



WYŻSZA SZKOŁA ZAWODOWA PIELEGNACJI ZDROWIA I URODY
w Poznaniu

Nowotwory, patogeneza, genetyka

dr n. med. Bogusław Nedoszytko

WSZPIZU

Wydział w Gdyni



Podstawy biologii i genetyki

Program wykładów:

1. Cechy organizmów żywych, podstawowe prawa i terminy biologiczne
2. Budowa molekularna organizmów żywych. Pierwiastki życia, budowa białek, lipidów, węglowodanów i kwasów nukleinowych.
3. Struktura i funkcje DNA i RNA, replikacja, transkrypcja.
4. Kod genetyczny i biosynteza białka.
5. Genetyka mendlowska – prawa Mendla, cechy jednogenowe, wielogenowe, plejotropia, penetracja i ekspresja genu, współdziałanie genów, geny sprzężone.
6. Mutacje, czynniki mutagenne i mechanizmy naprawy uszkodzeń DNA.
7. Genetyka człowieka – prawidłowy kariotyp człowieka, choroby spowodowane aberracjami chromosomowymi.
8. Genetyczna determinacja płci, zaburzenia determinacji i różnicowania płci u człowieka.
9. Genetyka człowieka – dziedziczenie grup krwi, dziedziczenie cech prawidłowych.
10. Genetyka człowieka – choroby jednogenowe autosomalne dominujące i recesywne, choroby sprzężone z chromosomem X.
11. Genetyka człowieka – choroby wielogenowe, ekogenetyka, farmakogenetyka,
12. Genetyka zachowania, genetyczne podstawy onkogenezy.
13. Modyfikacje genów – inżynieria genetyczna, terapia genowa.
14. Ekologia – podstawowe pojęcia, wpływ środowiska na organizm człowieka.
15. Parazytologia – wybrane choroby człowieka wywołane przez pasożyty.

Nowotwory, patogeneza, genetyka

Rak to utrata zdolności do regulacji organizmu podziałów komórkowych

- Komórki rosną w sposób niekontrolowany tworząc guzy
- Komórki guza odrywają się atakując inne części ciała tworząc przerzuty
- **inicjacja - promocja - progresja**

Podział komórki

Mitoza (M):

profaza (kondensacja chromatyny)

metafaza (ułożenie chromosomów na wrzecionie podziałowym)

anafaza (segregacja chromatyd do przeciwnych biegunów komórki)

Interfaza : synteza DNA (S)

G_1



G_0

faza spoczynkowa
(dojrzewanie i różnicowanie
komórki)

faza po mitozie (przerwa pomitotyczna)



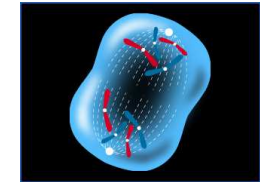
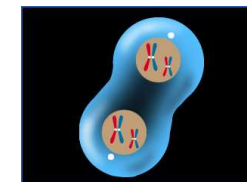
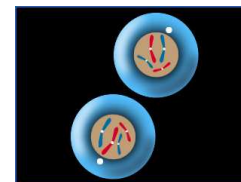
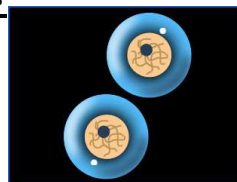
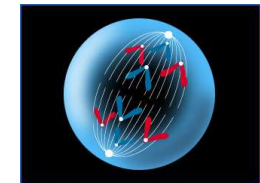
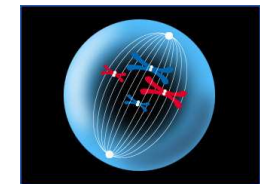
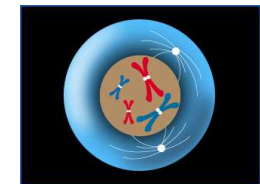
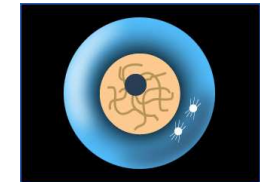
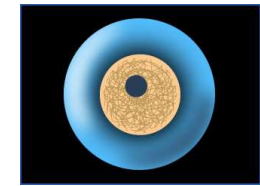
G_2

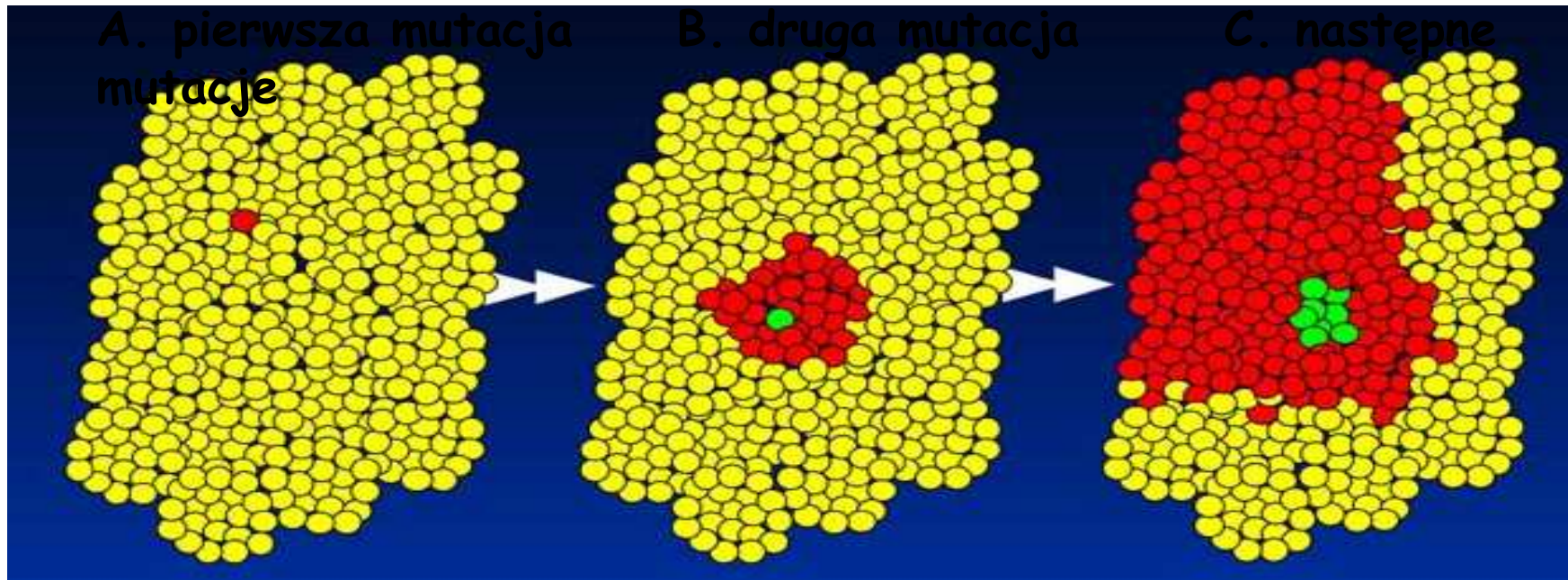
przerwa między syntezą DNA
a kolejną mitozą
(przerwa przedmiototyczna)

Regulacja cyklu komórkowego:

- Kinazy zależne od cyklin
- Cykliny

Bogusław Nedoszytko
bned@amg.gda.pl





A. Czynniki mutagenne:

- promieniowanie jonizujące, nitrozaminy, związki alkilujące
- zwiększenie częstości podziałów komórkowych sprzyja drugiej mutacji
- promotory mają działanie drażniące i pobudzają regenerację tkanki

Bogusław Nedoszytko
bned@amg.gda.pl

B. Wystąpienie dwóch mutacji w somatycznej linii komórek powoduje tak duże przyspieszenie ich tempa podziałów, że liczba komórek szybko przekracza milion - powstaje

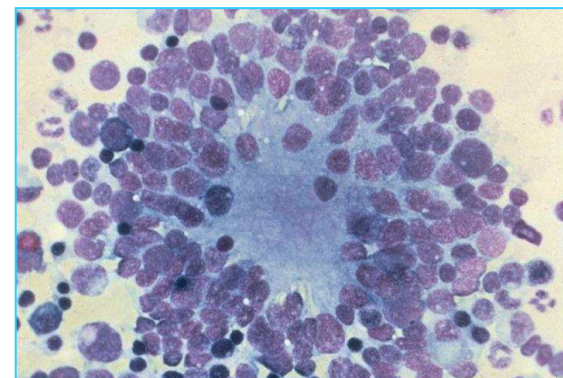
**KLON
ZMUTOWANYCH
KOMÓREK.**

C. Prawdopodobieństwo wystąpienia kolejnych mutacji powodujących **dalsze złośliwienie klonu** znacznie się zwiększa.

Nowotwór - definicja

→ Nieprawidłowa tkanka rosnąca niezależnie od mechanizmów kontroli komórkowych

→ Sygnały do przeżycia i rozmnażania



Transformacja nowotworowa:

I - zmieniona wrażliwość na czynniki wzrostowe

- zdolność do nieograniczonej liczby podziałów (nieśmiertelność)
- oporność na apoptozę
- utrata zdolności do zahamowania wzrostu komórek

II - powstanie unaczynienia (angiogeneza)

III - ucieczka spod nadzoru immunologicznego

Równowaga:

Specyficzne ryzyko

Ekspozycja

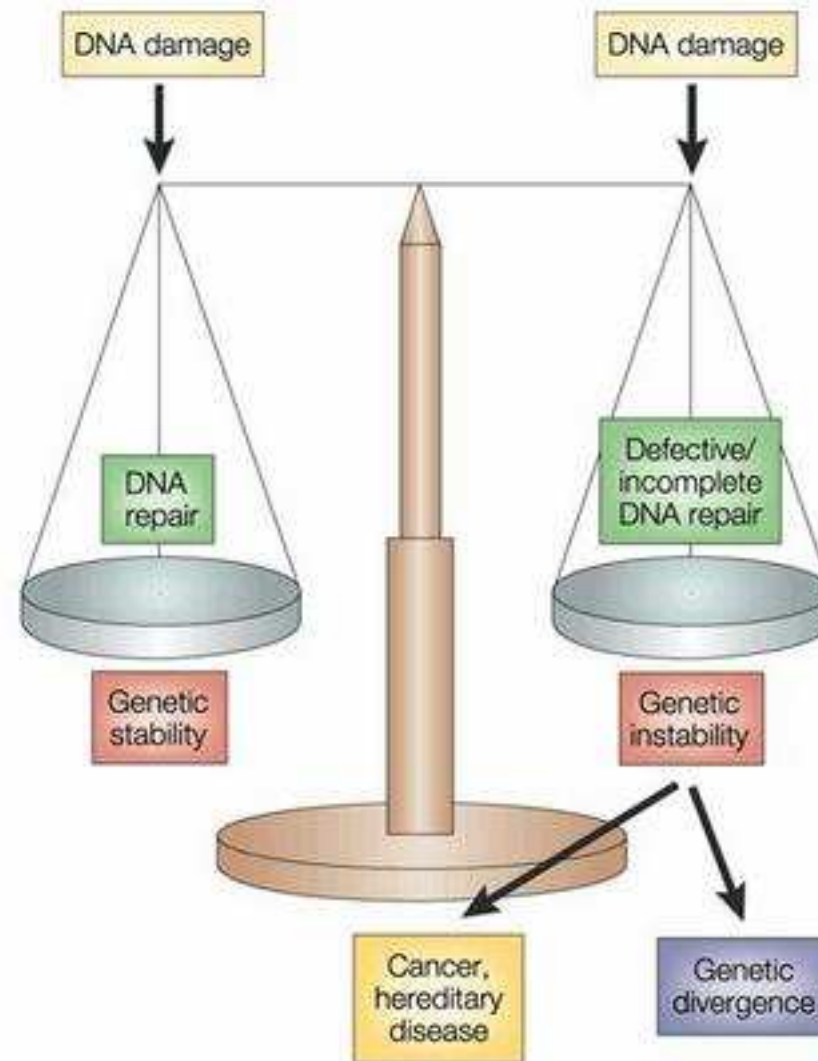
Podatność

Promocja

Ochrona immunologiczna

Latencja

Złośliwość



Nature Reviews | Cancer

Typy kancerogenów

1. Chemiczne

- a. Nitrosaminy
- b. Aflatoksyna B
- c. Barwniki azowe
- d. Chemioterapia
- e. Fizjologiczne: hormony

2. Wirusy (onkogenne)

- a. Wirusy RNA (HTLV-1, HIV, HCV)
- b. Wirusy DNA (HBV, EBV, Papilloma)

EBV: białaczka, rak nosogardzieli (Azja)

HPV: rak szyjki macicy

HIV: mięsak Kaposiego

Hepatitis B and C: hepatoma

HSV: rak szyjki macicy

Kancerogeny

3. Fizyczne

Promieniowanie jonizujące

Promieniowanie UV

Azbest



Bogusław Nedoszytko
bned@amg.gda.pl

Co to jest czynnik epigenetyczny?

Po prostu - ten, który nie jest genetyczny

Bardziej złożona odp.: jakikolwiek czynnik, który wpływa na ekspresję aktualnego ryzyka genetycznego

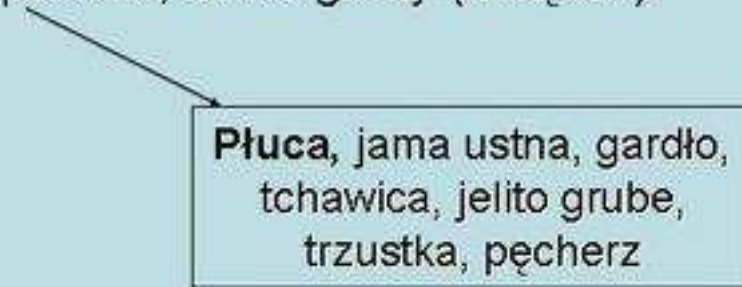
Dieta (Kofeina, aminy heterocykliczne w mięsie smażonym i z grilla (prostate, piersi, żołądek); palenie, żucie gumy (żołądek)

Ekspozycja na słońce

Stosunek płciowy

ekspozycja na toksyczne chemikalia

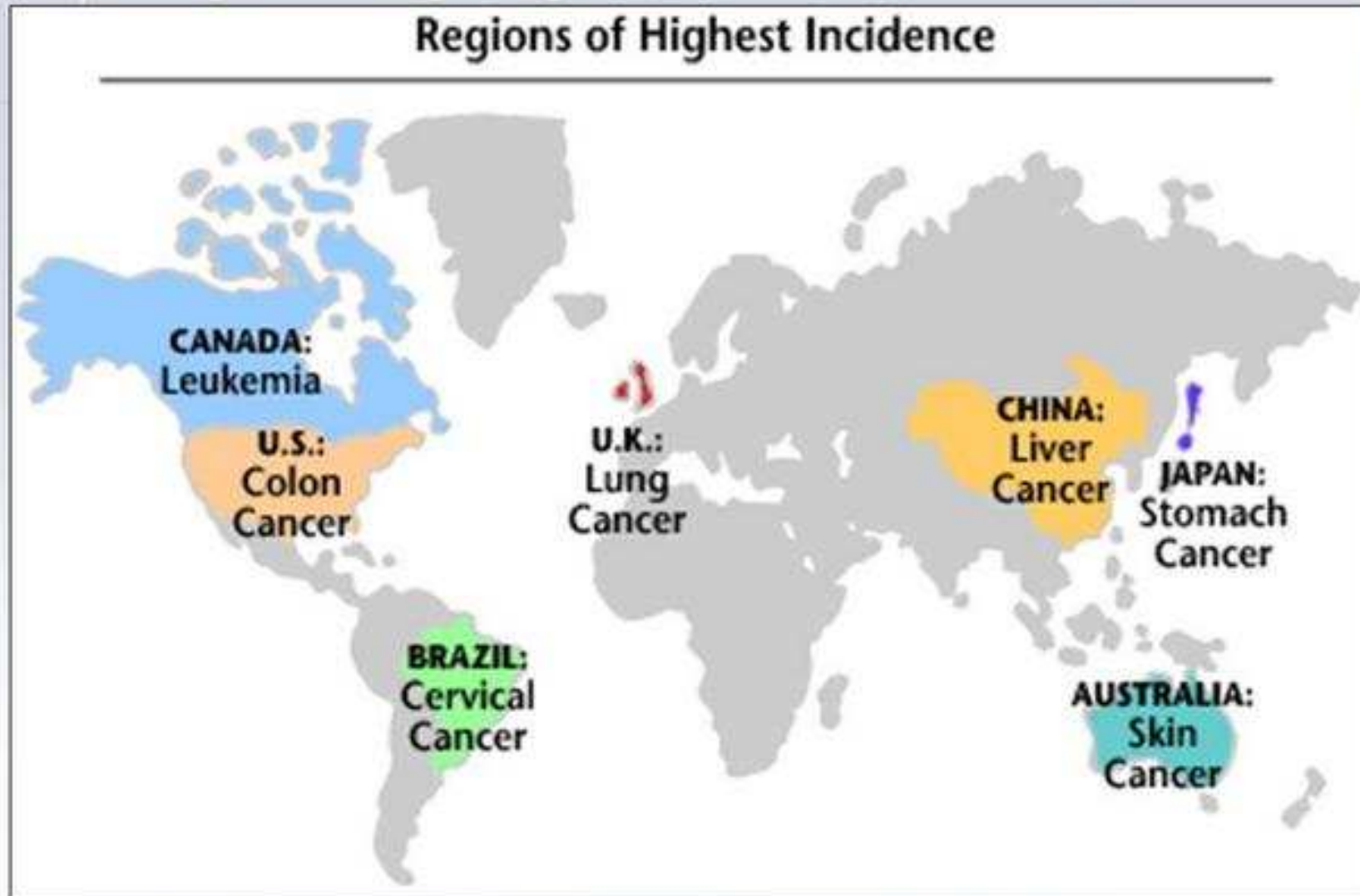
siedzący styl życia



Płuca, jama ustna, gardło,
tchawica, jelito grube,
trzustka, pęcherz

Czynniki predysponujące:

■ Czynniki geograficzne i etniczne



Nowotwór - ryzyko wystąpienia

- Ryzyko wystąpienia nowotworu w ciągu życia:
- Mężczyźni ~1 in 2 (~ 50%)
- Kobiety ~ 1 in 3 (~ 33%)

3/4 wszystkich nowotworów jest diagnozowanych po 55 r.ż.

