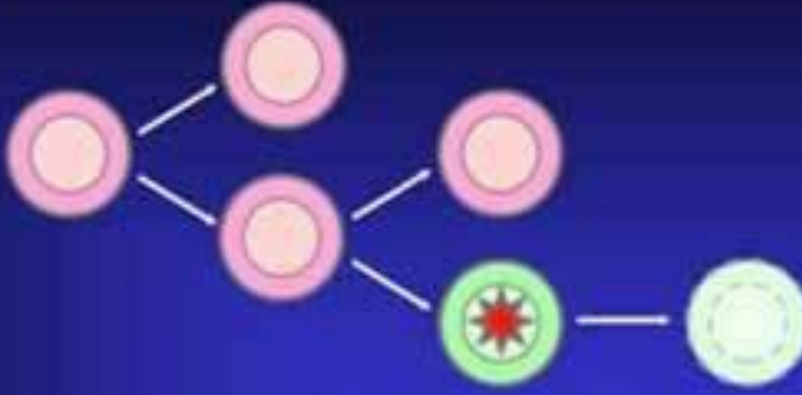


Normal Hücre Çoğalmasının Kontrolü

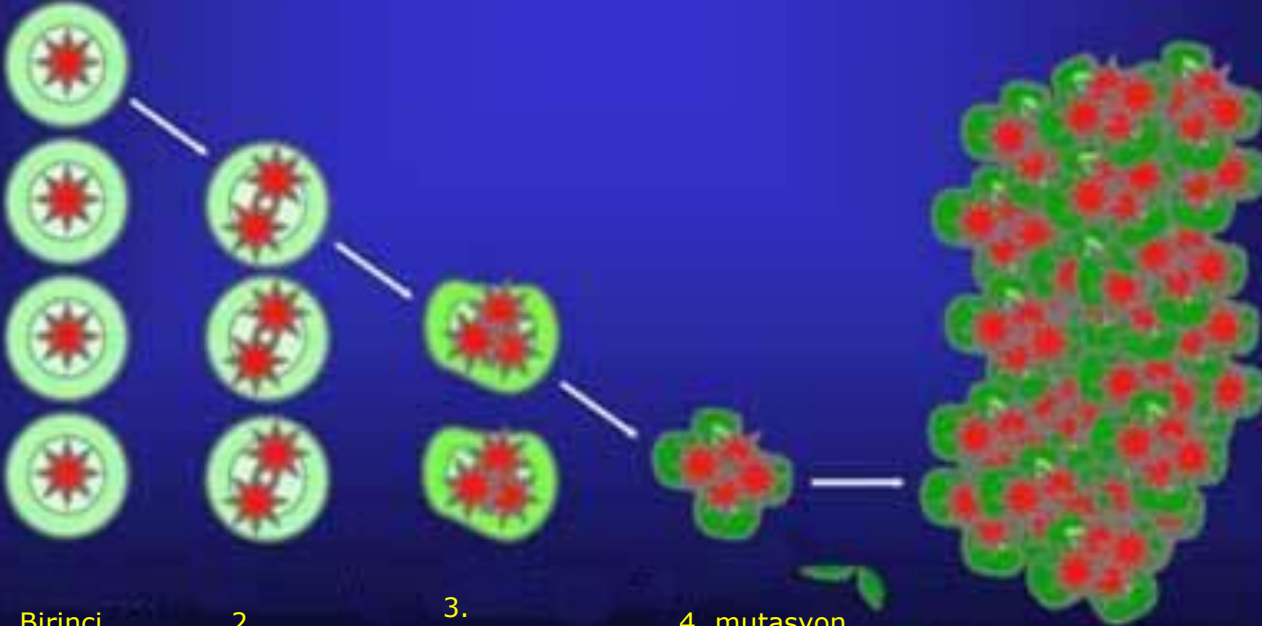
Normal hücre bölünmesi



Hücre intiharı veya apoptozis

Hücrede hasar tamirat yok

Kanserli hücrenin bölünmesi



Birinci mutasyon

2. mutasyon

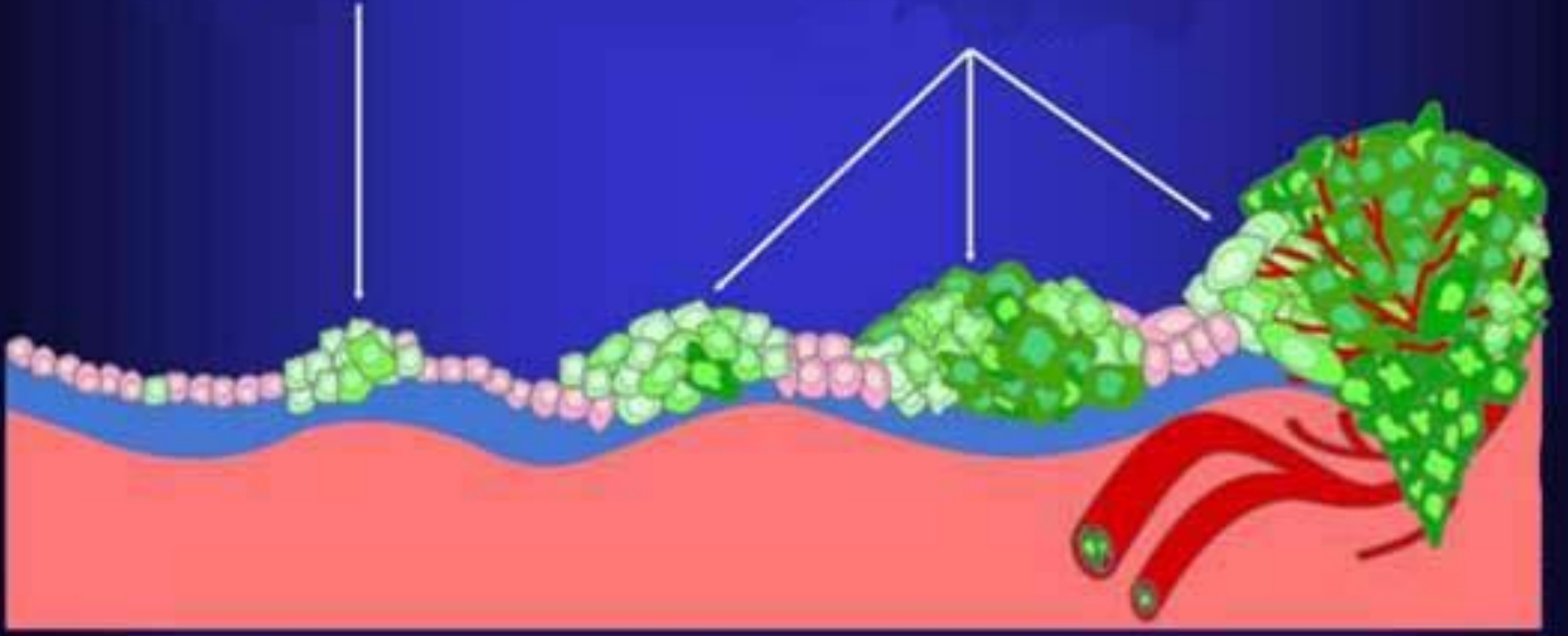
3. mutasyon

4. mutasyon

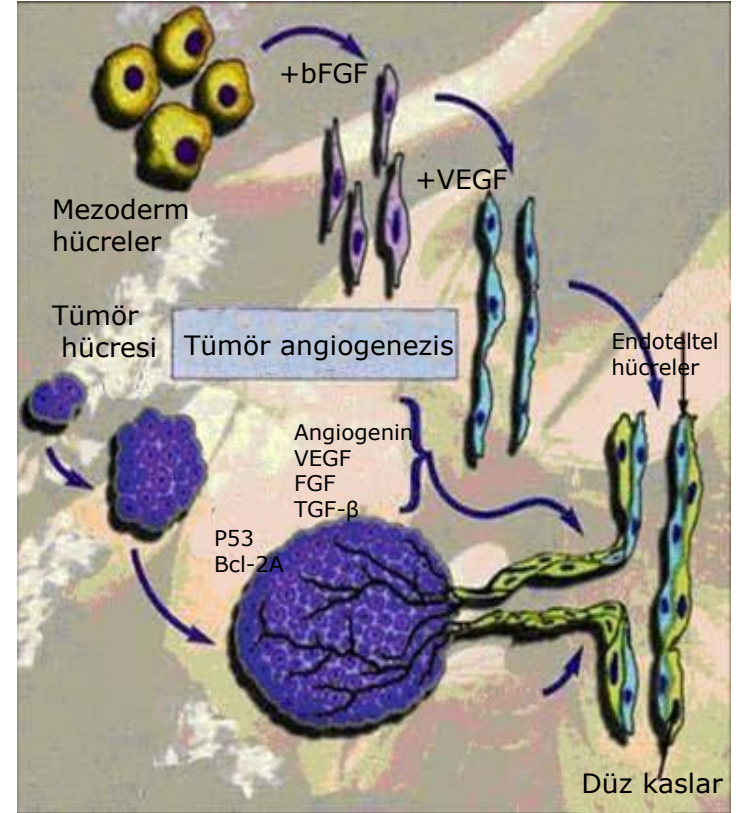
KontROLSÜZ çoğalma

Benign tümörler sadece lokal olarak büyürler ve yayılmazlar.

