risk factors. *Lancet*, 366, 1784–93.
40. Peto J. (2001). Cancer epidemiology in the last century and the next decade. *Nature*, 411, 390–5.
41. Χατζημπούγιας Ιωαννης. (2007). ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΑΝΑΤΟΜΙΚΗΣ ΤΟΥ ΑΝΘΡΩΠΟΥ (3η ed.). Αθήνα: GM DESIGN
42. Tortora, Gerard J.; Grabowski, Sandra Reynolds (2001). *Introduction to the Human Body: the Essentials of Anatomy and Physiology* (Fifth. ed.). New York; Toronto: J. Wiley.
43. C.W. ELSTON I.O. ELLIS (1991) pathological prognostic factors in breast cancer. I. The value of histological grade in breast cancer: experience from a large study with long-term follow-up *Histopathology*, 19, 403-410
44. Ren L. Ridolfi MD et al. (1977) Medullary carcinoma of the breast. A *clinicopathologic study with 10 year follow-up Cancer*,40,1365-1385
45. Aysenur Memis et al. (2000) Mucinous (colloid) breast cancer: mammographic and US features with histologic correlation, *European journal of radiology*, 35, 39-43
46. Alan H. Decherney, Lauren Nathan και Μιχαήλ Α. Μαρμόπουλος, Δαυίδ Χ. Ρούσσο (επιμ.) (2005) “ Σύγχρονη διάγνωση και θεραπεία στη μαιευτική και γυναικολογία” Θεσσαλονίκη : Ιατρικές επιστημονικές εκδόσεις ΣΙΩΚΗΣ
47. David J Winchester MD,(1998) A Comparative Analysis of Lobular and Ductal Carcinoma of the Breast: Presentation, Treatment, and Outcomes, *Journal of American College of Surgeons*, 186, 416–422
48. Hobday, T. (2005). Molecularly targeted therapies for breast cancer. *Cancer Control*, 12, 73-81
49. Mitri Z, Constantine T, O'Regan R (2012). "The HER2 Receptor in Breast Cancer: Pathophysiology, Clinical Use, and New Advances in Therapy". *Chemotherapy Research and Practice*. 2012: 743193.

50. Tan M, Yu D (2007). "Molecular mechanisms of erbB2-mediated breast cancer chemoresistance". *Advances in Experimental Medicine and Biology*. Advances in Experimental Medicine and Biology. **608**: 119–29.
51. Le XF, Pruefer F, Bast RC (January 2005). "HER2-targeting antibodies modulate the cyclin-dependent kinase inhibitor p27Kip1 via multiple signaling pathways". *Cell Cycle*. **4** (1): 87–95.
52. Maass H, Jonat W: Steroid receptors as a guide for therapy of primary and metastatic breast cancer. *J Steroid Biochem* 1983;19:833–837.
53. Gelehrter T.D. et al Αρχές Ιατρικής Γενετικής, σ. 176-184, ατρικές εκδόσεις Π.Χ. Πασχαλίδης, 2003
54. Alberts Br et al. Βασικές Αρχές Κυτταρικής Βιολογίας, σ.715-716, Ιατρικές εκδόσεις Π.Χ. Πασχαλίδης, 2000
55. Stryer L. Βιοχημεία, Τόμος Πρώτος, Κεφάλαιο 11, Πανεπιστημιακές Εκδόσεις Κρήτης, 1997
56. Fitzgerald J, Bateman J (2001). "A new FACIT of the collagen family: COL21A1". *FEBS Lett*. **505** (2): 275–80. doi:10.1016/S0014-5793(01)02754-5. PMID 11566190.
57. Tuckwell D (2002). "Identification and analysis of collagen alpha 1(XXI), a novel member of the FACIT collagen family". *Matrix Biol*. **21** (1): 63–6. doi:10.1016/S0945-053X(01)00176-7. PMID 11827793.
58. Koch, M.; Schulze, J.; Hansen, U.; Ashwodt, T.; Keene, DR.; Brunken, WJ.; Burgeson, RE.; Bruckner, P.; Bruckner-Tuderman, L. (May 2004). "A novel marker of tissue junctions, collagen XXII". *J Biol Chem*. **279** (21): 22514–21. doi:10.1074/jbc.M400536200. PMC 2925840 Freely accessible. PMID 15016833.
59. Paulsson M (1992). "Basement membrane proteins: structure, assembly, and cellular interactions". *Crit. Rev. Biochem. Mol. Biol*. **27** (1-2): 93–127. doi:10.3109/10409239209082560. PMID 1309319. Archived from the original on 2007-10-13.
60. Peter M. Royce; Beat U. Steinmann (15 May 2002). *Connective tissue and its heritable disorders: molecular, genetic, and medical aspects*. John Wiley and Sons. pp. 202–. ISBN 978-0-471-25185-9.
61. Co-expression Network Analysis Identified COL8A1 Is Associated with the Progression and Prognosis in Human Colon