Wiek, nowotwory wieku dziecięcego

- Większość przypadków raka zdarza się pomiędzy 55 i 74 rokiem życia.
- Dzieci do 1- roku życia -
neuroblastoma, guz Wilmsa,
mięśniakomięsak prążkowany głowy,
szyi, przewodów rozrodczych oraz
retinoblastoma

**Jeżeli masz
nowotwór...**

**5-letni czas
przeżycia ~ 60%**

Rak jest choroba genetyczną komórek somatycznych

- Mutacje specyficznych genów przekształcają komórki prawidłowe w nowotworowe (transformacja nowotworowa)

Mutacje somatyczne

- **Zachodzą często**
 - ~ 1 mutacja /podział komórki
 - 3 błędy polimerazy / replikacja
- **W większości przypadków bez konsekwencji:**
 - Nie są dziedziczone przez następne pokolenie
 - Mutacja jednej komórki np. w genie czynnika VIII bez konsekwencji dla organizmu
- Jeżeli jednak mutacje zachodzą w genach powodujących powstawanie nowotworu może prowadzić to do choroby nowotworowej
- Organizm człowieka posiada mechanizmy obronne przed powstawaniem nowotworów

Znanych jest ~150 genów, związanych z nowotworzeniem

Są to geny kodujące białka regulujące:

- cykl komórkowy
 - Onkogeny
 - Geny supresorowe
- proliferację i różnicowanie się komórek
- mechanizmy naprawy DNA
- apoptozę

Mutacje genów kontrolujących podziały komórkowe prowadzą do powstania nowotworów

- **Onkogeny**

- „Pedał gazu” dla proliferacji komórek
- Mutacja --> pedał gazu na stale wciśnięty

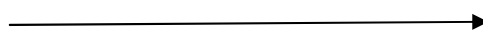
- **Geny supresji nowotworów (geny supresorowe, antyonkogeny)**

- Blokują podziały komórek (hamulec)
- Mutacja --> Brak „hamulca” dla podziałów

Protoonkogeny - geny komórkowe kodujące białka, które funkcjonują jako:

- czynniki wzrostu, cytokiny
 - powierzchniowe receptory dla czynników wzrostu
 - wewnątrzkomórkowa kaskada sygnalizacyjna czyli czynniki cytoplazmatyczne transmitujące sygnały biochemiczne do jądra komórkowego
 - czynniki regulujące transkrypcję i replikację DNA
 - regulatory cyklu komórkowego
 - regulatory procesu starzenia się i apoptozy komórki
- mutacja**

Protoonkogen



Onkogen

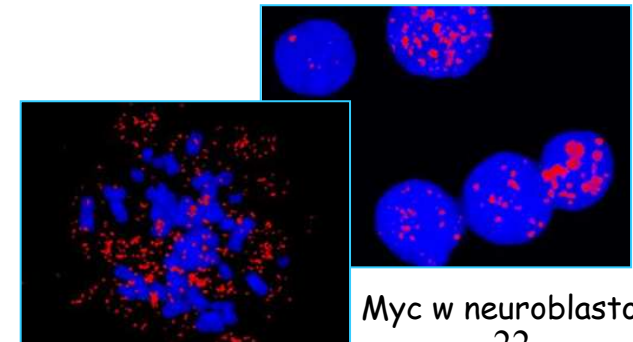
Geny zaangażowane w powstanie nowotworu

1. **ONKOGENY** (prawidłowe geny mogące doprowadzić do transformacji nowotworowej)
 - pełnią funkcję we wzroście i różnicowaniu komórek

Ujawnienie potencjału onkogennego poprzez:

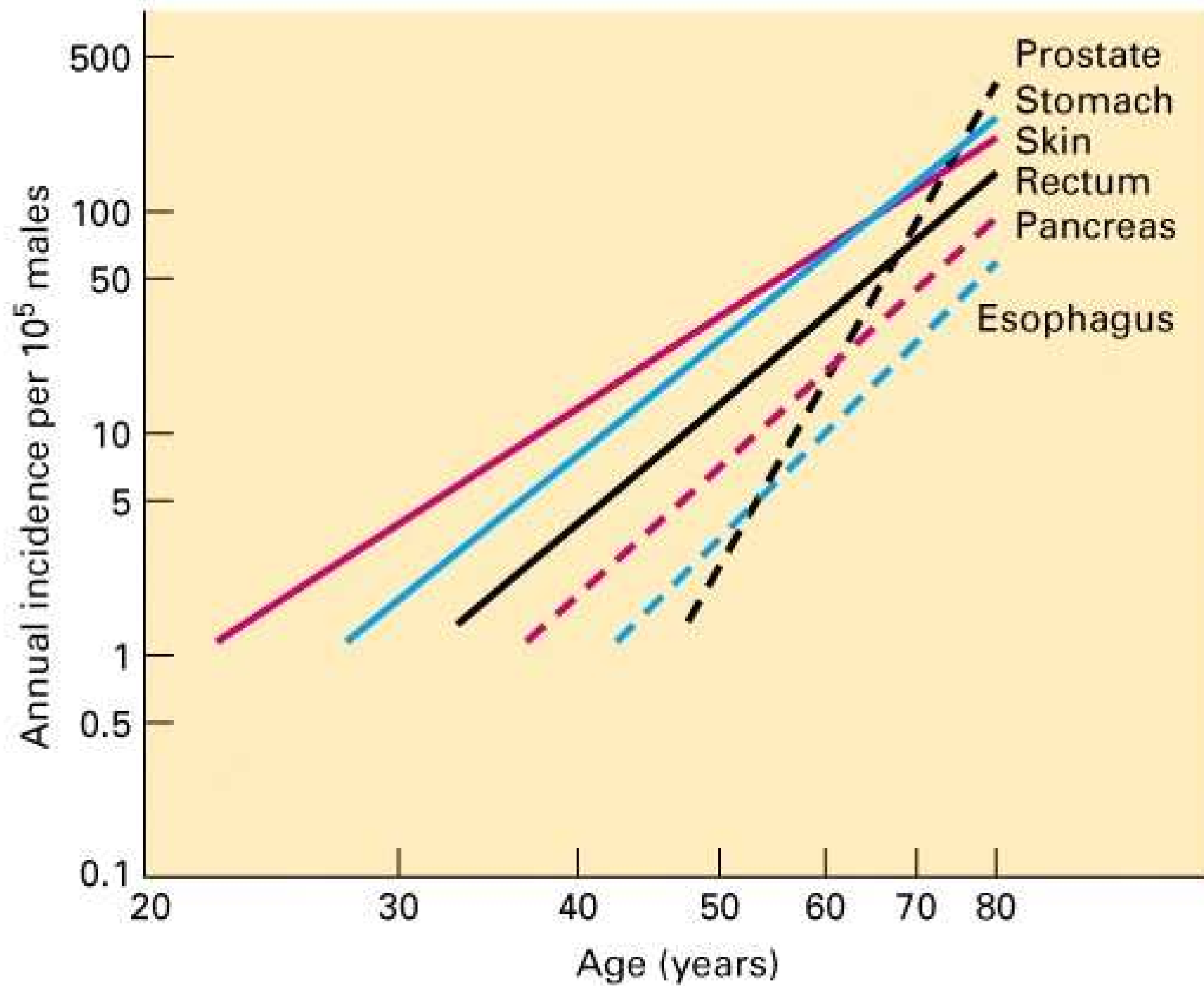
mutacje punktowe

- Zwielokrotnienie materiału genetycznego (amplifikacje np. MYC, ERB-B)
- Nadmierna ekspresja czynników translokacyjnych
- Utrata materiału genetycznego np.: jednego z alleli i utrata heterozygotyczności (LOH)
- Zmiany strukturalne onkogenu



Myc w neuroblastoma

**Dla powstania komórki
nowotworowej potrzeba kilku
mutacji, dlatego częstość
nowotworów wzrasta z
wiekiem**



Powstawanie nowotworów:

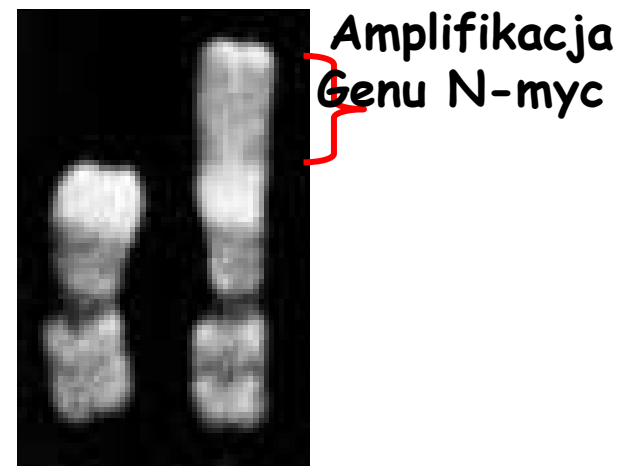
- Mutacje spontaniczne
- Mutacje indukowane
- intensywne opalanie --> UV -> melanoma
 - Palenie papierosów -> benzopyrene --> rak płuc

Mutacje powodujące raka

- Aberracje chromosomowe (strukturalne, liczbowe)
- Mutacje genowe
 - Substytucje zasad
 - Małe delecje/duplikacje/insercje
- **Amplifikacja** (zwielokrotnienie genu)

>100 kopii
regionu o dł. 50-300 kb

Bogusław Nedoszytko
bned@amg.gda.pl



Normal
chrn 1

Chrm1 w
neuroblastoma

Aberracje chromosomowe w raku

- Komórki raka są zazwyczaj aneuploidalne z licznymi aberracjami chromosomowymi
- Część z tych aberracji ma znaczenie w powstawaniu raka, dając komórkom przewagę, część jest neutralna
- Komórki nowotworu stanowią genetycznie niestabilną populację, w której dochodzi do powstawania nowych aberracji.
- Chromosom Philadelphia $t(9;22)(q34;q11)$
 - pierwsza aberracja związana ze specyficznym typem nowotworu: przewlekłą białaczką szpikową chronic myelogenous leukemia (CML) --> deregulacja genu ABL.

Niektóre aberracje chromosomowe są przyczyną powstania nowotworu

- $t(X;18)$ - maziówczak złośliwy
- $t(12;22)$ - mięsak jasnokomórkowy
- $+12$ - rak jajnika (thecoma)

Stadia raka

- Guz łagodny (znamie)
 - Zlokalizowany
- Guz złośliwy:
 - Inwazyjny
 - Guz nacieka otaczające tkanki
 - przerzuty
 - Komórki raka kolonizują odległe od guza pierwotnego miejsca ciała

Przerzut raka płuc do wątroby



Karcinogeneza=tumorigenesis

Powstanie komórki zdolnej do tworzenia guza (transformacja nowotworowa)

progresja raka

Progresywna ewolucja raka od postaci łagodnej do bardziej złośliwej

Komórki raka są klonalne

- Pochodzą od jednej komórki macierzystej
- Mogą mieć identyczne aberracje
- Nie mają takiego samego genotypu
– są niestabilne genetycznie

**Zmienność -> Selekcja = odporność
na leczenie -wznowy nowotworu**

Progresja nowotworu

- Ewolucja komórek nowotworu
- Przeżywają komórki guza które mają najlepsze cechy potrzebne dla:
 - Wzrostu guza
 - Angiogenezy (tworzenia nowych naczyń)
 - Inwazji (naciekania tkanek)
 - Tworzenie przerzutów
 - Odporności na terapię (leki)
 - Każdy etap -> nowacja
- Zasadniczym jest wczesne wykrycie

Terapia nowotworu

- Zabieg chirurgiczny
- Radioterapia (naświetlanie prom. Rtg, alfa, beta)
- Chemioterapia
 - Może nie zniszczyć wszystkich komórek
 - Większość metod działa na komórki dzielące się poprzez powodowanie błędów w DNA, zahamowanie podziałów komórkowych (cytostatyki)
 - --> efekty uboczne (wypadania włosów, anemia)

W czasie karcinogenezy może dojść do genetycznego zaburzenia systemów kontrolnych w komórce odpowiedzialnych za

- Naprawę DNA/integralność genomu
- Regulację cyklu komórkowego
- Regulację podziałów i wzrostu komórek
- Samobójstwo komórek (apoptoza)

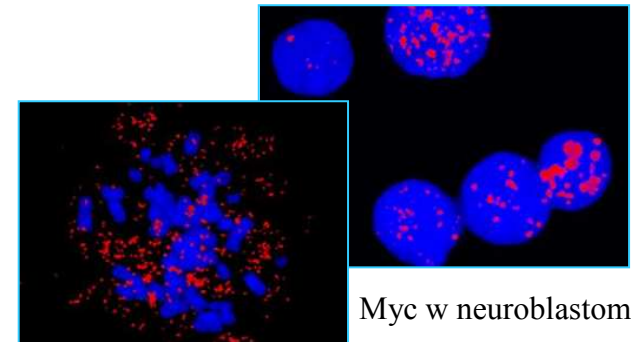
Geny zaangażowane w powstanie nowotworu

1. **ONKOGENY** (prawidłowe geny mogące doprowadzić do transformacji nowotworowej)
 - pełnią funkcję we wzroście i różnicowaniu komórek

Ujawnienie potencjału onkogenego poprzez:

mutacje punktowe

- Zwielokrotnienie materiału genetycznego (amplifikacje np. MYC, ERB-B)
- Nadmierna ekspresja czynników translokacyjnych
- Utrata materiału genetycznego np.: jednego z alleli i utrata heterozygotyczności (LOH)
- Zmiany strukturalne onkogenu



Myc w neuroblastoma

Geny zaangażowane w powstanie nowotworu

2. **GENY SUPRESOROWE** (antyonkogeny)

- resesywne geny supresorowe promują transformację nowotworową, gdy oba allele zostaną unieczynnione.