Malignant olanlar çevre dokulara yayılır ve kan damarları yoluyla metastaz yaparlar.



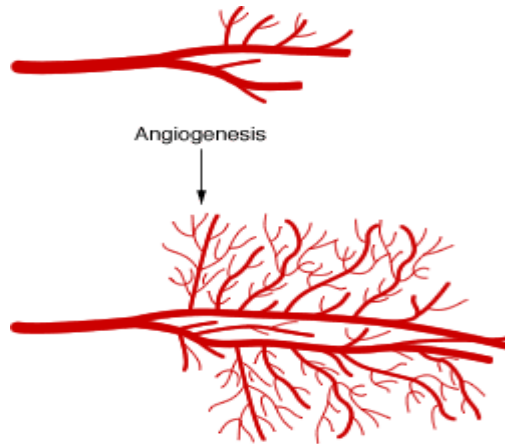
- Yangı sonucu COX-2'nin aşırı üretimi anti-apoptotik bir protein olan bcl-2'nin yapımı da artırmaktadır.
- Bunun sonucu apoptotik mekanizma bozulmaktadır.



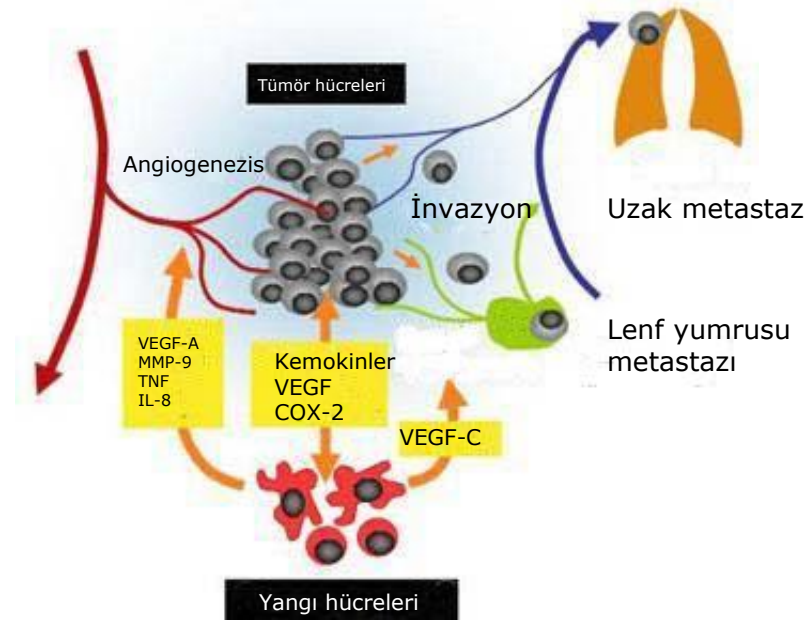
- Yapılan çalışmalarda, değişik tip tümörlerde normal doku ile karşılaştırıldığında COX-2 düzeyinin belirgin Őekilde yüksek olduğu ortaya konmuştur.
- **Özellikle de malignant tümörlerde COX-2 yapımında anormal bir artış olmaktadır.**
- Örneęin COX-2 düzeyi adenomlarda adenokarsinomlara göre oldukça düřüktür.

Angiogenesis

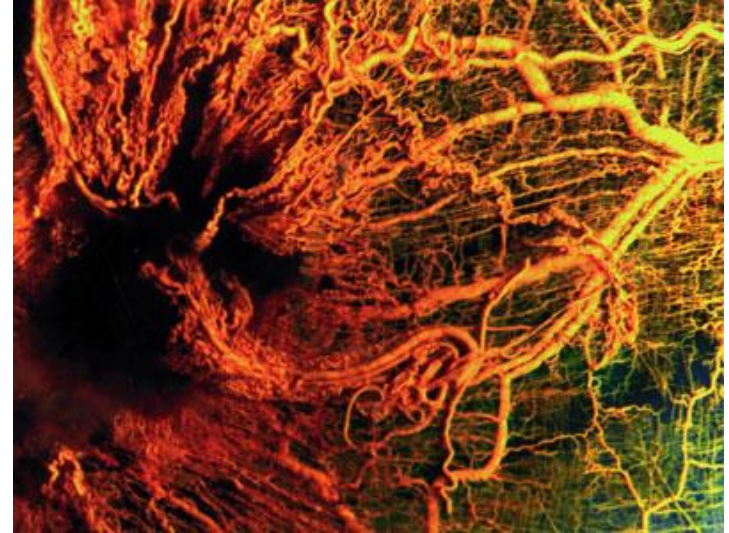
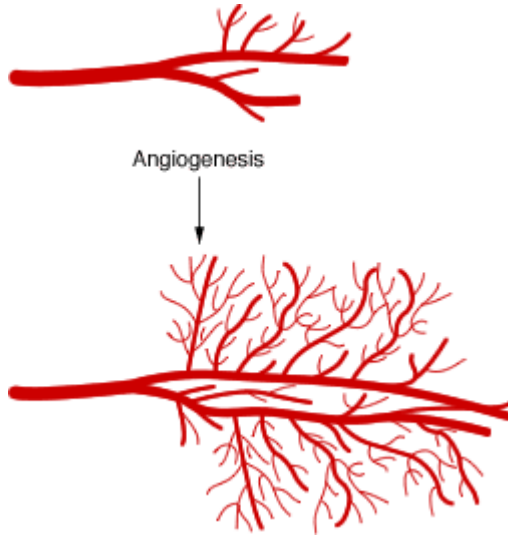
- Angiogenesis dokuyu besleyen normal damarların dışında yeni bir kapiller ağın gelişmesi demektir.
- Angiogenesis çapı 1-2 mm'den büyük tümörlerin büyümesi ve metastasiz için gereklidir.



- Endotelial hücrelerdeki COX-2'ler PGE2 oluşuma yol açmakta, bu durumda **tümör invazyon, metastazis ve angiogeneziste** önemli rolleri olan **haptoglobin ve interleukin-6** yapımı artmaktadır.

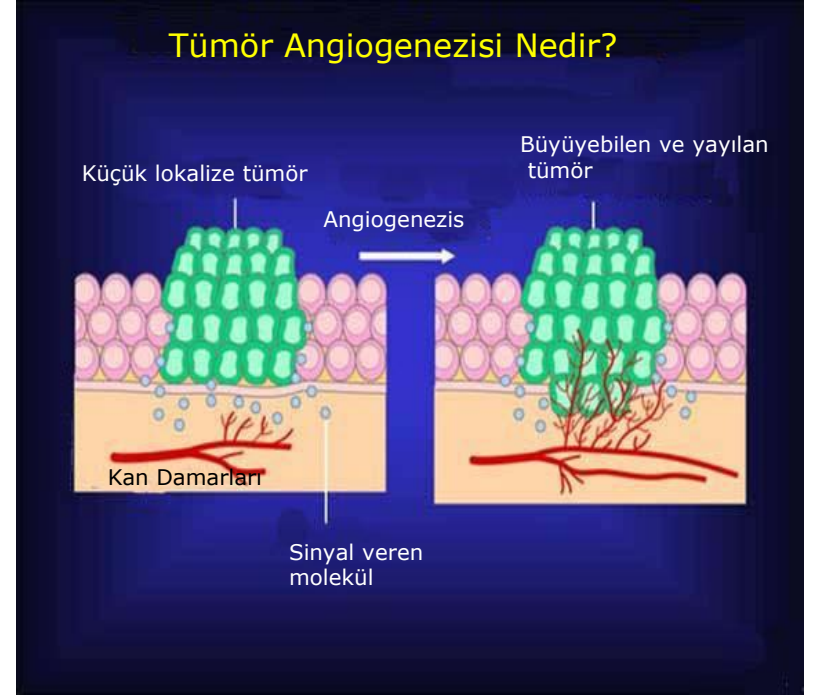


- **Angiogenesis genleri** angiogenezin oluşumunu sağlar.
- Bu gen yardımıyla yeni damarlaşma ağı şekillenmeye başlar ve tümör bu yolla beslenir ve atık maddeler bu yolla uzaklaştırılır.



