



Μεταβολικά σύνδρομα και καρκίνος

Α.Α.Ασημακοπούλου

ΕΝΔΟΚΡΙΝΟΛΟΓΟΣ Π.Υ ΕΚΠΑ

ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ

ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ- ΟΓΚΟΛΟΓΙΚΗ ΜΟΝΑΔΑ

Γ' ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ

Διευθυντής: Καθηγητής Κωνσταντίνος Νικ. Συρίγος

Διαταραχές του μεταβολισμού σε ογκολογικούς ασθενείς

- ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΣ ΣΕ ΚΥΤΤΑΡΙΚΟ ΕΠΙΠΕΔΟ
- ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΣ ΜΑΚΡΟΘΡΕΠΤΙΚΩΝ ΟΥΣΙΩΝ
- ΕΝΕΡΓΕΙΑΚΟ ΙΣΟΖΥΓΙΟ
- ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΥ ΣΕ ΚΥΤΤΑΡΙΚΟ ΕΠΙΠΕΔΟ ΣΤΟΥΣ ΟΓΚΟΛΟΓΙΚΟΥΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ
- ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΥ ΜΑΚΡΟΘΡΕΠΤΙΚΩΝ ΟΥΣΙΩΝ ΣΤΟΥΣ ΟΓΚΟΛΟΓΙΚΟΥΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ
- ΚΑΡΚΙΝΙΚΗ ΚΑΧΕΞΙΑ
- ΓΛΥΚΟΚΟΡΤΙΚΟΕΙΔΗ ΚΑΙ ΟΓΚΟΛΟΓΙΚΟΣ ΑΣΘΕΝΗΣ
- ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΑΝΤΙΚΑΡΚΙΝΙΚΩΝ ΘΕΡΑΠΕΙΩΝ ΣΤΟΝ ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟ
- ΠΑΡΑΝΕΟΠΛΑΣΜΑΤΙΚΑ ΣΥΝΔΡΟΜΑ

Δυσλειτουργία μιτοχονδρίων στα καρκινικά κύτταρα

- Πληθώρα εργασιών δείχνουν ότι τα μιτοχόνδρια των καρκινικών κυττάρων έχουν υποστεί δομική και λειτουργική βλάβη που τα καθιστά ανίκανα να παράγουν/διατηρήσουν ικανά επίπεδα ενέργειας.

Δυσλειτουργία μιτοχονδρίων στα καρκινικά κύτταρα

- Ο Warburg θεώρησε την βλάβη στην οξειδωτική φωσφορυλίωση ως την αιτία του καρκίνου. Η οξειδωτική φωσφορυλίωση είναι το τελικό βήμα της κυτταρικής αναπνοής.
- Σε αυτήν η ενέργεια, κλειδώνει σε δεσμούς C-H με τελικό προϊόν τα μόρια ATP (πορεία ηλεκτρονίων, πρωτόνια, διαμεμβρανικό δυναμικό)

Δυσλειτουργία μιτοχονδρίων στα καρκινικά κύτταρα

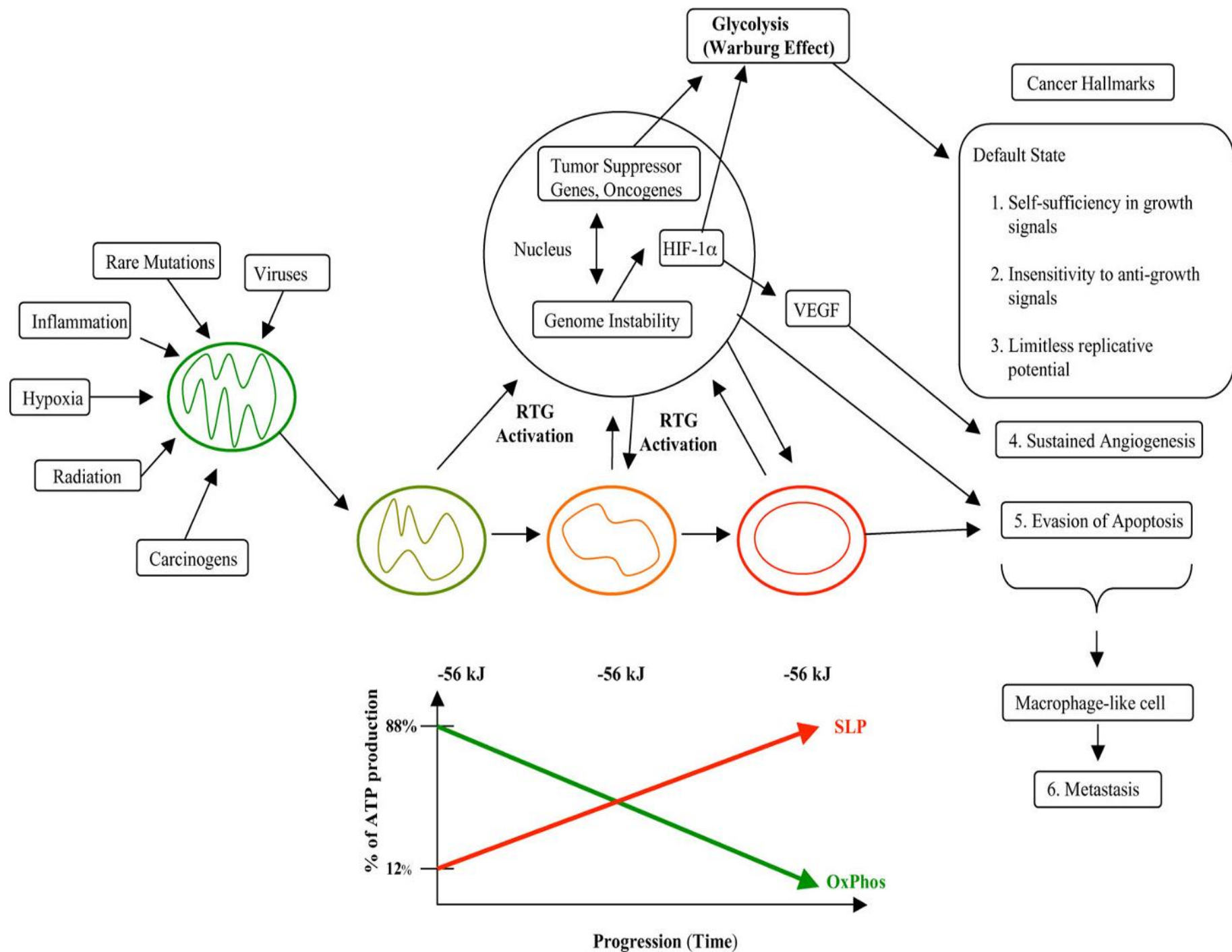
- Το O_2 είναι απαραίτητο στις παραπάνω διαδικασίες(παραγωγή ATP)
- Υπάρχουν καρκινικά κύτταρα στα οποία σαφώς υπάρχει μειωμένη παραγωγή ATP ως αποτέλεσμα της μειωμένης κατανάλωσης O_2 .
- Ενώ σε άλλα υπάρχει κατανάλωση και παραγωγή παρόλαυτα ανεπαρκής.

Δυσλειτουργία μιτοχονδρίων στα καρκινικά κύτταρα

- Βλάβες στην εσωτερική πλευρά της μεμβράνης των μιτοχονδρίων των καρκινικών κυττάρων, και άρα η μη σύζευξη μεταξύ ηλεκτρονίων με του ATP στην οδό της οξειδωτικής φωσφορυλίωση.
- Η μη σύζευξη είναι μια φυσιολογική διαδικασία όταν αυτή συμβαίνει στο φαιό λιπώδη ιστό και παράγει θερμότητα, αντι για ATP.

Δυσλειτουργία μιτοχονδρίων στα καρκινικά κύτταρα

- Οποιαδήποτε μη ειδική διεργασία η οποία βλάπτει την οξειδωτική φωσφορυλίωση, όχι τόσο ώστε να αποφέρει κυτταρικό θάνατο-απόπτωση μπορεί δυνητικά να οδηγήσει σε καρκινογένεση.
 - Φλεγμονή, ακτινοβολία, υποξία, γονιδιακές μεταλλάξεις, ιογενείς λοιμώξεις κ.α.
-



Δυσλειτουργία μιτοχονδρίων στα καρκινικά κύτταρα

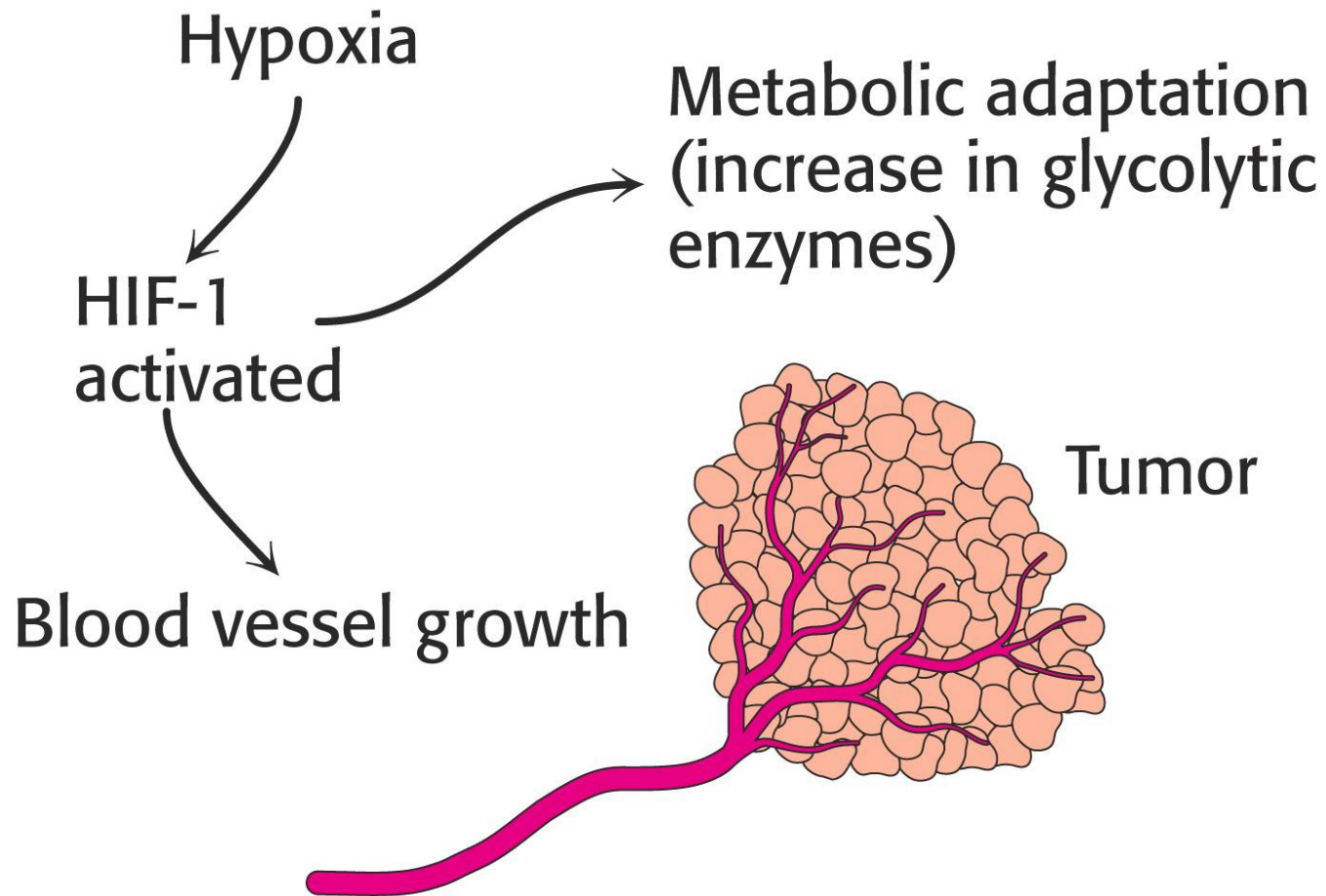
- Εάν η μιτοχονδριακή βλάβη δεν διορθωθεί θα χρήζει συνεχών προσαρμοστικών κινήσεων, απόδοσης ενέργειας.
- Π.χ. Φωσφορυλίωση δομικών/substrate στοιχείων σε μια προσπάθεια διατήρησης του $\Delta G'ATP$ περίπου στα -56 kJ/mol , ικανό για τη βιωσιμότητα του κυττάρου.
- Σε αυτό το συμβάν και στην μη αναστρεψιμότητα του, στηρίζεται και η επέκταση του καρκίνου.
- Καθώς η επίδραση της μιτοχονδριακής βλάβης φτάνει μέχρι το γονιδίωμα και την έκφραση του, οδηγεί σε φαινότυπο μεταλλάξεων και σε πληθώρα σωματικών μεταλλάξεων.

Δυσλειτουργία μιτοχονδρίων στα καρκινικά κύτταρα

- Η μειωμένη απόδοση γλυκόζης “χτυπάει” την αερόβια γλυκόλυση απαραίτητη για την κυτταρική επιβίωση των καρκινικών κυττάρων.

ΥΠΟΞΙΑ

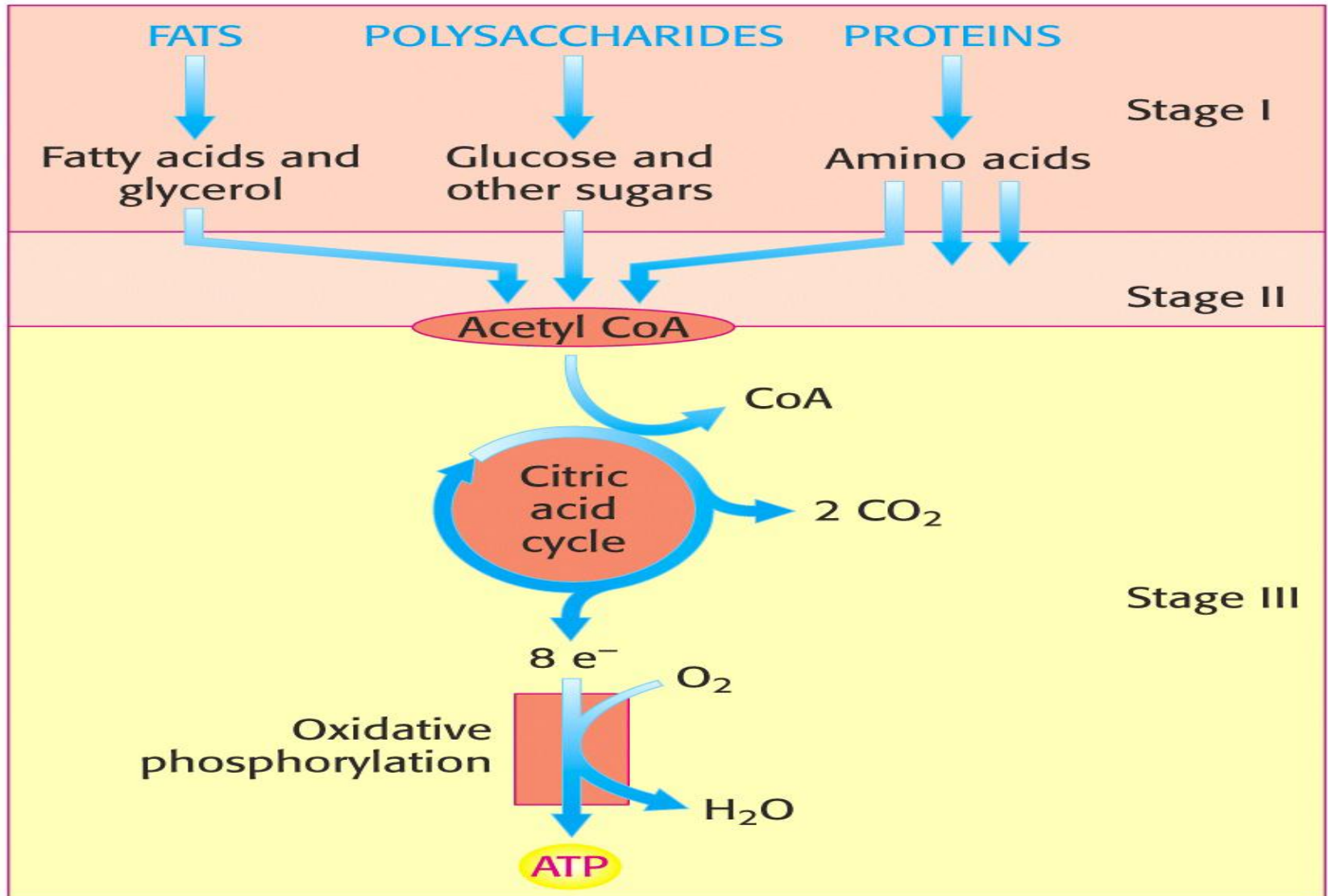
- Τα καρκινικά κύτταρα επάγουν την έκφραση γονιδίων που ευνοούν τη γλυκόλυση (λόγω έλλειψης οξυγόνου).
- Οι συνθήκες υποξίας μέσα στην μάζα του όγκου οδηγούν σε ενεργοποίηση του παράγοντα μεταγραφής που επάγεται από την υποξία (HIF), ο οποίος επάγει την μεταβολική προσαρμογή (αύξηση των γλυκολυτικών ενζύμων), και ενεργοποιεί αγγειογενετικούς παράγοντες



Μεταβολισμός

- Τέσσερις σημαντικοί ιστοί διαδραματίζουν κυρίαρχο ρόλο στο μεταβολισμό καυσίμων
- **Ηπαρ, Λιπώδης Ιστός, Μυϊκός ιστός, Εγκέφαλος συγκροτούν δίκτυο μέσω του οποίου ο ένας ιστός παρέχει υποστρώματα στον άλλο.**

Κοινά μονοπάτια του καταβολισμού των θρεπτικών συστατικών των τροφών



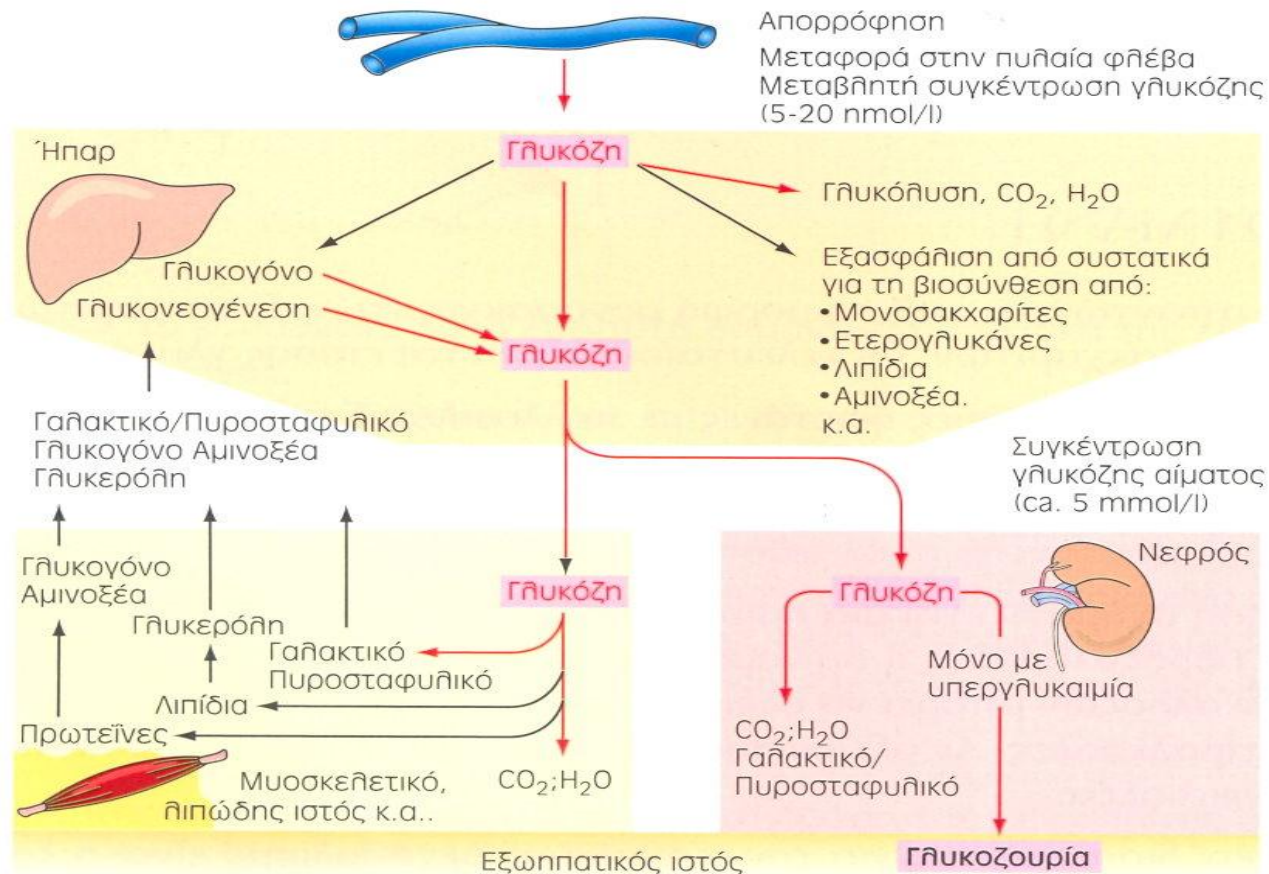
Μεταβολισμός ΥΔ

- Οι υδατάνθρακες αποδίδουν στον οργανισμό χρησιμοποιήσιμη ενέργεια 4 kcal/g.
- Μαζί με τα λιπαρά καλύπτουν το μεγαλύτερο μέρος των ενεργειακών αναγκών του ανθρώπινου οργανισμού.
- Η ελάχιστη απαιτούμενη ποσότητα υδατανθράκων καθημερινά είναι 40g.

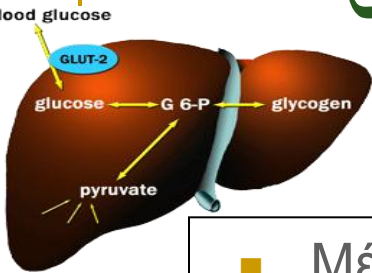
Μεταβολισμός ΥΔ

- Η γλυκόζη είναι το κύριο καύσιμο του εγκεφάλου (120 g/μέρα) και το μοναδικό των ερυθροκυττάρων.
- Τα αποθέματα της γλυκόζης (20 g ελεύθερη γλυκόζη και 190 g γλυκογόνο) επαρκούν για μία μόνο μέρα.
- Για ασιτία με διάρκεια >1 μέρα, η γλυκόζη παράγεται από άλλες πηγές.