Np. **1/ dziedziczna postać retinoblastoma**: dwie następujące po sobie mutacje → unieczynnione oba allele genu

I mutacja w komórkach rozrodczych

II mutacja somatyczna

Produkt genu RB-1 odgrywa ważną rolę regulatora cyklu komórkowego

2/ guz Wilmsa – geny supresorowe

* WT-1 (ramię krótkie chromosomu 11) jest czynnikiem transkrypcyjnym

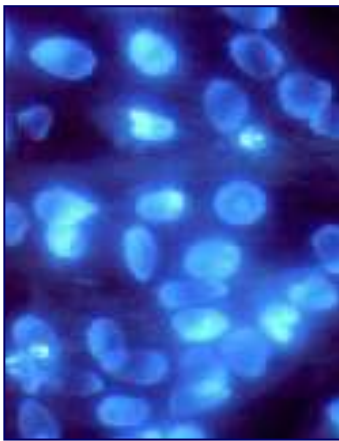
* WT-2

APOPTOZA

programowana fizjologiczna śmierć komórki

Sygnały stresu

- uszkodzenie DNA
- wadliwa proliferacja
- niedotlenienie
- aktywacja onkogenów



Sygnały przeżycia

Recepcja sygnałów



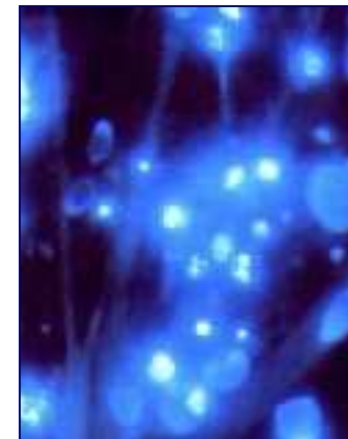
aktywacja enzymów
(proteazy cysteinowe,
kaspazy)



APOPTOZA

Sygnały śmierci

- cytokiny
- kontakt z
cytotoksycznymi
limfocytami T
lub
komórkami NK



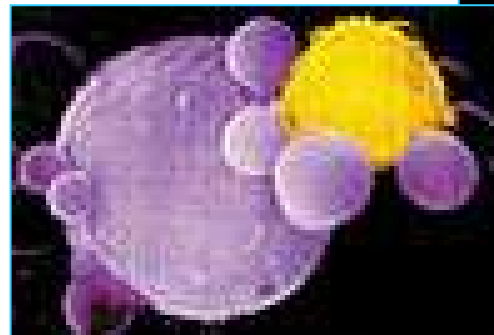
APOPTOZA

INDUKOWANIE

- **bax**
- **p53** (strażnik genomu)
- reguluje
 - cykl komórkowy
 - przeżycie komórki
 - odpowiedź na zniszczenie DNA
- inicjacja procesów naprawczych DNA
- aktywacja genów efektorowych cyklu komórkowego i apoptozy
- supresja proliferacji komórek nowotworowych

HAMOWANIE

- **bcl-2**
 - (bcl-x, bad, bag, bak, bik)
- **lektyna**
- **surwiwina (IAP)**



Apoptoza erytrocyta i limfocyta

Geny nowotworowe

(Proto)-oncogeny and antyoncogeny (tumor suppressor genes)

- **Onkogeny**

- „pedał gazu” przyspieszający podziały komórek
- Obecne w każdej komórce w postaci protoonkogenów
- Mutacja --> zniszczeni „pedału gazu”
- Mutacja działa dominująco (wystarczy jedna)
- W efekcie powstaje produkt białkowy o zaburzonej funkcji który stymuluje komórki do stałych podziałów

Antyonkogeny – geny hamujące nowotwór (tumor suppressor genes)

- hamulce (blokuja) dla podziałów komórkowych **lub** strażnicy integralności genomu
- Mutacja --> wyłączenie hamulca lub występuje nagromadzenie mutacji/rearanżacji chromosomowych (niestabilność genetyczna)
- Mutacje antyonkogenów są recesywne
- Produkt genu nie działa

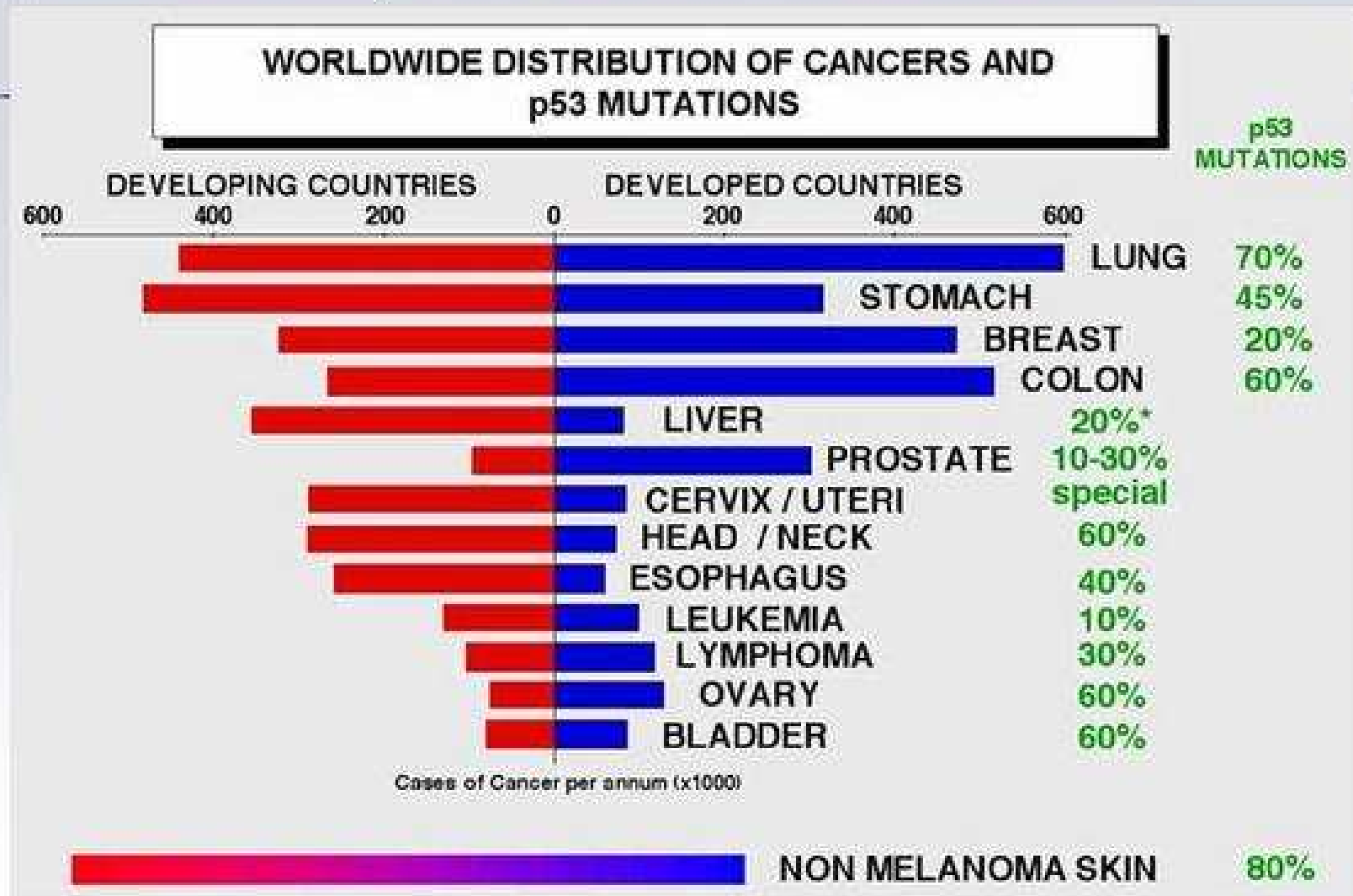
Rak nie jest jedną chorobą, lecz wieloma różnymi schorzeniami

- W różnych tkankach do powstania nowotworu dochodzi przez mutacje różnych genów
 - Genu ABL w białaczkach, lecz nie w raku jelita
 - APC w raku jelita , lecz nie w białaczkach
 - BRCA1 w raku sutka i jajnika , lecz nie w raku jelita
- Nie ma jednej terapii dla leczenia różnych nowotworów

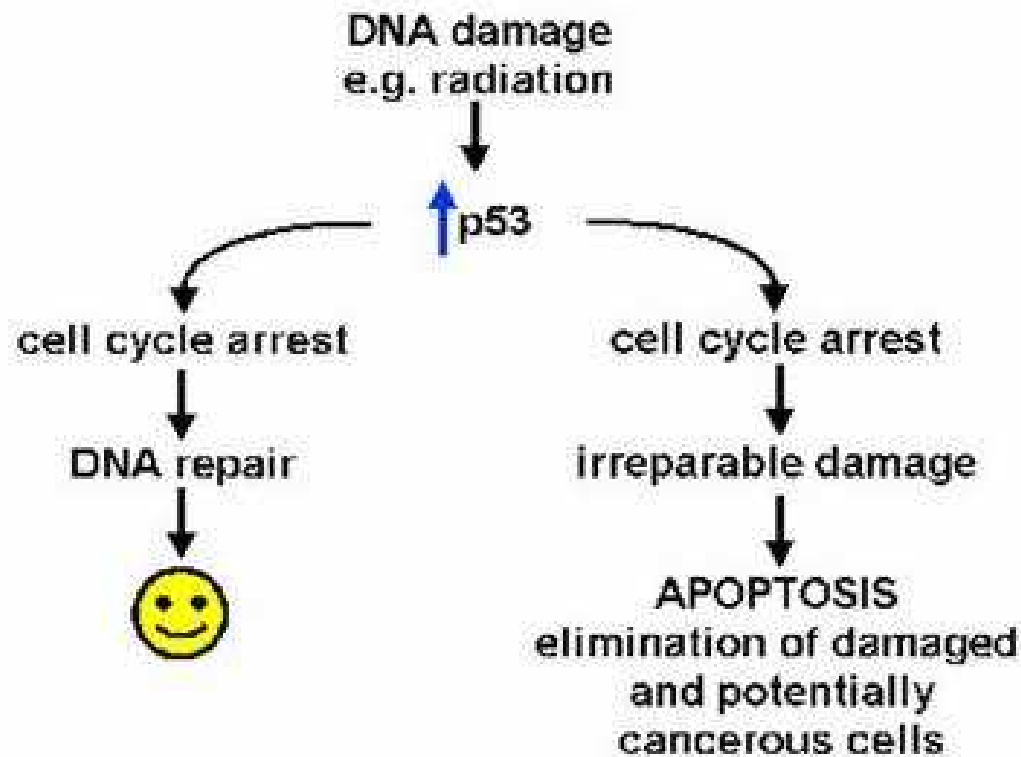
Niektóre geny są zaangażowane w powstawanie wielu różnych typów nowotworów

- **Gen p53**
 - Mutacje w ok. 50% nowotworów człowieka
 - Mutacje znajduje się w ponad 50 różnych typach nowotworów: mózgu, sutka, raku szyjki macicy, jelita, wątroby, płuc, jajnika, prostaty, skóry, itp.
- **Geny RAS genes**
 - Mutacje w ~ 20-30% of nowotworów człowieka

Mutacje *P53* w nowotworach

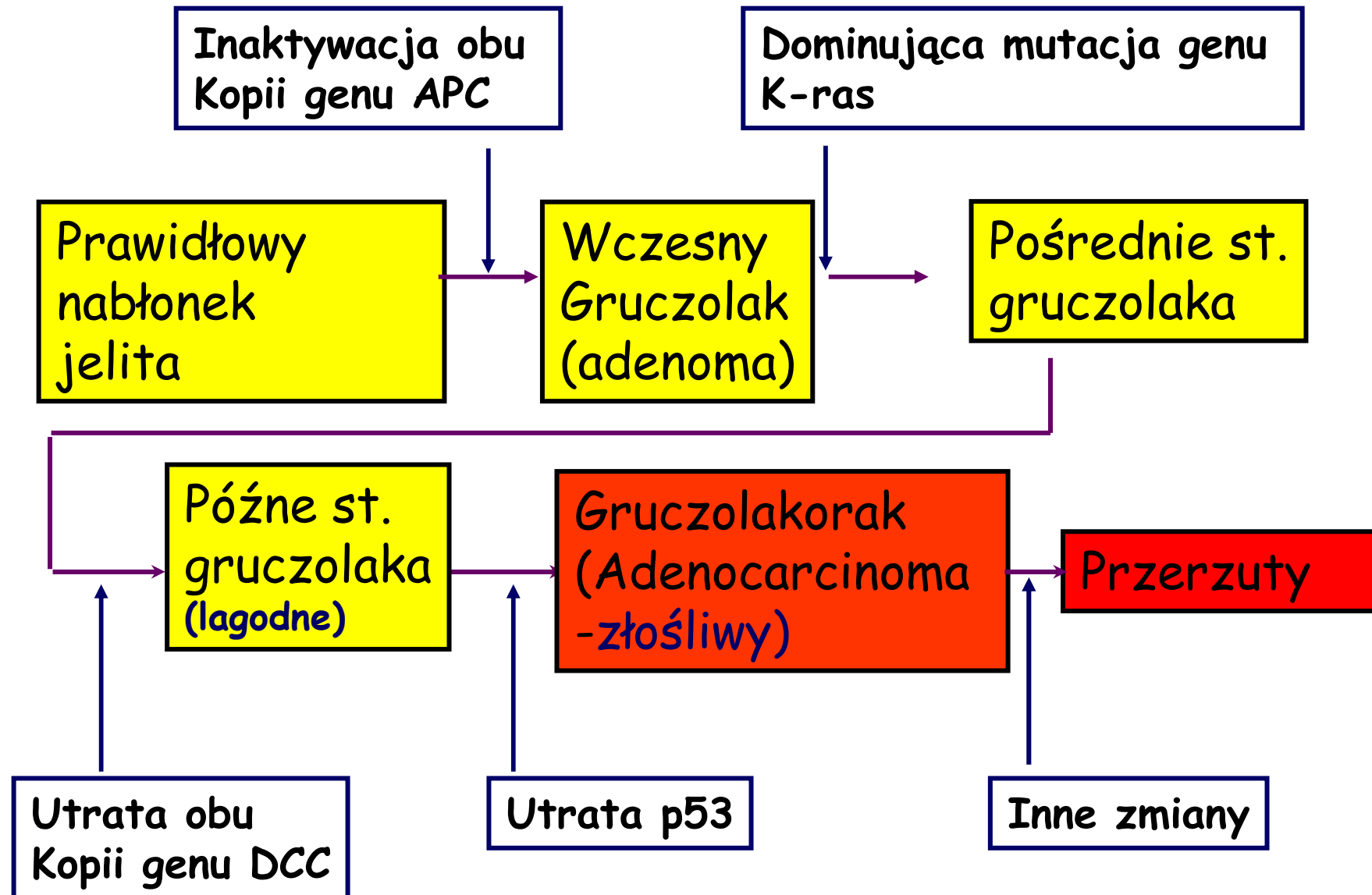


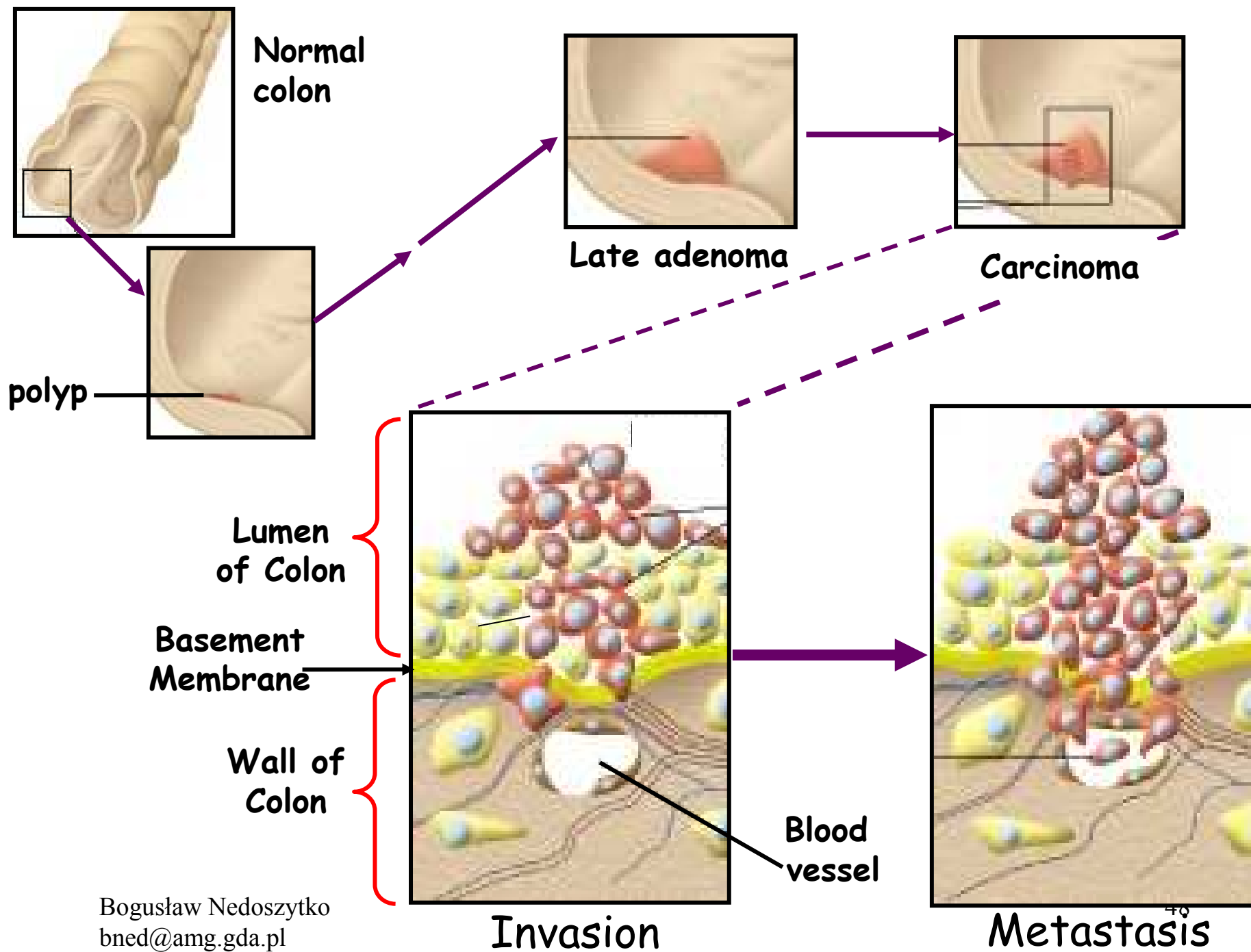
Funkcja TP53



Funkcja TP53 w kontroli i zatrzymywaniu komórek w fazie G₂ z uszkodzonym DNA w fazie G₁

Progresja raka jelita grubego





Czerniak czasami rozwija się na podłożu znamienia

Znamie (naevus pigmentosus)



Znamie



Fig. 1A. Malignant melanoma with nodular sublingualization (Gomori's stain, black photo).