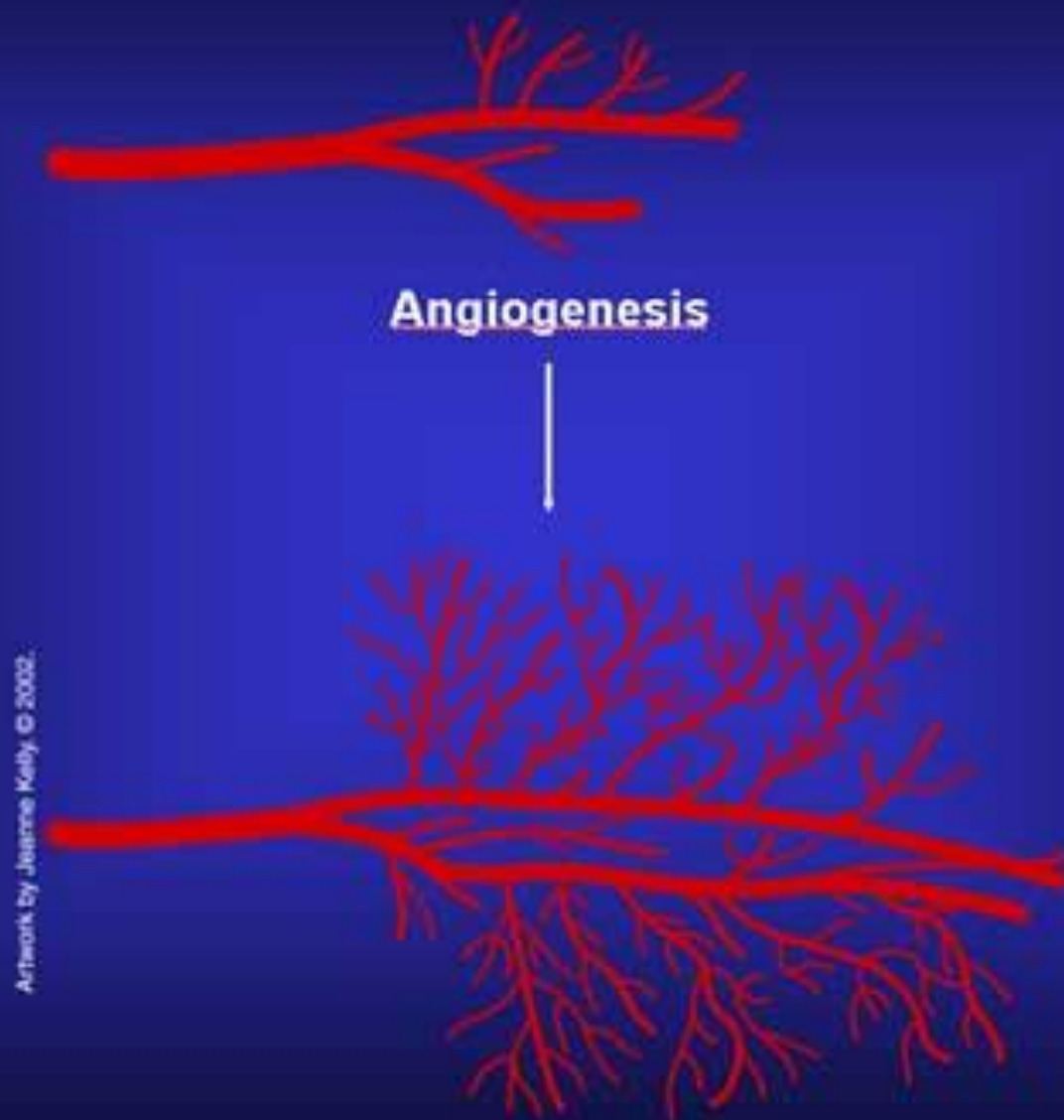
- Tumor angiogenesis, cancerous mass within proliferating, cancer's growth, feeding and oxygen support providing and cancerous tissues from waste substances transport facilitating blood vessel network is called.

- Tumor angiogenesis by releasing normal host tissue signal by cancerous cells from some molecules release opens way.



- Bu sinyaller konakçı dokusunda belirli genlerin aktivasyonunu uyarır ve yeni bir protein sentezine yol açar.
- Bu proteinler yeni kan damarı gelişimini sağlarlar.

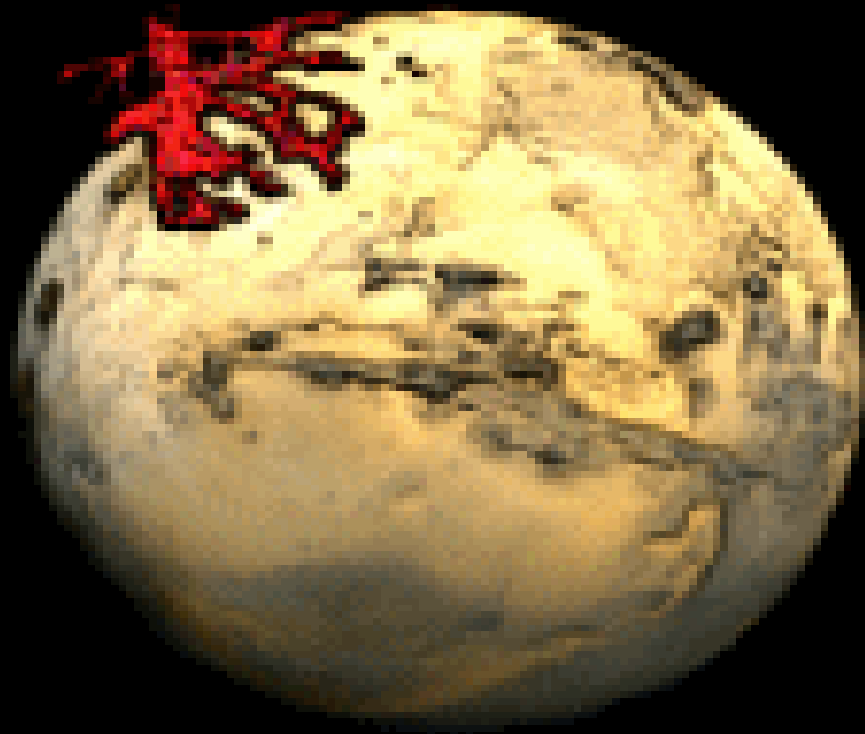
Metastazis için mutlaka angiogenezis gereklidir.

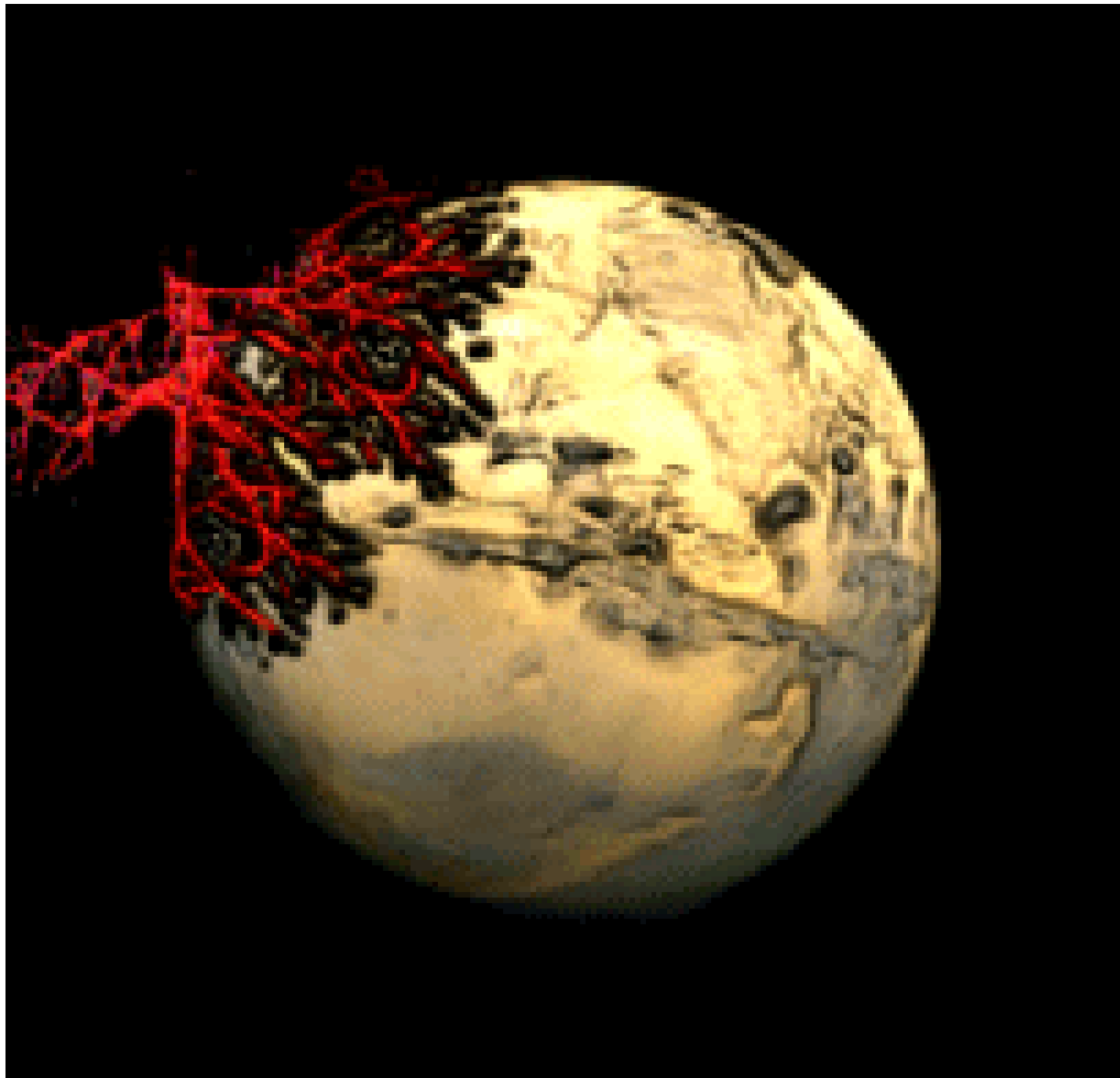


Artwork by Jeanne Kelly © 2002.