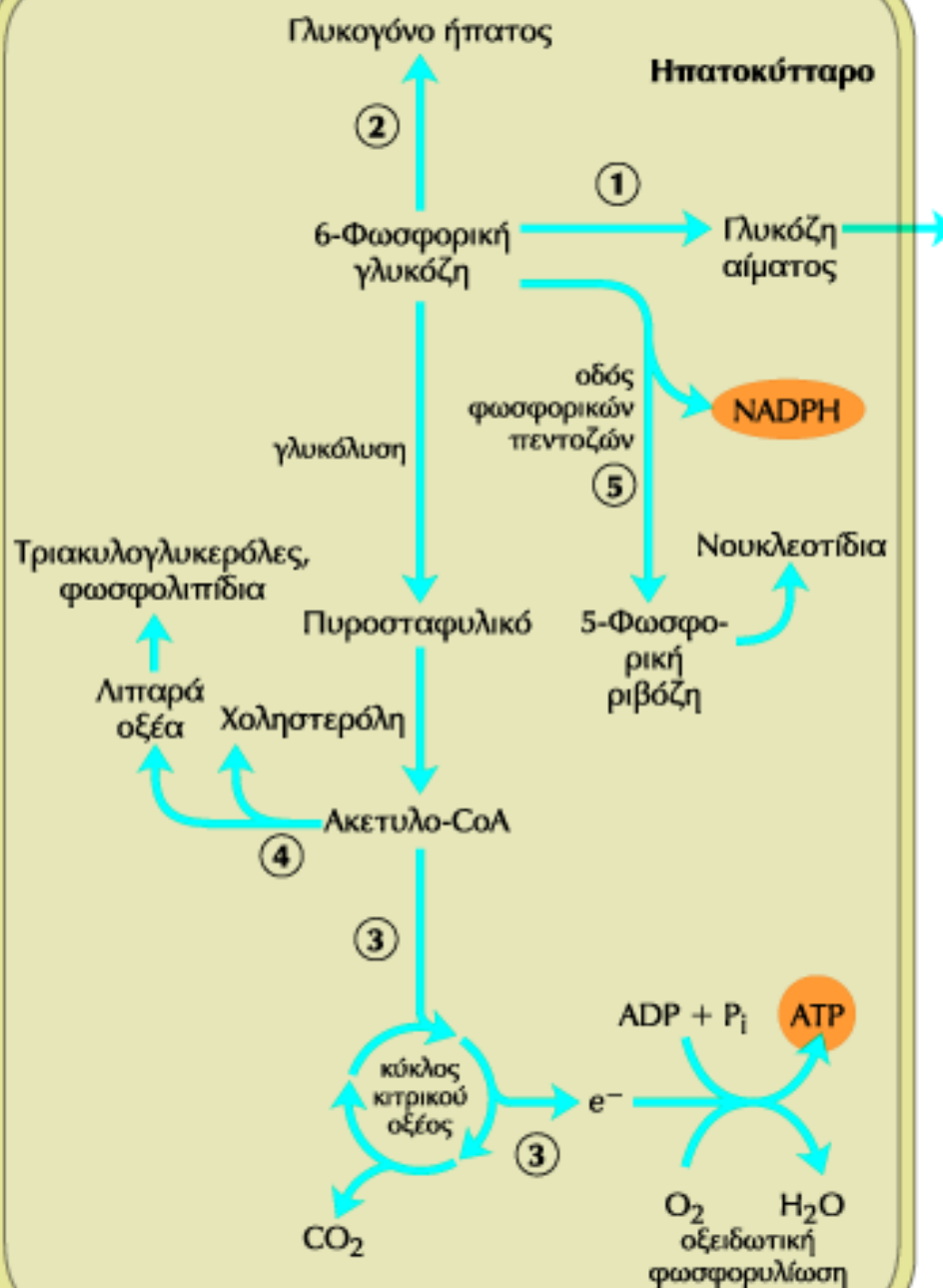
Βασικοί Οδοί του μεταβολισμού της γλυκόζης



Ήπαρ Ο ρυθμιστής του μεταβολισμού



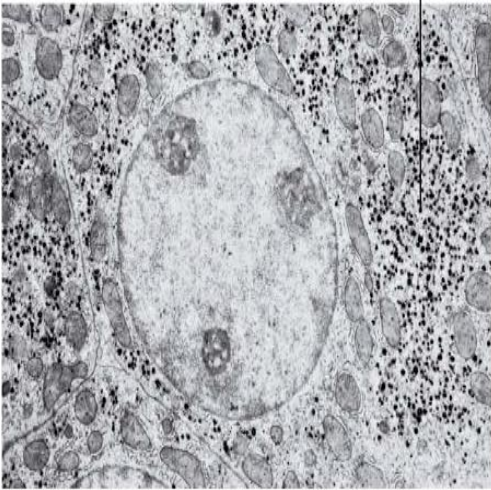
- Μέσω της πυλαίας φλέβας οι διατροφικοί υδατάνθρακες καταλήγουν στο ήπαρ για:
- Πρόσληψη της γλυκόζης ανάλογα προς τη συγκέντρωση της στην πυλαία φλέβα
- **Αποθήκευση της περίσσειας προσλαμβανόμενης γλυκόζης ως γλυκογόνο**
- Βιοσύνθεση γλυκόζης (**γλυκονεογένεση**) από μη υδατανθρακικά μόρια όπως το πυροσταφιλικό οξύ, το γαλακτικό οξύ, τα αμινοξέα και η γλυκερόλη (σημαντικό σε καταστάσεις έλλειψης υδατανθράκων)
- Απόδοση γλυκόζης σε ποσότητες ικανές να διατηρούν φυσιολογικά επίπεδα συγκέντρωσης γλυκόζης στην ηπατική φλέβα.
- Το ήπαρ διατηρεί τη συγκέντρωση γλυκόζης στο αίμα σταθερή, ανεξαρτήτως της διαιτητικής πρόσληψης.



Η περίσσεια γλυκόζης που καταναλώνουμε θα αποθηκευτεί σαν λίπος

Γλυκογόνο

Κοκκία γλυκογόνου



Εικόνα 21.2 Ηλεκτρονιομικρογραφία ενός ηπατικού κυττάρου. Τα πυκνά σωματίδια στο κυτταρόπλασμα είναι κοκκία γλυκογόνου. [Ευγενική προσφορά Dr. George Palade.]

Πλην των ερυθροκυττάρων, όλα τα κύτταρα του σώματος περιέχουν γλυκογόνο.

Οι μεγαλύτερες συγκεντρώσεις είναι στους σκελετικούς μύες και στο ήπαρ.

Στον οργανισμό αποθηκεύονται περίπου 400 gr γλυκόζης ως γλυκογόνο.

Εξωηπατικοί ιστοί

- Οι εξωηπατικοί ιστοί διακρίνονται σε υποχρεωτικούς και δυνητικά γλυκοεξαρτώμενους
- Τα ερυθροκύτταρα και ορισμένα κύτταρα του νεφρικού μυελού χρησιμοποιούν τη γλυκόζη ως αποκλειστικό υπόστρωμα για την κάλυψη των ενεργειακών τους αναγκών.
- Το ίδιο συμβαίνει με τα κύτταρα του ΚΝΣ, όμως σε παρατεταμένη νηστεία μπορούν να χρησιμοποιούν κετοσώματα ως ενεργειακό υπόστρωμα.
- Τα υπόλοιπα κύτταρα καλύπτουν τις ενεργειακές τους ανάγκες με την οξείδωση γλυκόζης, με οξείδωση λιπαρών οξέων ή καταβολισμό αμινοξέων.
- Όλα τα κύτταρα είναι σε θέση να συνθέτουν γλυκογόνο. Όμως πραγματοποιείται κύριος στο ήπαρ και στους μύες.

ΜΥΕΣ

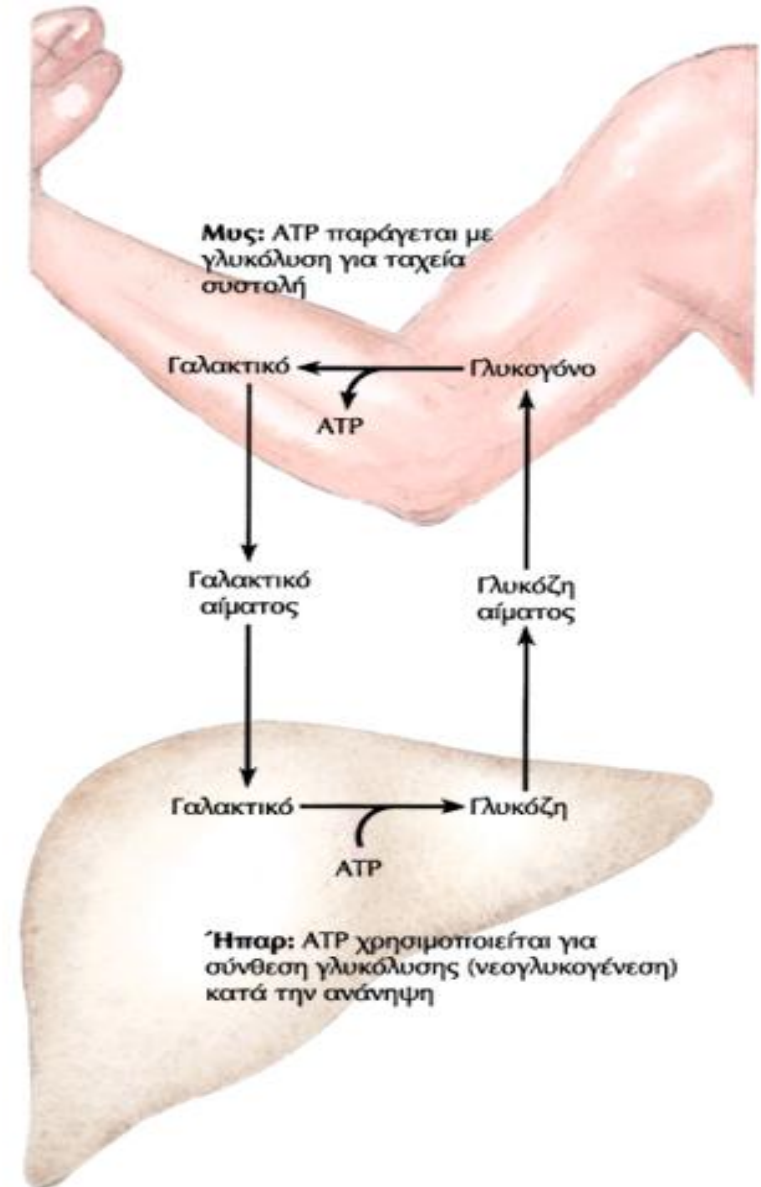
- Κύριες μεταβολικές πορείες
- ΓΛΥΚΟΛΥΣΗ ΚΑΙ ΚΥΚΛΟΣ ΚΙΤΡΙΚΟΥ
- Υποστρώματα
- ΓΛΥΚΟΖΗ, ΤΡΙΑΚΥΛΟΓΛΥΚΕΡΟΛΕΣ
- Κύριο μεταβολικό προϊόν
- ΓΑΛΑΚΤΙΚΟ ΟΞΥ
- Χαρακτηριστικές πρωτεΐνες
- ΕΝΖΥΜΑ ΓΛΥΚΟΛΥΣΗΣ, ΛΙΠΑΣΕΣ



- Η γλυκόζη χρησιμοποιείται σε έντονη δραστηριότητα και παράγεται γαλακτικό (αναερόβια καύση)
- Τα λιπαρά οξέα είναι η κύρια πηγή ενέργειας για τους μύες σε ηρεμία, αλλά και η κύρια πηγή για τον καρδιακό μυ (αερόβια καύση).

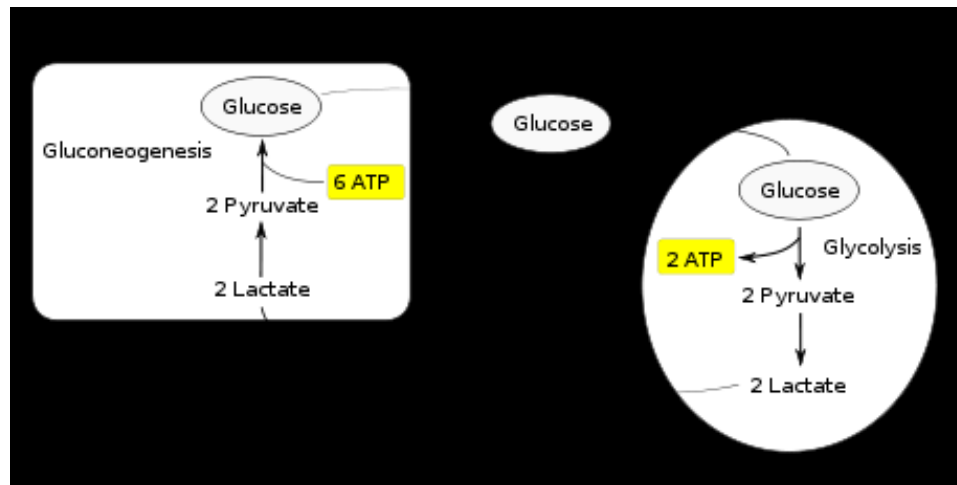
Μύες

- Οι μύες αποθηκεύουν γλυκογόνο (εξαιρείται ο καρδιακός μυς).
- Δεν εξάγουν, αλλά συγκρατούν γλυκόζη, διότι δεν υπάρχει η φωσφατάση της 6-P γλυκόζης. Οπότε:
- 6-P-γλυκόζη- γλυκογόνο



Κύκλος Cori

- Το γαλακτικό μετακινείται στο ήπαρ και αφού οξειδωθεί σε πυροσταφυλικό χρησιμοποιείται στη γλυκονεογένεση



Υποστρώματα της γλυκονεογένεσης

■ Το γαλακτικό

- ❑ Αποδίδεται στο αίμα εάν δεν αποδομηθεί προς CO_2 και H_2O
- ❑ Συγκεντρώνεται στο ήπαρ, όπου οδηγείται σε επανασύνθεση γλυκόζης
- ❑ Αποδίδεται ξανά στο αίμα προκειμένου να χρησιμοποιηθεί από τους ιστούς που χρειάζονται γλυκόζη.

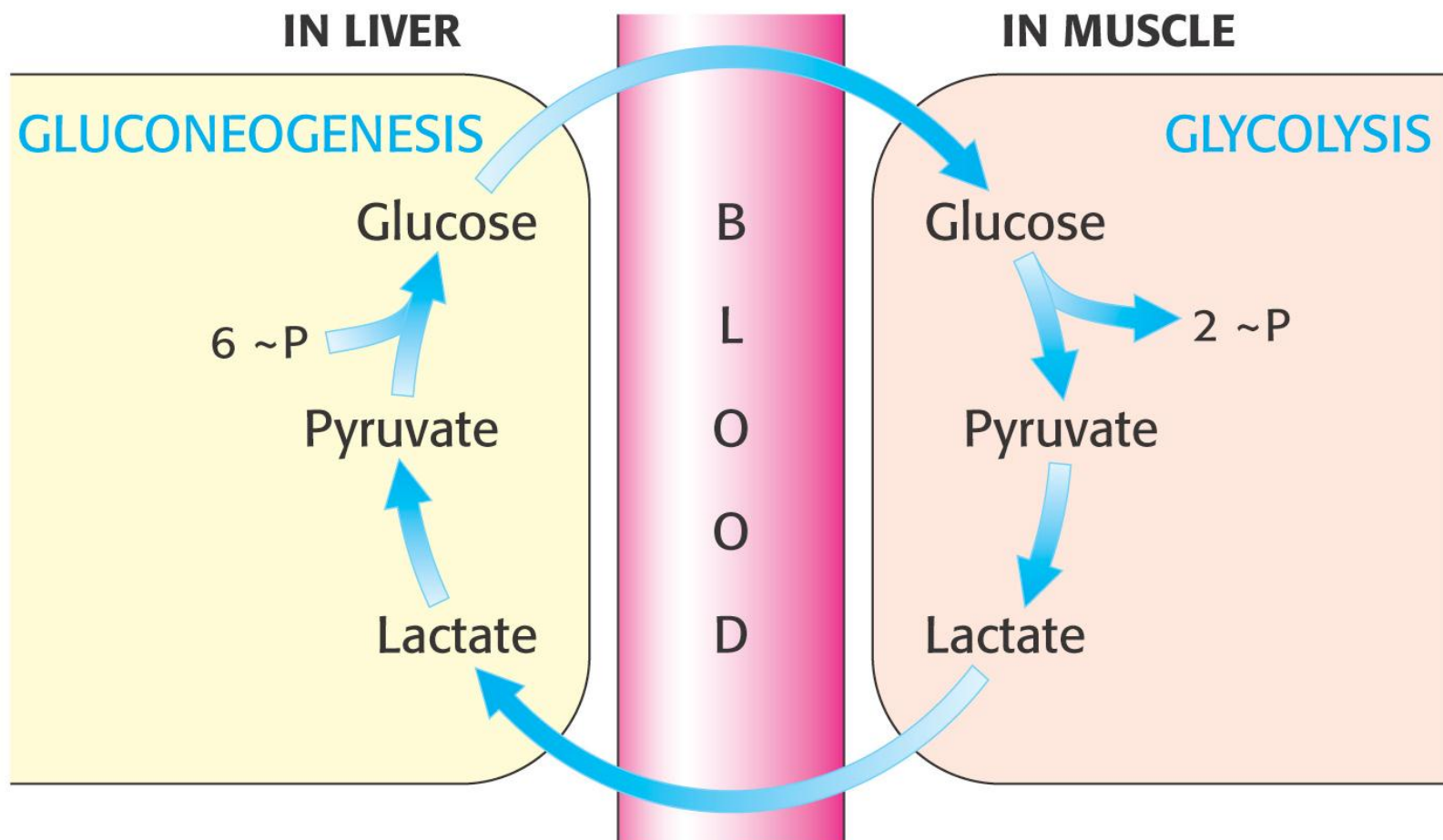
■ Τα αμινοξέα

- ❑ Ιδίως τα γλυκογενετικά αμινοξέα (αυτά που αποδομούμενα σχηματίζουν πυροσταφυλικό ή ενδιάμεσα προϊόντα του κύκλου του κιτρικού οξέος κι αποδίδουν οξαλοξικό).
- ❑ Επί νηστείας απελευθερώνονται από εξωηπατικούς ιστούς και κυρίως από τους σκελετικούς μύες

■ Η Γλυκερόλη

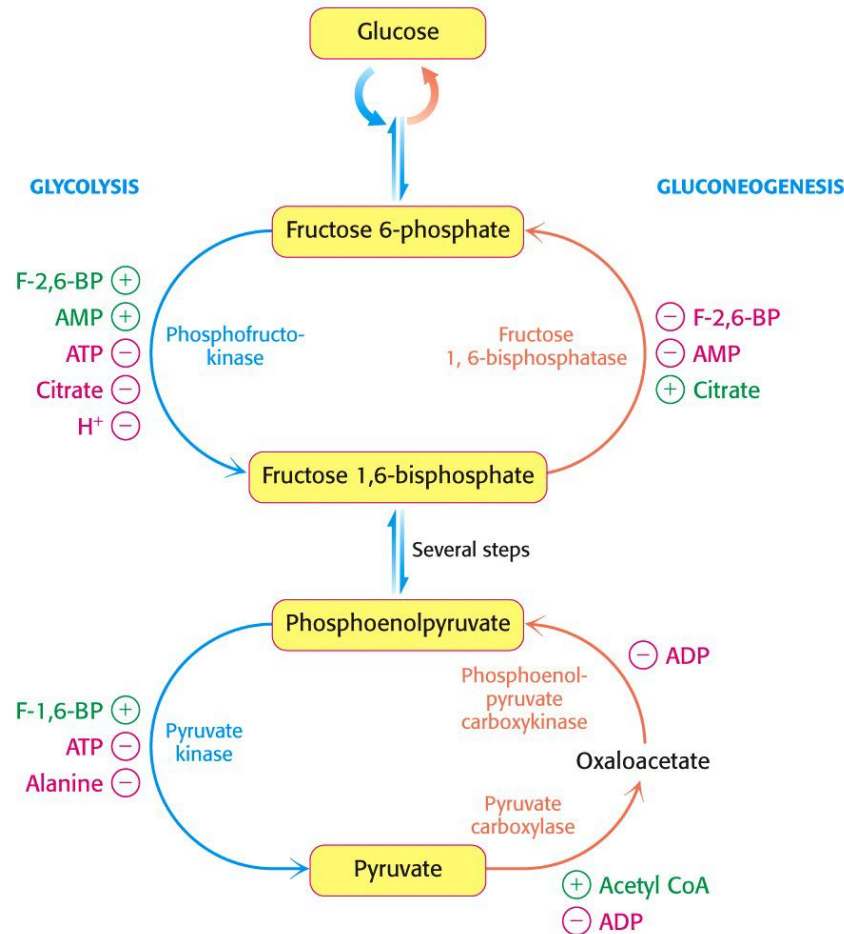
- ❑ Προκύπτει κυρίως από την αποδόμηση της τριακυλογλυκερόλης στο λιπώδη ιστό.
- ❑ Στο ήπαρ η γλυκερόλη φωσφορυλιώνεται προς αφωσφογλυκερικό από τη κινάση της γλυκερόλης.
- ❑ Οξειδώνεται προς φωσφορική δεϋδροξυακετόνη από την αφυδρογονάση του φωσφογλυκερικού
- ❑ Η δεϋδροξυακετόνη είναι ενδιάμεσο προϊόν της γλυκόλυσης

Η γλυκόλυση και η γλυκονεογένεση είναι δυνατό να πραγματοποιούνται ταυτόχρονα σε διαφορετικούς ιστούς (κύκλος Cori)



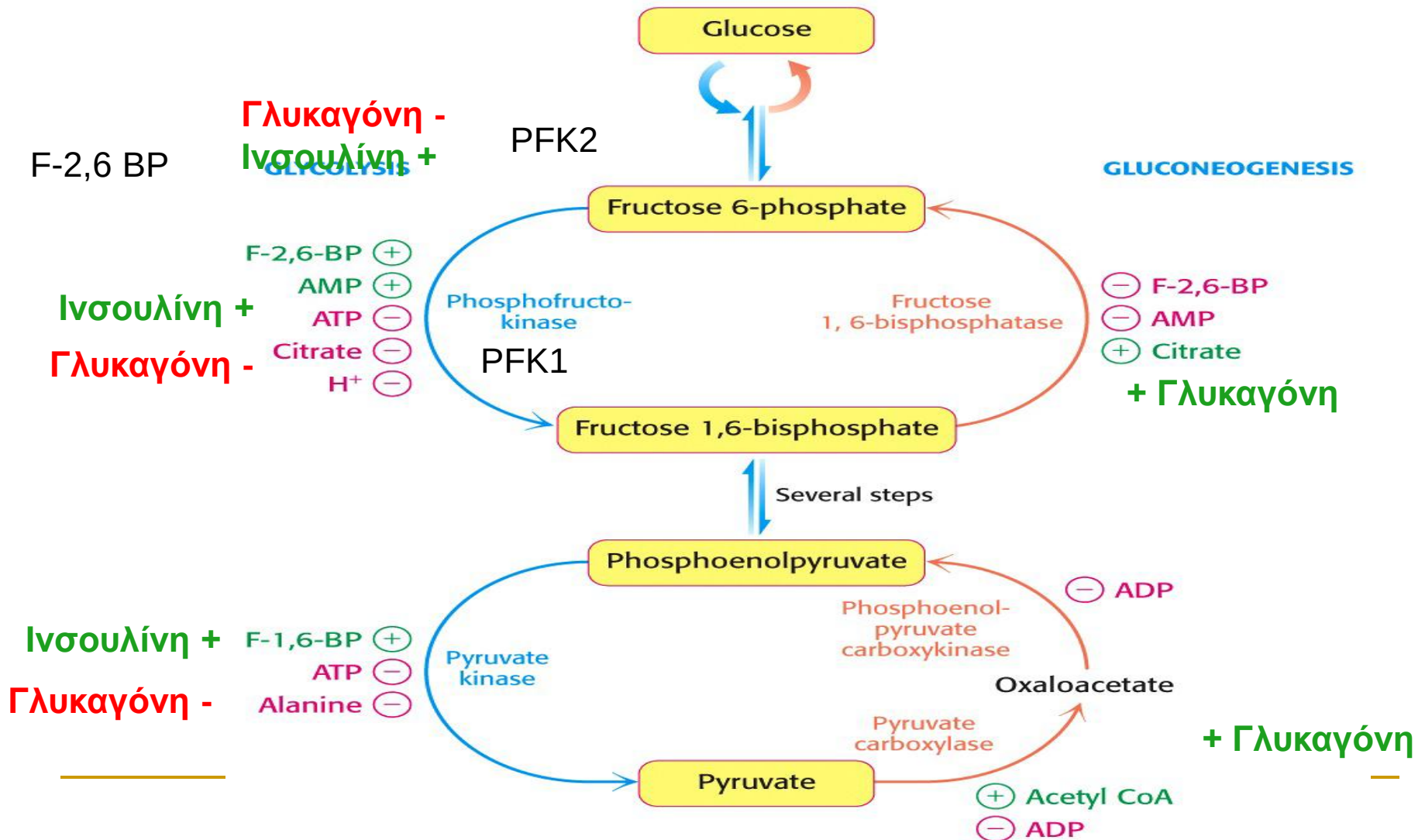
Γλυκόλυση και γλυκονεογένεση ρυθμίζονται αντίρροπα.

Μετά από γεύμα, αυξάνεται η F-2,6-BP η οποία ευνοεί τη γλυκόλυση και αναστέλλει τη γλυκονεογένεση



Στην ασιτία υπάρχουν χαμηλά επίπεδα γλυκόζης, που οδηγεί σε χαμηλά επίπεδα F-2,6-BP. Έτσι, ευνοείται η γλυκονεογένεση (όφελος για τον εγκέφαλο).