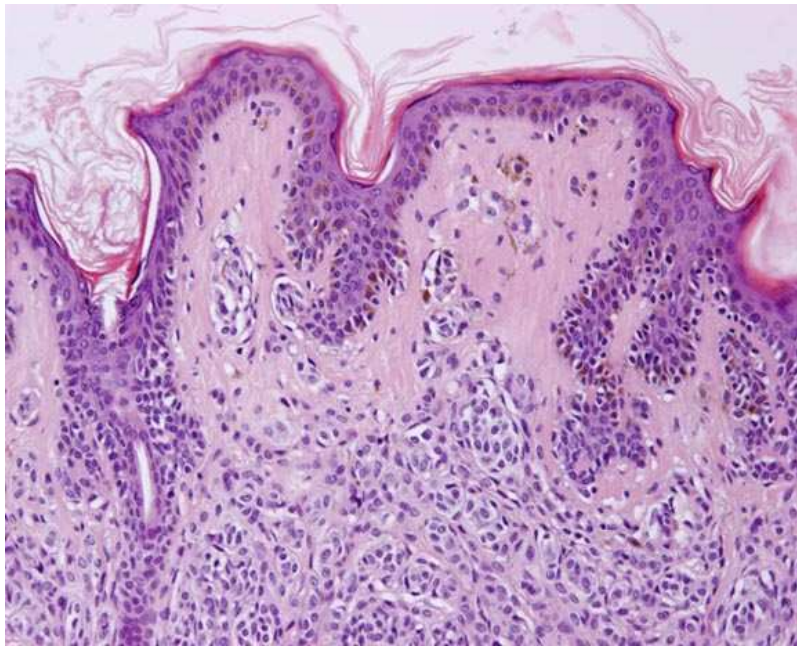


Czerniak

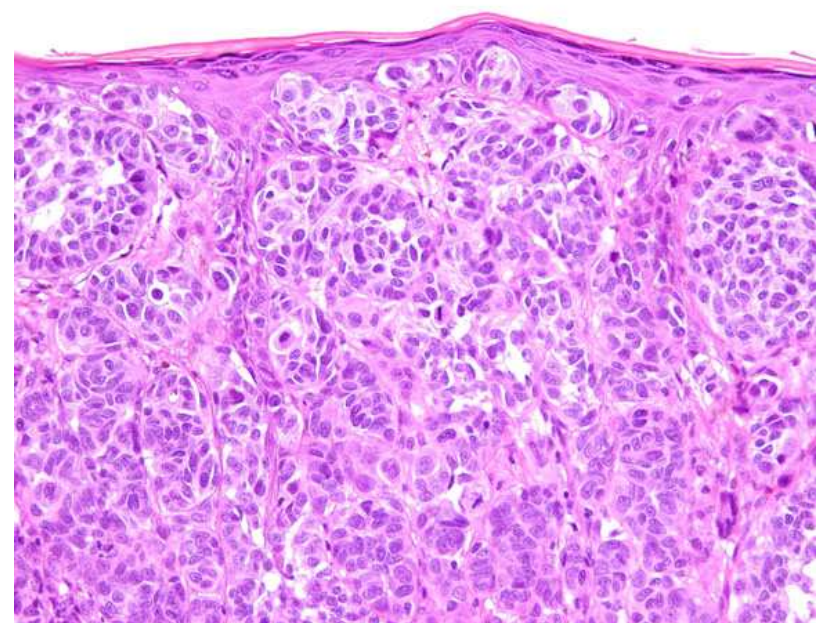


Fig. 1C. Malignant melanoma with advanced nodularization (Gomori's stain, black photo).





Znamie



Czerniak



Lentigo Maligna



Superficial Spreading

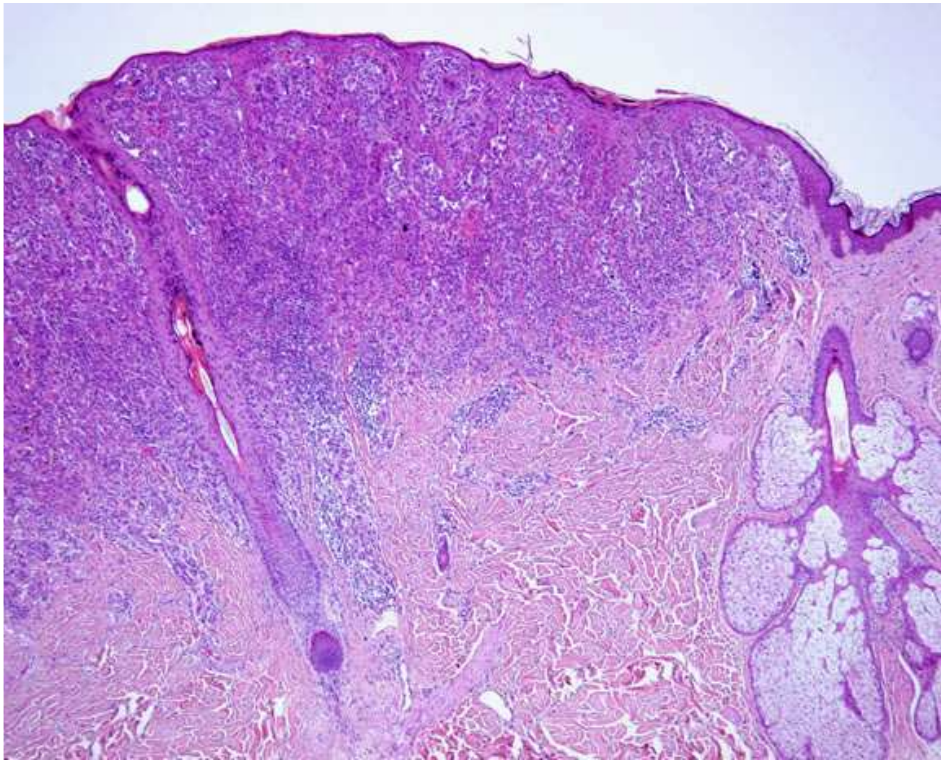


Nodular



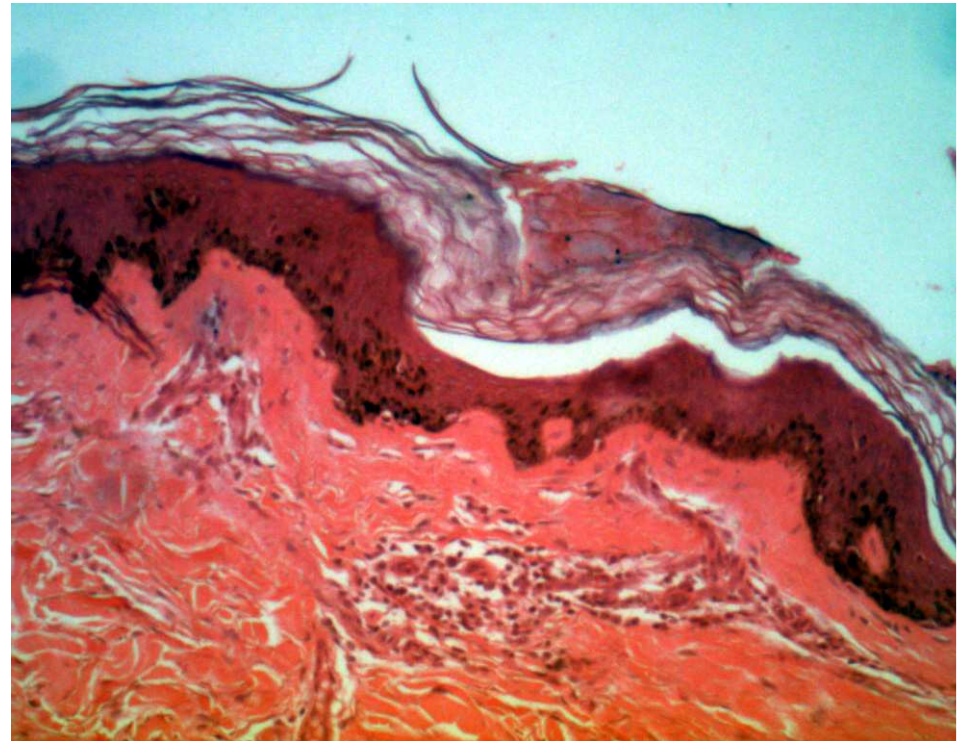
Acral Lentiginous

Melanoma malignum



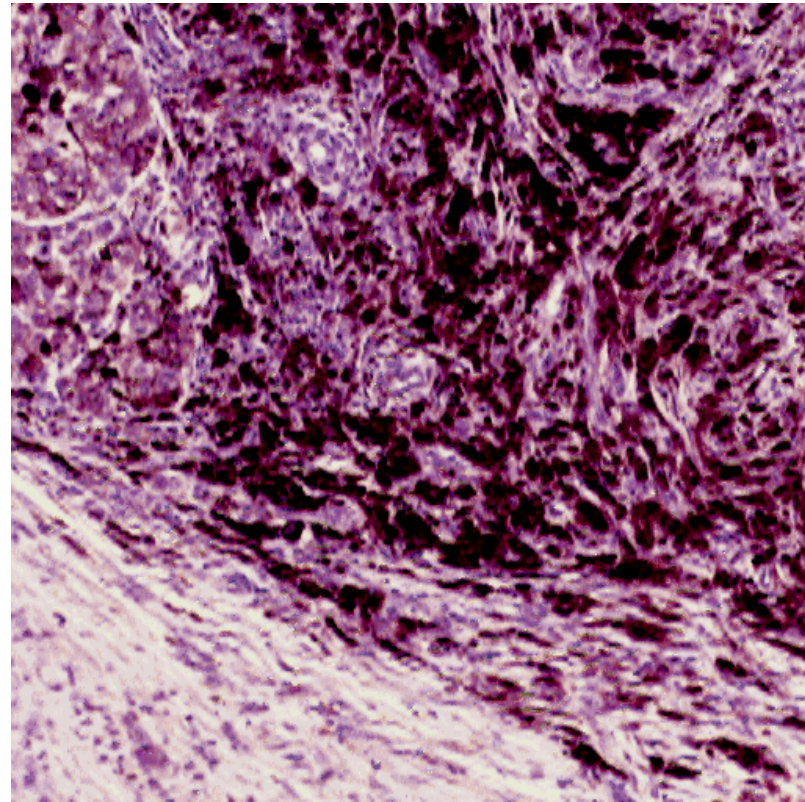
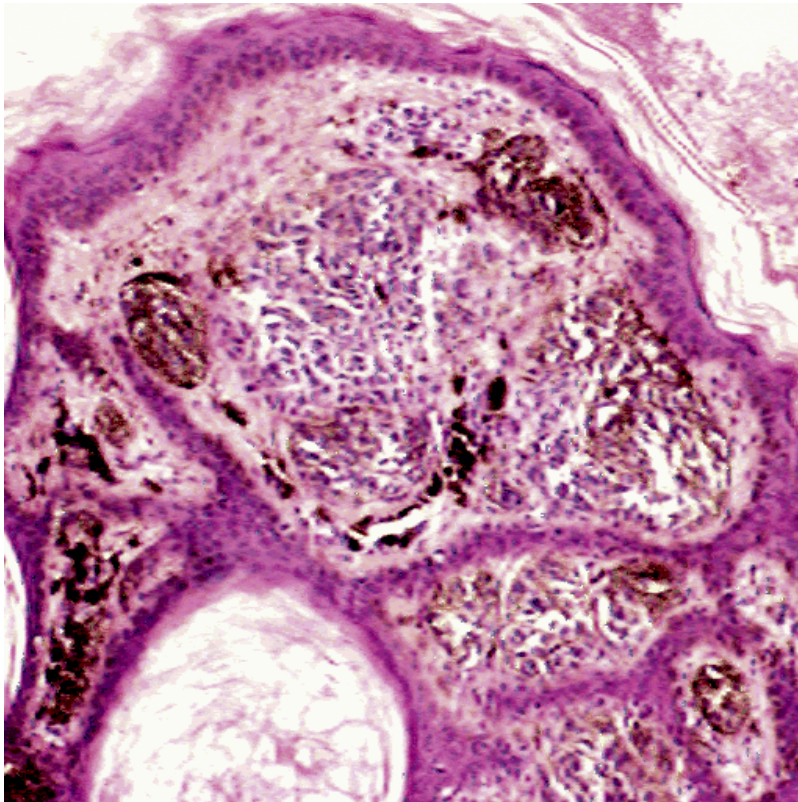
Czerniak

Bogusław Nedoszytko
bned@amg.gda.pl



skóra prawidłowa

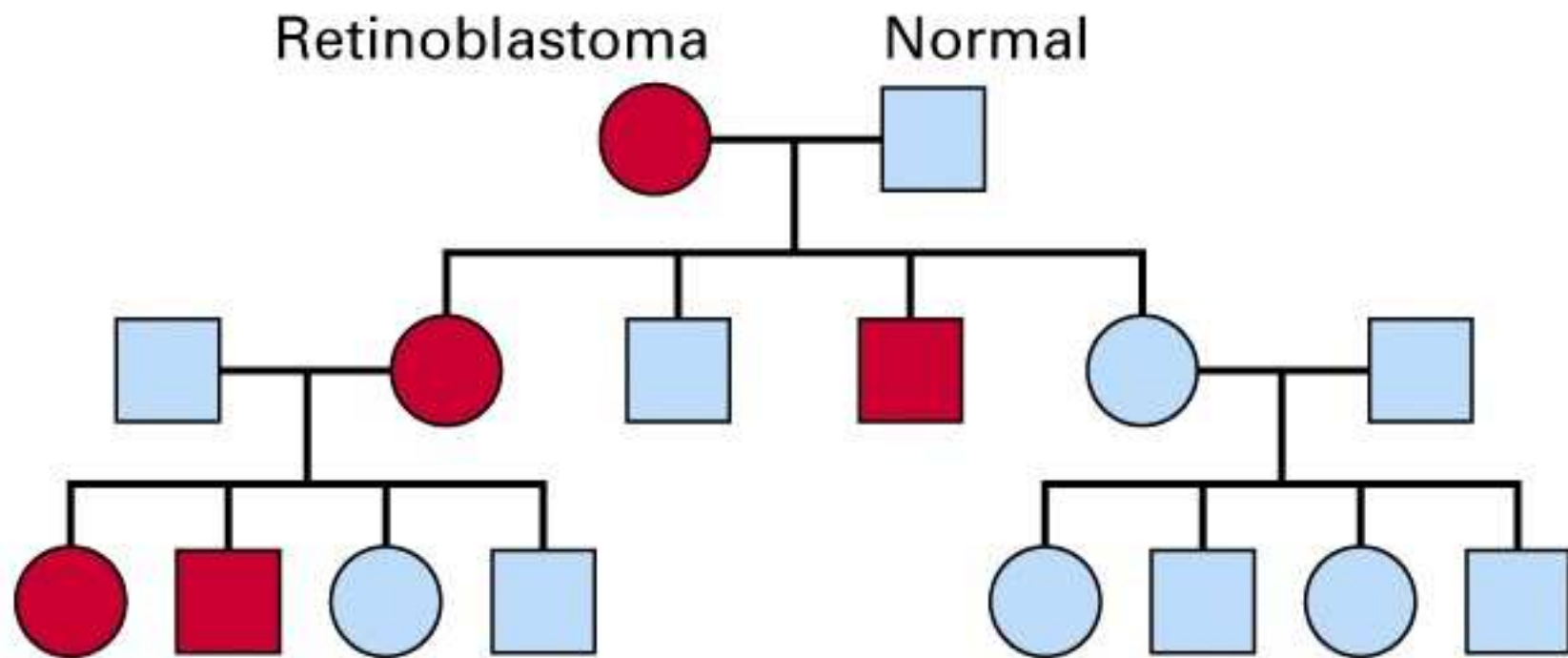
Czerniak (melanoma malignum)