- Yandaki resimde tümör dokusunda yeni şekillenmiş yeni damar ağı görülmektedir.







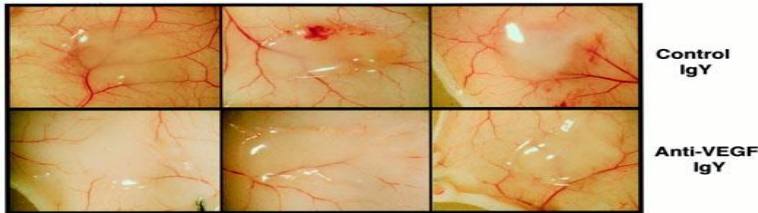
- Angiogeneziste endotelyal hücre proliferasyonu vardır.
- Endotelyal hücre proliferasyonu tümörlerde normal doku angiogenezisine oranla 30-40 kat daha hızlıdır.
- Bu nedenle angiogenik karakter insan hekimliğinde önemli bir prognostik kriter kabul edilmektedir.**

- Bu nedenle AngioRx™ gibi kitlerle mikrovasküler viabilite ölçümü yapılmaktadır.
- Sonuçlara göre anti-angiogenik tedaviler uygulanmaktadır (COX-2 selektif ilaçlar).

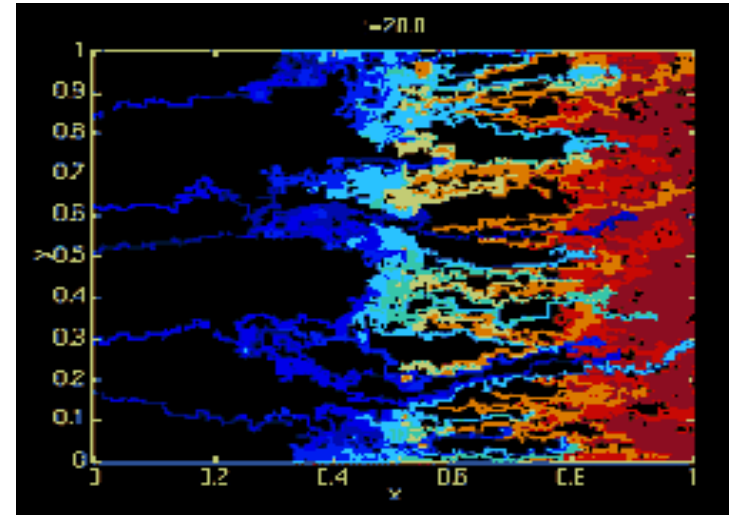
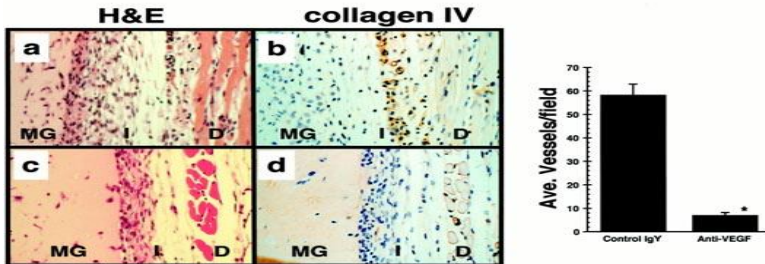


- Angiogenesis, immunohistokimyasal ve bilgisayar analizleri ile belirlenmektedir.
- Son yıllarda yapılan çalışmalarda mikropapiller damar sayısı ve yoğunluğu ile metastaz arasında ilişki bulunduğu kanıtlanmıştır.

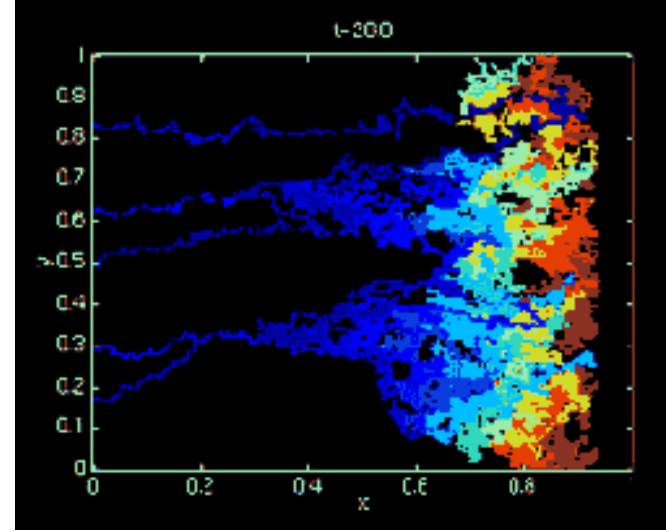
A



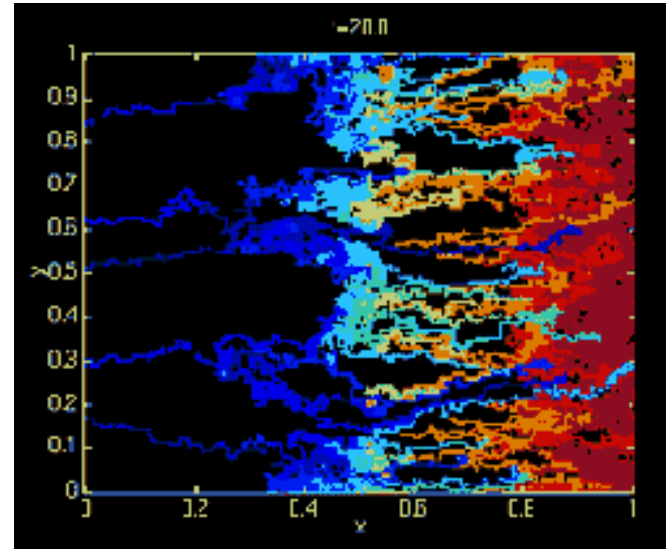
B



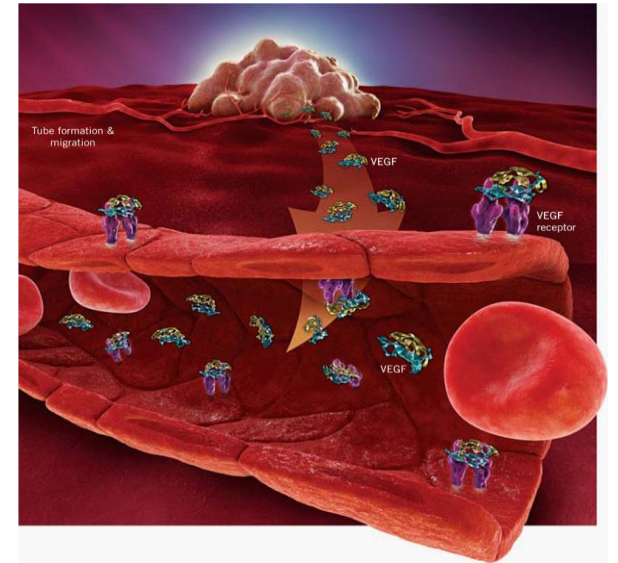
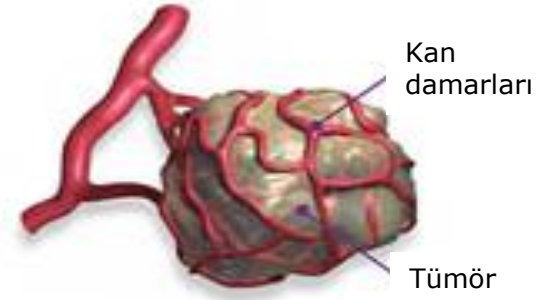
- Günümüzde kanser angiogenezisi **Deterministic Cellular Automat (DCA)** tekniđi ile görüntülenebilmektedir.