Ορμονικός έλεγχος έκφρασης γονιδίων



Καρδιακός μύς

- Λειτουργεί αποκλειστικά υπό αερόβιες συνθήκες (μεγάλη περιεκτικότητα μιτοχονδρίων – 50%)
- Δεν έχει αποθέματα γλυκογόνου. Διαθέτει μικρές ποσότητες αποθηκευμένης ενέργειας με τη μορφή της φωσφοκρεατίνης
- Κύριο καύσιμο : λιπαρά οξέα



Ο ΕΓΚΕΦΑΛΟΣ



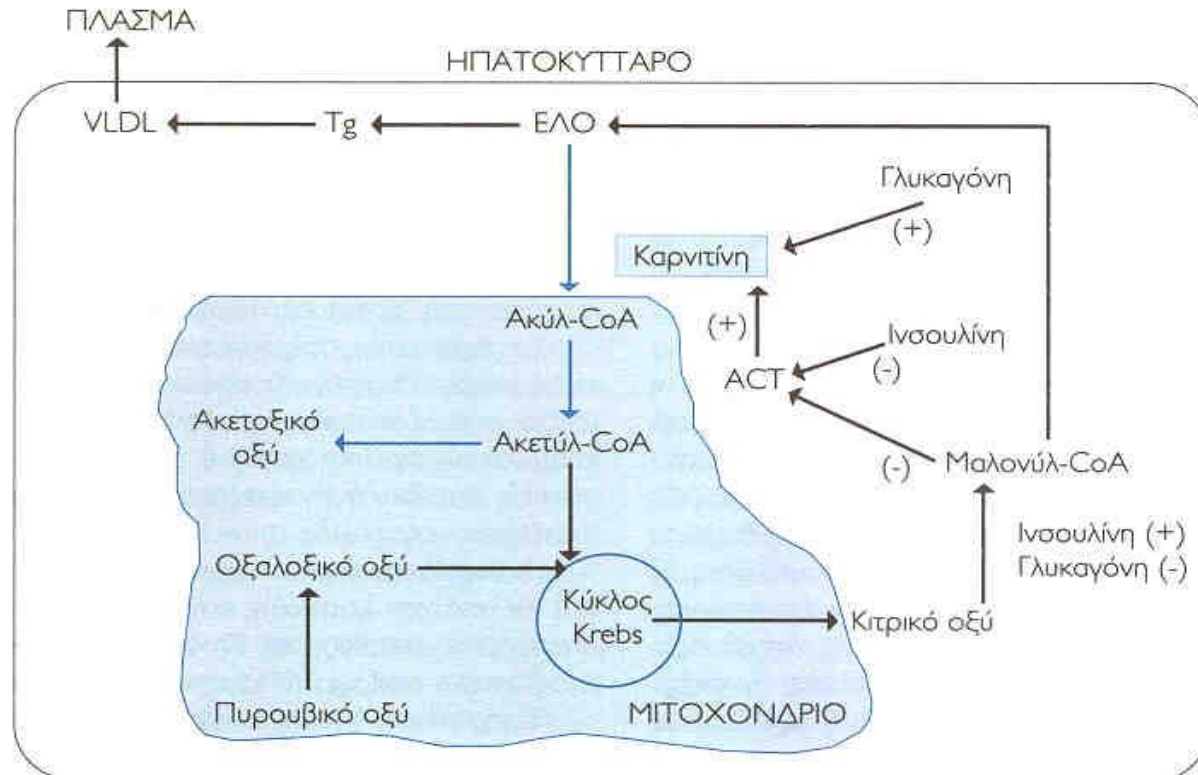
- **Κύριες Μεταβολικές Πορείες**
- **ΓΛΥΚΟΛΥΣΗ, ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΣ ΑΜΙΝΟΞΕΩΝ, ΣΥΝΘΕΣΗ ΝΕΥΡΟΔΙΑΒΙΒΑΣΤΩΝ**
- **Υποστρώματα**
- ΓΛΥΚΟΖΗ, ΑΜΙΝΟΞΕΑ, ΚΕΤΟΝΟΣΩΜΑΤΑ (ασιτία)
- Σε φυσιολογική διαίτα ο εγκέφαλος καταναλώνει γλυκόζη (120g/day, ~ 60% της συνολικής γλυκόζης) και αντίθετα με άλλα όργανα εξαρτάται απόλυτα από αυτήν.
- Σε ασιτία καταναλώνει κετονοσώματα.
- **Κύρια προϊόντα**
- ΓΑΛΑΚΤΙΚΟ
- ***Σε αντίθεση με το ήπαρ, ο εγκέφαλος στερείται τη φωσφατάση της 6-P-γλυκόζης και έτσι δεν εξάγει, αλλά συγκρατεί γλυκόζη.***

Ο ΕΓΚΕΦΑΛΟΣ



- **Χρησιμοποιεί το 20% του οξυγόνου του σώματος σε ανάπαυση.** Στη φάση σίτισης, ο εγκέφαλος χρησιμοποιεί αποκλειστικά γλυκόζη ως καύσιμο (ο GLUT-1 είναι ινσουλινο-εξαρτώμενος).
- **Δεν περιέχει σημαντικά αποθέματα γλυκογόνου** και γι' αυτό εξαρτάται εξ' ολοκλήρου από τη διαθεσιμότητα της γλυκόζης στο αίμα.
- **Δεν έχει σημαντικά αποθέματα τριγλυκεριδίων**, διότι τα λιπαρά οξέα που κυκλοφορούν στο αίμα προσδεδεμένα με την αλβουμίνη δεν διαπερνούν αποτελεσματικά τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό.

Παθογένεια της κετογένεσης



Για την κετογένεση απαιτούνται δύο βασικές προϋποθέσεις :

- 1) αύξηση της λιπόλυσης
- 2) τροποποίηση του ηπατικού μεταβολισμού προς την κετογένεση λόγω αθρόας εισόδου ακετυλ-CoA στα μιτοχόνδρια

ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΣ ΥΔ

- Η επικοινωνία μεταξύ των ιστών εξασφαλίζεται από τη διαθεσιμότητα των κυκλοφορούντων υποστρωμάτων και από τις μεταβολές των επιπέδων των ορμονών του πλάσματος.
- Η ολοκλήρωση του μεταβολισμού ελέγχεται κυρίως από τις δράσεις της ινσουλίνης και της γλυκαγόνης.
- Οι κατεχολαμίνες επινεφρίνη και νορεπινεφρίνη (που εκκρίνονται σε απάντηση στα νευρικά σήματα) διαδραματίζουν υποστηρικτικό ρόλο.

ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΣ ΥΔ

- Η έκκριση της ινσουλίνης από τα κύτταρα β του παγκρέατος συσχετίζεται με την απελευθέρωση της γλυκαγόνης από τα κύτταρα α του παγκρέατος.
- Η αύξηση της γλυκόζης του αίματος μετά από κατανάλωση γεύματος πλούσιου σε υδατάνθρακες, αποτελεί το πρωταρχικό ερέθισμα για την έκκριση ινσουλίνης.
- Η πρόσληψη πρωτεϊνών προκαλεί μια παροδική αύξηση στα επίπεδα των αμινοξέων στο αίμα (όπως αργινίνη). Η αύξηση αυτή ενισχύει την έκκριση της ινσουλίνης

ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΣ ΥΔ

- Η ινσουλίνη προάγει την αποθήκευση του γλυκογόνου, των τριγλυκερολών και των πρωτεϊνών, ενώ αντίθετα, αναστέλλει την κινητοποίηση τους.
- **Επιδράσεις**
- στο μεταβολισμό των υδατανθράκων.
- *Ηπαρ, Μυϊκός Ιστός, Λιπώδης ιστός*
- στο μεταβολισμό των λιπιδίων
- στην πρωτεϊνική σύνθεση

ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΣ ΥΔ

- Η σύνθεση και έκκριση της ινσουλίνης μειώνονται σε συνθήκες έλλειψης καυσίμων καθώς και σε περιόδους φυσιολογικού στρές (πχ, λοιμώξεις, υποξία, και έντονη άσκηση).

ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΣ ΥΔ

- Η γλυκαγόνη είναι πεπτιδική ορμόνη που εκκρίνεται από τα κύτταρα α των παγκρεατικών νησιδίων του Langerhans.
- Προάγει τη διατήρηση των επιπέδων γλυκόζης στο αίμα ενεργοποιώντας τη διάσπαση του γλυκογόνου και τη γλυκονεογένεση στο ήπαρ

Διέγερση της έκκρισης γλυκαγόνης

- Χαμηλά επίπεδα γλυκόζης στο αίμα. Μετά από ολονύχτια ή παρατεταμένη νηστεία, τα αυξημένα επίπεδα γλυκαγόνης προλαμβάνουν την υπογλυκαιμία.
- Κατεχολαμίνες: Αυξημένα επίπεδα επινεφρίνης ή νορεπινεφρίνης οδηγούν στη διέγερση της απελευθέρωσης της γλυκαγόνης

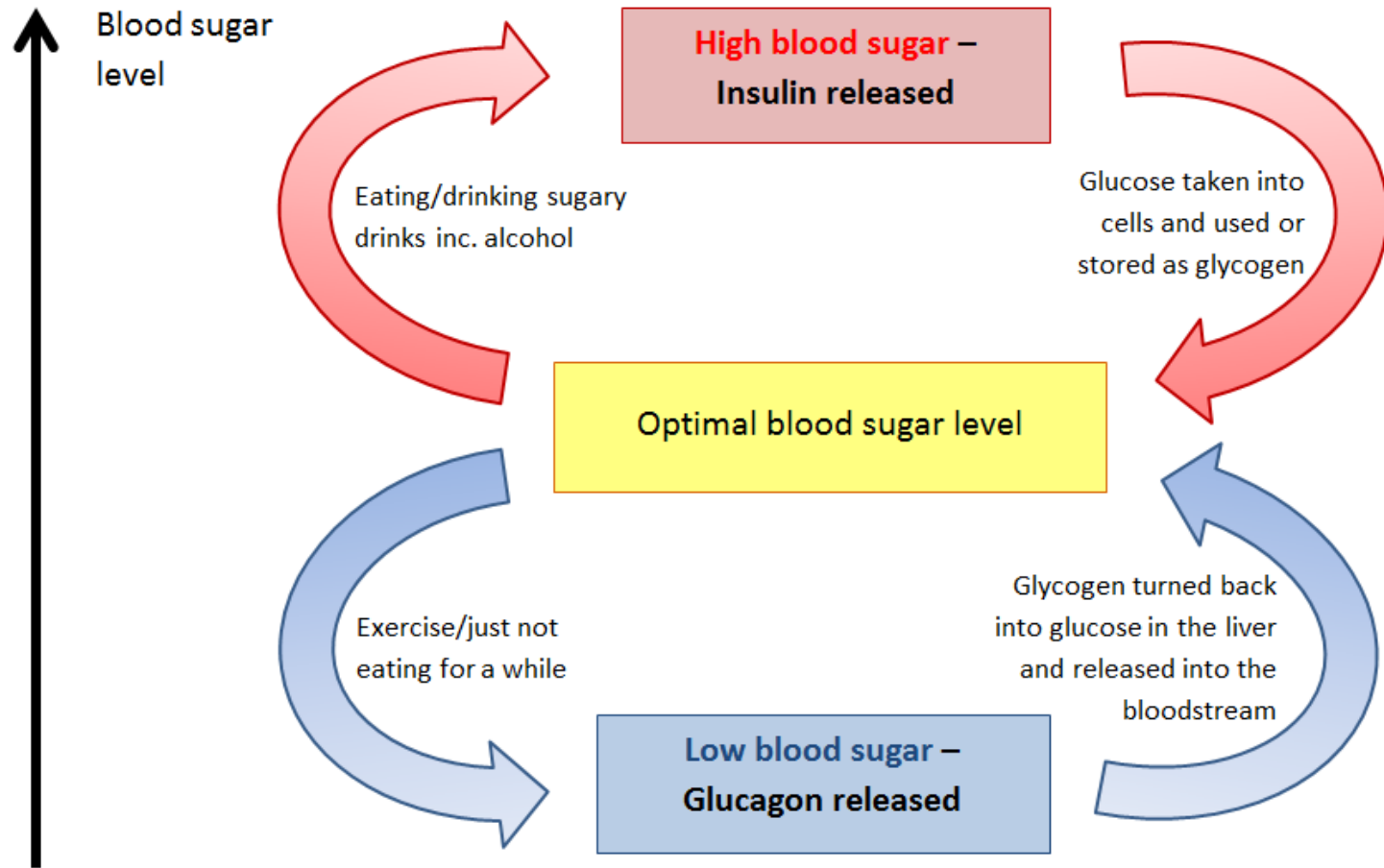
Μεταβολικές δράσεις της γλυκαγόνης

- Μεταβολισμός των υδατανθράκων: Η ενδοφλέβια χορήγηση γλυκαγόνης οδηγεί σε άμεση αύξηση των επιπέδων της γλυκόζης στο αίμα. Αυτό είναι αποτέλεσμα της διάσπασης του γλυκογόνου του ήπατος και της αύξησης της γλυκονεογένεσης.
- Μεταβολισμός των λιπιδίων. Αναστολή της σύνθεσης των λιπαρών οξέων μέσω της φωσφορυλίωσης της καρβοξυλάσης του ακετυλο-CoA.
- Μεταβολισμός των πρωτεϊνών: Η γλυκαγόνη αυξάνει την πρόσληψη αμινοξέων από το ήπαρ που παρέχονται από τους μύες, με αποτέλεσμα να αυξάνεται η διαθεσιμότητα αλυσίδων άνθρακα για τη γλυκονεογένεση.
- Ως συνέπεια, τα επίπεδα των αμινοξέων στο αίμα μειώνονται.

Η έκκριση γλυκαγόνης και επινεφρίνης είναι πολύ σημαντική για την άμεση και μικρής διάρκειας ρύθμιση των επιπέδων της γλυκόζης στο αίμα.

- Η επινεφρίνη προάγει την αποικοδόμηση του γλυκογόνου και τη λιπόλυση, αναστέλει την έκκριση ινσουλίνης, και αναστέλει την πρόσληψη γλυκόζης στους περιφερικούς ιστούς. Η επινεφρίνη διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην υπογλυκαιμία όταν η έκκριση γλυκαγόνης είναι ανεπαρκής.
- Η κορτιζόλη και η αυξητική ορμόνη είναι λιγότερο σημαντικές για την άμεση διατήρηση της συγκέντρωσης γλυκόζης στο αίμα. Παίζουν ρόλο στη μακροχρόνια ρύθμιση του μεταβολισμού της γλυκόζης (μεταγραφικό επίπεδο).

Τα επίπεδα γλυκόζης στο αίμα ρυθμίζονται απο τη σχέση ινσουλίνης/γλυκαγόνης



Παρατεταμένη ασιτία

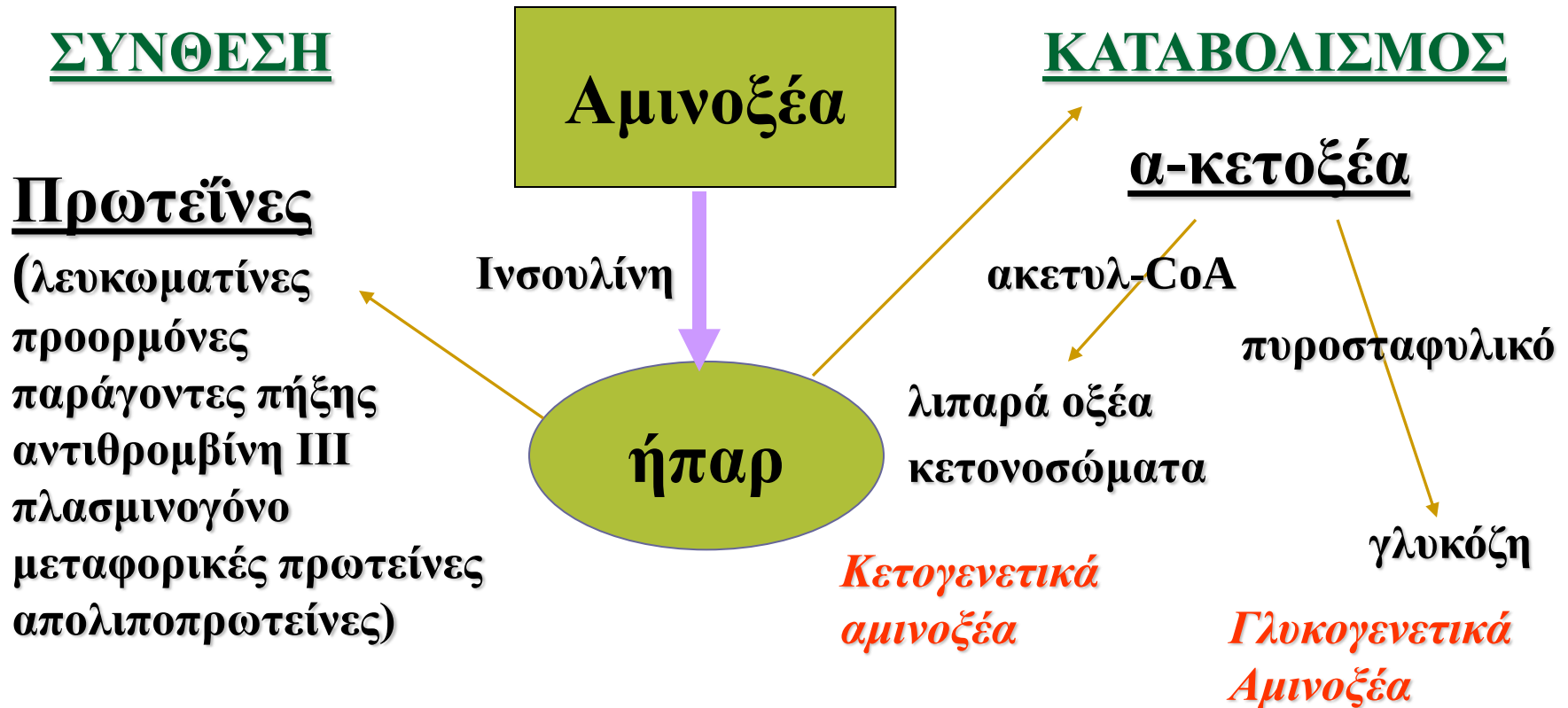
- Προτεραιότητες: Παροχή επαρκούς γλυκόζης στον εγκέφαλο και προστασία πρωτεϊνών.
- Κινητοποίηση τριακυλογλυκερολών του λιπώδους ιστού, γλυκονεογένεση στο ήπαρ, μεταβολισμός λιπαρών οξέων στον μυϊκό ιστό.
- Σύνθεση κετονοσωμάτων από το ήπαρ, απελευθέρωση προς εγκέφαλο και καρδιά (μετά από εβδομάδες είναι το κύριο καύσιμο του εγκεφάλου)
- Μετά την εξάντληση των αποθεμάτων τριακυλογλυκερολών αρχίζει αποικοδόμηση πρωτεϊνών που οδηγεί σε δυσλειτουργία καρδιάς, ήπατος και νεφρών και τελικά στο θάνατο

ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΣ ΥΔ ΣΤΟΝ ΚΑΡΚΙΝΟ

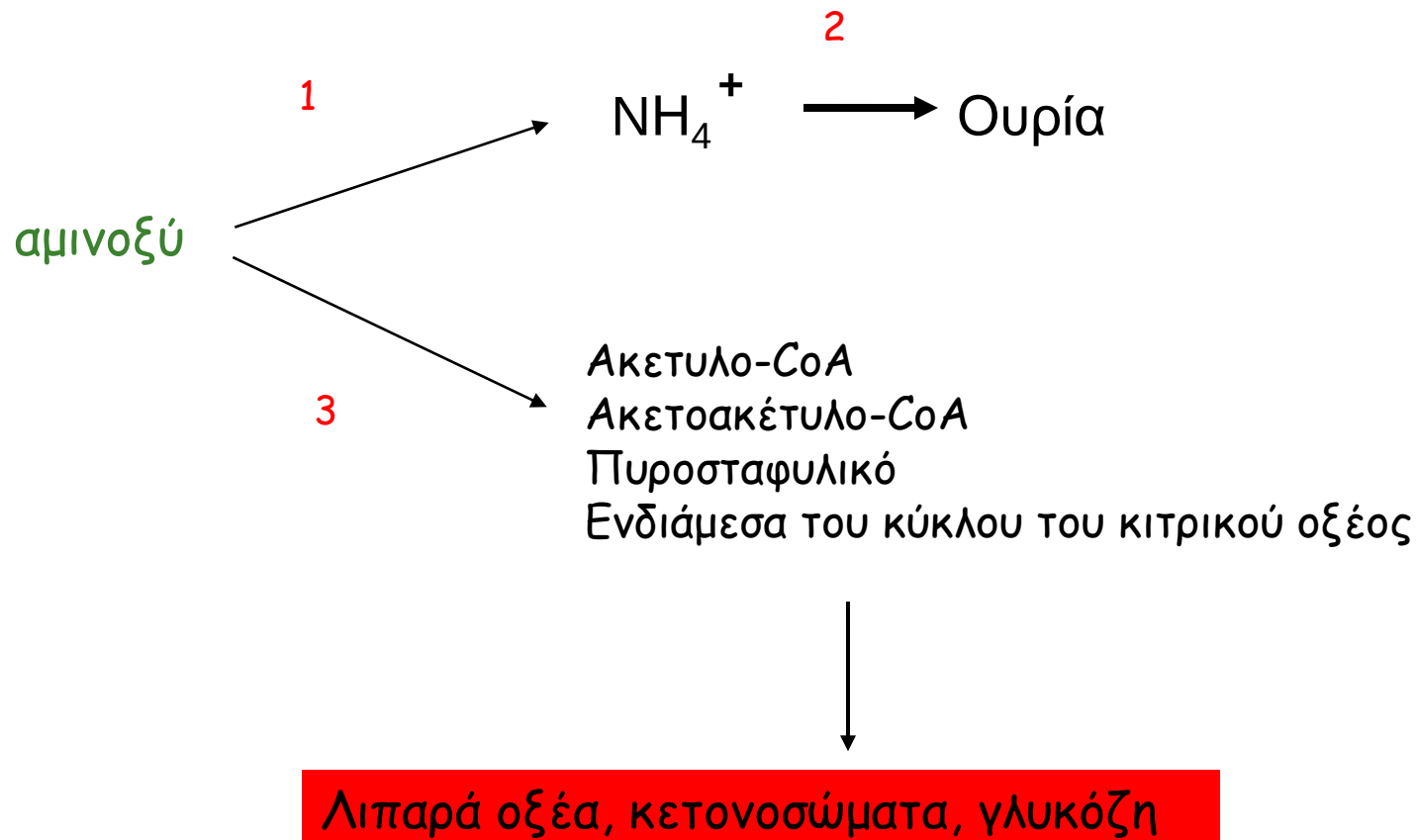
- Αυξημένη γλυκονεογένεση από αμινοξέα, γαλακτικό οξύ και γλυκερόλη
- Ινσουλινοαντοχή
- Αυξημένη οξείδωση και ανακύκλωση της γλυκόζης
- Αυξημένη φωσφορυλίωση της γλυκόζης. Η γλυκοκινάση έχει υψηλό K_m για τη γλυκόζη
- Αυξημένη σύνθεση γλυκογόνου. Η μετατροπή της 6-φωσφορικής γλυκόζης σε γλυκογόνο ευνοείται από την ενεργοποίηση της συνθάσης του γλυκογόνου
- Αυξημένη δραστηριότητα του μονοπατιού των φωσφορικών πεντοζών.
- Αυξημένη γλυκόλυση
- Το ακετυλο-CoA χρησιμοποιείται είτε ως υπόστρωμα για τη σύνθεση των λιπαρών οξέων είτε οξειδώνεται για ενέργεια στον κύκλο του κιτρικού οξέος.
- Μειωμένη παραγωγή γλυκόζης. Η πυροσταφυλική καρβοξυλάση, που καταλύει το πρώτο στάδιο της γλυκονεογένεσης, είναι ανενεργή λόγω των χαμηλών επιπέδων του ακετυλο-CoA, του αλλοστερικού της ενεργοποιητή.
- Η αποικοδόμηση του γλυκογόνου αναστέλεται.