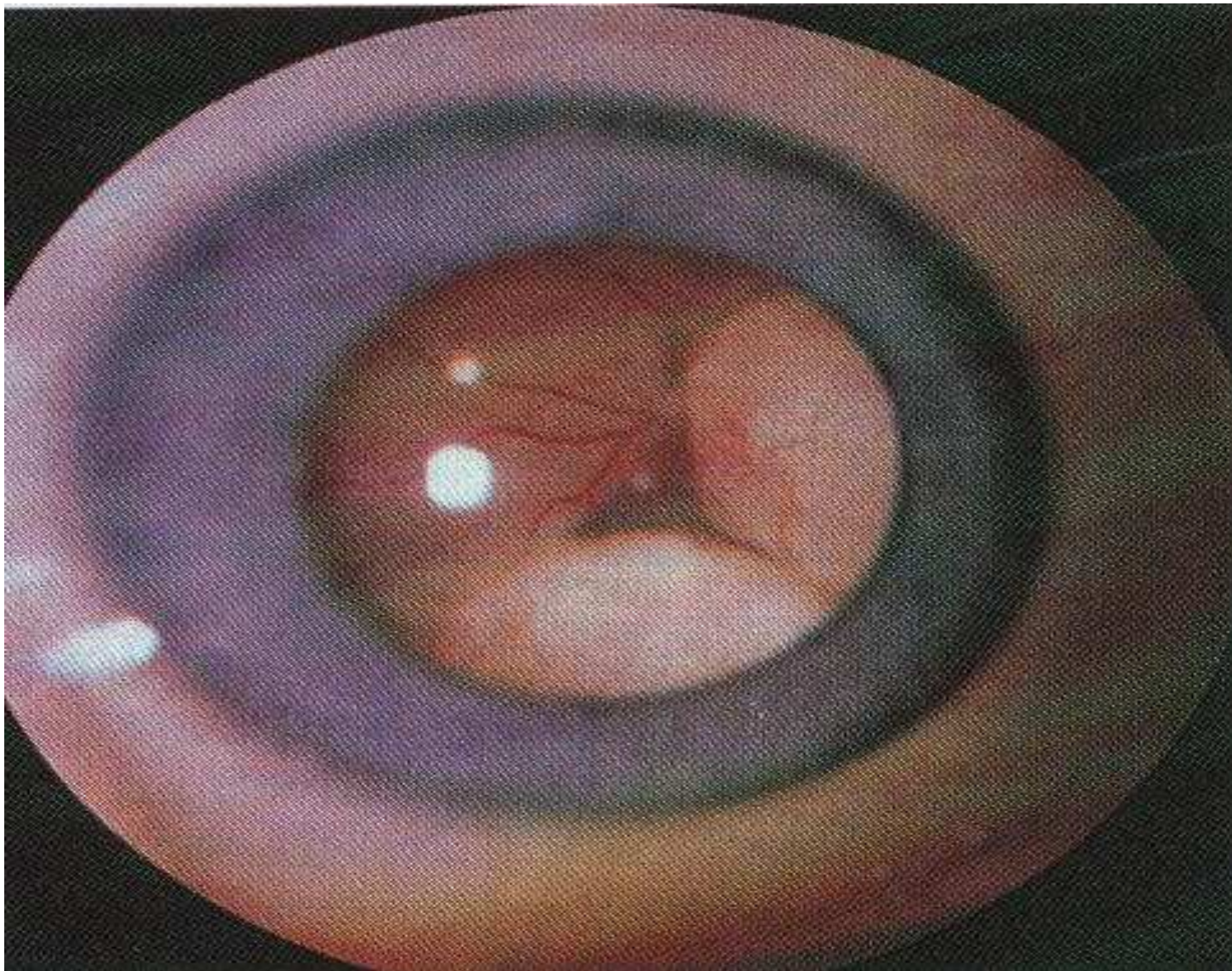


**Predyspozycja do
niektórych typów
nowotworów może
być dziedziczna**

Dziedziczne raki

- 5-10% wszystkich nowotworów
- Zazwyczaj dziedziczenie autosomalnie dominujące
- Każda komórka osoby dotkniętej ma zmutowaną jedną kopię genu
- Druga mutacja zachodzi w jednej komórce somatycznej, tej z której powstaje rak
- W komórkach raka zachodzą kolejne mutacje somatyczne





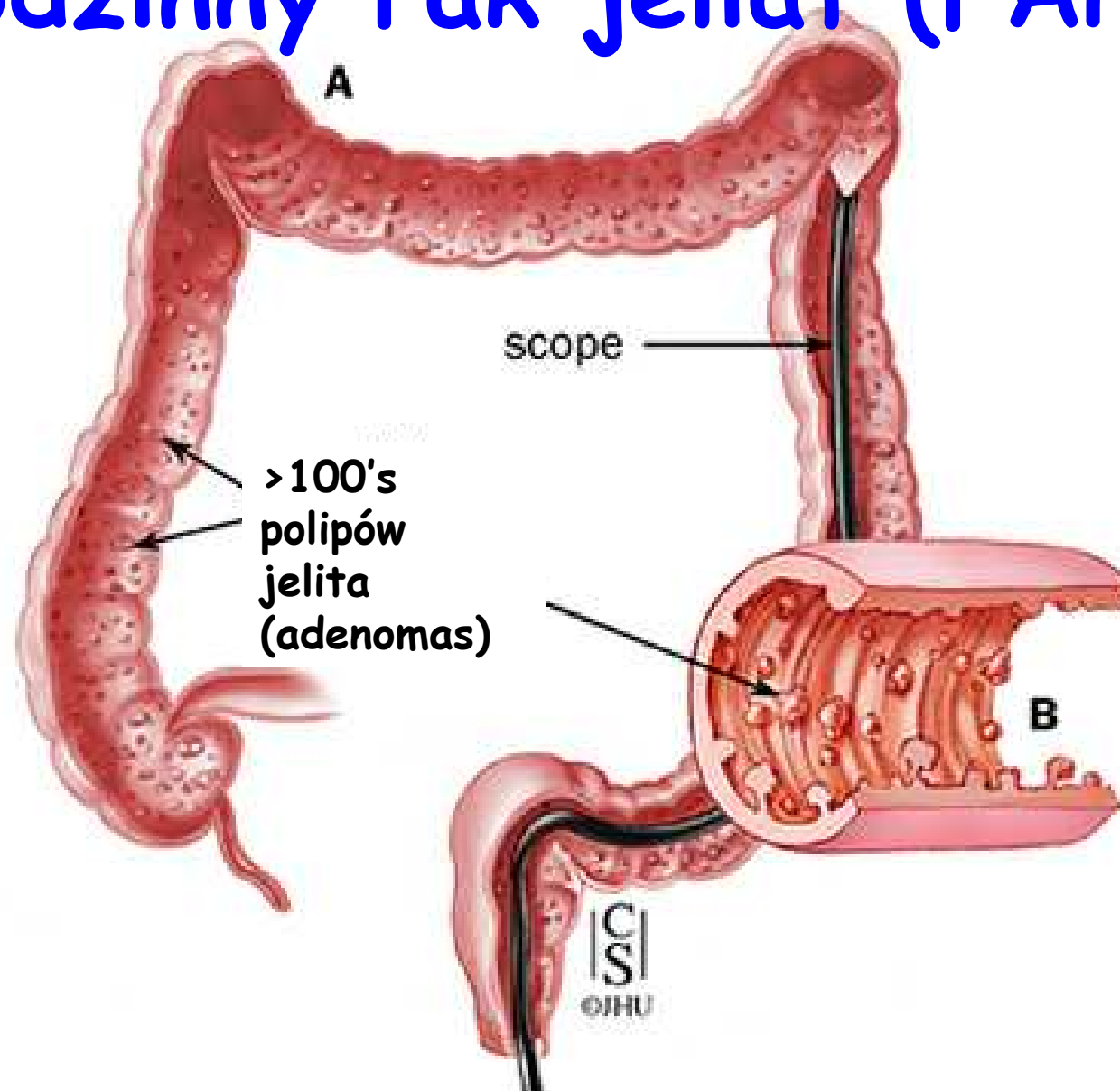




Niektóre dziedziczne nowotwory i geny

- Glejak siatkówki (Retinoblastoma) - **RB gene**
- Rodzinny rak jelita grubego (Familial adenomatous polyposis) - **APC gene**
- Dziedziczny nieHNPCC - **mismatch repair genes**
- Czerniak złośliwy (melanoma malignum) - **p16/INK4**
- Dziedziczny rak sutka i jajnika - **BRCA 1 & 2**
- Nerwiakowłókniakowatość (neurofibromatosis) - **NF 1 & 2**
- Guz nerki (Wilm's Tumor) - **WT1**
- Zespół Peutz- Jeghers - **STK11=LKB1**

Rodzinny rak jeliat (FAP)



Niektóre polipy złośliwieją

Zespół Peutz-Jeghersa

Zmiany barwnikowe pojawiają się najczęściej w **I dekadzie życia**, mogą też nie ujawnić się wcale, bądź być bardzo dyskretne. Są to plamy soczewicowate o kształcie owalnym, jednolicie niebiesko-brunatno wybarwione wielkości 1-5 mm.



Lokalizacja: wargi, śluzówka policzków,
rzadziej śluzówka dziąseł i podniebienia
, skóra dłoni i stóp, palce rąk i stóp po
stronie grzbietowej, łokcie, okolica
pępka, okolica okołoodbytnicza
Hist-pat -duże melanocyty w warstwie
podstawnej naskórka

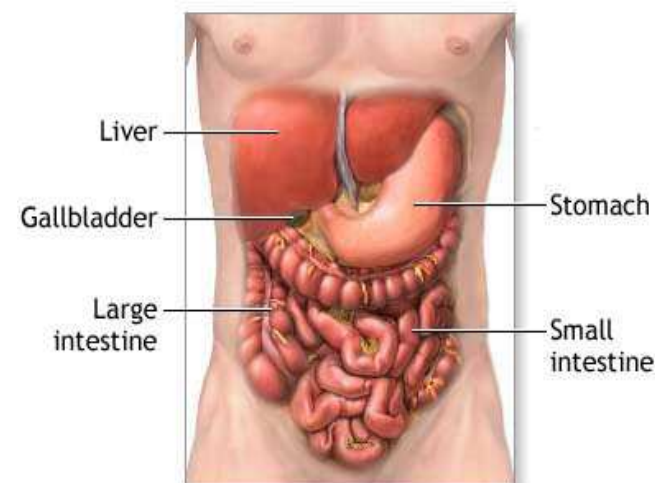


Polipowatość -w II dekadzie życia

Lokalizacja:

Często- jelito cienkie,
okrężnica, żołądek,
odbytnica

Rzadko- jama ustna, przełyk,
pęcherz moczowy, macica,
miedniczki nerkowe, oskrzela,
nos, zatoki szczękowe, sutki



ADAM.

Polipy mają charakter guzów typu hamartoma różnej wielkości i kształtu.

Objawy kliniczne:

bóle brzucha, zaparcia,
biegunki, kwawienia
z przewodupokarmowego,
skręt polipa, niedrożność.

Średnia liczba polipów – kilka – kilka tysięcy,
średnia liczba polipektomii 5-10



Szczególne zainteresowanie zespołem PJS wynika ze stwierdzenia zwiększonego ryzyka zachorowania na nowotwory głównie przewodu pokarmowego, ale także innych narządów.

- Częściej na nowotwory zapadają kobiety

- Najczęstsze nowotwory:

rak okrężnicy, żołądka, jelita cienkiego, trzustki.

- Rzadziej: sutków, jajnika, jąder, szyjki macicy.

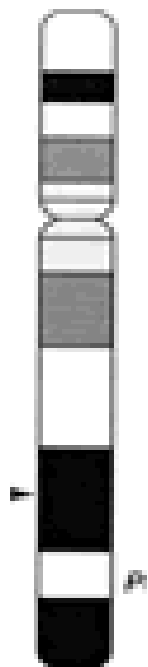
Występują też guzy niezłośliwe:

fibroadenoma, cystoadenoma

(np.jajników , piersi)

Guzy koloidalne tarczycy

Gruczolaki oskrzeli



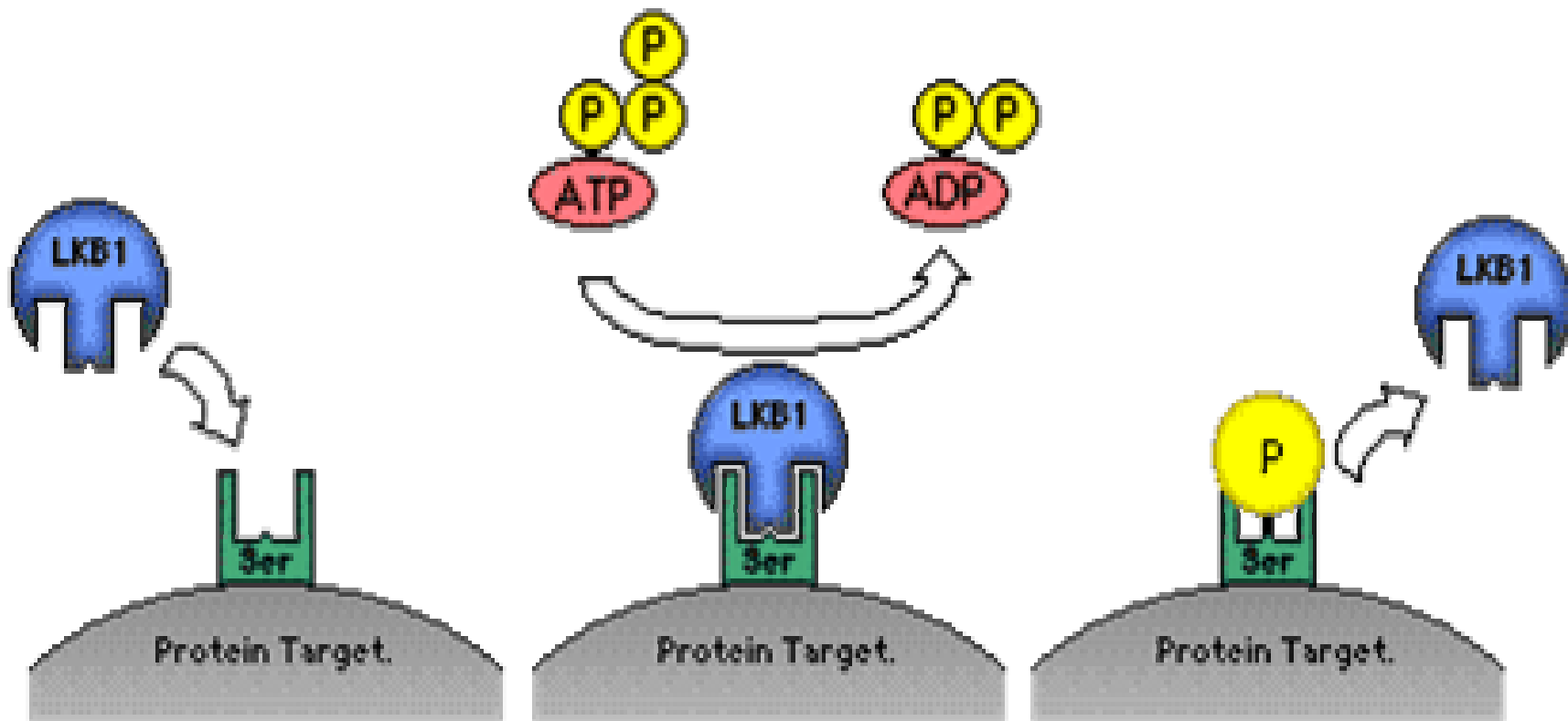
Badania genetyczne:

Choroba autosomalna dominująca, o niepełnej penetracji i zmiennej ekspresji. Przyczyna: mutacja prowadząca do utraty funkcji genu **STK11=LKB1** (locus 19p13.3), którego funkcja jest nie do końca poznana.

Przypuszcza się, że ma on funkcję protoonkogenu i koduje kinazę ser/tre.

Być może produkt genu PJS funkcjonuje jako supresor rozwoju guzów -stąd jego mutacja powoduje większą skłonność do powstawania nowotworów.

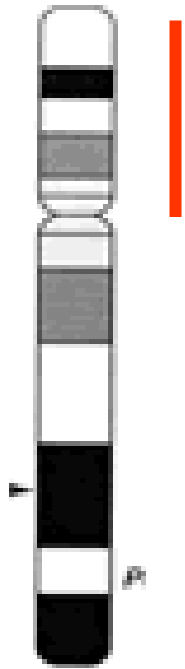
Gen STK11=LKB1 (locus 19p13.3) - koduje kinazę Ser/Thr aktywującą (deaktywującą) różne enzymy. Wysoki poziom kinazy w guzach występujących w PJS (**protoonkogen?** **Gen supresorowy?**).



Hereditary interstitial cances syndromes

Syndrome	Gene (locus)	
Polyposes		
Familial adenomatous polyps	APC (5q21)	
Peutz-Jeghers syndrome	LKB1 (19p13.3)	
Juvenile polyposis	SMAD4 (18q21.1)	
Cowden Syndrome	PTEN (18q21.1)	
Neurofibromatosis I	NF1 (17q11.2)	
Inflammatory polyposis Ulcerative colitis	?, HLA assoc	
Non-polyposes Hereditary nonpolyposis colorectal cancer	MSH2 (2p26), MLH1 (3p21), PSM2(7p22), MSH6(2p16), TGF β RIII (3p22)	

Bogusław Nedaszytko
bhed@amg.gda.pl



19p13

STK11= LKB1

PSORS6

IBD6 -Ch. Crohna

ICAM1

Związek PJS i łuszczycy

Dotychczas opisano pojedyncze przypadki współistnienia łuszczycy i PJS. Może być to zależne od wspólnej lokalizacji w 19 chromosomie genów odpowiedzialnych za te dwie jednostki chorobowe.