- Adenocarcinoma. Shang J, et al. Dig Dis Sci, 2018 May. PMID 29497907
62. Type VIII collagen is elevated in diseases associated with angiogenesis and vascular remodeling. Hansen NU, et al. Clin Biochem, 2016 Aug. PMID 27234597
63. Hansen NU, Willumsen N, Sand JM, Larsen L, Karsdal MA, Leeming DJ. Type VIII collagen is elevated in diseases associated with angiogenesis and vascular remodeling. Clin Biochem. 2016 Aug;49(12):903-8. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2016.05.023. Epub 2016 May 24.
64. Rumbo M¹, Chirido FG, [Añón MC](#), Fossati CA. Centro de Investigación y Desarrollo en Criotecnología de Alimentos (CONICET-UNLP), La Plata, Argentina. Detection and characterization of antibodies specific to food antigens (gliadin, ovalbumin and beta-lactoglobulin) in human serum, saliva, colostrum and milk.
65. Eleftheriou Phaedra, Kynigopoulos Stavros, Giovou Alexandra, Mazmanidi Alexandra, Yovos John, Skepastianos Petros, Vagdatli Eleni, Petrou Christos, Papara Dafni, Efterpiou Maria. Prevalence of anti-Neu5Gc antibodies in patients with hypothyroidism. Biomed. Research International, 2014
66. Vered Padler-Karavani et al. Cancer Res. 71(9), 3352, 2011.
67. K. Zarogoulidis, P. Eleftheriou, et al. European Respiratory Journal, 2015.
68. P. Eleftheriou et al. IJGC, 27(S4), 108, 2017.
69. EG. Severance, et al. Bipolar Disord. 12(8), 834, 2010.
70. Φ.Ελευθερίου, Α.Ζαταγιάς, Π.Δέκαστρος, Χ.Γάνου, Ε. Λυμπεράκη, Ε. Βαγδαλή, Κ.Δόμβρη, Ο.Στέφα, Π. Καζίλα, Χ. Σαμπάνης, Ι.Γιώβος, Α. Γιώβος <<Προσδιορισμός αντισωμάτων ενάντια στην αλβουμίνη του αυγού στον γενικό πληθυσμό και σε ασθενείς με διαβήτη, θυροειδίτιδα Hashimoto και ασθενείς με καρκίνο>> Θεσσαλονίκη 2016
71. 71. Eleftheriou Phaedra, Kynigopoulos Stavros, Giovou Alexandra, Mazmanidi Alexandra, Yovos John, Skepastianos Petros, Vagdatli Eleni, Petrou Christos, Papara Dafni, Efterpiou Maria. Prevalence of anti-Neu5GC antibodies in patients with

- hypothyroidism. Biomed. Research International, Volume 2014
72. P. Eleftheriou, C-J Ganou, J. oulogria, E. Damitsidou, T. Zaimi, H.-I. Markou, C. sampanis, I. Zografou, K. Kosta, I. Yovos, C. Petrou, K. Varsamidis, E. Varsamidou. Prevalence of anti-Insuline, anti-IA2, anti-GAD, anti-IR auto-antibodies and anti-Neu5GC antibodies in Type 1 and 2 Diabetic Patients. Accepted, for presentation in the 40th Annual Conference of the International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes, to be held in Toronto, Canada from September 3-6, 2014
73. E. Βαγδαλή, Β. Κωνσταντινίδου, Φ. Ελευθερίου, Α. Σερεμετίδου, Α. Τσικόπουλος, Σ. Πορφύρη. In vitro διάλυση σωρών αιμοπεταλίων με τη χρήση αμικασίνης. 8^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Ιατρικής Βιοπαθολογίας, Αθήνα 2014
74. The Japanese Society of Gastrology, Gastroenterologia Japonica, Copyright 1982
75. Tirsit Mogues et al, Journal of Immunological Methods, 2005
76. Φ. Ελευθερίου, Α. Ζαταγιάς, Π. Δέκαστρος, Χ. Γάνου, Ε. Λυμπεράκη, Ε. Βαγδαλή, Κ. Δόμβρη, Ο. Στέφα, Π. Καζίλα, Χ. Σαμπάνης, Ι. Γιώβος, Α. Γιώβου <<Προσδιορισμός αντισωμάτων ενάντια στην αλβουμίνη του αυγού στον γενικό πληθυσμό και σε ασθενείς με διαβήτη, θυροειδίτιδα Hashimoto και ασθενείς με καρκίνο>> Θεσσαλονίκη 2016
77. Gettins, "Serpin structure, mechanism, and function", Chemical Reviews, PGW(2002)
78. Robinson, A: Meredith, C: Austern, "Isolation and properties of the signal region from ovalbumin". BM(1986)
79. Ting Yang, Shaomin Li, Huixin Xu, Dominic M. Walsh and Dennis J. Selkoe, Journal of Neuroscience 4 January 2017

Εικόνες

1. Δρ. Παναγιώτης Κοφινάκος, Μαιυτήρας Γυναικολόγος, Κακοήθεια μαστού (Ca μαστού)

2. Γιάννης Φύσσας MD, PhD, Ειδικός χειρουργός μαστού, Μαστολόγος, Ο μαστός και οι παθήσεις του, Εκδόσεις Λιβάνη, 2016
3. Alberts Br et al. Βασικές Αρχές Κυτταρικής Βιολογίας, σ.715-716, Ιατρικές εκδόσεις Π.Χ. Πασχαλίδης, 2000
4. Liberal, Ελεύθερη ενημέρωση, Πόσο βοηθάει τελικά το κολλαγόνο στην υγεία μας; *Με πληροφορίες από health.com και time.com, 2017*