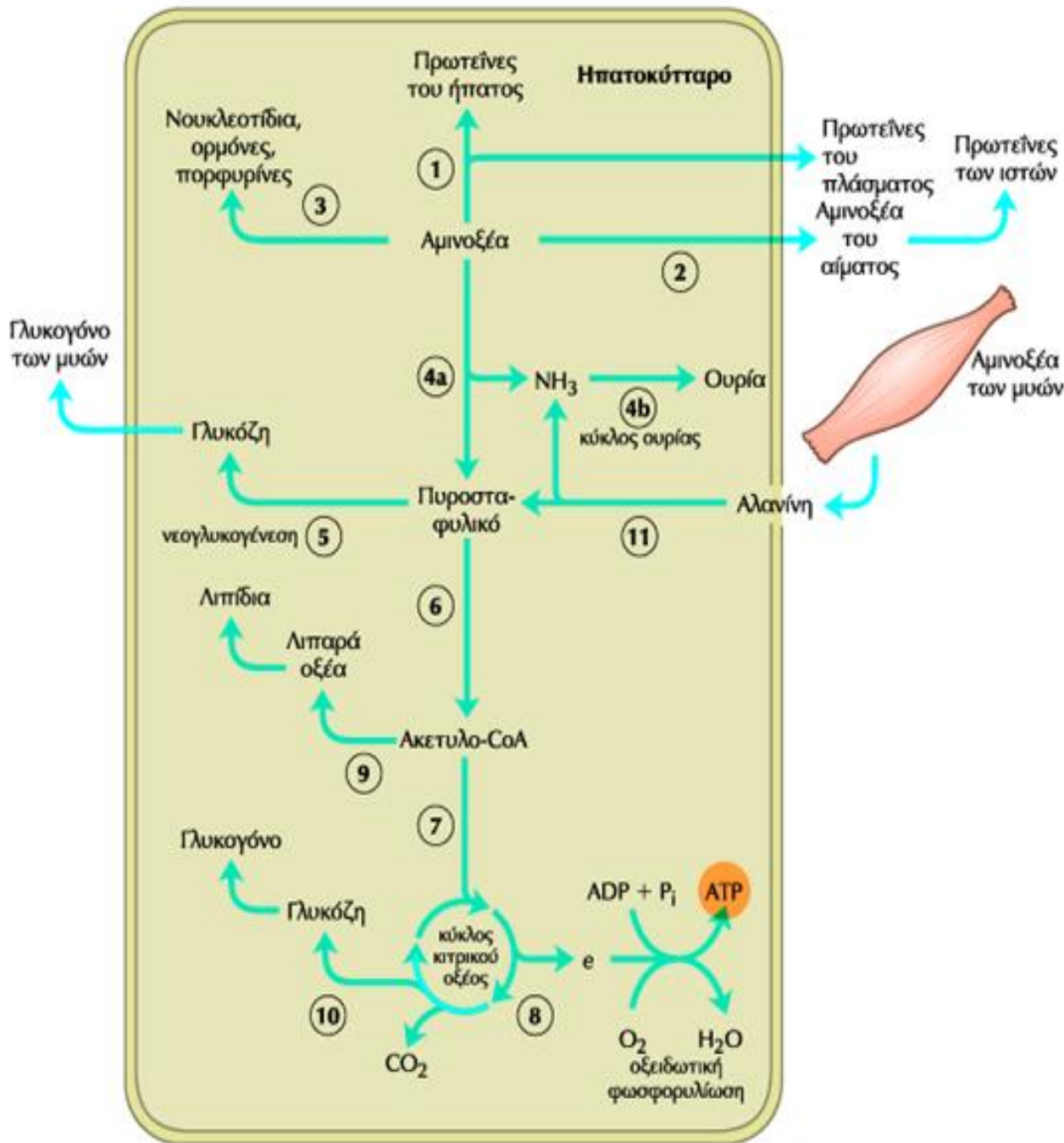
Μεταβολισμός των αμινοξέων

ΗΠΑΡ

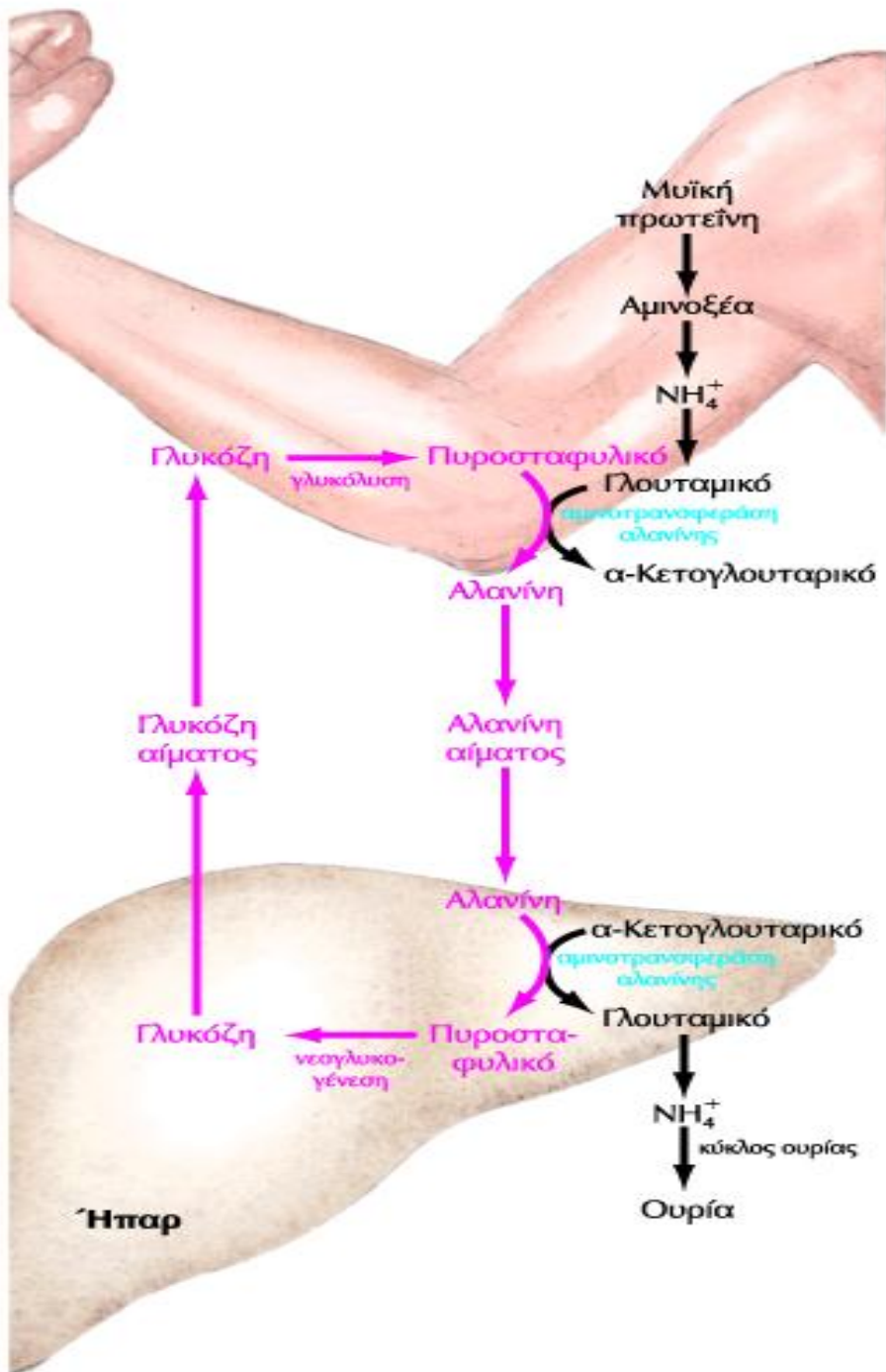


Καταβολισμός των αμινοξέων





**Η περίσσεια
πρωτεϊνών που
καταναλώνουμε
θα αποθηκευτεί
σαν λίπος**

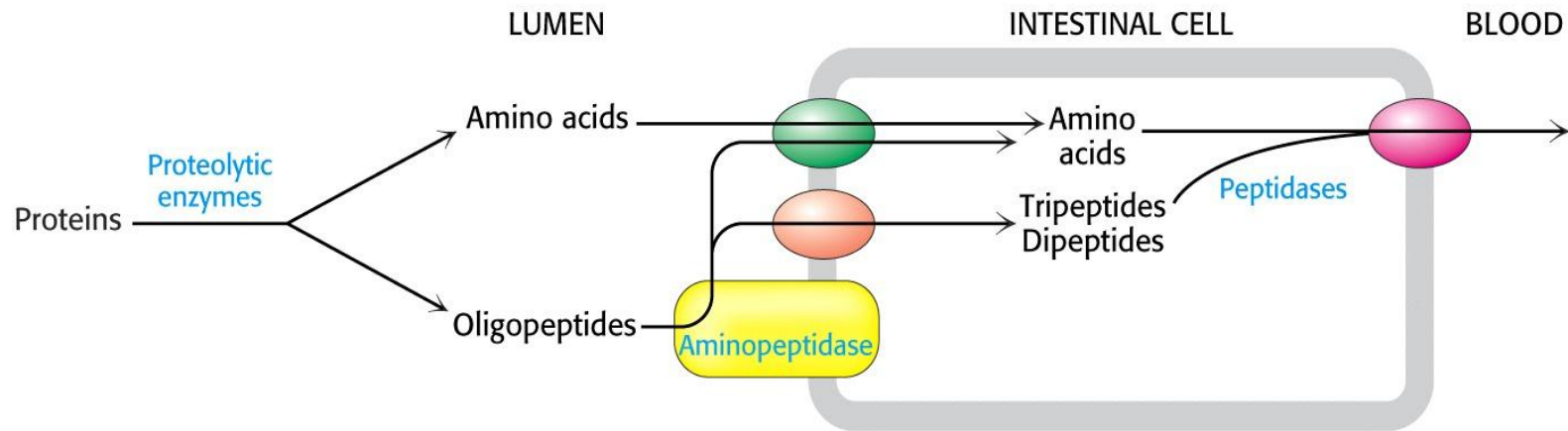


Γραμμωτοί μύες

Διάσπαση αμινοξέων
Συλλέκτης αμινοομάδας
(γλουταμικό)

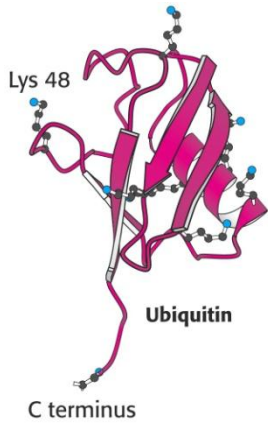
Αλανίνη : φορέας αμμωνίας και
του ανθρακικού σκελετού του
πυροσταφυλικού από μύες σε
ήπαρ.

Αποικοδόμηση πρωτεϊνών της διατροφής



- Η κυρίως αποικοδόμηση των πρωτεϊνών γίνεται στο έντερο από πρωτεάσες που εκκρίνονται από το πάγκρεας

Πώς γίνεται η διαλογή των πρωτεϊνών που πρέπει να αποικοδομηθούν;



Ποιό είναι το σημάδι του θανάτου των πρωτεϊνών;

Προσθήκη ουμπικιτίνης (ubiquitin) σε μια λυσίνη στην πρωτεΐνη που πρέπει να αποικοδομηθεί

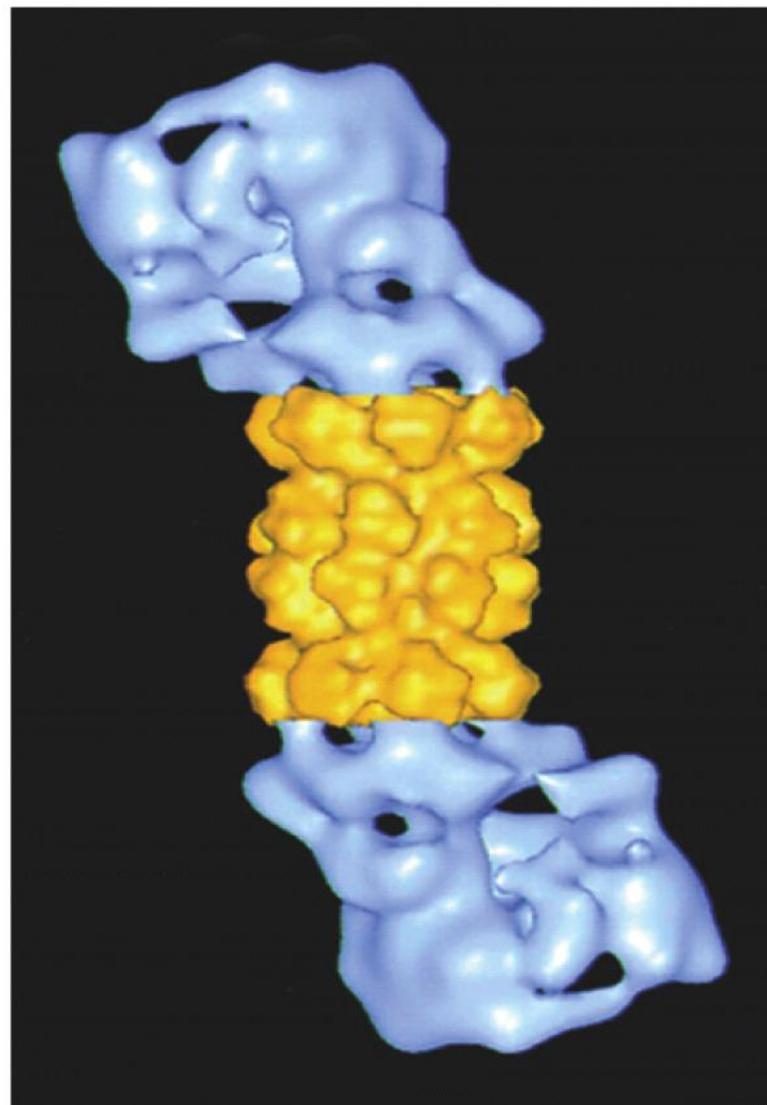
Ουμπικιτίνη (8.5 kDa)

Η ουμπικιτίνη είναι υψηλά διατηρημένη πρωτεΐνη (3 από τα 76 αμινοξέα διαφέρουν ανάμεσα στον άνθρωπο και την ζύμη)

Το καρβόξυ-τελικό άκρο είναι προτεταμένο, ενεργοποιείται και συνδέεται με τις πρωτεΐνες. Η λυσίνη 48 είναι η κύρια θέση για την σύνδεση επιπρόσθετων μορίων ουμπικιτίνης

Ποιος είναι ο εκτελεστής;

26 S
πρωτεόσωμα



19 S
Cap

20 S
Proteasome

19 S
Cap
20 υπομονάδες

Μεταβολισμός των αμινοξέων στον καρκίνο

- Αυξημένη αποικοδόμηση των αμινοξέων.
- Αυξημένη σύνθεση πρωτεϊνών.
- Συμβαίνει παροδική αύξηση των ηπατικών πρωτεϊνών

Τα λιπίδια της διατροφής

- 81 g /ημέρα
- 90% τριακυλογλυκερόλες
- 10% Χοληστερόλη, εστέρες χοληστερόλης, φωσφολιπίδια, ελεύθερα λιπαρά οξέα (ακόρεστα και κεκορεσμένα)

ΛΙΠΩΔΗΣ ΙΣΤΟΣ: Η ΑΠΟΘΗΚΗ ΕΝΕΡΓΕΙΑΣ

- Τα λιπίδια της διατροφής πέπτονται με τις παγκρεατικές λιπάσες, απορροφούνται από το εντερικό επιθήλιο και συσκευάζονται σε λιποπρωτεϊνικά οχήματα (χυλομικρά).
- Αυτά απελευθερώνονται στο λεμφικό σύστημα και στη συνέχεια στο αίμα.
- Δεσμεύονται σε μεμβρανοσύνδετες λιπάσες κυρίως στους μυς και στον λιπώδη ιστό και αποικοδομούνται σε **ελεύθερα λιπαρά οξέα**.
- Τα λιπαρά οξέα στον λιπώδη ιστό αποθηκεύονται, ενώ στους μυς είναι δυνατόν και να οξειδωθούν

ΛΙΠΩΔΗΣ ΙΣΤΟΣ: Η ΑΠΟΘΗΚΗ ΕΝΕΡΓΕΙΑΣ

- Παραγωγή ενέργειας (σύνθεση ATP) από τις αποθηκευμένες τριακυλογλυκερόλες στο λιπώδη ιστό-ΛΙΠΟΛΥΣΗ

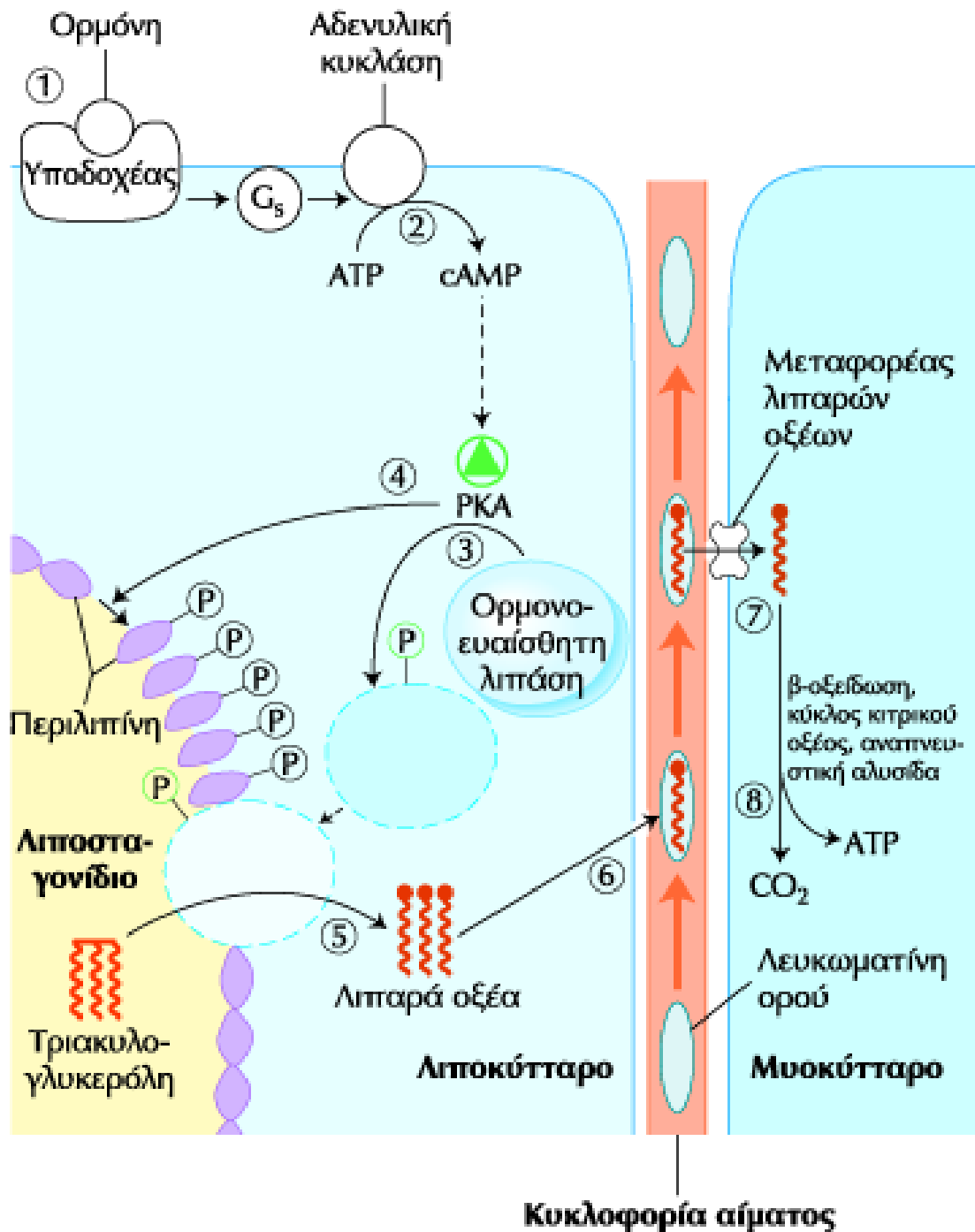
ΤΑ ΛΙΠΟΚΥΤΤΑΡΑ

- **Κύριες Μεταβολικές Πορείες**
- Λιπογένεση και Λιπόλυση
- **Υποστρώματα**
- ΓΛΥΚΟΖΗ, ΤΡΙΑΚΥΛΟΓΛΥΚΕΡΟΛΕΣ
- **Κύρια μεταβολικά προϊόντα**
- ΛΙΠΑΡΑ ΟΞΕΑ , ΓΛΥΚΕΡΟΛΗ
- **Χαρακτηριστικές πρωτεΐνες**
- ΛΙΠΑΣΕΣ



ΤΑ ΛΙΠΑΡΑ ΟΞΕΑ

- Τα λιπαρά οξέα συντίθενται στο ήπαρ, εστεροποιούνται με γλυκερόλη σε τριακυλογλυκερόλες και μέσω VLDL μετακινούνται στην κυκλοφορία του αίματος.
- Στον λιπώδη ιστό, τα λιπαρά οξέα εστεροποιούνται με γλυκερόλη και αποθηκεύονται ως τριακυλογλυκερόλες.
- Στα λιποκύτταρα οι τριακυλογλυκερόλες υδρολύονται και επανεστεροποιούνται διαρκώς.
- Η 3-P γλυκερόλη παράγεται από τη γλυκόλυση, άρα ο λιπώδης ιστός χρειάζεται γλυκόζη για να αποθηκεύσει τριακυλογλυκερόλες



- Διάκριση της λιποπρωτεϊνικής λιπάσης (ενεργοποιείται από τα υψηλά επίπεδα ινσουλίνης) των ενδοθηλιακών κυττάρων και της λιποπρωτεϊνικής λιπάσης των λιποκυττάρων (απενεργοποιείται από τα υψηλά επίπεδα ινσουλίνης)

ΚΑΤΑΒΟΛΙΣΜΟΣ ΤΩΝ ΛΙΠΑΡΩΝ ΟΞΕΩΝ

- Γλυκερόλη
- Η γλυκερόλη χρησιμοποιείται στο ήπαρ.
Φωσφορυλιώνεται από την κινάση της γλυκερόλης.
- Σε κατάσταση σίτισης εισέρχεται στη γλυκόλυση.
Στη νηστεία χρησιμοποιείται στη γλυκονεογένεση για σύνθεση γλυκόζης.
- Οι άλλοι ιστοί δεν έχουν την κινάση της γλυκερόλης και συνεπώς δεν μπορούν να χρησιμοποιήσουν τη γλυκερόλη.

Ορμονοεξαρτώμενη λιπάση (Hormone Sensitive Lipase)

- Η ενεργότητα του ενζύμου ρυθμίζεται με φωσφορυλίωση. Τρεις διαφορετικές κινάσες συμμετέχουν στη ρύθμιση αυτή.
- PKA (πρωτεϊνική κινάση A), ERK (extracellular signal regulated kinase) και AMPK.