U osób z łuszczycą i zespołem PJS oprócz zmian pigmentacyjnych w typowych miejscach mogą się pojawiać one w obrębie zmian łuszczycowych w rejonach narażonych na urazy mechaniczne (pośladki, łokcie, kolana, brwi)

Tworzenie zmian barwnikowych może być związane z procesem zapalnym, który blokuje transport ziaren melaniny z melanocytów do keratynocytów → plamy barwnikowe.

Plamy ustępują wraz ze ↓ stanu zapalnego

Hist-pat:

↑ liczby melanosomów w melanocytach z długimi wypustkami i

↓ liczby melanosomów w keratynocytach.

Przypadek własny

Pacjentka lat 28: W okresie niemowlęcym pojawiły się zmiany barwnikowe w obrębie warg i śluzówki policzków. W wieku przedszkolnym i szkolnym zmian barwnikowych przybywało – pojawiły się wokół ust, na skórze powiek, w obrębie skóry palców. Po okresie dojrzewania zmiany barwnikowe stopniowo ustępują.

Obecnie bardzo dyskretne zmiany typu plam soczewicowatych w obrębie warg, wokół ust i na powiekach.





bogdan.1402@poczta.onet.pl
bened@amg.gda.pl

W 18 rż **wysiew łuszczycy** o charakterze łuszczycy zwyczajnej . Kolejne nawroty o różnym nasileniu kilkanaście razy w roku.

Leczona dotychczas miejscowo metodami konwencjonalnymi.

W 2003 roku kolejny nawrót łuszczycy . Zmiany bardzo nasilone, uogólnione , nie reagujące na terapię miejscową.

Po zastosowaniu metody PUVA (30 zabiegów, $75\text{J}/\text{cm}^2$) całkowita remisja zmian łuszczycowych.



łuszczyca

Od 21 rż czterokrotne zabiegi chirurgiczne
usunięcia polipów w obrębie żołądka, jelita
cienkiego i grubego poprzedzone objawami
nieδροżności mechanicznej i krwawienia z
przewodu pokarmowego.

**Wszystkie polipy o typie hamartoma bez cech
transformacji nowotworowej.**



BR, 60l, matka probandki

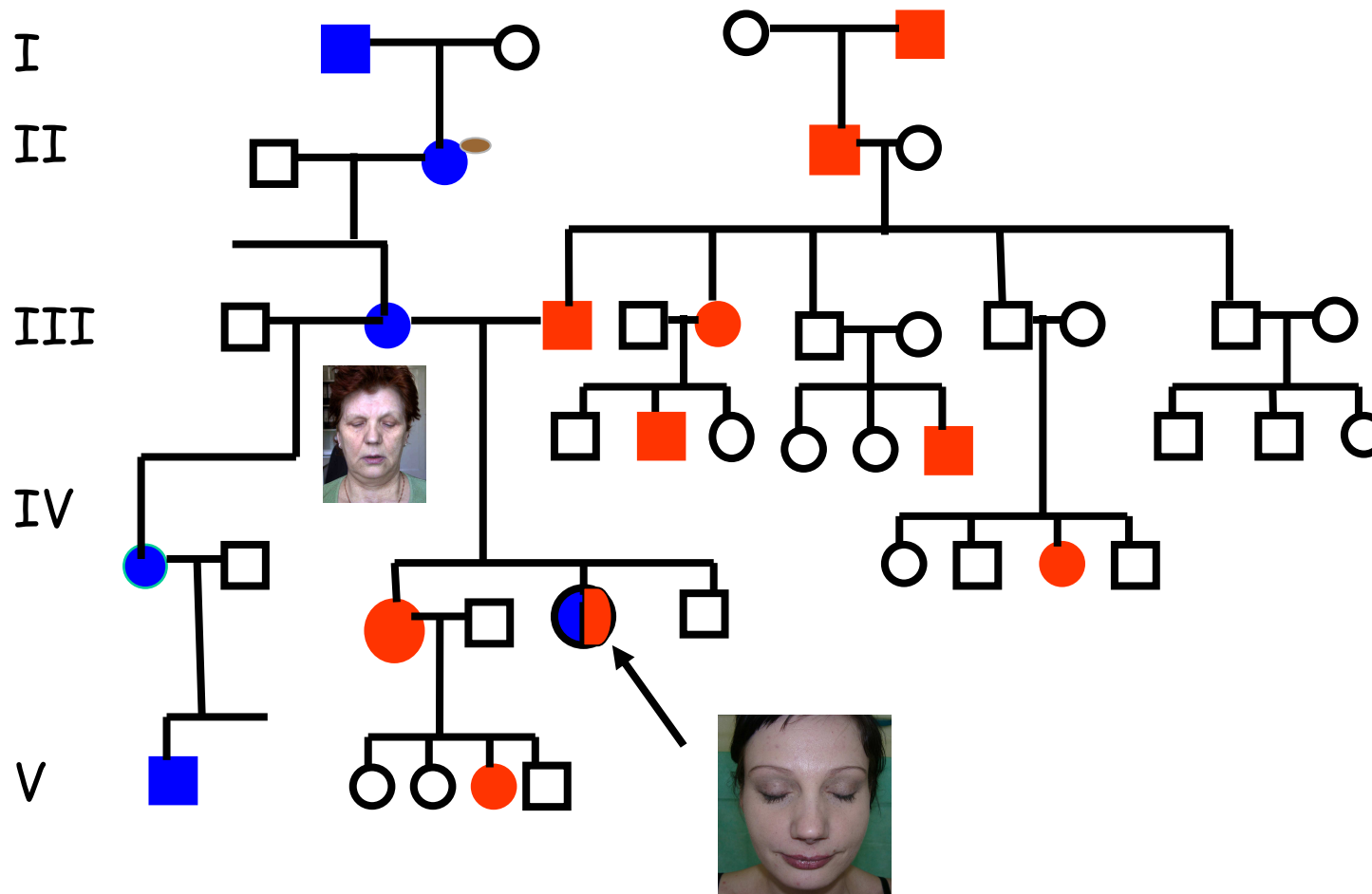
Operacje 2x

Niedrożność jelit,

Polipy żołądka i jelit

Matka BR, czerniak pachwiny

Pedigree of the Peutz-Jeghers Syndrome family

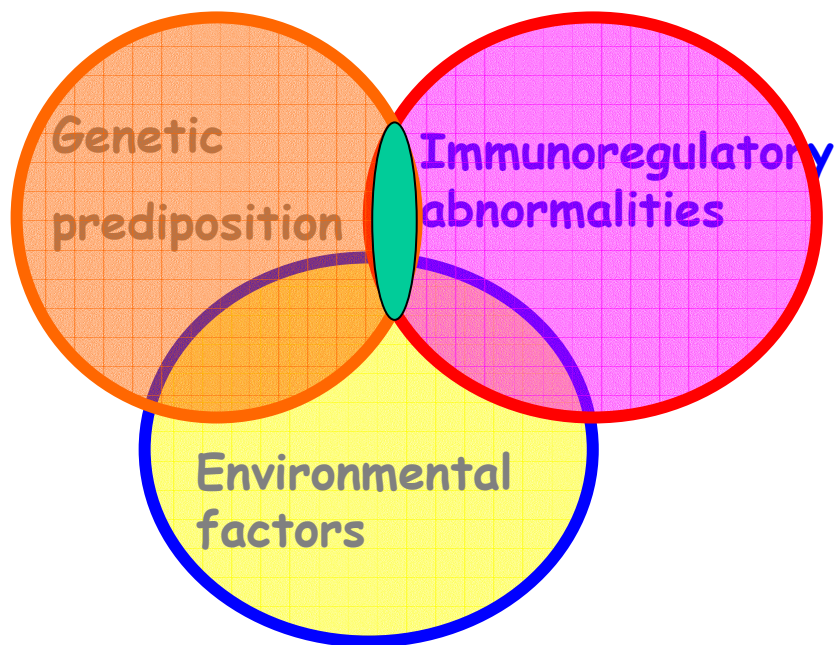


■ Peutz-Jeghers Syndrome

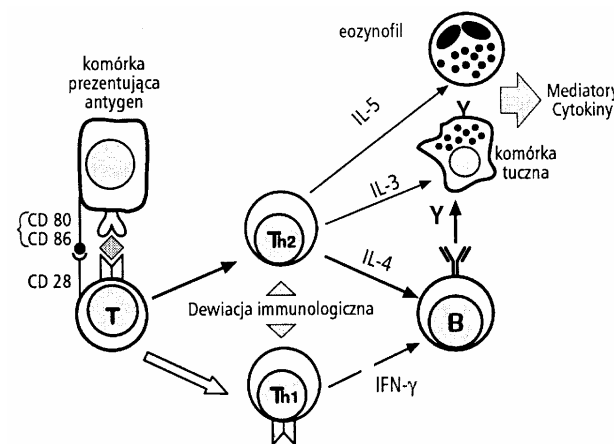
● Psoriasis
Bożena Nedoszytko
bned@amg.gda.pl

● melanoma malignum

Łuszczyca jest chorobą wieloczynnikową, w której powstawaniu odgrywają rolę czynniki środowiskowe, zaburzenia farmakologiczne, i immunologiczne i interakcje wielu nieallelicznych genów.



Bogusław Nedoszytko
bned@amg.gda.pl

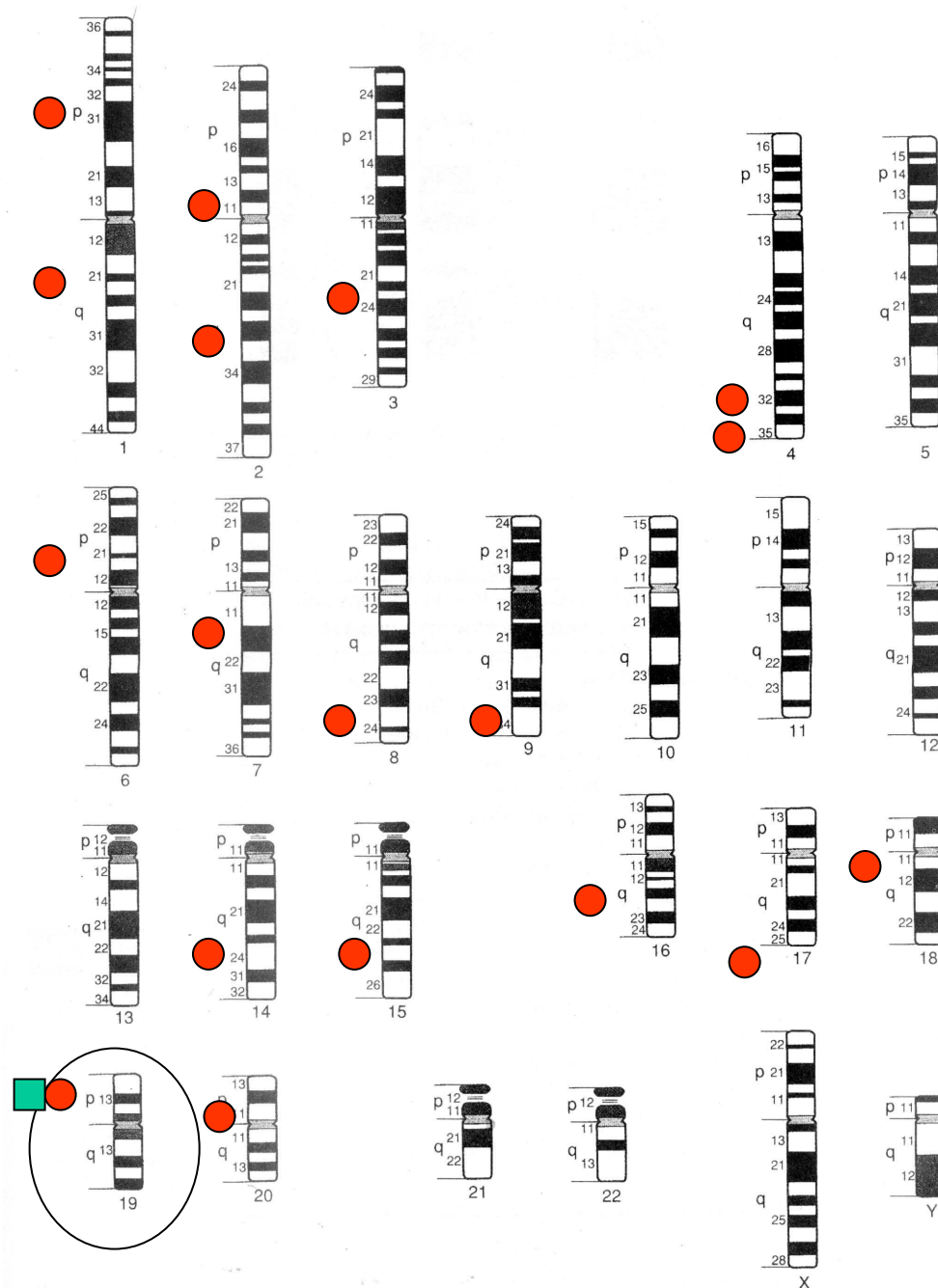


Proliferacja KC- $\text{IFN}\gamma$, IL- 3, 6, GMCSF

Akumulacja neutrofili w naskórku - IL-8

mastocytów w skórze - IL-3, 5

Synteza defensyny - $\text{TNF}\alpha$



onea@amg.gua.pl

W ciągu ostatnich 10 lat , przeprowadzonych zostało w różnych populacjach dziesięć analiz sprzężeń, które wykazały obecność w genomie człowieka **19 miejsc rozmieszczonych na 15 różnych chromosomach**, które mogą zawierać geny podatności na łuszczycę.

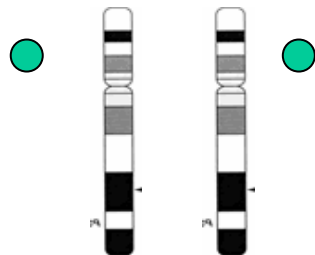
■ PJS

Wniosek

Przedstawiony przypadek rodzinnego współistnienia zespołu PJS i łuszczycy jest bardzo rzadki. Analiza dziedziczenia chorób w tej rodzinie wskazuje na lokalizacje genów warunkujących te choroby w różnych miejscach genomu.

Prawdopodobnie pacjentka odziedziczyła dwa zmutowane geny - gen warunkujący zespół PJS po matce, a gen (geny?) podatności na łuszczycę po ojcu.

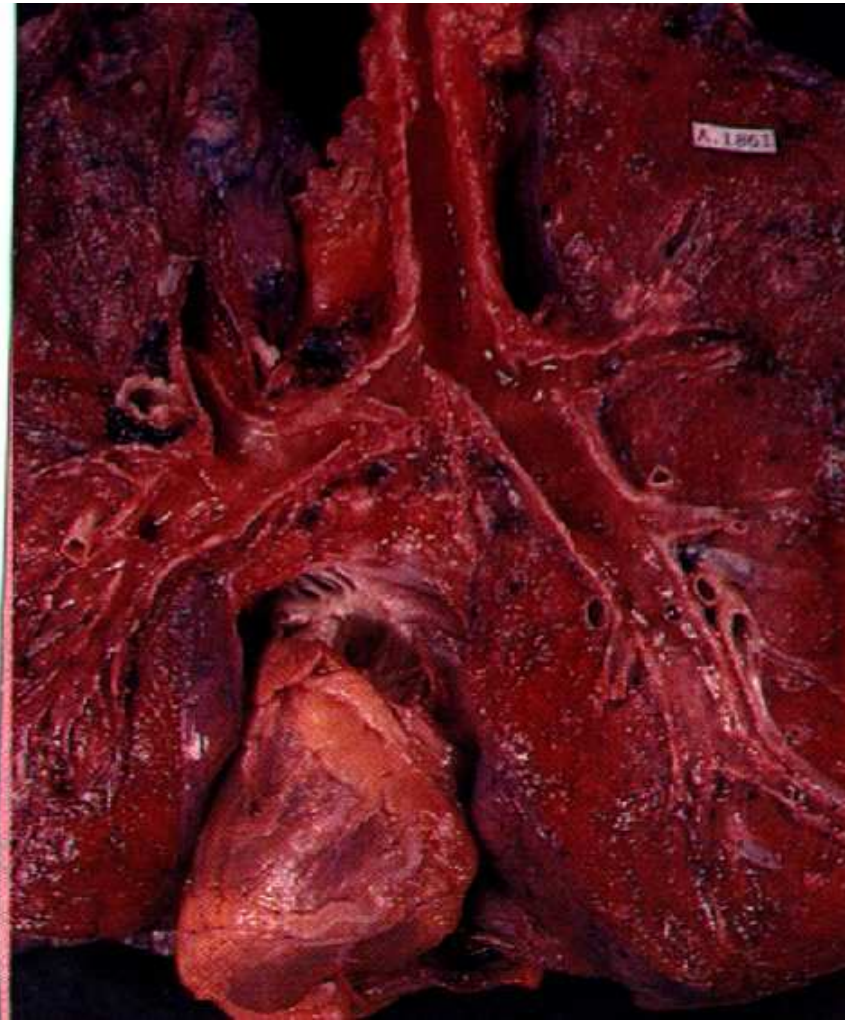
STK1



Palenie tytoniu

- Odpowiedzialne za 20% zgonów w USA
- Najłatwiej podlegająca prewencji przyczyna śmierci człowieka

Palenie tytoniu i jego skutki



osoby niepalącej

Bogusław Nedoszytko
bned@amg.gda.pl



osoby palącej

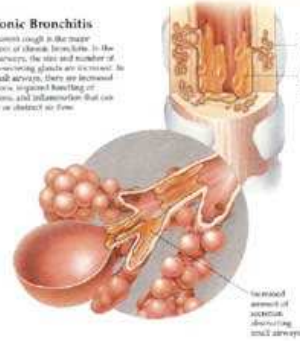
Palenie papierosów i jego skutki



DANGERS OF SMOKING

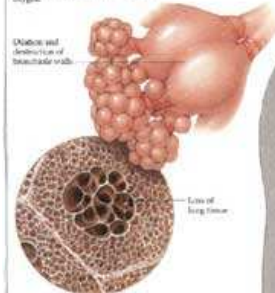
Chronic Bronchitis

A persistent cough is the major symptom of chronic bronchitis. In the large airways, the size and number of mucous-secreting glands are increased. In the small airways, there are increased secretions, irregular branching or obstructions, and inflammation that can collapse or obstruct air flow.