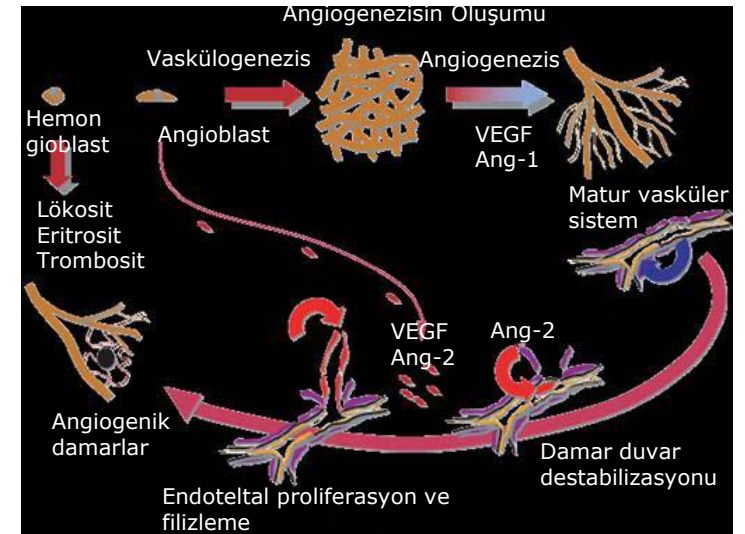
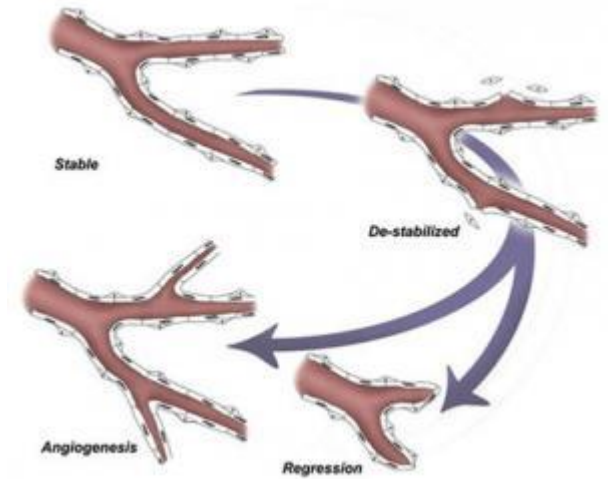
- Üstte** proliferere olmamış tümörün neden olduğu, **altta** ise proliferere tümörlerde angiogenezisin DCA görüntüsü verilmiştir.



- Yeni kan damarları anti-neoplastik ilaçların tümöre ulaşması açısından da önemlidir.



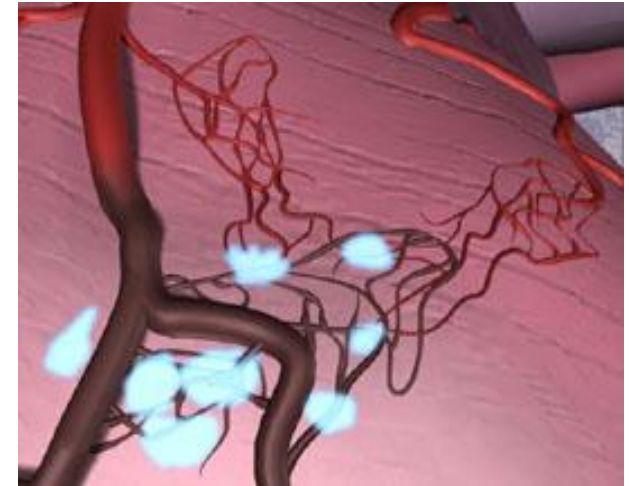
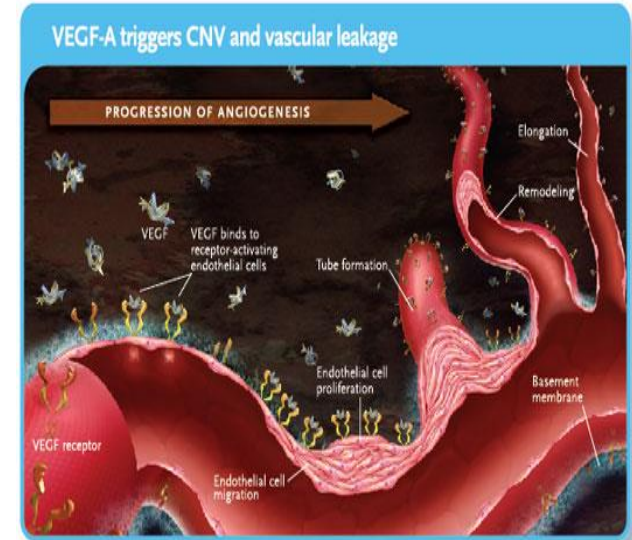
- Angiogenezis, uyarıcı ve baskılayıcı faktörlerce düzenlenmektedir.



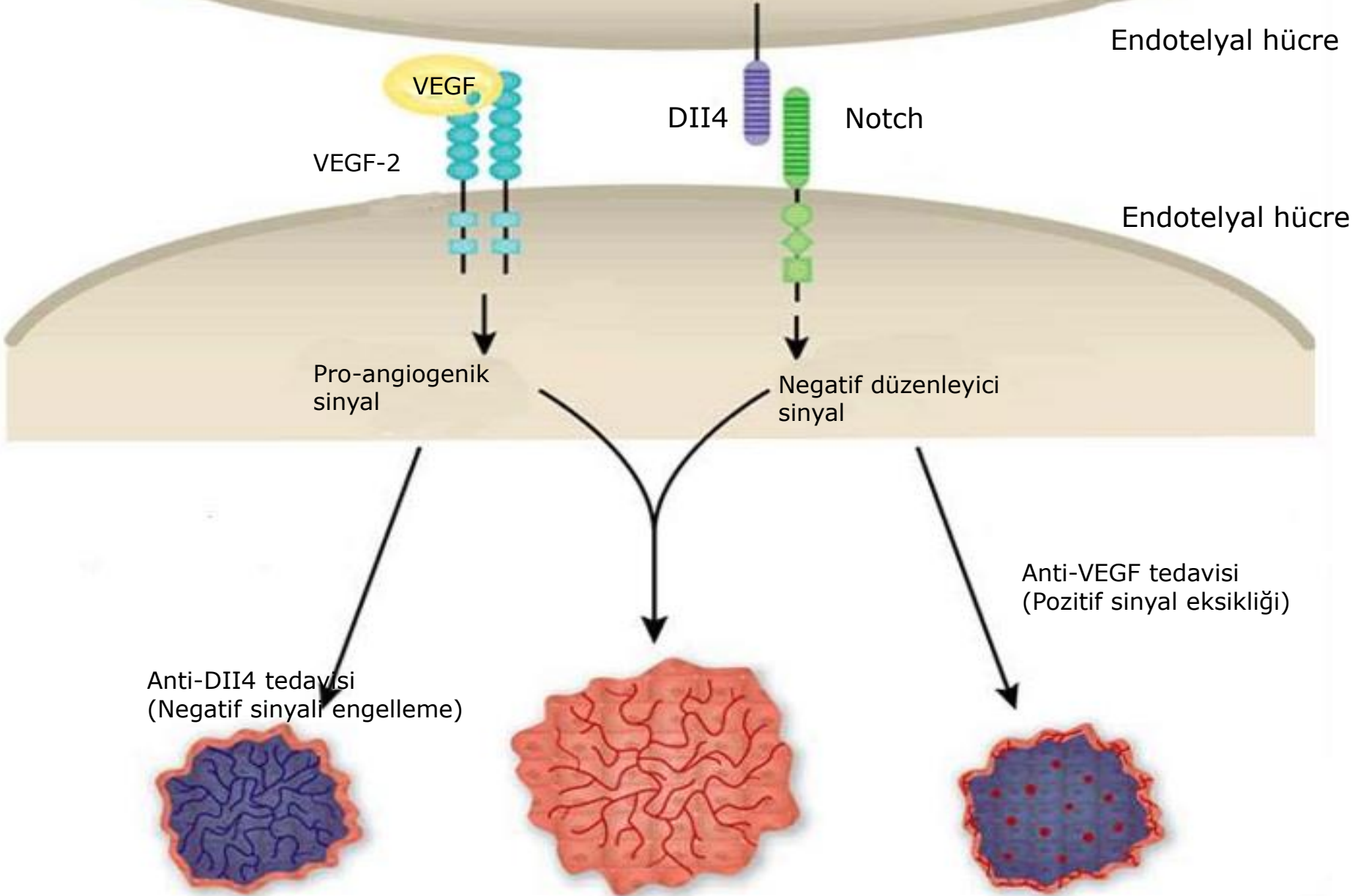
- **VEGF**(vasküler büyüme faktörü) **angiogenezi** uyarıcı bir proteindir.

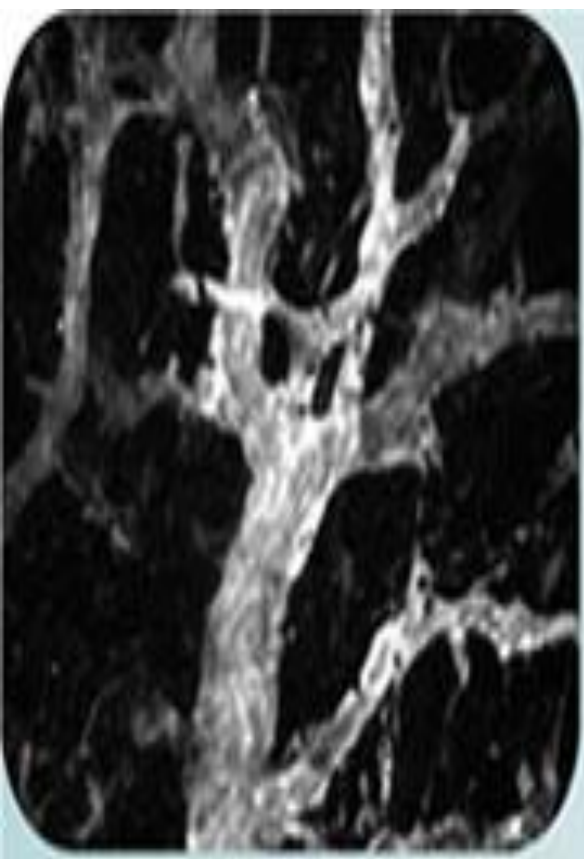
- VEGF neoplastik hücreler, makrofajlar, plazma hücreleri ve lenfositlerce üretilmektedir.