Η πρωτεϊνική κινάση A (PKA)

- **Μεταβολισμός γλυκογόνου:** Η PKA φωσφορυλιώνει δύο ένζυμα τα οποία αποικοδομούν το πολυμερές και αναστέλλουν τη σύνθεσή του.
- **Λιπόλυση:** Η PKA ενεργοποιεί την ορμονοεξαρτώμενη λιπάση.
- **Μεταγραφή:** Στον πυρήνα των κυττάρων η καταλυτική υπομονάδα της PKA φωσφορυλιώνει τον μεταγραφικό παράγοντα CREB και επάγεται η μεταγραφή γονιδίων που ρυθμίζουν κυτταρικό πολλαπλασιασμό ή διαφοροποίηση

AMP-εξαρτώμενη πρωτεϊνική κινάση (AMPK): Ο αισθητήρας του ενεργειακού φορτίου των κυττάρων

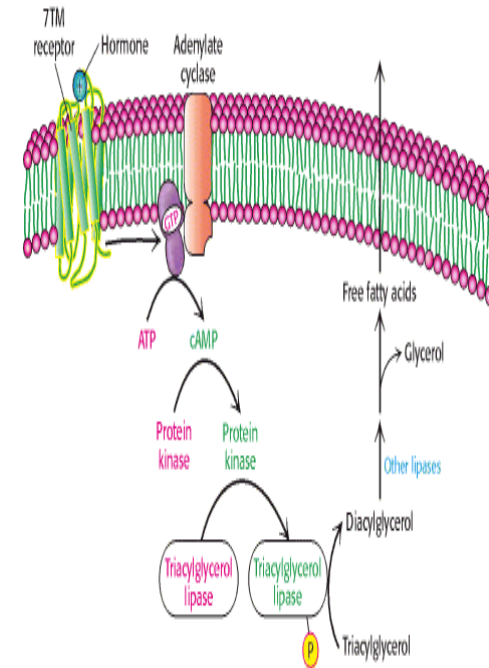
- Όλα τα κύτταρα πρέπει να διατηρούν μεγάλο ενεργειακό φορτίο για να επιβιώσουν ($ATP/ADP > 1$).
- Όταν καταναλώνεται το ATP και μικραίνει ο λόγος ATP/ADP τότε η σχέση AMP/ATP αυξάνεται και είναι ένα σινιάλο ότι το ενεργειακό φορτίο πρέπει να ρυθμιστεί ξανά.
- Τότε ενεργοποιείται η AMPK η οποία «αισθάνεται» τον λόγο AMP/ATP.
- Όταν ενεργοποιείται η AMPK «ανοίγουν» καταβολικά μονοπάτια που παράγουν ATP και αναστέλονται οι μηχανισμοί σύνθεσης λιπιδίων, υδατανθράκων και πρωτεϊνών.

Όταν ενεργοποιείται η AMPK αναστέλλεται

- η σύνθεση λιπαρών οξέων (φωσφορυλιώνει και αναστέλλει την καρβοξυλάση του ακετυλοCoA).
- η σύνθεση τριακυλογλυκερολών (φωσφορυλιώνει και αναστέλλει την ακετυλοτρανσφεράση της 3-P-γλυκερόλης)
- η σύνθεση χοληστερόλης (φωσφορυλιώνει και αναστέλλει την HMG-CoA αναγωγή).
- η σύνθεση γλυκογόνου (φωσφορυλιώνει και αναστέλλει τη συνθετάση του γλυκογόνου).
- η πρωτεϊνική σύνθεση (φωσφορυλιώνει και αναστέλλει συστατικά της οδού mTOR που ενεργοποιούν τη μετάφραση του mRNA)

Ορμονική ενεργοποίηση της λιπόλυσης

- Για να αρχίσει η λιπόλυση
- **ΑΠΑΙΤΟΥΝΤΑΙ Χαμηλά επίπεδα υδατανθράκων ΔΗΛ**
- **Χαμηλά επίπεδα ινσουλίνης**



Μεταβολισμός του λίπους στον καρκίνο

- **Αυξημένη σύνθεση λιπαρών οξέων.**
- Η σύνθεση των λιπαρών οξέων, είναι μία κυτταροπλασματική διαδικασία που ευνοείται στην περίοδο απορρόφησης από τη διαθεσιμότητα των υποστρωμάτων ακετυλο-CoA (από το μεταβολισμό της γλυκόζης και των αμινοξέων), NADP⁺, και από την ενεργοποίηση της καρβοξυλάσης του ακετυλο-CoA, (ενεργοποιείται από αποφωσφορυλίωση καθώς και από την παρουσία του κιτρικού).
- **Αυξημένη σύνθεση των τριακυλογλυκερολών.**
- Τα ακυλο-CoA των λιπαρών οξέων είναι διαθέσιμα τόσο από de novo σύνθεση όσο και από την υδρόλυση των υπολειμάτων των χυλομικρών. Η 3-φωσφορική γλυκερόλη, παρέχεται από τη γλυκόλυση.

Καρκινική καχεξία:

- Σύνδρομο που χαρακτηρίζεται από προοδευτική, μη ηθελημένη απώλεια βάρους
- Πλήθος μεταβολικών αλλαγών που οφείλονται κυρίως σε κυτοκίνες (TNF-α, TNF-β, καχεκτίνη, ιντερλευκίνη-1, ιντερλευκίνη-6 και ιντερφερόνη-α)
- Παρ' ότι συνήθως εμφανίζεται σε ασθενείς με προχωρημένο στάδιο της νόσου, μπορεί να παρατηρηθεί και στα αρχικά στάδια ανάπτυξης ορισμένων όγκων
- Πολλαπλοί παράγοντες πιστεύεται ότι εμπλέκονται στην αιτιολογία της

Καρκινική καχεξία- Αίτια κακής θρέψης:

Ανορεξία

Όγκοι στο ΓΕΣ → δυσκολία στην πρόσληψη τροφής

Αύξηση μεταβολικού ρυθμού

Ανωμαλίες στο μεταβολισμό των μακροθρεπτικών συστατικών

Επιθετικές θεραπείες (χημειοθεραπείες, ακτινοθεραπείες)

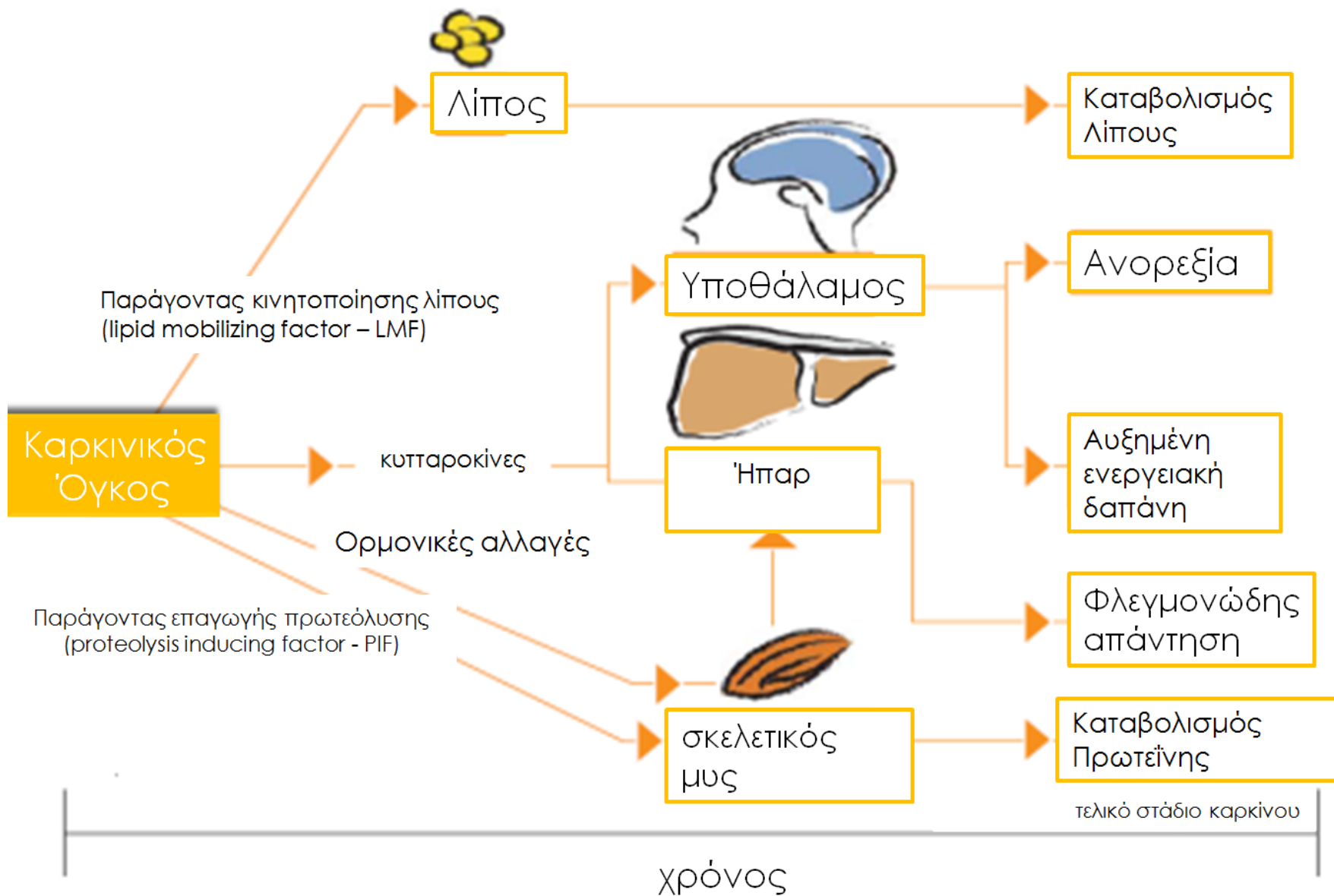
Επιπλοκές χειρουργικής επέμβασης

Αλλαγή στην έκκριση κυτταροκινών & ορμονών

Καρκινική καχεξία:

- Η καρκινική καχεξία-χαρακτηριστικό της κακοήθους διαδικασίας-περιλαμβάνει την ανορεξία, την απώλεια μυϊκής μάζας, τη δυσλειτουργία των οργάνων και την γενικευμένη αδυναμία.
- Η κακοήθης νόσος επηρεάζει το μεταβολικό ρυθμό ηρεμίας και αυξάνει τις ενεργειακές ανάγκες.
- Οι ανωμαλίες του μεταβολισμού των υδατανθράκων, που σχετίζονται με τον καρκίνο, περιλαμβάνουν την μειωμένη ανοχή στη γλυκόζη και την υπογλυκαιμία.
- Ο αυξημένος καταβολισμός μυϊκών πρωτεϊνών, καθώς και άλλες ανωμαλίες του μεταβολισμού των πρωτεϊνών, είναι συχνές στους καρκινοπαθείς.

Παθοφυσιολογία της απώλειας βάρους που προκαλείται από τον καρκίνο



Καρκίνος & ενεργειακές ανάγκες

- ↑ ενεργειακές ανάγκες
- Κάλυψη ενεργειακών αναγκών προς αποφυγή απώλειας μυϊκής μάζας και λίπους
- Ο καρκίνος δεν έχει σταθερή επίδραση στον ρυθμό κατανάλωσης ενέργειας ηρεμίας (REE). Σε ασθενείς με καρκίνο, ο REE μπορεί να είναι:
 - ↑
 - Αμετάβλητος
 - Αυξημένος
 - Μειωμένος
- Η ογκολογική θεραπεία μπορεί να επηρεάσει την κατανάλωση ενέργειας (Arends *et al.*, 2006)

REE = Θερμική ορυστηριότητα + παράγοντας stress

Ενεργειακές Ανάγκες

- αυξημένος μεταβολικός ρυθμός ηρεμίας (αυξημένη δραστηριότητα του κύκλου του Cori και η αυξημένη ανακύκλωση πρωτεϊνών)
- αρνητικό ισοζύγιο ενέργειας που οφείλεται στη μείωση της ενεργειακής πρόσληψης (ανορεξία, αύξηση της ενεργειακής δαπάνης)
- αν δεν αντirroπισθεί η αυξημένη ενεργειακή απώλεια (100-300 Kcal/day) με αύξηση της πρόσληψης μπορεί να οδηγήσει σε απώλεια λίπους 0, 5-1 kg ή 1-2, 3kg μυϊκής μάζας το μήνα

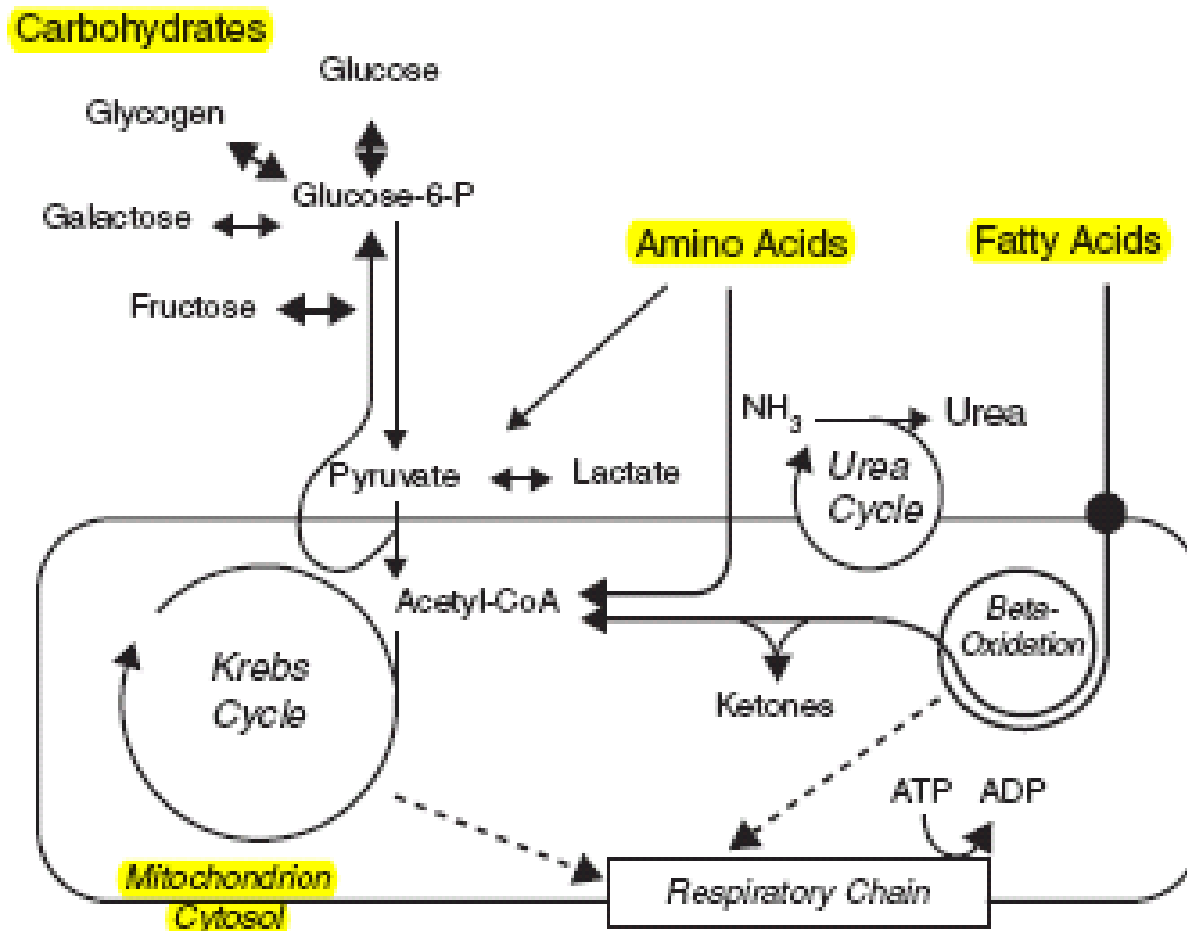
Ενεργειακές Ανάγκες

- ❑ Περίπου 50% των καρκινοπαθών βρίσκονται σε σταδιο υπερμεταβολισμού ($REE > 110\%$ του αναμενόμενου)
- ❑ Αυτός ο υπερμεταβολισμός συνδέεται με την αύξηση της αδρενεργικής δραστηριότητας και την συστηματική φλεγμονή



ΣΥΝΟΨΙΖΟΝΤΑΣ

Διαταραχές του μεταβολισμού των υδατανθράκων, των αμινοξέων, των λιπαρών οξέων.



Καρκίνος & μεταβολισμός μακροθρεπτικών συστατικών- Μεταβολισμός Λίπους

- ↑ λιπόλυση, ↓ λιπογένεση
- ↑ ανακύκλωση γλυκερόλης και λιπαρών οξέων
 - Σε μια μελέτη σχετική με τη διακίνηση της γλυκερόλης σε καρκινοπαθείς με ή χωρίς απώλεια βάρους, συγκριτικά με μη καρκινοπαθείς με ή χωρίς απώλεια βάρους, βρέθηκε ότι οι καρκινοπαθείς είχαν αυξημένα επίπεδα γλυκερόλης νηστείας και αυξημένους ρυθμούς ανακύκλωσης της γλυκερόλης
- ↓ δραστηριότητα λιποπρωτεϊνικής λιπάσης
- Περιστασιακά ↑ λιπίδια ορού (αυξημένα επίπεδα τριγλυκεριδίων στον ορό)

Καρκίνος & μεταβολισμός μακροθρεπτικών συστατικών- Μεταβολισμός Πρωτεϊνών

- ↑ καταβολισμός μυϊκών πρωτεϊνών
- ↑ ανακύκλωση ολικής σωματικής πρωτεΐνης
- ↑ πρωτεϊνοσύνθεση ήπατος
- ↓ πρωτεϊνοσύνθεση στους μύες
 - Σε βιοψίες καρκινοπαθών παρατηρήθηκε αύξηση στη δραστηριότητα ενζύμων που εμπλέκονται στην αποδόμηση μυϊκών πρωτεϊνών και μείωση της δραστηριότητας ενζύμων που ενέχονται στη σύνθεση μυϊκών πρωτεϊνών

Καρκίνος & μεταβολισμός μακροθρεπτικών συστατικών- Μεταβολισμός Υδατανθράκων

- ↑ γλυκονεογένεση από αμινοξέα, γαλακτικό οξύ και γλυκερόλη
- ↑ οξείδωση και ανακύκλωση της γλυκόζης
- Ινσουλινοαντίσταση

ΓΙΑΤΙ?

- ↓ πρόσληψη τροφής
- ↓ απορρόφηση
- ↑ ενεργειακές απαιτήσεις
- Συμμετοχή των καρκινικών κυττάρων στο μεταβολισμό
- Φλεγμονώδης αντίδραση
- **ΟΞΕΙΔΩΤΙΚΟ STRESS**
 - Επιδράσεις των κυτοκινών στον μεταβολισμό υδατανθράκων, πρωτεϊνών και λιπών στην καρκινική καχεξία

ΚΥΤΟΚΚΙΝΕΣ

- Οι κυττοκίνες διαδραματίζουν βασικό ρόλο και αποτελούν μεσολαβητές πολλών μεταβολικών αλλαγών...
- Εκκρίνονται από τα κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος προκειμένου να καταστρέψουν τον όγκο
- Παράγονται σε ικανές συγκεντρώσεις, ώστε να έχουν ως δευτερογενή αποτελέσματα την ανορεξία και άλλες διαταραχές του μεταβολισμού των υδατανθράκων, των πρωτεϊνών και των λιπών (οι εξελισσόμενοι όγκοι δεν περιορίζονται από την άμυνα του ανοσοποιητικού)
- Αυτός ο ανώμαλος μεταβολισμός οδηγεί σε κινητοποίηση των πρωτεϊνών και των λιπιδίων από τους περιφερικούς ιστούς.

TNF- α

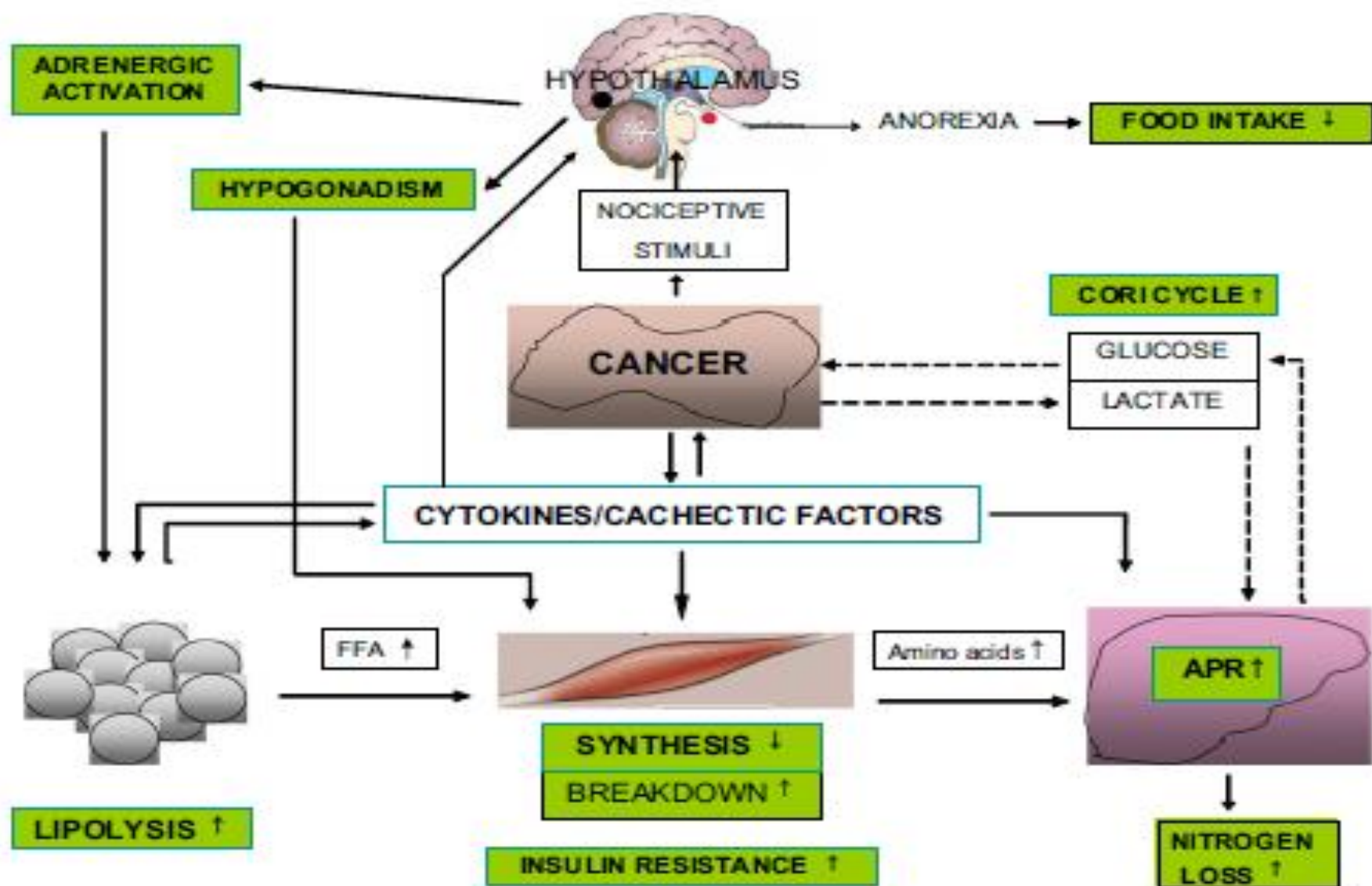
- Αυξάνει την πρωτεόλυση στους μύες
- Αυξάνει την οξείδωση των πρωτεϊνών
- Αυξάνει την ηπατική πρωτεϊνοσύνθεση
- Αυξάνει τη γλυκογονόλυση
- Μειώνει τη σύνθεση γλυκογόνου
- Αυξάνει τη γλυκονεογένεση
- Αυξάνει την παραγωγή γαλακτικού
- Μειώνει τη λιπογένεση
- Μειώνει την λιποπρωτεϊνική λιπάση στον λιπώδη ιστό

IL-1

- Αυξάνει την ηπατική πρωτεϊνοσύνθεση
- Αυξάνει τη γλυκονεογένεση
- Αυξάνει τη λιπόλυση
- Μειώνει τη σύνθεση της λιποπρωτεϊνικής λιπάσης
- Αυξάνει τη σύνθεση των λιπαρών οξέων

IL-6 και IFN-γ

- IL-6
- Αυξάνει την ηπατική πρωτεϊνοσύνθεση
- Αυξάνει τη λιπόλυση
- Αυξάνει τη σύνθεση των λιπαρών οξέων
- IFN-γ
- Μειώνει τη λιπογένεση
- Αυξάνει τη λιπόλυση
- Μειωμένη δραστηριότητα λιποπρωτεϊνικής λιπάσης