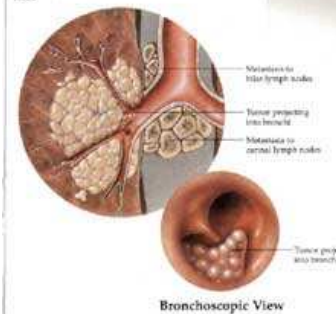
Emphysema

In emphysema, the lungs irreversibly lose their ability to take up oxygen, causing great breathing difficulty. Lung tissue loses its elasticity, air sacs tear, and stale air becomes trapped, eventually causing death from lack of oxygen.

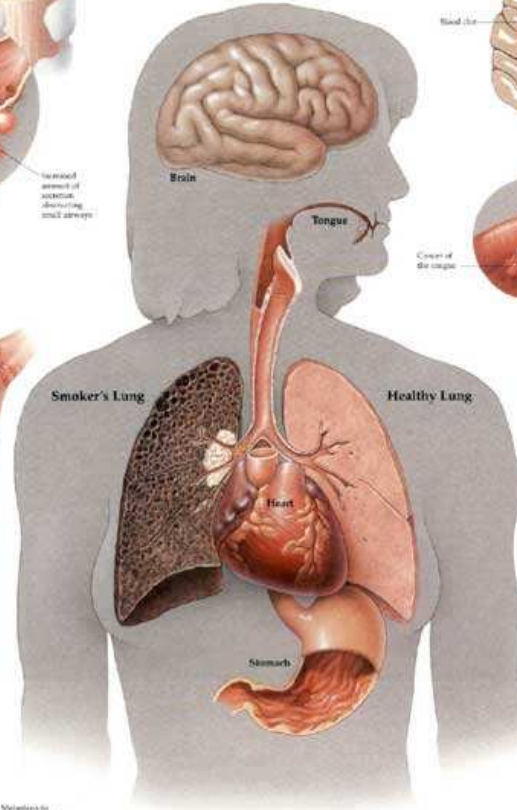


Lung Cancer

Believed to be the most common cause of lung cancer, one in ten heavy smokers will get lung cancer, and in most cases it will be fatal. It is the leading cause of death by cancer because it is difficult to detect, and it is likely to spread early to the liver, brain, and bones.



Believed to be a highly dangerous substance that contains more than 250 known poisons. Every time a smoker lights up, he is inhaling several to many poisons. A two-pack-a-day smoker inhales 100 to 150 cigarettes' worth of poisons and even light smokers shorten their life expectancy by four years. In fact, lung cancer is the leading cause of death in men, yet incidence is increasing among women who are smoking or have smoked in the past.



Stroke

Smoking is a major cause of arteriosclerosis, or hardening of the arteries. In fact, arteriosclerosis is a chief cause of stroke. Stroke occurs when one of the arteries of the brain ruptures, forms a blood clot, or blocks into the brain. Once brain tissue is deprived of oxygen, it cannot be repaired.



Mouth and Throat Cancer

Cancer-causing chemicals from tobacco products increase the risk of cancer of the lip, throat, tongue, and larynx (voice box). The removal of these cancers can be difficult, and for many, death is the result.



Heart Disease

Arteriosclerosis is responsible for most heart attacks. Plaque, deposits of cholesterol, collecting in the coronary arteries narrows the vessels and eventually the oxygen supply to the heart is stopped, leading to a heart attack.



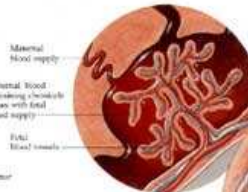
Gastric Ulcer

Smoking increases the production of gastric juices, raising the acidity level and eroding the lining of the stomach. Gastric ulcers result from these eroded areas and increase the risk for hemorrhage and perforation of the stomach lining.



Bladder Cancer

Chemicals from tobacco are absorbed into the bloodstream and travel the body through the urine. These cancer-causing chemicals are always in contact with the bladder, increasing the risk for bladder cancer.



Fetal Risk

Carbon monoxide in tobacco reduces the oxygen level in the fetus' (unborn child's blood), while nicotine narrows the blood flow from the mother to the fetus. Smoking is thought to retard the growth of the fetus, resulting in low birth weight. Smoking also increases the risk of premature birth and sudden death.



Rak sutka



Dziedziczne nowotwory

- Szacuje się, że około 30% wszystkich nowotworów powstaje w wyniku wysokiej, genetycznie uwarunkowanej predyspozycji. Świadczą o tym przede wszystkim analizy zgodności zachorowań wśród bliźniaków jednojajowych, a więc identycznych genetycznie.
- Jeśli jeden z nich zachoruje np. na raka prostaty czy piersi, to prawdopodobieństwo, że drugi bliźniak będzie dotknięty nowotworem tego samego narządu wynosi odpowiednio ok. 40 i 30%). Ponadto jeśli uwzględnimy również przypadki zachorowań na nowotwory, ale o innej lokalizacji, np. raka piersi u jednej osoby, a raka żołądka u drugiej, to zgodność wśród bliźniaków jednojajowych jest jeszcze wyższa.
- Przyjmuje się, że nowotwory dziedziczne powstają najczęściej w wyniku predyspozycji jednogenowej lub wielogenowej.

<http://www.genetyka.com/>

- Zespoły HBC-ss, HBOC, HOC są heterogenne klinicznie i molekularnie. Do najczęstszych przyczyn ich powstawania należą mutacje konstytucyjne w genach *BRCA1* i *BRCA2*.
- Ryzyko raka sutka u nosicieli mutacji *BRCA1* szacowane jest na 36-87%.
- Rak piersi u mężczyzn z mutacją *BRCA1* wynosi 5%.
- Ryzyko raka piersi u nosicieli mutacji *BRCA2* wynosi 45-84%. *BRCA2* mutations are associated with a 6% lifetime risk of male breast cancer.

Zespół BRCA1

- W zespole tym stwierdza się u pacjentki konstytucyjną mutację genu BRCA1.
- U nosicielek mutacji tego genu obserwuje się około 50-80% ryzyko rozwoju raka piersi i około 40% ryzyko rozwoju raka jajnika .
- W populacji polskiej na podstawie badania kolejnych raków piersi/jajnika powyższe wielkości wynoszą odpowiednio około 75% dla raka sutka i 47% dla raka jajnika

Zespół BRCA2

- W zespole tym stwierdza się u pacjentki konstytucyjną mutację genu BRCA2 (55).
- U nosicielki mutacji BRCA2 ryzyko raka piersi sięga 31-56% a raka jajnika 11-27%
- Jak wykazały badania 200 polskich rodzin z silną agregacją raków piersi/jajnika, mutacje konstytucyjne genu BRCA2 występują w tej grupie rzadko – z częstością około 4%.

Wybrane rzadkie zespoły genetyczne ze zwiększonym ryzykiem występowania raka piersi i/lub jajnika.

Schorzenie	Obraz kliniczny	Mutacje genu/	Dziedziczenie
Zespół Li-Fraumeni	Raki piersi, mięsaki, guzy mózgu, białaczka, raki nad- nercza	p53,	wysoka penetracja; AD
Choroba Cowdena	Wieloogniskowe zaburzenia śluzowoskórne, łagodne Choroby proliferacyjne różnych organów, raki tarczycy, raki piersi/jajnika	PTEN	AD
HNPCC	Raki jelita grubego, trzonu macicy i innych organów włączając raka piersi/jajnika	MSH 2, MLH 1;	AD
Zespół Peutz-Jeghers	śluzowoskórna pigmentacja melaninowa, polipy jelitowe, raki kolorektalne i jelita cienkiego, guzy gonadalne, rak piersi	STK11;	AD

Dziedziczny rak piersi

- **dziedziczny rak piersi** (hereditary breast cancer - site specific; HBC-ss) - u członków rodzin występują raki piersi a nie stwierdza się raków jajnika,
- **dziedziczny rak piersi-jajnika** (hereditary breast-ovarian cancer; HBOC) - wśród krewnych rozpoznawane są zarówno raki piersi jak i jajnika
- **dziedziczny rak jajnika** (hereditary ovarian cancer; HOC HOC) w rodzinach występują raki jajnika natomiast nie stwierdza się raków piersi.

Kryteria rodowodowo-kliniczne rozpoznawania zespołów HBC-ss, HBOC i HOC

Liczba przypadków raka piersi lub jajnika w rodzinie:

A - trzy (diagnoza definitywna)

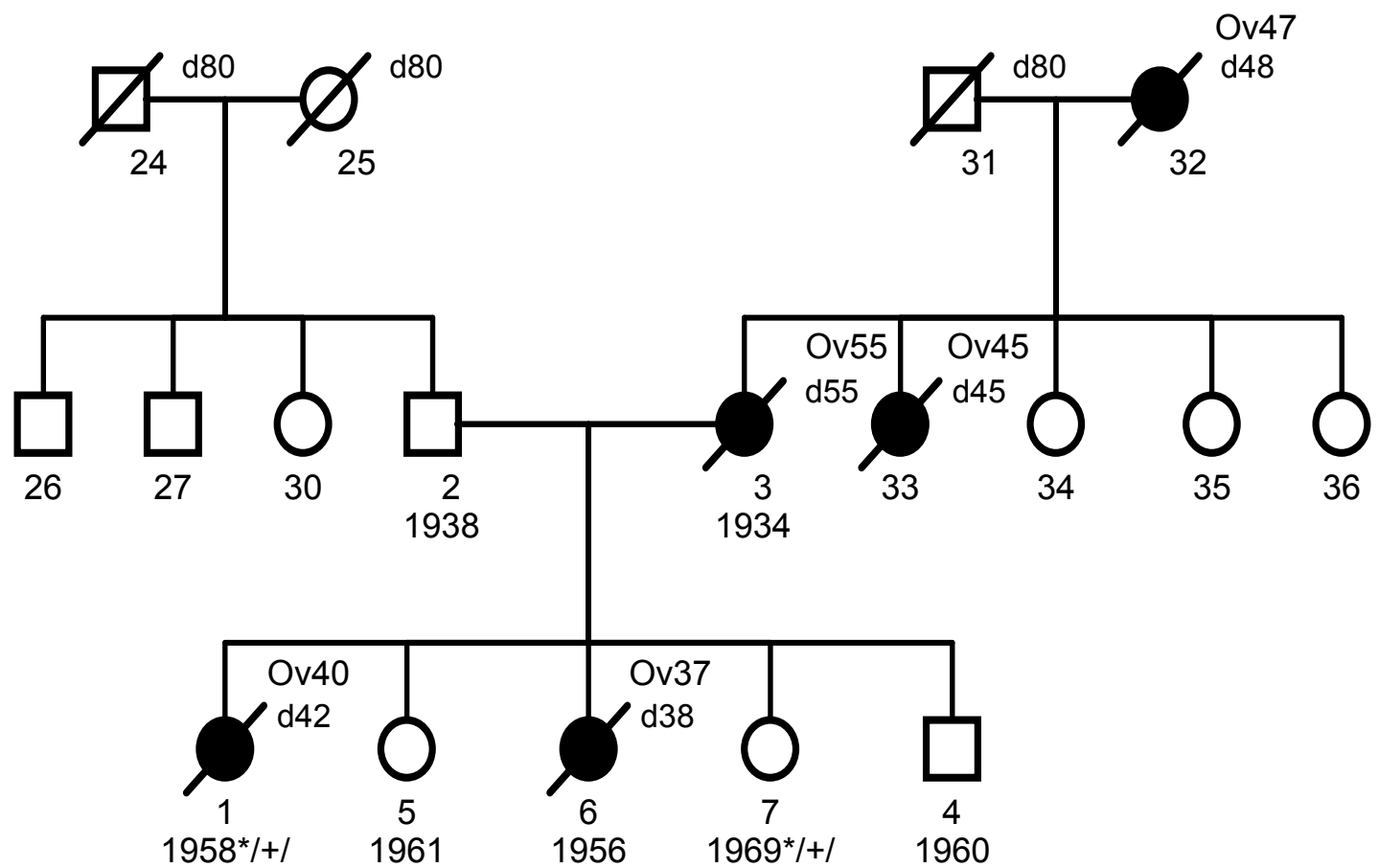
- 1. Przynajmniej 3 krewnych dotkniętych rakiem piersi/jajnika rozpoznany w dowolnym wieku;

B - dwa (diagnoza z dużym prawdopodobieństwem)

- 2 raki piersi lub jajnika wśród krewnych Io (lub IIo przez mężczyznę);
- 1 rak piersi i 1 rak jajnika rozpoznane w dowolnym wieku wśród krewnych Io (lub IIo przez mężczyznę);

C - jeden (diagnoza z dużym prawdopodobieństwem)

- Wystąpienie raka piersi poniżej 40 roku życia;
- Wystąpienie raka piersi obustronnego; jeden z nich rozpoznany przed 50 rokiem życia;
- Wystąpienie raka piersi rdzeniastego lub atypowego rdzeniastego;
- Wystąpienie raka piersi i jajnika u tej samej osoby;
- Wystąpienie raka piersi u mężczyzny;
- Wystąpienie raka jajnika w wieku 46-50 lat, o stopniu morfologicznej złośliwości komórek G3, i/lub w III lub IV stopniu zaawansowania klinicznego;
- Wystąpienie raka jajnika w wieku 51-60 lat o stopniu morfologicznej złośliwości komórek G1/2, i/lub I lub II stopniu zaawansowania klinicznego.



Normal Breast Anatomy

The mammary gland is formed from many small lobules grouped into a lobule. Several lobules sometimes unite, and each has an associated duct. Many of these ducts combine to form a lactiferous duct, which terminates at the nipple.

Painful Engorgement

Caused by engorgement of blood and lymph, 3-4 days postpartum or when lactation is interrupted. Breasts are heavily engorged and warm.

Acute Mastitis

Caused by a traumatized nipple during lactation, this infection causes fever, breast tenderness and forms a region of hardened tissue as pyogenic abscess.

Breast Cyst

A movable, round, fluid-filled sac near the surface of the skin. This may be caused by an endocrine imbalance.

Benign Tumors

Intraductal Papilloma

Small mass of tissue within breast duct resulting in an outgrowth of epithelial tissue.

Fibroadenoma

Benign, non-cancerous and freely movable benign tumor.

Cellular Progression to Breast Cancer

What Is a Mammogram?

A mammogram, an x-ray picture of the breast, is used to examine breast tissue. Mammograms can detect masses and calcification patterns, which may help diagnose benign and malignant tumors. It is a very important tool in the early detection of breast cancer and other breast conditions. Women in their forties should consider getting a mammogram every one to two years. Women in their fifties should have a mammogram every year.

Calcification Patterns

Coarse: Large, well-defined deposits of calcium which may indicate a benign tumor. The pattern and distribution of these deposits may vary, and can aid your physician in determining the risk of a benign or malignant tumor.

Round: Small, well-defined deposits of calcium which may indicate a benign tumor.

Clumped: Small, well-defined deposits of calcium which may indicate a benign tumor.

Branching: Small, well-defined deposits of calcium which may indicate a benign tumor.

Abnormal Mammograms

Small benign mass: A mass on a mammogram is a region of concentrated tissue which may also suggest a benign or malignant tumor.

Large malignant mass: A mass on a mammogram is a region of concentrated tissue which may also suggest a benign or malignant tumor.