- İnsan hekimliğinde VEGF ile metastaz arasında ilişki bulunmuştur.



Deneysel çalışmalarda anti-VEGF uygulamalarının angiogenesis ve neoplastik büyümeyi azalttığı görülmüştür.





0. Gün



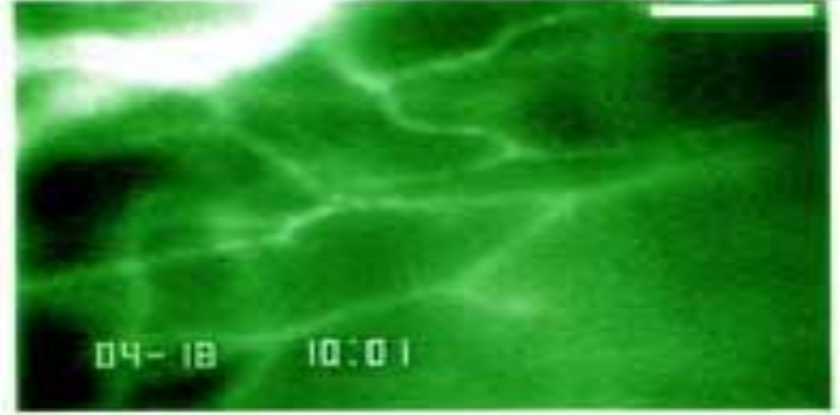
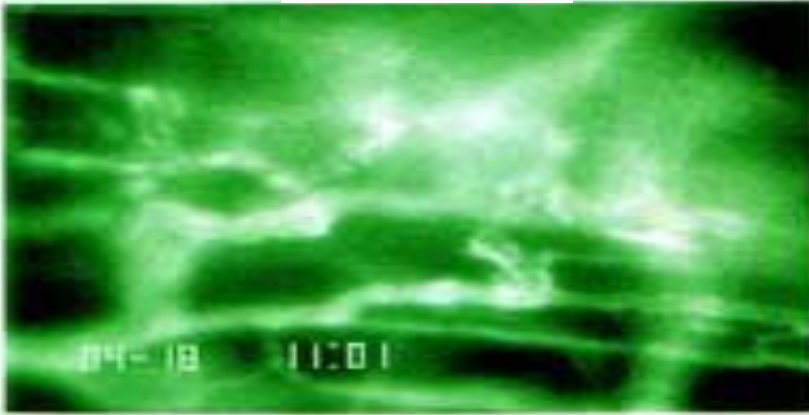
3. Gün

İnsan kolon kanserinde tedavi başlangıcı ve 3. gündeki vasküler dansite görülmektedir.

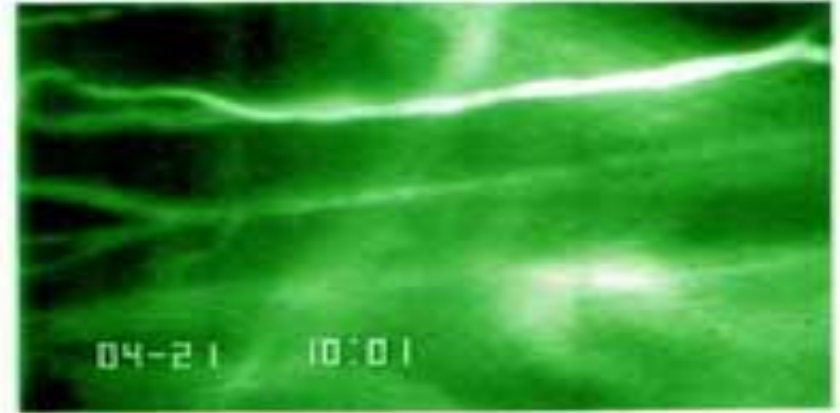
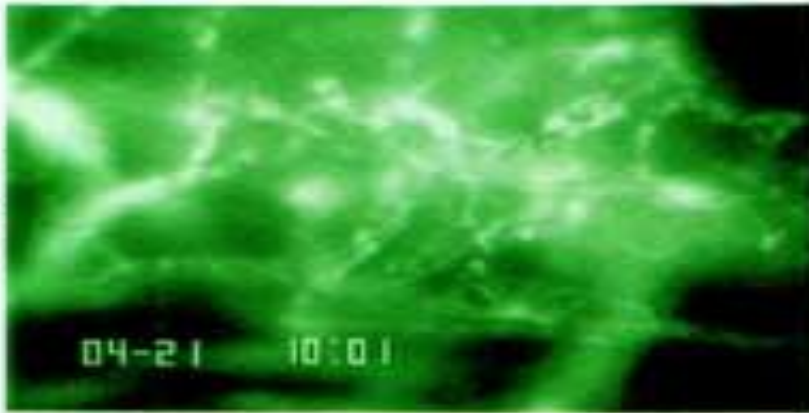
Kontrol

Anti-VEGF

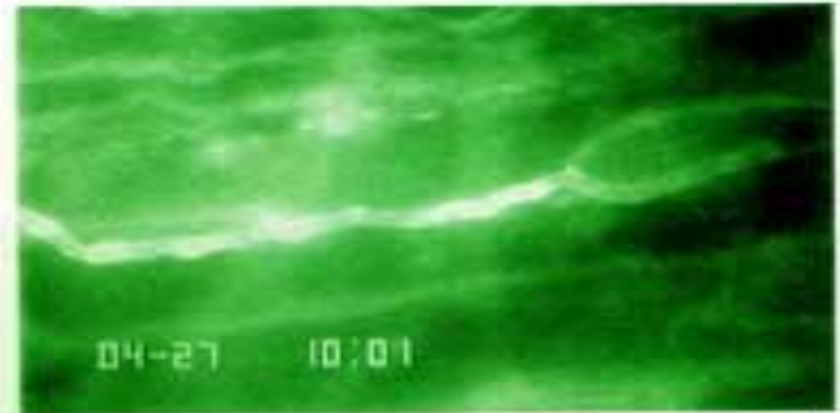
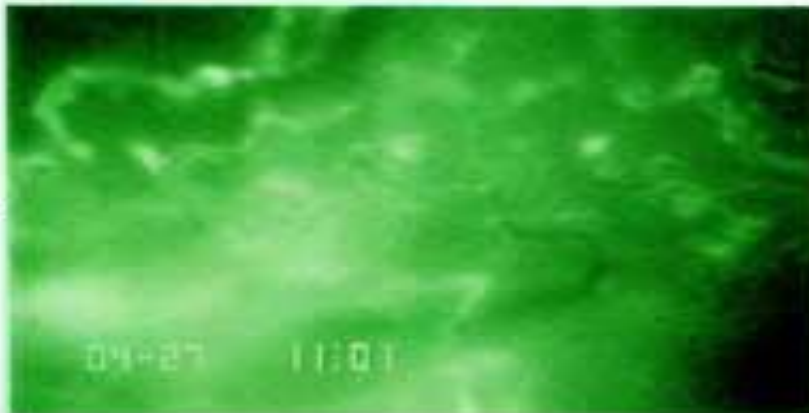
3. Gün



7. Gün



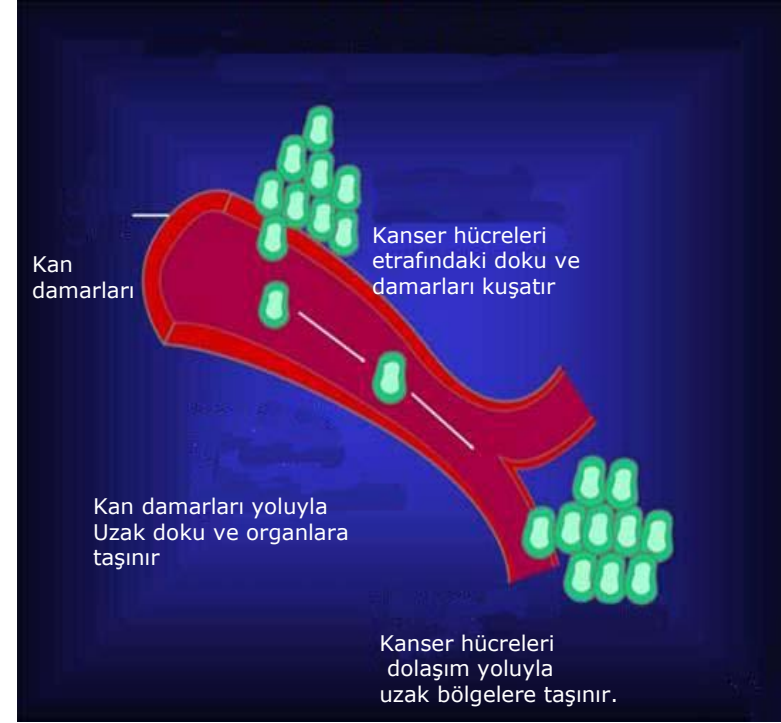
14. Gün



- **Bu sonuçlardan ötürü insan hekimliğinde VEGF önemli bir angiogenik faktör kabul edilmektedir.**