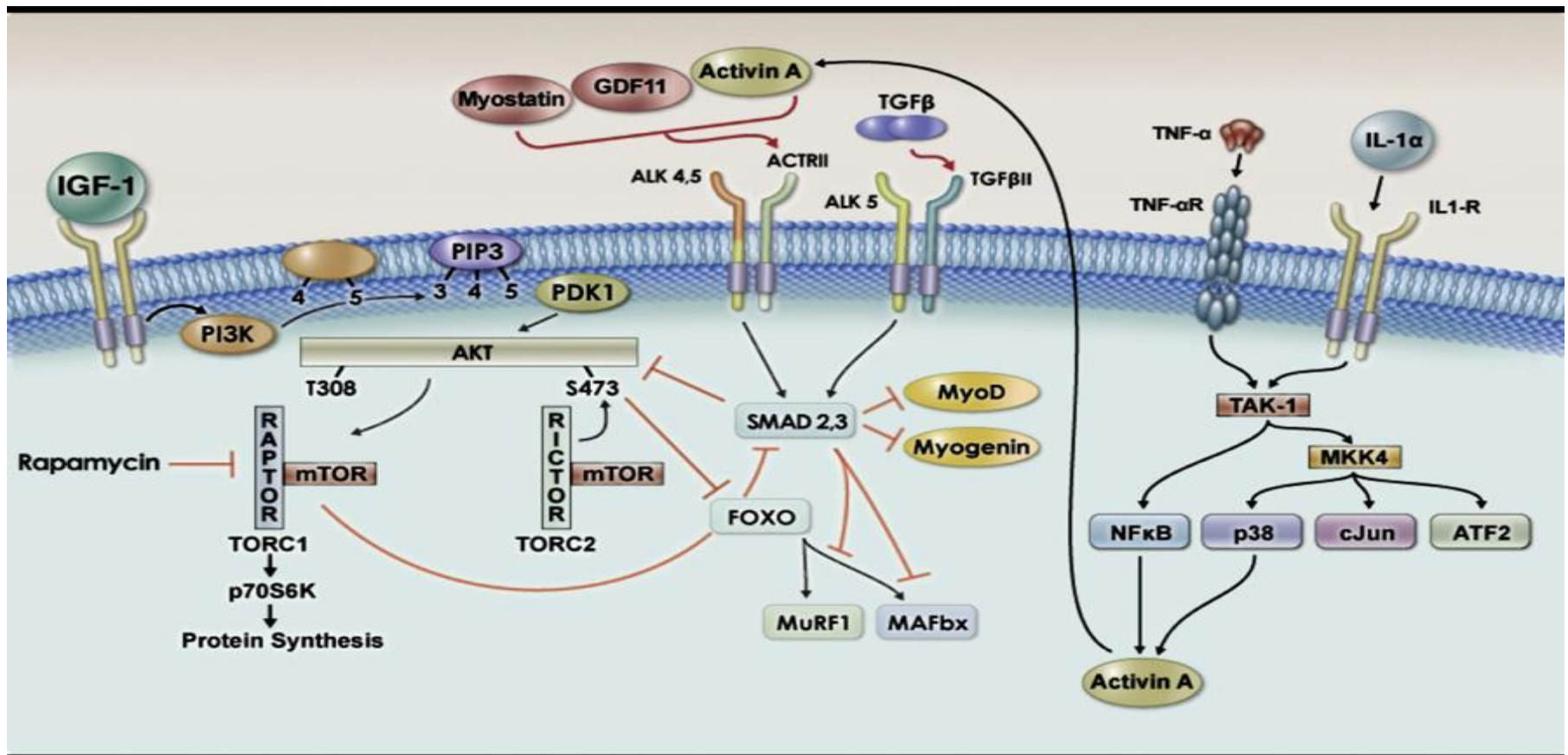


Ο μυϊκός ιστός είναι το κλειδί της καχεξίας

- Οι άνδρες έχουν περισσότερη μυϊκή μάζα και έτσι κάποιος μπορεί κανείς να σκεφτεί ότι προστατεύονται
- Παρόλαυτα η απώλεια βάρους και η απώλεια μυϊκής μάζας είναι περισσότερη στους άνδρες από ότι στις γυναίκες (Baracos et al., 2010), και ίσως να συνδέεται και με την υψηλή πιθανότητα υπογοναδισμού (Skipworth et al., 2011).

Ισορροπία αναβολισμού και καταβολισμού μυικών πρωτεινών (Glass, 2010)

- ΜΟΝΟΠΑΤΙ ΥΠΕΡΤΡΟΦΙΑΣ= IGF υποδοχέας και Akt/mTOR.
ΜΟΝΟΠΑΤΙ ΑΤΡΟΦΙΑΣ= myostatin/Activin και οι κυτοκίνες IL-1 and TNF μέσω Activin A



TGF- β (μυοστατίνη)

- Επάγεται από τις κυτοκίνες
- Το ίδιο και η Ακτιβίνη-A στους σκελετικούς μύες μετά την διέγερση του TNF α /TAK-1 μονοπατιού.
- Οι ακτιβίνες 1 και 2 είναι αυξητικοί παράγοντες και διαφοροποίησης και έχουν ρόλο και στην απόπτωση και την ίνωση
- Η σύνθεση τους και η απελευθέρωση τους επάγεται εκτός από τις κυτοκίνες και από το οξειδωτικό στρες

Ο μυϊκός ιστός είναι το κλειδί της καχεξίας

- Η μυοστατίνη μπλοκάρει τον σκελετικό μύ μέσω του μονοπατιού AKtRIIb/Smad2,3.
- Το γεγονός ότι ο σκελετικός μυς προστατεύεται μπλοκάρωντας το μονοπάτι μυοστατινης/ακτιβινης δεν σημαίνει ότι η υπερδραστηριότητα αυτού οδηγεί σε καχεξία .
- Δεν υπάρχει σχέση αίτιου –αιτιατού αλλά το στοπ του μονοπατιού μπορεί να είναι θεραπευτικό
- Π.Χ δίνοντας IGF1 μπορούμε να αντιστρέψουμε το στοπ της μυοστατίνης στο AKT (Trendelenburg et al., 2009).
- ΑΛΛΑ...και...

Ο μυϊκός ιστός είναι το κλειδί της καχεξίας

- Μοντέλα σε ζώα (Mosher et al., 2007) αλλά και σε ανθρώπους (Schuelke et al., 2004), του είναι γεννητικά χωρίς μυοστατίνη επιδεικνύουν έκδηλη υπερτροφία των μυών.

Πρωτεϊνική σύνθεση στους γραμμωτούς μύες

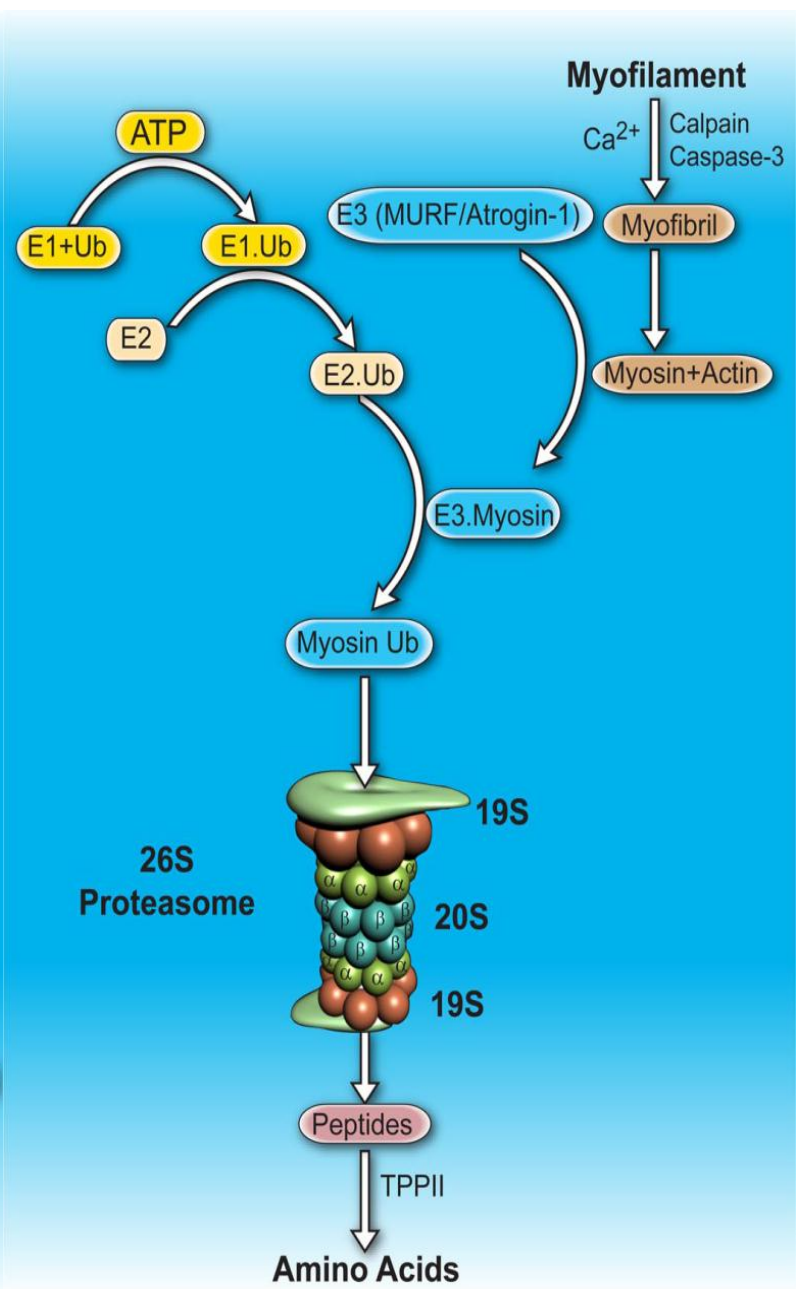
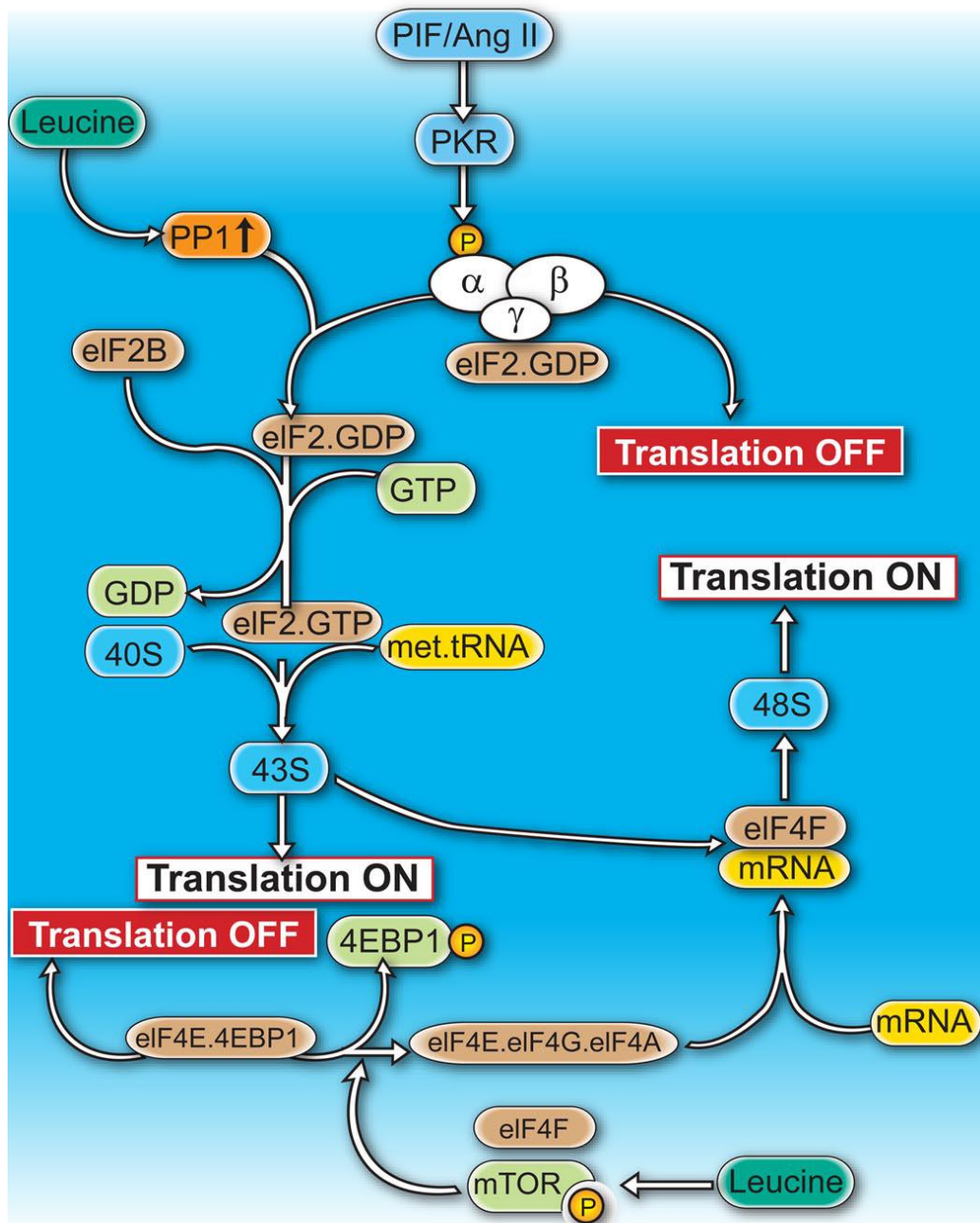
- Δυο σημεια ελέγχου
- 1) το σημείο σύνδεσης του(met-tRNA) με τη ριβωσωμική 40S υποομάδα, η οποία控ντρολάρεται από τον ευκαριωτικό παράγοντα 2 (eIF2)
- 2) ο ευκαριωτικός παράγοντας eIF4F
- Στους ογκολογικούς ασθενείς είναι ενεργοποιημένη η απόπτωση στα πρώτα στάδια και οι μεταβολικές ανωμαλίες στα προχωρημένα. (Ishiko et al.)

3 πρωτεολυτικά μονοπάτια

- 1) το λυσοσωματικό που περιλαμβάνει τις πρωτεάσες—καθεψίνες B, H, και L καθώς και την καθεψίνη D.
- Κυριο μονοπάτι στην πρωτεόλυση των εξωκυττάριων πρωτεϊνών και των κυτταρικών πρωτεϊνικών υποδοχέων.

3 πρωτεολυτικά μονοπάτια

- 2) Το από το Ca –εξαρτώμενο μονοπάτι που περιλαμβάνει τις καλπαίνες I και II, και είναι υπεύθυνο κυρίως για την ιστική βλάβη, την νέκρωση
- 3) Το μονοπάτι της ουμπικινίνης, που χρειάζεται ενέργεια ATP για να λειτουργήσει σε αρμονία με το προηγούμενο και κατακρεμνίζει τις μυικές ίνες.



Καρκινική καχεξία

- Μελέτες σε ζωικά μοντέλα καρκινικής καχεξίας δείχνουν ότι το 3ο μονομάτι της ουμπικινίνης παίζει τον βασικό ρόλο, κυρίως στους ασθενείς με απώλεια βάρους 10%.
- Ενώ σε ασθενείς με μικρότερη απώλεια(2.9%), οι βιοψίες μυών δεν δείχνουν διαφορές εκεί αλλά μια αυξημένη έκφραση του mRNA για την καθεψίνη.
- Η δραστικότητα της οδού του πρωτεασώματος και το TRPPII αυξάνονται παράλληλα με την απώλεια βάρους μέχρι το 16% της απώλειας βάρους και ακολούθως σταδιακά η δραστικότητα μειώνεται.

Proteolysis-Inducing Factor

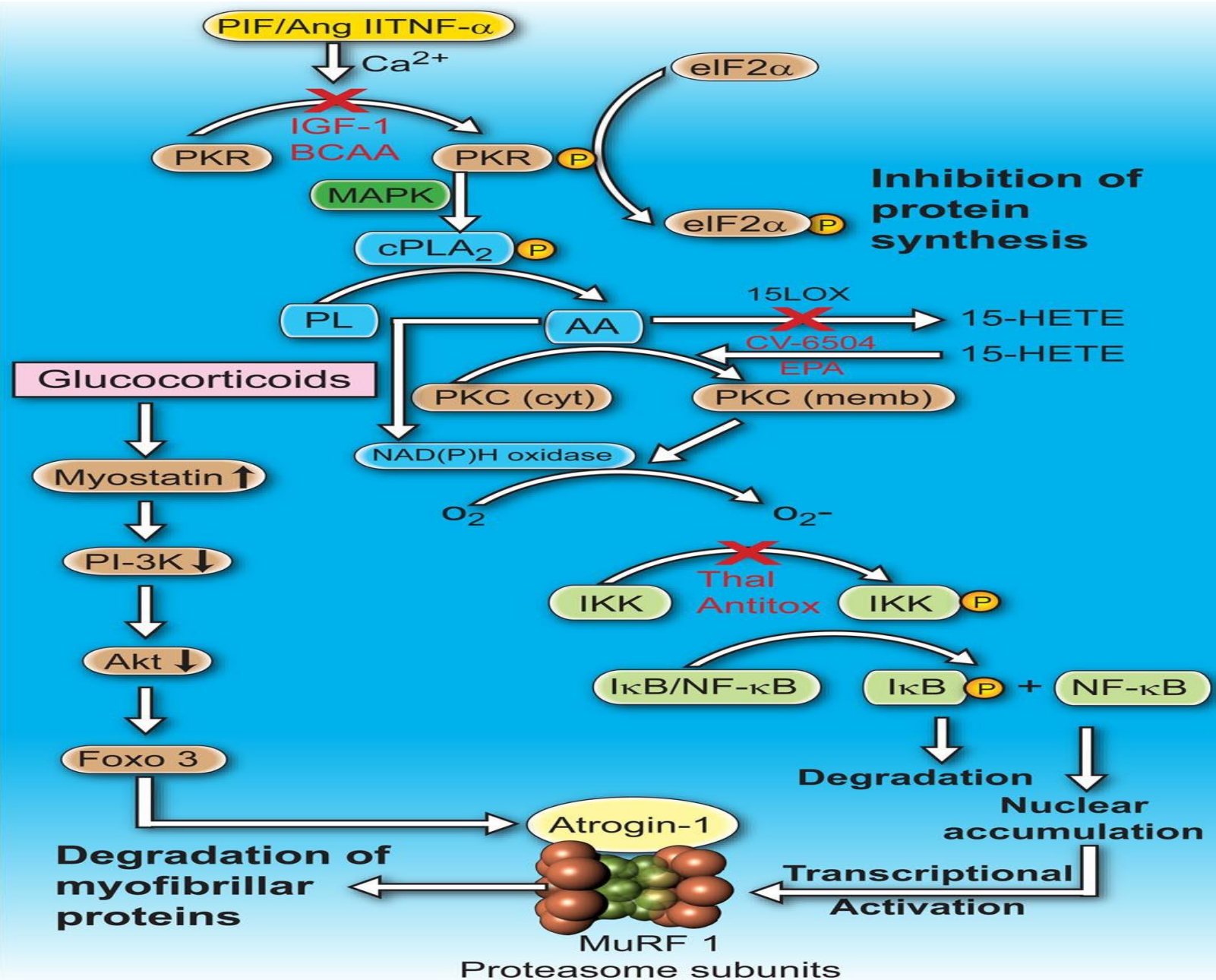
- Proteolysis-inducing factor (PIF) είναι ένα μόριο 24-kDa γλυκοπρωτεΐνης, που απομονώθηκε από ένα καχεκτικό όγκο , ο οποίος δημιουργήθηκε μέσω κλώνου αντισώματος από κύτταρα σπληνός ποντικίου που έπασχε από τον ίδιο όγκο (MAC16 tumor)

Proteolysis-Inducing Factor

- Το αντίσωμα έχει βρεθεί και στα ούρα ογκολογικών ασθενών με καχεξία, και διάφορα είδη όγκων π.χ. παγκρεατικοί, πνεύμονος, μαστού, ωοθηκών, παχέος εντέρου, ήπατος αλλά δεν απομονώθηκε στα ούρα ασθενών με τους παραπάνω όγκους χωρίς καχεξία.
- Η IV έγχυση του αντισώματος οδήγησε σε γρήγορη και σημαντική απώλεια βάρους σε επίμυες, φτάνοντας το 10% απώλεια σε 24 ώρες.
- Αντίθετα με τον TNF-, αυτό έγινε χωρίς συνοδό μείωση της πρόσληψης τροφής ή υγρών.
- Και άρα αποτελεί απώλεια άλιπης μάζας

Proteolysis-Inducing Factor

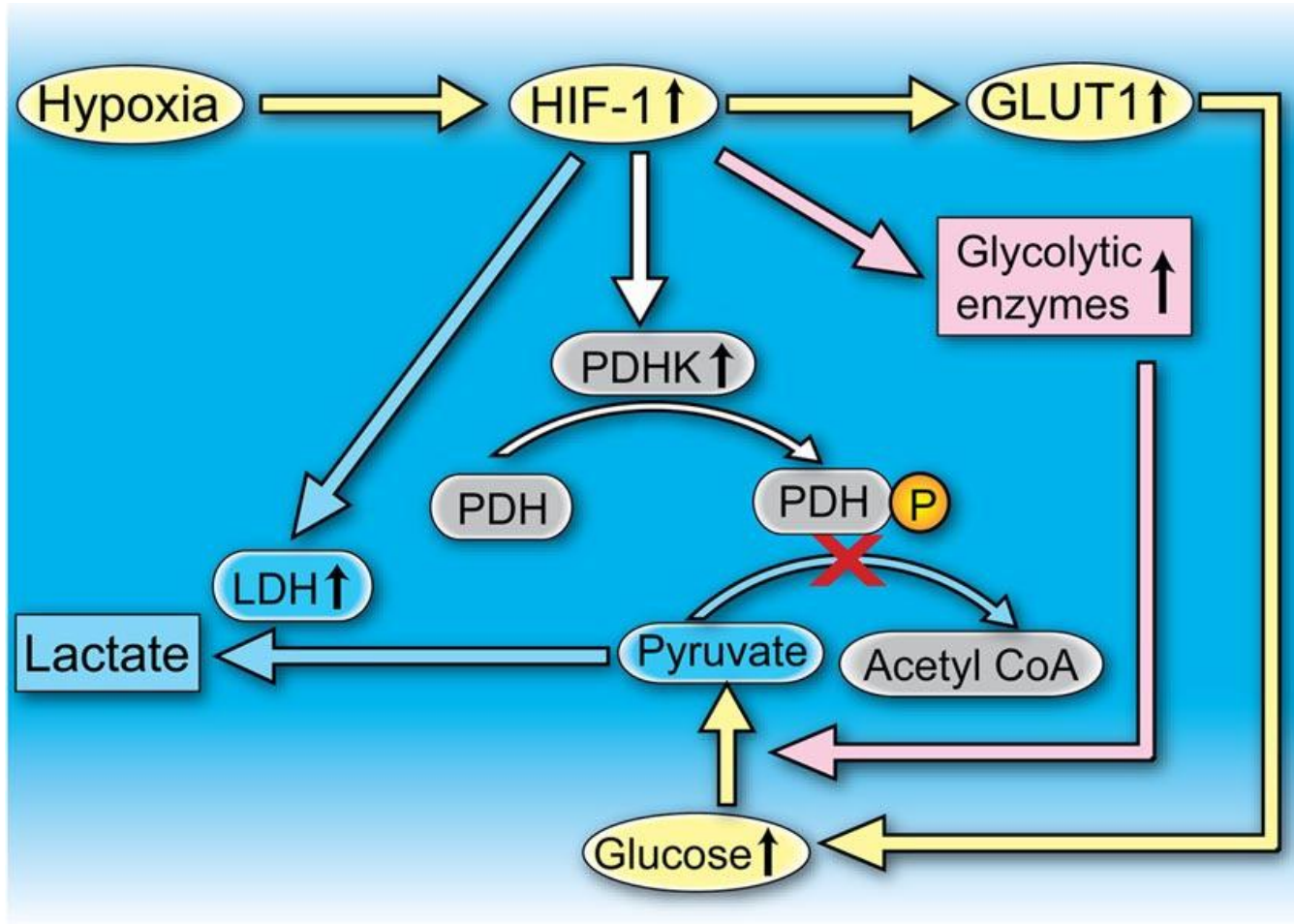
- Παράλληλα ο PIF καταστέλλει την πρωτεϊνοσύνθεση και επάγει την απόπτωση σε ζωικά μοντέλα άμεσα οδηγώντας σε μυϊκή ατροφία.
- Η δράση του PIF συνδέεται και με την μεταστατική πορεία των όγκων.
- Άλλος παράγοντας είναι η δραστηριοποίηση της activator protein-1 (AP-1).
- Θεραπευτικά η έγχυση ιού που διαθέτει αναστολέα της AP-1 πρωτεΐνης σε ποντίκια οδήγησε σε αποκατάσταση της μυϊκής μάζας.