Malignant Breast Diseases

While most lumps found in the breast are benign, one in ten women will develop breast cancer in her lifetime. Factors which may predispose women to the development of this cancer include:

- having a mother, grandmother, or sister with breast cancer
- never giving birth, or delivering first child after age 30
- previous benign breast disease
- increased age, especially over 50
- lifestyle factors such as smoking, a high fat diet, and excessive alcohol

Cystosarcoma Phyllodes

Rare breast tumor. Large, firm tumor which may grow rapidly.

Paget's Disease

Carcinoma of the nipple or areola which usually presents a fissure in the breast. Nipple has either a red, peevish or crusted appearance and may gradually atrophy.

Self-Examination

The successful treatment of breast cancer is made easier by the early detection of breast tumors. Self-examination is one method of detecting breast tumors at their early stages. Self-examination should be done monthly and any previously undetected lump should be examined by a physician. If left untreated, some cancers may metastasize (spread to another location), usually through the lymphatic system to the axillary lymph nodes.

Ductal Carcinoma

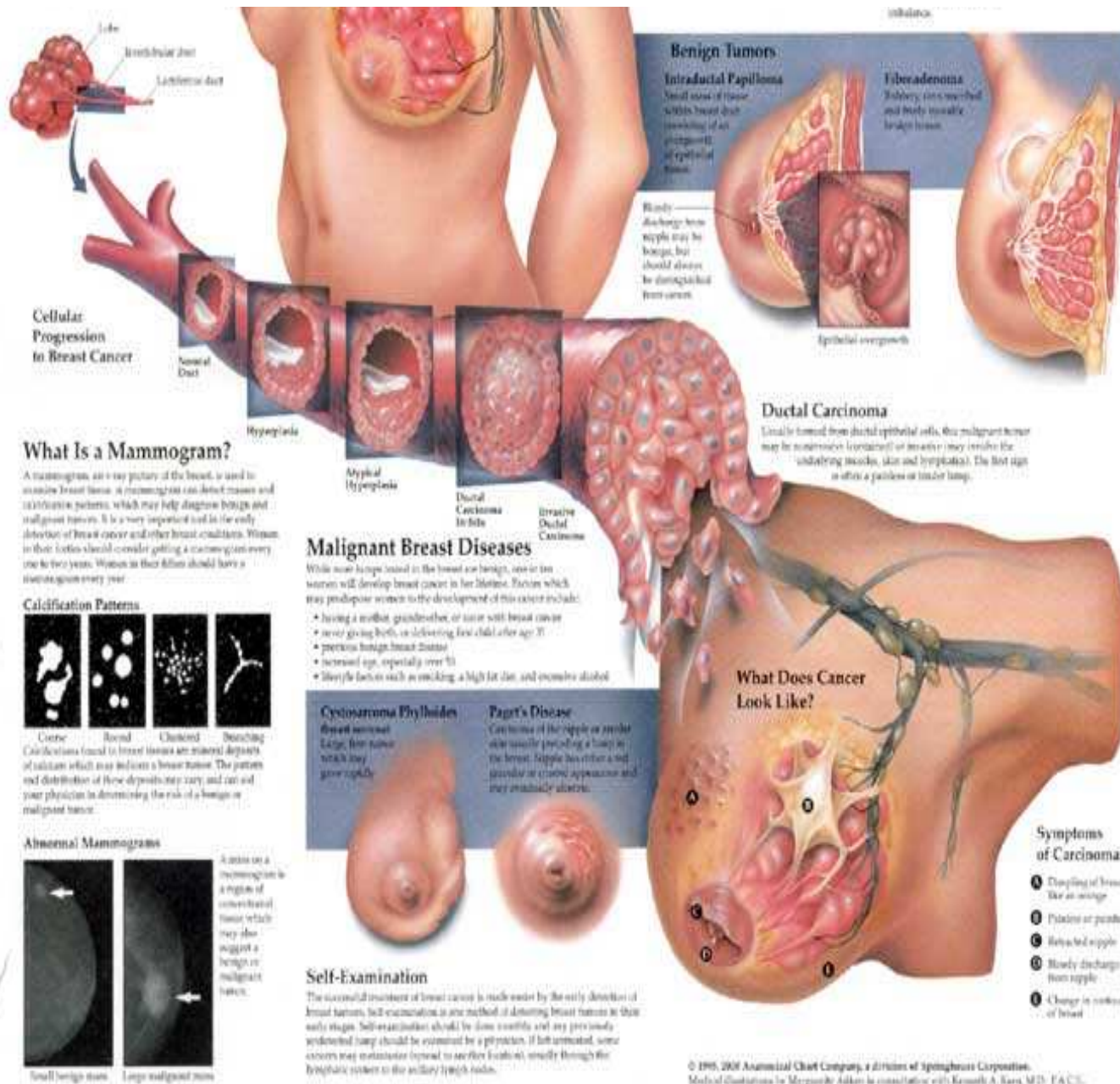
Usually formed from ductal epithelial cells, this malignant tumor may be non-invasive (contained) or invasive (may involve the underlying muscle, skin and lymphatics). The first sign is often a painless or tender lump.

What Does Cancer Look Like?

Symptoms of Carcinoma

1. Clumping of breast skin, like an orange
2. Pits or pits or pits
3. Reddened nipple
4. Bloody discharge from nipple
5. Change in contour of breast

© 1995, 2001 Anatomical Chart Company, a division of Spengler Corporation.
 Medical Illustrations by Margaret Atkins in consultation with Kenneth A. Ryan, MD, F.A.C.S.,
 General and Otolaryngic Surgery, Hartford, Connecticut.



© 1995, 2001 Anatomical Chart Company, a division of Spohnhauer Corporation.
 Medical illustrations by Marguerite Adkin in consultation with Kenneth A. Ryan, MD, FACS,
 General and Oncologic Surgery, Hartford, Connecticut.

Changes in the Breast Over a Lifetime

Young Woman
Normal breasts are surrounded by dense connective tissue. The areolar pigmented area is the areolar tissue, an areola is present at this stage.

Pubertal and Adolescent
The areolar tissue is present. The areolar tissue is present. The areolar tissue is present.

Pregnancy
Normal breasts are composed of solid glandular structures. The areolar are enlarged and connective tissue is compressed. The areolar are enlarged and connective tissue is compressed.

Postmenopausal
The areolar are enlarged and connective tissue is compressed. The areolar are enlarged and connective tissue is compressed.

Fibroadenoma
A benign tumor of the breast. It is a solid, well-circumscribed, painless mass. It is a solid, well-circumscribed, painless mass.

Fibrocystic Alteration
A change in breast consistency. It is a change in breast consistency. It is a change in breast consistency.

Normal Breast Anatomy
The mammary gland is formed from many small lobules grouped into a lobule. Normal anatomy. The mammary gland is formed from many small lobules grouped into a lobule.

Painful Engorgement
Caused by engorgement of blood and lymph. It is a painful engorgement of blood and lymph.

Acute Mastitis
Caused by a bacterial infection. It is a bacterial infection. It is a bacterial infection.

Breast Cyst
A noncancerous, fluid-filled sac. It is a noncancerous, fluid-filled sac. It is a noncancerous, fluid-filled sac.

Benign Tumors
Intraductal Papilloma. It is a benign tumor of the breast. It is a benign tumor of the breast.

Fibroadenoma
A benign tumor of the breast. It is a benign tumor of the breast. It is a benign tumor of the breast.

Ductal Carcinoma
A malignant tumor of the breast. It is a malignant tumor of the breast. It is a malignant tumor of the breast.

Lobular Carcinoma
A malignant tumor of the breast. It is a malignant tumor of the breast. It is a malignant tumor of the breast.

What Is a Mammogram?
A mammogram is a type of X-ray of the breast. It is a type of X-ray of the breast. It is a type of X-ray of the breast.

Calcification Patterns
A mammogram is a type of X-ray of the breast. It is a type of X-ray of the breast. It is a type of X-ray of the breast.

Abnormal Mammograms
A mammogram is a type of X-ray of the breast. It is a type of X-ray of the breast. It is a type of X-ray of the breast.

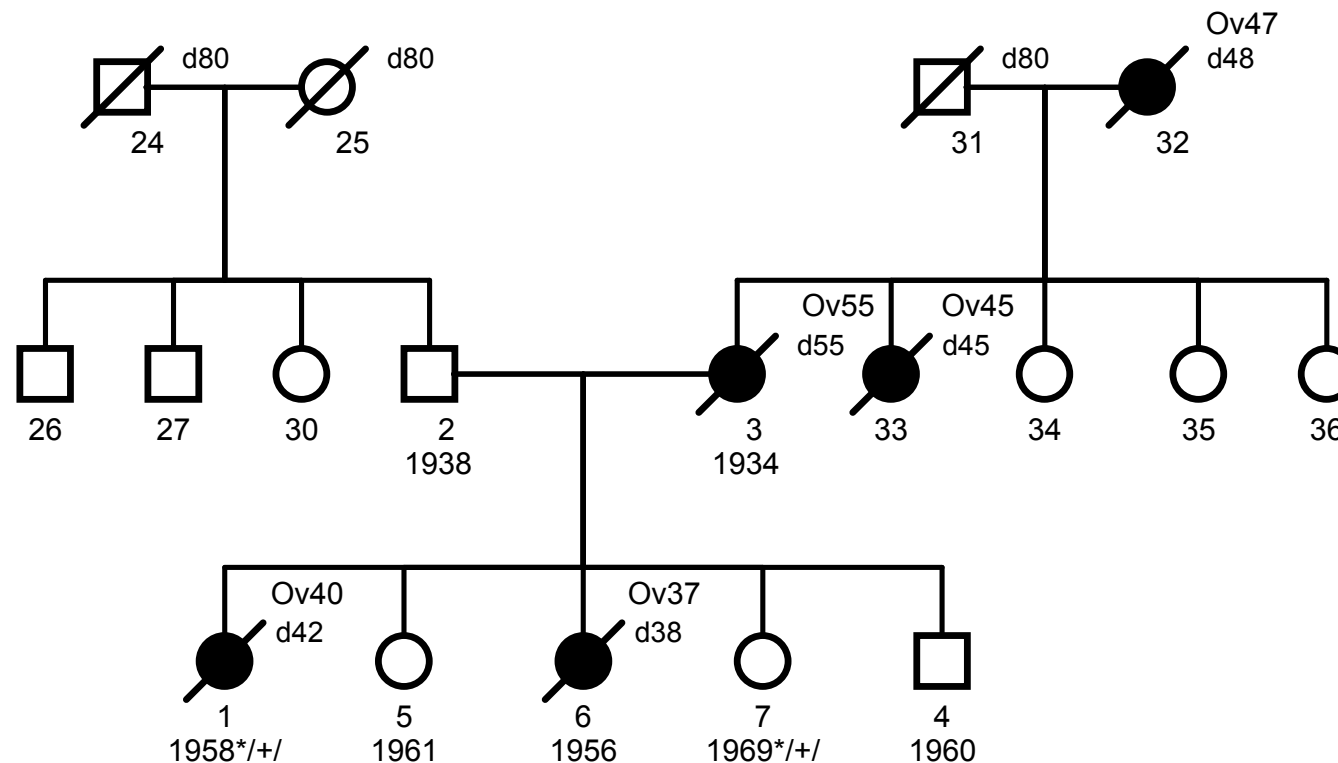
Self-Examination
The earliest detection of breast cancer is made easier by the early detection of breast cancer. It is a type of X-ray of the breast.

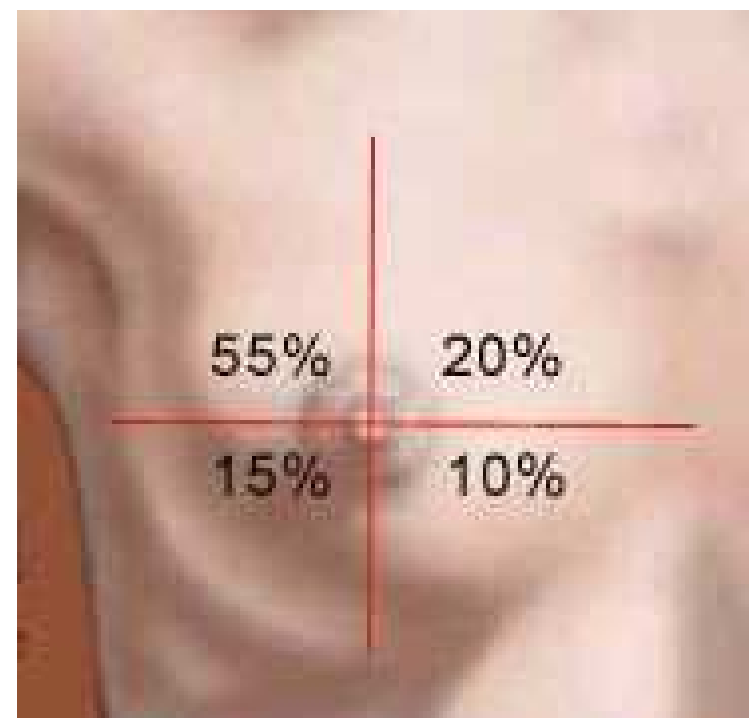
What Does Cancer Look Like?
A mammogram is a type of X-ray of the breast. It is a type of X-ray of the breast. It is a type of X-ray of the breast.

Symptoms of Carcinoma
A mammogram is a type of X-ray of the breast. It is a type of X-ray of the breast. It is a type of X-ray of the breast.

Copyright 2005, 2006 Anatomical Chart Company, a division of Spitznagel Corporation.

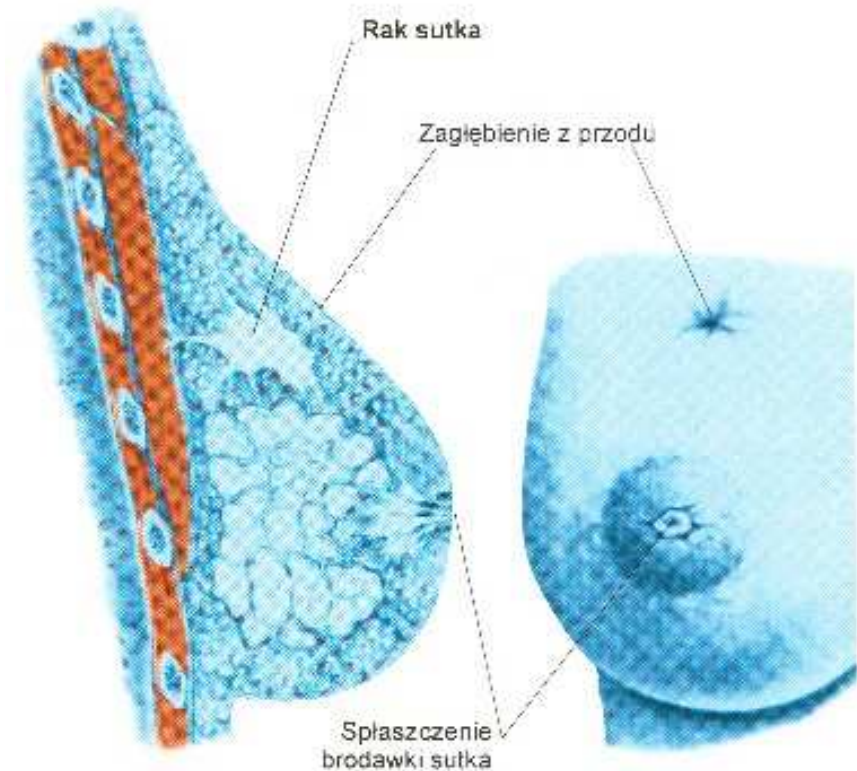
Rodzina z zespołem HOC oraz stwierdzoną mutacją konstytucyjną genu BRCA1 4153delA





Objawy raka sutka:

- Pierwszą zapowiedzią raka sutka jest powstanie zgrubień w tkance sutka. Wiele kobiet wpada w panikę po wykryciu obmacywaniem takiego guzka. Jak wyżej wspomniano, na szczęście większość guzków to zmiany łagodne, w postaci torbieli lub nagromadzenia tkanki tłuszczowej. Dalszym, dość częstym objawem jest pojawienie się wydzieliny z sutka lub krwawienia. Inny objaw to wystąpienie na piersi zagłębienia w postaci dołka.



Schemat badań kontrolnych w rodzinach z zespołami dziedzicznego raka sutka/jajnika.

Narząd	Częstość	Badanie	Wiek rozpoczęcia (lata)
Pierś	co miesiąc	samokontrola	20
lekarskie	palpacyjne badanie	20-25	co 6 miesięcy
	USG		25
	12 miesięcy		co
	mammografii)		(6 miesięcy po
	mammografia	35	co 12 miesięcy
Narząd	co 12 miesięcy	USG dopochwowe	30-35
rodny		CA 125	30-35
	co 12 miesięcy		(6 miesięcy po
	USG)		

Jak ustrzec się raka

- Nie palimy
- Zdrowe odżywianie
- Antyoksydanty = wit C, E, F, czerwone wino, błonnik. Pektyny
- Badania kontrolne
- unikanie promieniowania UV, rtg,
- Wirusy
- Kosmetyki
- Leki
- samoocena