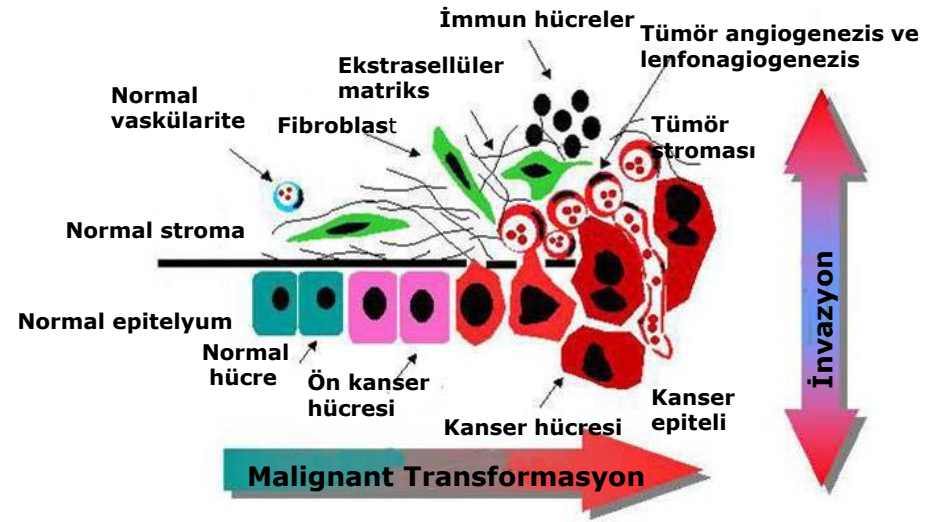
Metastaz Nedir?

- Kanser tanısı konduktan sonra hastanın ilk öğrenmek istediği tümör lokal mi veya yayılmış mı olduğudur.
- Kanser diğer dokulara yayılmasına metastaz denir.
- Metastaz lenf veya kan damarları yoluyla olur.
- Tümör metastaz yerinde büyür ve o organın fonksiyonunu etkilemeye başlar.
- Buradan da diğer doku ve organlara yayılarak durum ciddi bir hal alır.

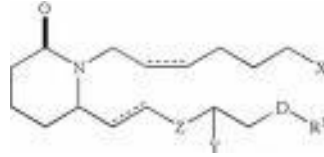


- Metastaz malign tümörlere has bir özelliktir.
- Malign tümörlerin çoğunda neoplastik hücreler etrafında immunglobulinler, makrofajlar bulunmaktadır.

Konakçı-tümör arayüzeyindeki mikroçevre

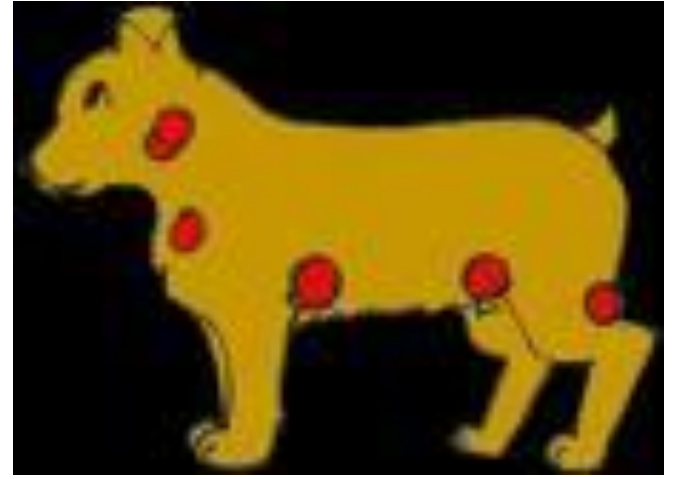


TÜMÖRLERİN OLUŞUMUNDA PROSTAGLANDİNLERİN, COX-1 ve COX-2' NİN RÖLÜ

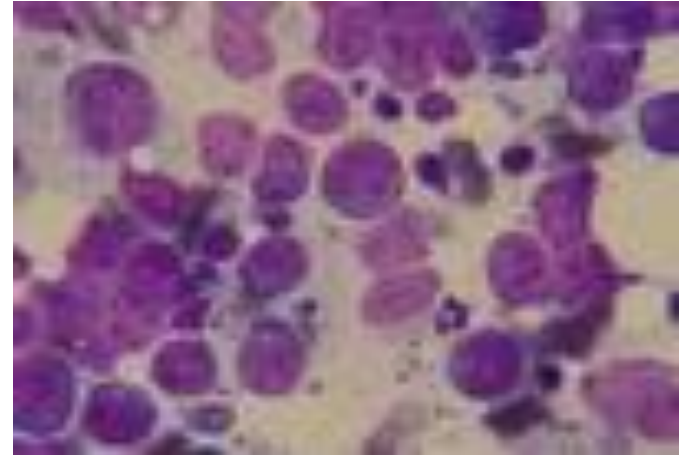


- İnsanlarda ve hayvanlarda kronik yangıların tümörler için önemli bir risk faktörü olduğu son yıllarda yapılan çalışmalarda ortaya konmuştur.
- Özellikle ortopedik implantlar, travmaya bağlı tümörler ve kronik yangılar malignancy riskini arttırmaktadır.

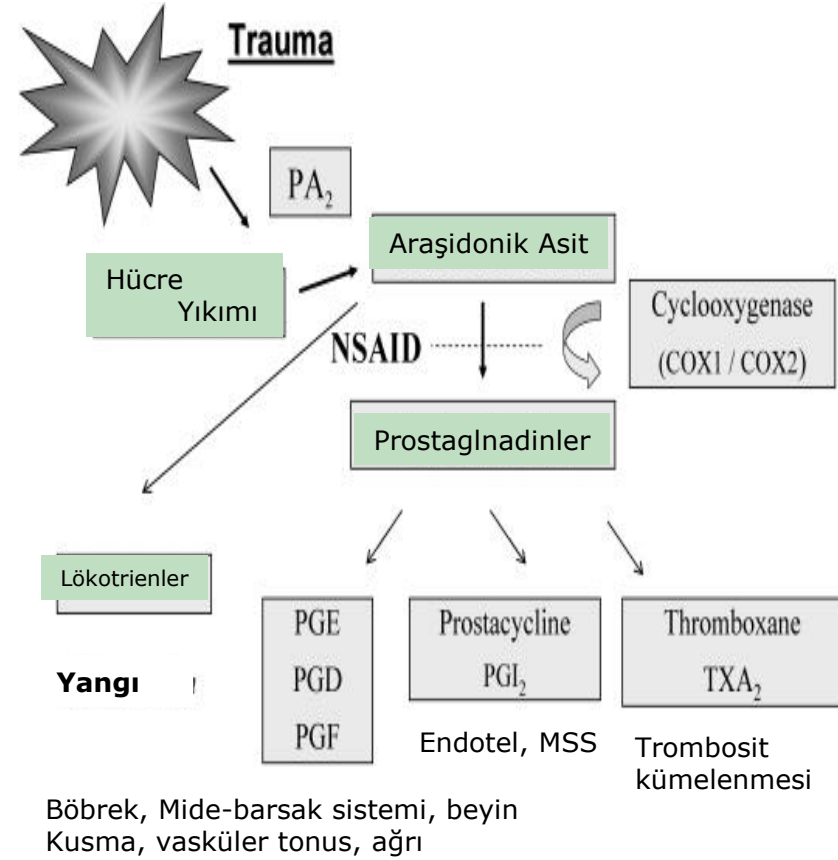
- Köpeklerde yapılan bir çalışmada kronik yangıların lenfoma riskini arttırabileceği ortaya konmuştur.



- Bu konuda ilginç bir sonuçta romatoid artritisi tedavisi için uzun süreli ve düzenli NSAID alan insanlarda colorectal kanser olasılığının %50 azalmasının ortaya konmasıdır.

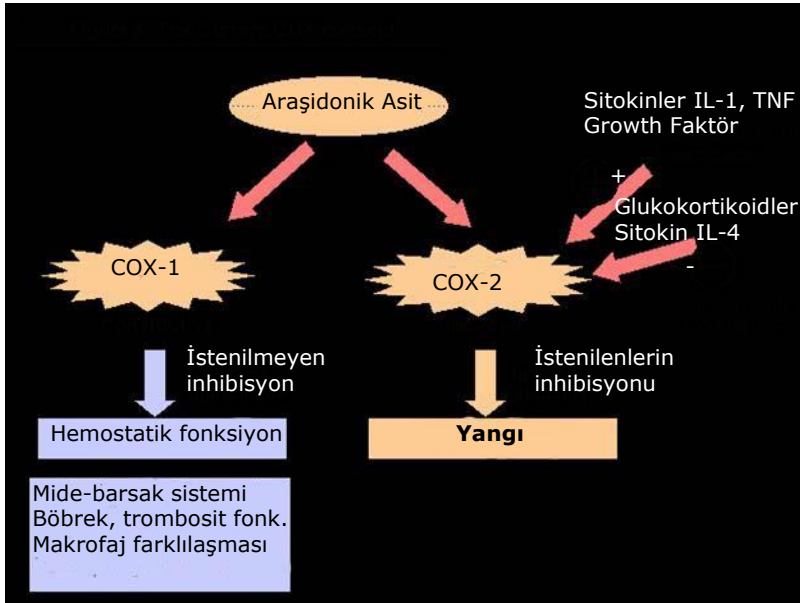


- Bir dokuda travma olursa fosfolipaz aktivitesi yoluyla membran fosfolipidlerinden araşidonik asit yapımı başlamaktadır.
- Daha sonra araşidonik asitten COX enzimleri yoluyla 4 farklı grup PG ve tromboksan yapımı olur.
- Yangı sonucu yapımı artan PGE 2 yangının semptomları olan ağrı, ateş, vazodilatasyon ve ödem oluşumuna yol açmaktadır.