(HIF-1)

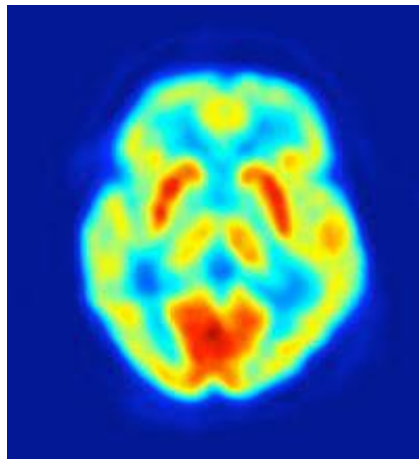
- Η υποξία ενεργοποιεί τον παράγοντα HIF-1, ο οποίος αύξάνει την μεταγραφή GLUT1, και κάποιων ισοενζύμων που συμμετέχουν στην γλυκολυτική πορεία.

ΥΠΟΞΙΑ



ΓΛΥΚΟΖΗ

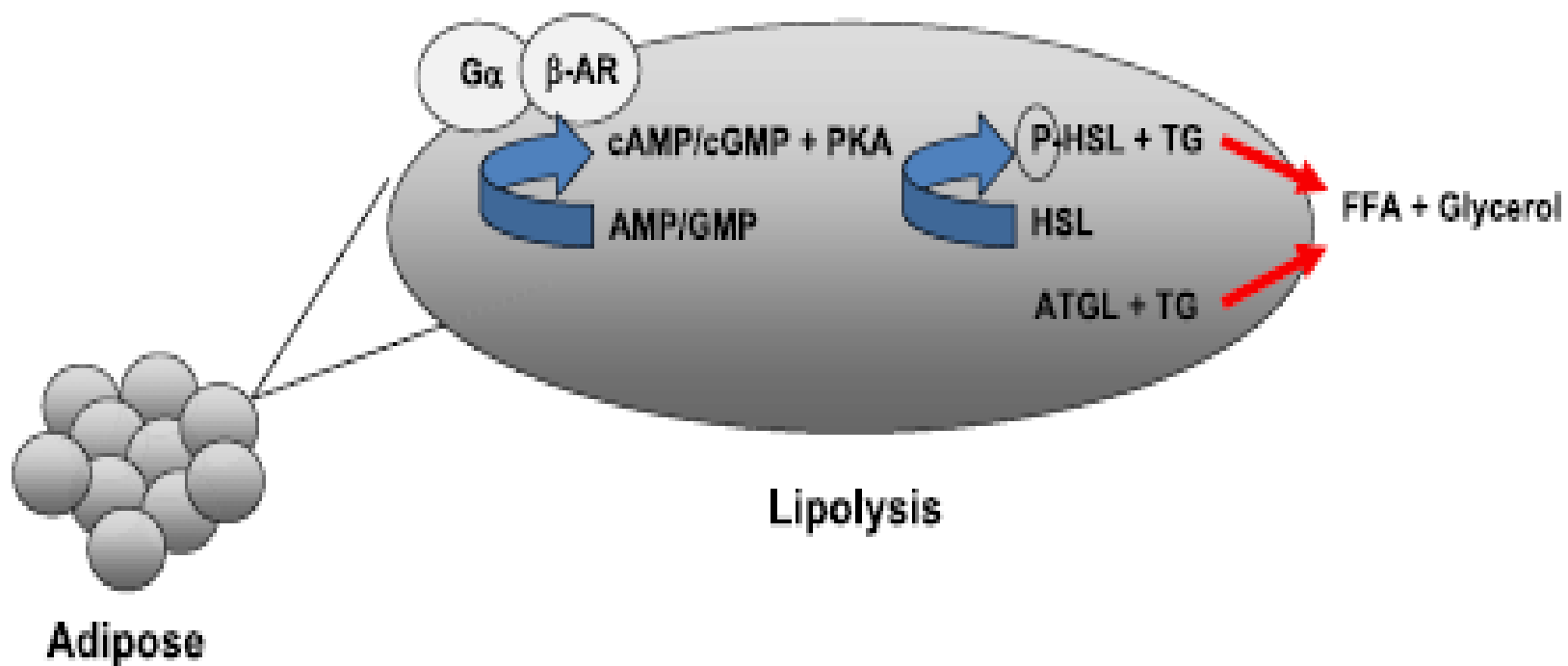
- Η γλυκόλυση χρησιμοποιείται από όλα τα κύτταρα για παραγωγή ενέργειας
- Η αυξημένη ανάγκη για ενέργεια και η αυξημένη παραλαβή γλυκόζης από τον όγκο είναι η βάση της (FDG-PET).



ΛΙΠΩΔΗΣ ΙΣΤΟΣ

- Η απώλεια λιπώδους ιστού στην καχεξία υπάρχει κυρίως αυξημένης λιπόλυσης, αυξημένο turnover γλυκερόλης και ΕΛΛ, σε σύγκριση με υγιείς εθελοντές.
- Τα επίπεδα γλυκερόλης νηστείας είναι επίσης υψηλότερα καθώς και τα επίπεδα TG και NEFA. Επιδεικνύοντας και αυξημένη ευαισθησία στην λιπολυτική δράση της επινεφρίνης.

ΛΙΠΩΔΗΣ ΙΣΤΟΣ



ΛΙΠΩΔΗΣ ΙΣΤΟΣ

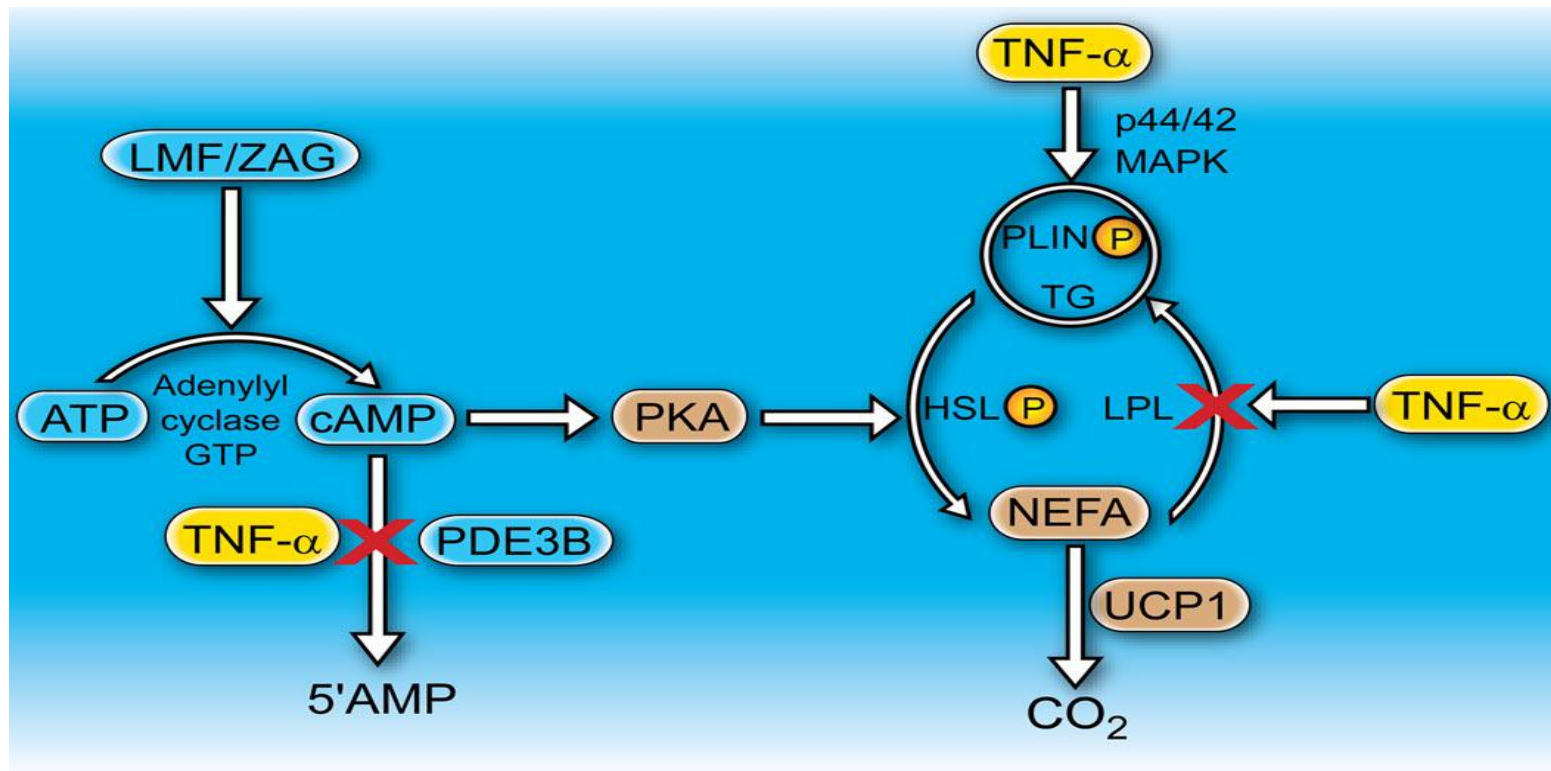
- Διάφοροι παράγοντες των λιπιδίων επάγουν την απώλεια λιπώδους ιστού μέσω αδρενουποδοχέων και G protein-coupled υποδοχέων (Ga), στην δημιουργία cAMP ή cGMP τα οποία ενεργοποιούν την (PKA).
-
- Αυτή με την σειρά της φωσφορυλιώνει την PKA την (HSL), η οποία υδρολύει τα (TG) και ελευθερώνονται (FFA) και γλυκερόλη στην κυκλοφορία.

ΛΙΠΩΔΗΣ ΙΣΤΟΣ

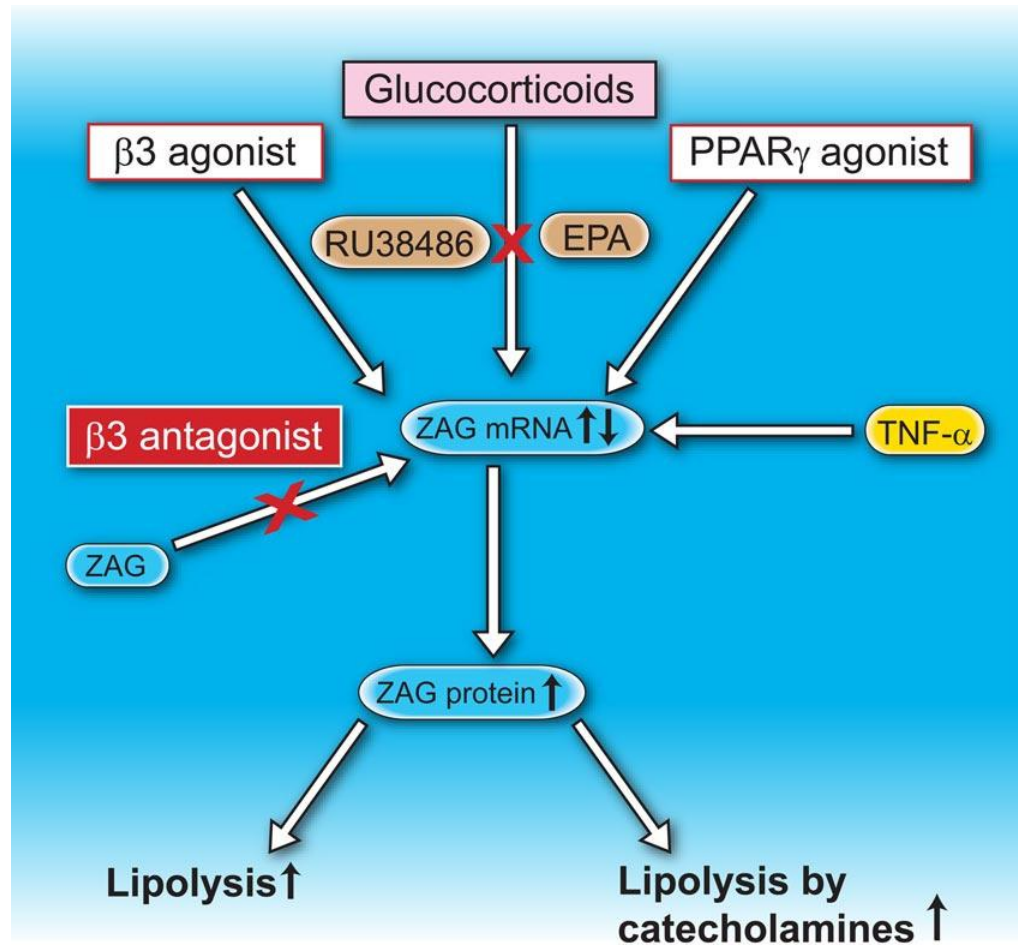
- Τα παραπάνω δείχνουν ότι όσον αφορά τις διαφορές μεταβολισμό των λιπών στην καχεξία αυτές είναι αποτέλεσμα ουσιών που κινητοποιούν τα λίπη και παράγονται από τον όγκο στην κυκλοφορία.

TUMOR AND HOST FACTORS INFLUENCING ADIPOSE MASS IN CACHEXIA

Lipid Mobilizing Factor/Zinc 2-Glycoprotein



Regulation of ZAG production in white adipose tissue.



Καρκινική καχεξία

- Η καχεξία δεν αποτελεί μεμονωμένο συμβάν
- Υπάρχει παράλληλα και ενεργοποίηση του ΥΥΕ άξονα (πόνος).
- Τα γλυκοκορτικοειδή είναι κομμάτι της απάντησης στο stress, και είναι γνωστή η δράση τους τόσο στην μυική αδυναμία-ατροφία (κυρίως τύπου II μυικές ίνες).
- Έχουν ευνοϊκή επίδραση στην αντιμετώπιση της καρκινικής καχεξίας ως ορεξιογόνα

Γλυκοκορτικοειδή

- Επιδρούν στο μονοπάτι της ουμπικινίνης το οποίο και επάγουν (μέσω FOXO) .
- Ο ενεργοποιημένος παράγοντας Foxo3 ενεργοποιεί την πρωτεϊνική απόπτωση μέσω και του λυσοσωμικού μονοπατιού. (IGF-I/PI3K/Akt και mTOR)
- Επίσης ο ενεργοποιημένος παράγοντας επιδρά στην atrogen-1 promoter αυξάνοντας την μεταγραφή και οδηγώντας σε μαζική ατροφία των μυών.

Γλυκοκορτικοειδή

- Τα γλυκοκορτικοειδή επάγουν την ενεργοποίηση του Foxo μειώνοντας την δραστικότητα του PI3K/Akt μονοπατιού, προστατεύοντας τον από την φωσφορυλίωση.
- Επίσης η δραστηριοποίηση του Akt οδηγεί σε υπερτροφία in vivo, και σε πρωτεινοσύνθεση.
- Η χρήση IGF-I έχει δείξει να αντιστέκεται στην από την δεξαμεθαζόνη επαγόμενη μυική ατροφία μέσω των PI3K/Akt/Foxo και PI3K/Akt/mTOR μονοπατιών.

Η μείωση της ενεργειακής πρόσληψης ως θεραπεία

Τα καρκινικά κύτταρα χρειάζονται γλυκόζη

Εαν μειώσουμε την γλυκόζη από την τροφή?

Θα αυξησουμε την παραγωγή κετονικών σωμάτων και λιπαρών οξέων

Καποιοι όγκοι έχουν δυσλειτουργία στα γονίδια και τα ένζυμα που χρειάζονται για να χρησιμοποιηθούν οι κετόνες ως παραγωγοί ενέργειας

Άρα η αλλαγή του μεταβολισμού (με διατητική παρέμβαση), από τους υδατάνθρακες στις κετόνες θα δυσκολέψει τα καρκινικά κύτταρα υπέρ των φυσιολογικών

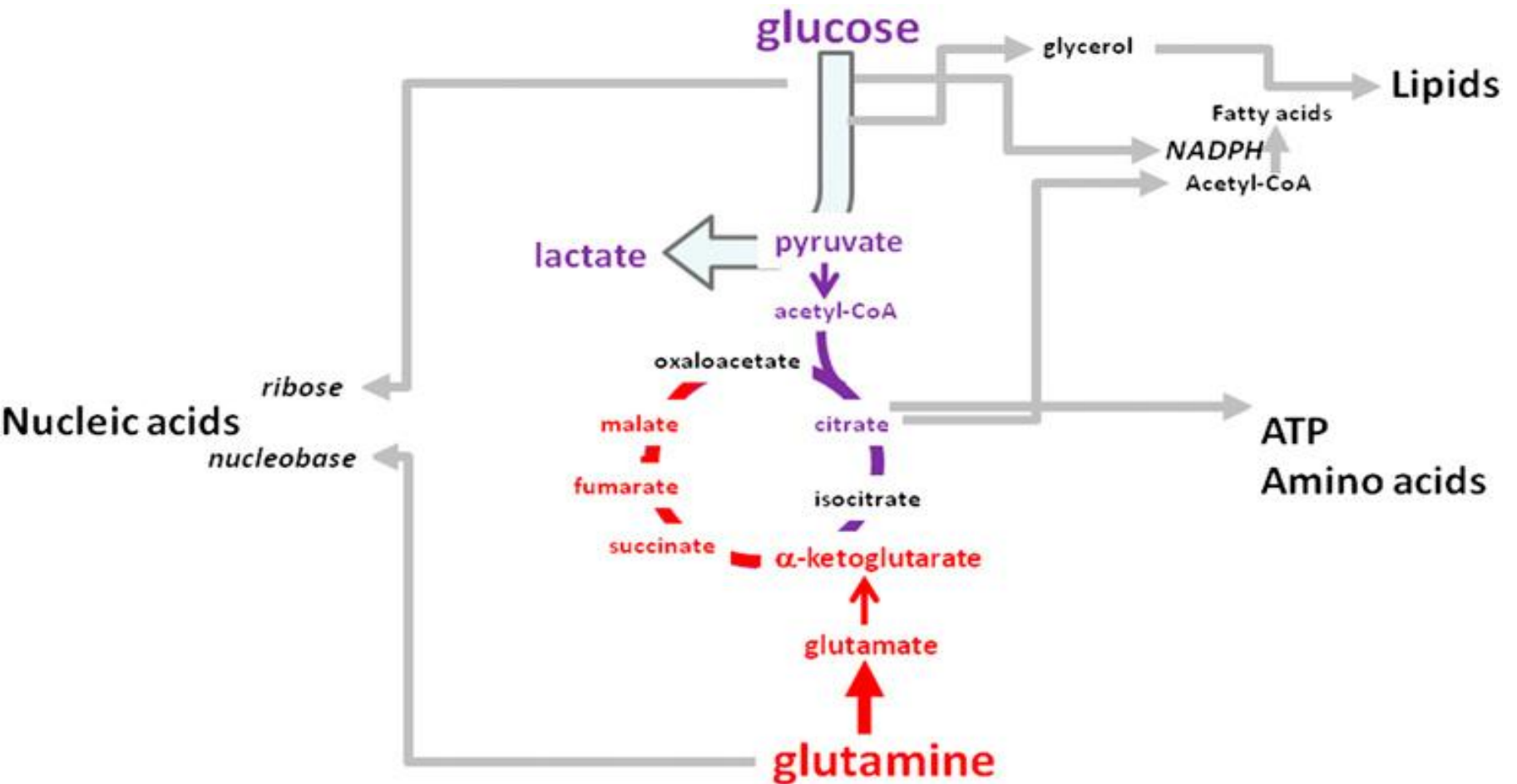
Αυτό συμβαίνει και μέσω της αλλαγής ισοροποίας μεταξύ ινσουλίνης και γλυκαγόνου

Η ινσουλίνη επάγει την γλυκόλυση, σε δίαιτα είναι μειωμένη

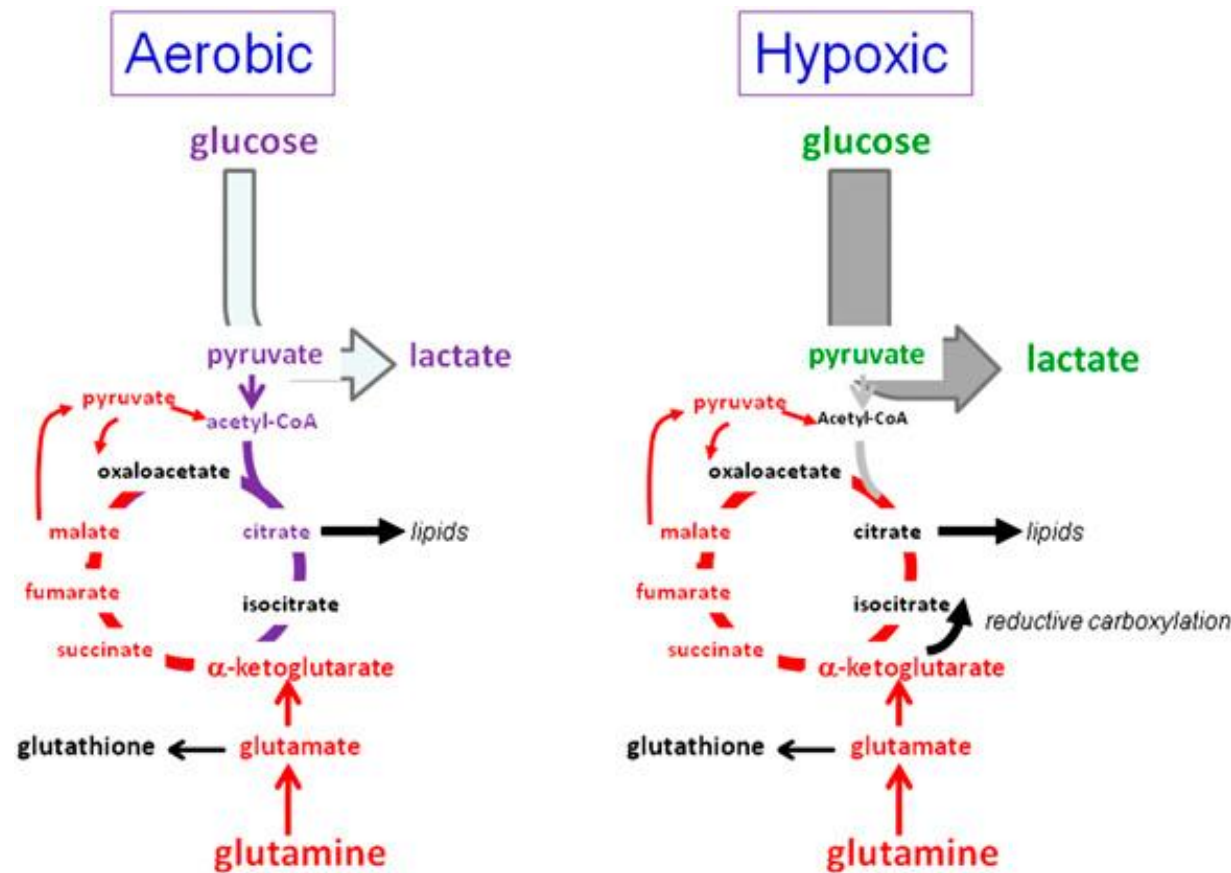
Το γλυκαγόνο που είναι αυξημένο σε δίαιτα μειώνει την γλυκόλυση και κινητοποιεί τα λίπη

Και ενώ φαίνεται ως λύση για τα κύτταρα που στηρίζονται κυρίως στην γλυκόλυση, δυστυχώς υπάρχουν και κύτταρα που στηρίζονται κυρίως στην γλουταμίνη.