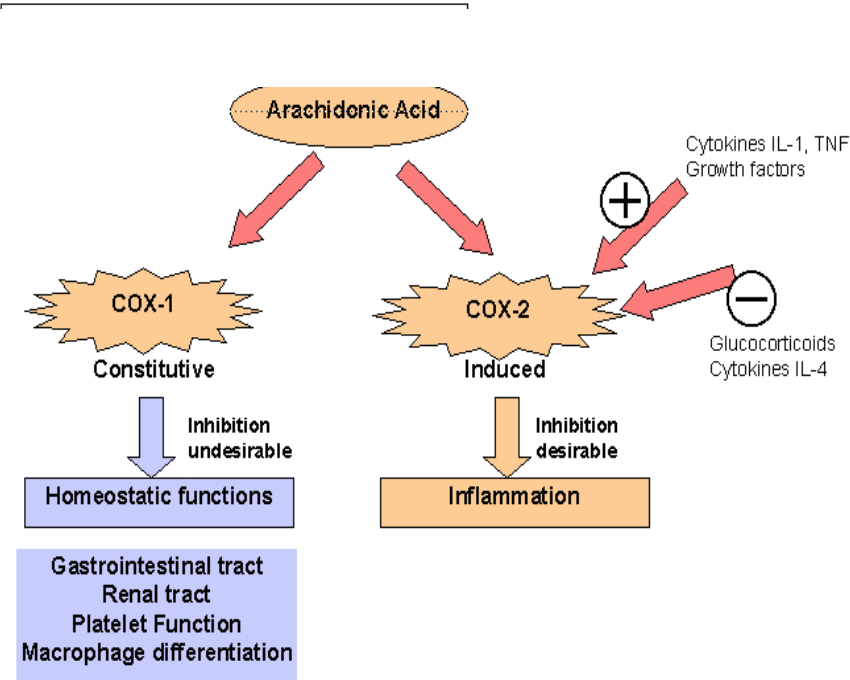


- COX'un COX 1, COX-2 ve COX-3 olmak üzere 3 tipi bulunmaktadır.
- COX-1 vücutta daha çok homeostatik fonksiyonlardan sorumlu olup mide, böbrek, dişi genital kanal, akciğer, ince barsak, sekum ve kolonda bulunmaktadır.

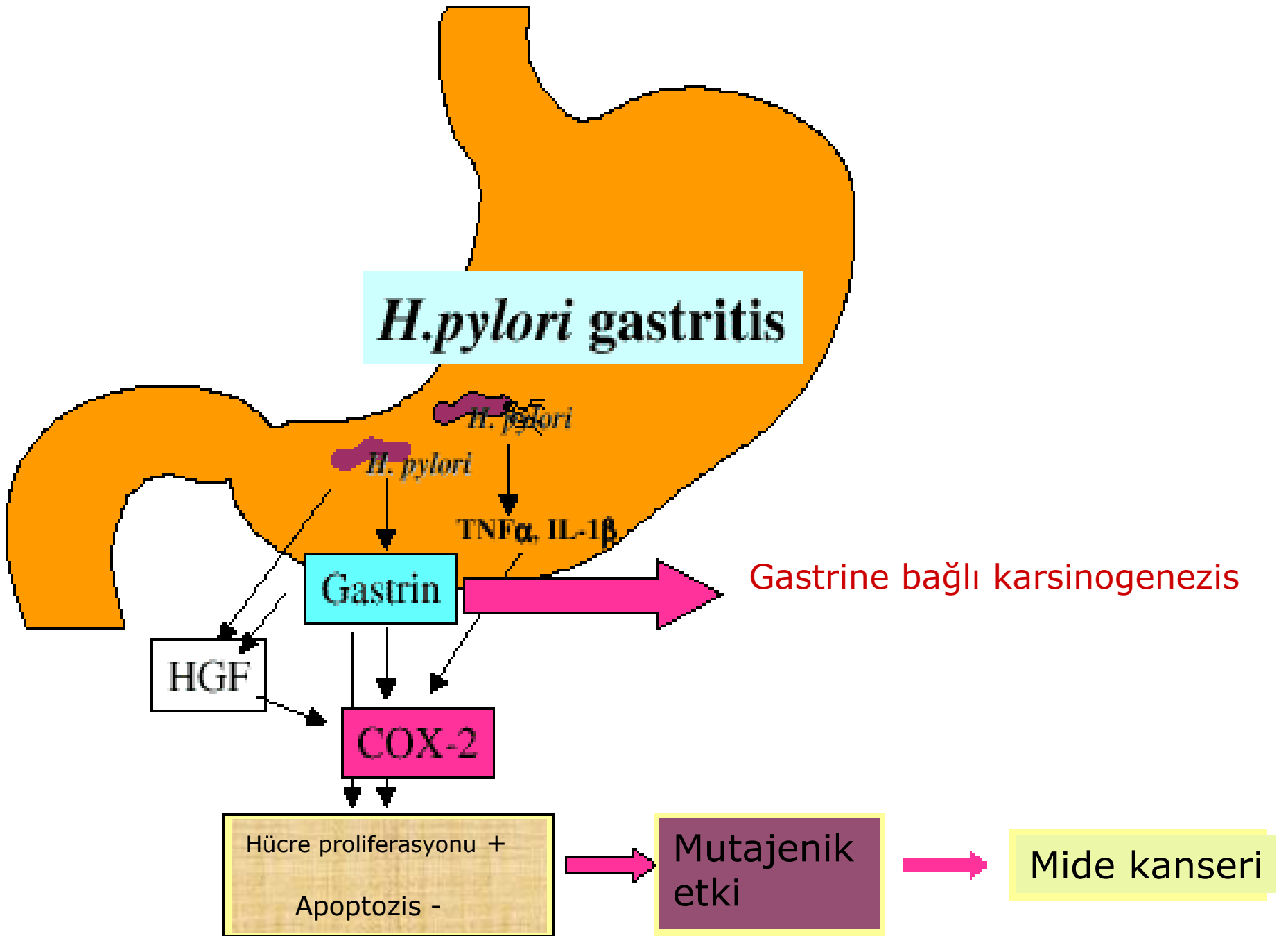
- COX-1 özellikle mide mukozasının korunmasında önemlidir.
- COX-1'ce üretilen PG böbreklerde vazodilatasyona neden olmakta, bu durum böbreğe kan akımını arttırmakta ve böbrek işlemiden bu mekanizma ile korunmaktadır.
- Ayrıca COX-1 kan pıhtılaşması için gerekli olan tromboksan yapımını da uyarmaktadır.



- COX-2 ise daha çok yangı bölgesinde ayrıca böbrek ve merkezi sinir sisteminde de bulunmaktadır.
- COX-2'nin en önemli rolü yangısal reaksiyona yol açan PGE₂ üretimine yardım etmektir.
- Sitokinler, büyüme faktörleri, karsinogenezis ve onkojenezis COX-2 aktivitesini uyarabilmektedir.



H. pylori gastritis



- **Kronik yangılar sonucu ortaya çıkan prostaglandinlerin tümör oluşumunda önemli rollerinin olduğu düşünülmektedir.**
- NSAID'ların kanser oluşumunda etkisi direkt hücre sel sitotoksiteden daha çok prostaglandin salınımı inhibe etmesinden kaynaklanır.
- NSAID'lar prostaglandin yapımında önemli bir enzim olan COX-1 ve COX-2 yapımını engelleyerek etki göstermektedir.

- **PG'lerin kanser oluşumundaki rolleri immun sistemi zayıflatmak, angiogenezisi arttırmak ve apoptozisi engellemek suretiyledir.**
- PGE2 önemli bir immunsupresif ve de tümör büyüme ajanıdır.
- PG'lerin neden olduğu immunsupresyon sonucunda tümör hücreleri büyümeye devam eder.
- Ayrıca aşırı miktarda tümörce üretilen PG'ler immun fonksiyonları baskılar ve bölgeye monosit göçünü engeller.

NSAID ve KANSER

- Ağrı günümüzde insan ve hayvanlarda en çok yakınılan bir durumdur.
- Bu amaçla da en sık kullanılan ilaçlar NSAID'lardır.
- Antipiretik etkilerinin yanında antienflamatuvar etkileri de vardır.
- **Etki mekanizmaları COX enziminin inhibisyonudur.**