Γλυκόζη και γλουταμίνη



Γλυκόζη και γλουταμίνη



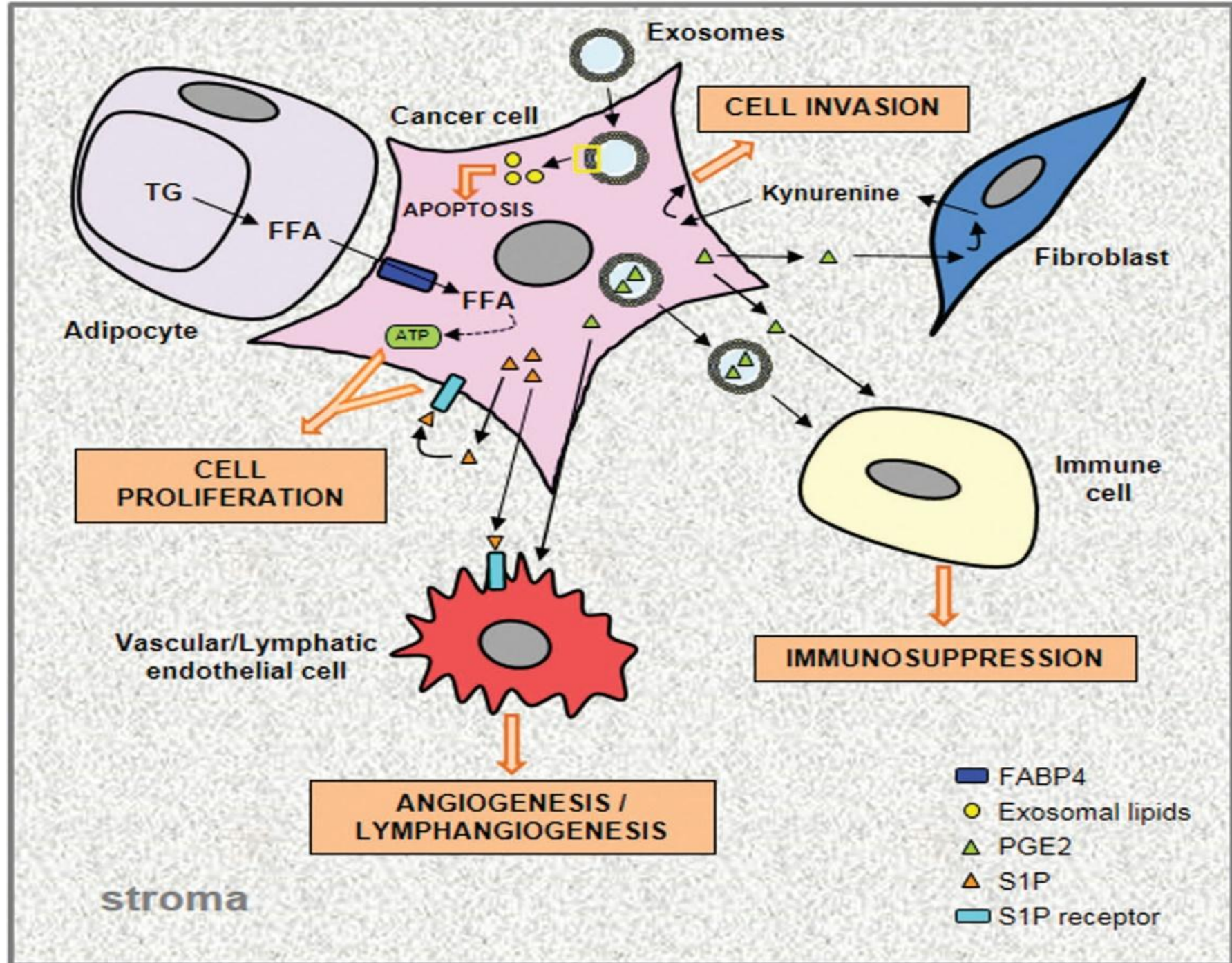
ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΥ ΩΣ ΑΙΤΙΑ ΚΑΡΚΙΝΟΓΕΝΝΕΣΗΣ

■ Αντίσταση στην ινσουλίνη

- Μπορεί να συμμετέχει στην καρκινογένεση αυξάνοντας την παραγωγή ινσουλίνης την βιοδιαθεσιμότητα του IGF1.

■ Κυττοκινες και λιπώδης ιστός

- Η έκκριση των φλεγμονωδών κυττοκινών από τον λιπώδη ιστό μπορεί επίσης να επάγει την καρκινογένεση
- Τα ογκογόνα σήματα αύξανουν την παραγωγή των FFA και την κινητοποίηση τους από τον λιπώδη ιστό κάνοντας τα διαθέσιμα στα καρκινικά κύτταρα.
- Τα καρκινικά κύτταρα μπορούν να τα χρησιμοποιήσουν για την κυτταρική τους ανάπτυξη



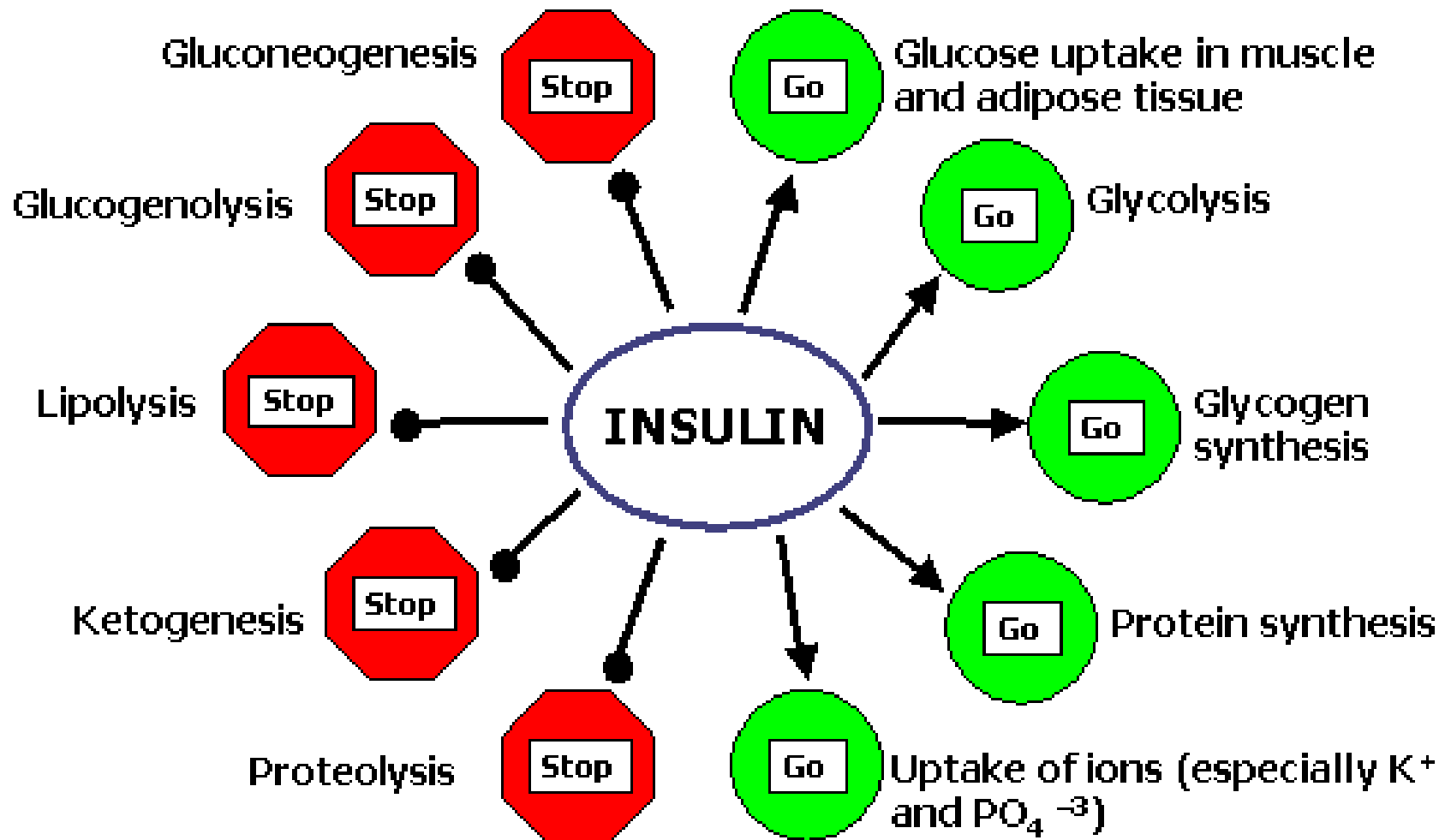
-
- Χρόνια χρήση κορτικοειδών και μεταβολισμός υδατανθράκων

ΕΥΓΛΥΚΑΙΜΙΑ

Η διατήρηση της φυσιολογικής ομοιόστασης της γλυκόζης εξαρτάται από τρεις μηχανισμούς:

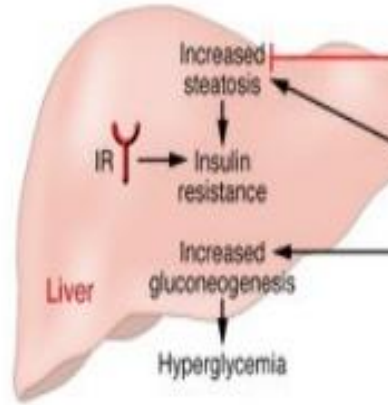
- καταστολή της ενδογενούς (κυρίως ηπατικής) παραγωγής γλυκόζης
- αύξηση της σπλαχνικής (ήπαρ, γαστρεντερικό σύστημα) πρόσληψης γλυκόζης
- αύξηση της πρόσληψης γλυκόζης από τους περιφερικούς ιστούς.

Actions of Insulin



Δράση GCs

- Τα γλυκοκορτικοειδή επάγουν την αντίσταση στην ινσουλίνη
- ΚΑΙ

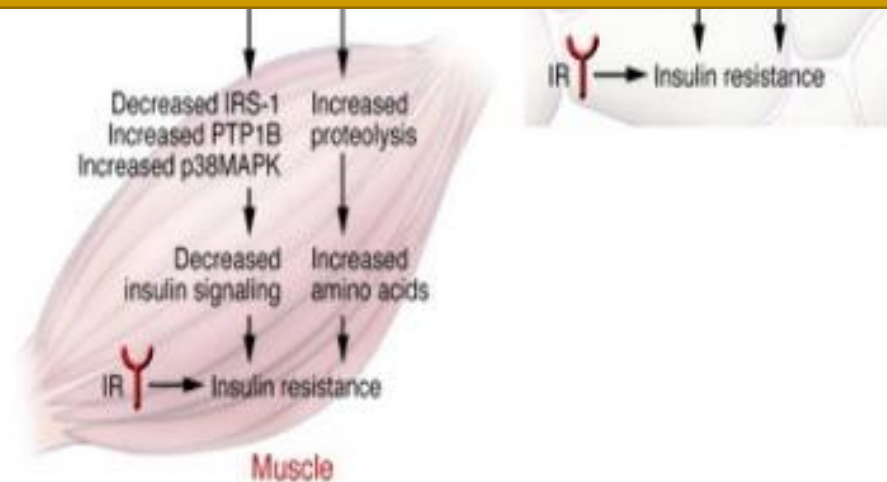


← γλυκοκορτικοειδή

- Στο ήπαρ αυξάνεται η γλυκονεογένεση

- Πρωτεόλυση
- Αυξημένη παραγωγή AM

γλυκοκορτικοειδή



γλυκοκορτικοειδή →

- Λιπόλυση
- Αυξημένη παραγωγή ΕΛΟ, TG
- >ρεζιστίνη
- <αδιπονεκτίνη
- >λεπτίνη



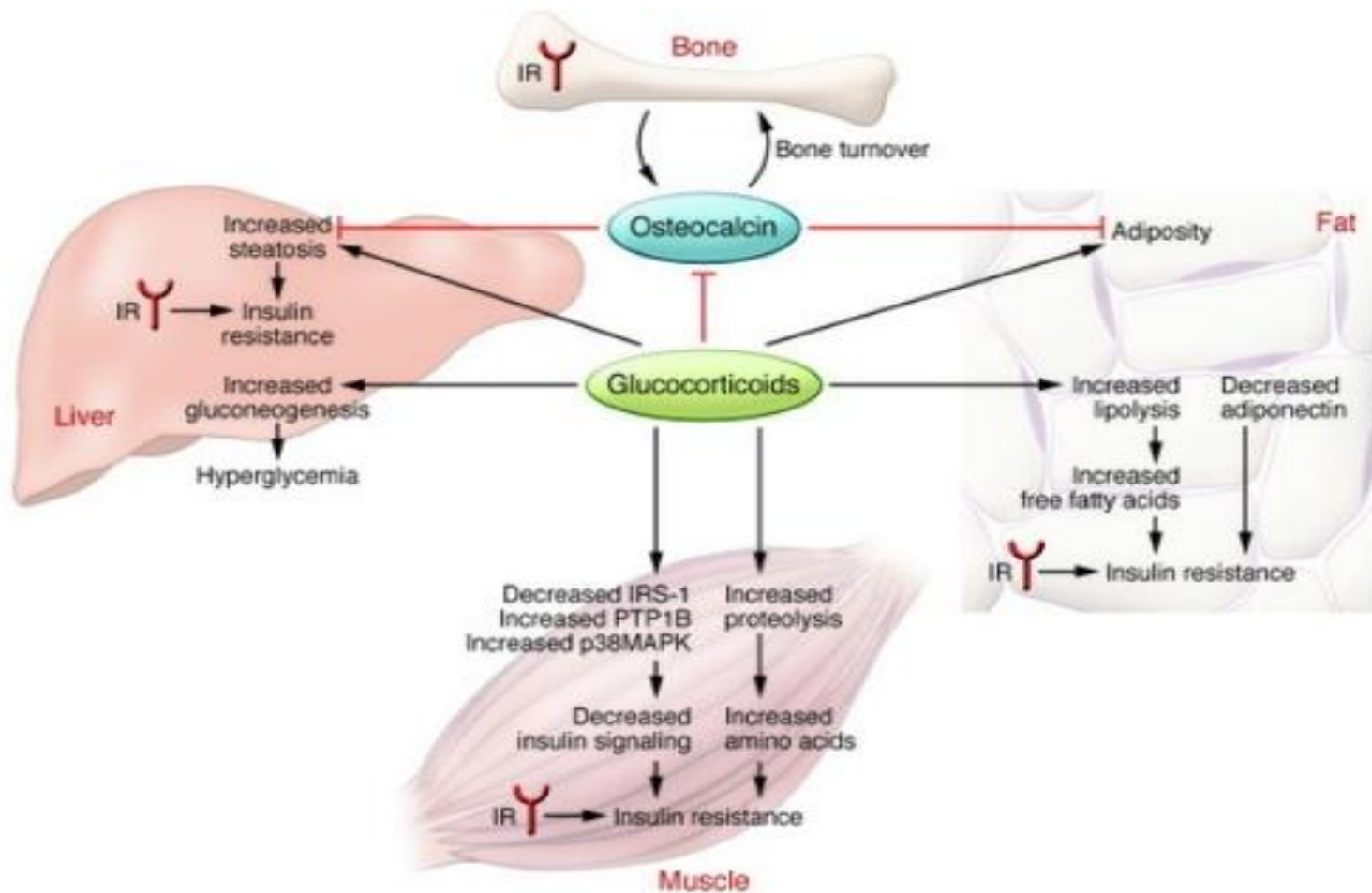
Δράση GCs

- Τα γλυκοκορτικοειδή επάγουν την αντίσταση στην ινσουλίνη

ΚΑΙ

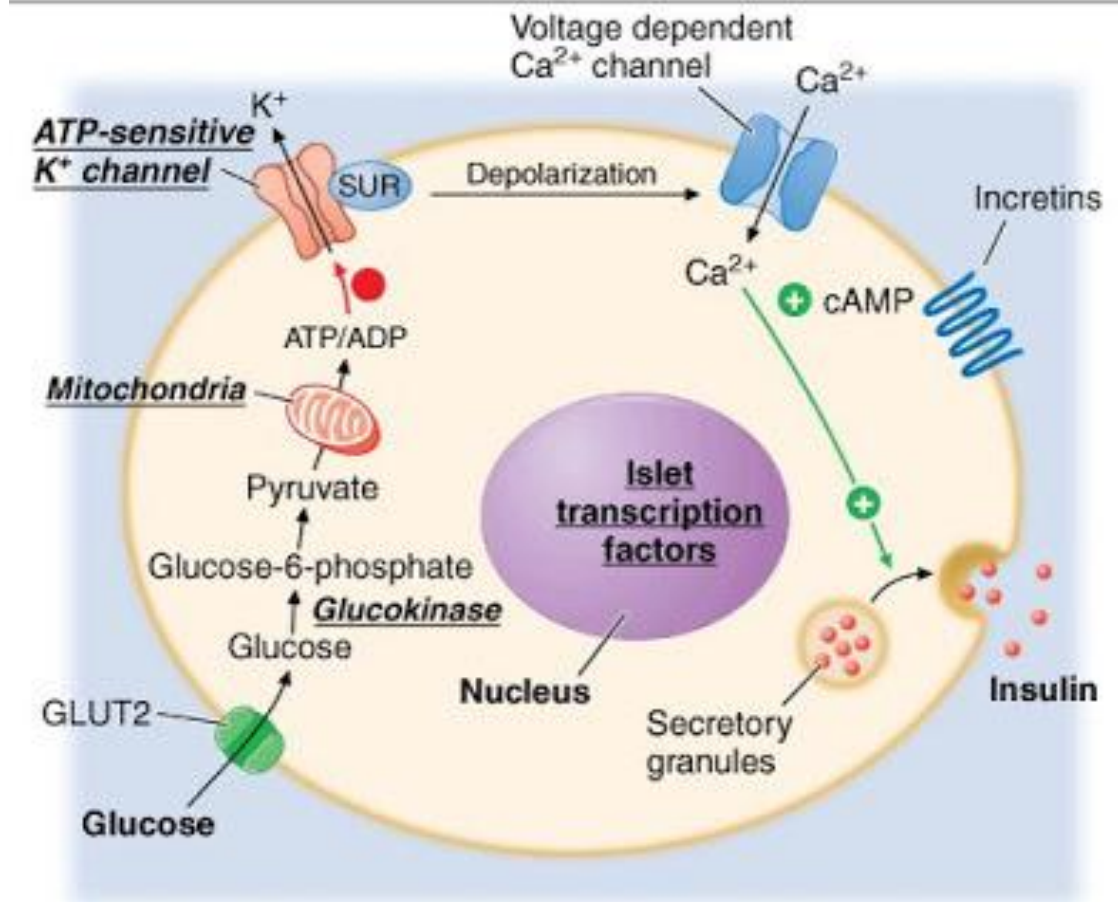
- είναι υπέρ του μεταβολισμού του οξειδωτικού stress αυξάνοντας την λιπόλυση, την πρωτεόλυση και την ηπατική παραγωγή γλυκόζης.

Αντίσταση στην ινσουλίνη



GCs και β κύτταρο

- μειώνουν τον αριθμό των υποδοχέων GLUT2 και της γλυκοκινάσης
- αυξάνουν την δραστηριότητα της G6P δευδρογενάσης = αλλαγή στην β οξείδωση
- Μειώνουν την μάζα των β κυττάρων αυξάνοντας την απόπτωση τους



Source: Faud AS, Kasper DL, Braunwald E, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Loscalzo J: Harrison's Principles of Internal Medicine, 17th Edition: <http://www.accessmedicine.com>

Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. All rights reserved.

GCs-δράση

- **Ανταγωνιστές της ινσουλίνης**
- Δυναμοποίηση των ανταγωνιστικών στην ινσουλίνη ορμονών επινεφρίνη, γλυκαγόνη.
- **ΔΙΑΒΗΤΟΓΟΝΟΣ-SID**

ΠΑΡΑΝΕΟΠΛΑΣΜΑΤΙΚΑ ΣΥΝΔΡΟΜΑ

ΠΙΝΑΚΑΣ 1. ΠΑΡΑΝΕΟΠΛΑΣΜΑΤΙΚΑ ΣΥΝΔΡΟΜΑ

Ενδοκρινικά

- Έκτοπο σύνδρομο Cushing
- Σύνδρομο απρόσφορης έκκρισης αντιδιουρητικής ορμόνης
- Υπερασβεσταιμία
- Κοήλικό Νατριουρητικό πεπτίδιο
- TGF- β και Interleukin 1- α
- GCSF (granocyte colony stimulating factor)
- TNF (Tumor necrosis factor) και καχεξία
- Αυξητική ορμόνη
- Ανθρώπιος Χοριακή Γοναδοτροπίνη

Αιματολογικά

- Αναιμία
- Πολυκυτταραιμία
- Κοκκιοκυττάρωση
- Ηωσινοφιλία
- Διάχυτη ενδοαγγειακή πήξη
- Μεταναστευτική θρομβοφλεβίτιδα

Νεφρολογικά

- Νεφρωσικό σύνδρομο
- Σπειραματονεφρίτις

Δερματικά

- Υπερτροφική πνευμονική οστεοαρθροπάθεια
- Σημείο του Leser-Trélat
- Δερματομυοσίτις
- Acanthosis nigricans
- Περιφερική αγγειίτις

Νευρολογικά

- Υποξεία εγκεφαλική εκφύλιση
- Εγκεφαλομυελίτις
- Αισθητική νευροπάθεια
- Κινητική νευροπάθεια
- Δυσλειτουργία του αυτόνομου συστήματος
- Αμφιβληστροειδοπάθεια, Οπτική νευρίτις
- Άνοια
- Μυασθενικό σύνδρομο των Lambert Eaton και Myasthenia gravis

Παραενδοκρινικά σύνδρομα

Παρανεοπλασματικές εκδηλώσεις

- Συστηματικές ενδοκρινολογικές ή βιοχημικές εκδηλώσεις μιας κακοήθους νόσου, οι οποίες είναι ανεξάρτητες από την φυσική παρουσία ή τις μεταστάσεις του όγκου
- Οφείλονται σε παραγωγή πρωτεϊνικών ορμονών ή προδρόμων μορίων ή σε παραγωγή κυτοκινών ή σε μετατροπή προδρόμων στεροειδών σε βιοδραστικά στεροειδή
- Νομότοπη/έκτοπη παραγωγή/έκκριση ορμόνης
- Ενδοκρινική /παρακρινική/αυτοκρινική δράση

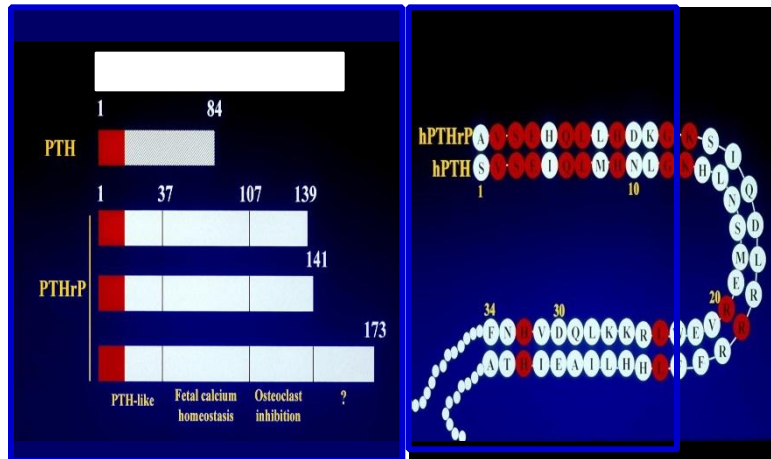
ΥΠΟΓΛΥΚΑΙΜΙΑ ΚΑΙ ΚΑΡΚΙΝΟΣ

- **Insulin-like growth factor 2 (IGF-2)** είναι μια πρωτεΐνη-ορμόνη που έχει δομική ομοιότητα με την ινσουλίνη. Παράγεται στο ήπαρ. Παίζει σημαντικό ρόλο στην αύξηση-ανάπτυξη κατά την ενδομήτρια ζωή
- Ορισμένες φορές προκαλεί υπογλυκαιμία καθώς παράγεται και από νησιδιακούς παγκρεατικούς όγκους ή από μη νησιδιακούς όγκους (οπισθοπεριτοναϊκούς).

ΚΑΚΟΗΘΗΣ ΥΠΕΡΑΣΒΕΣΤΙΑΙΜΙΑ

<u>Τύπος CA</u>	<u>%</u>
■ Ca μαστού	48
■ Ca πνεύμονος	22
■ Ca νεφρού	15
■ Ca ωοθηκών	5
■ Διάφορα CA	1
■ Πολλαπλούν μυέλωμα	5
■ T cell λέμφωμα	1
■ Άλλες αιματολ. κακοήθειες	1

PTH-PTHrP

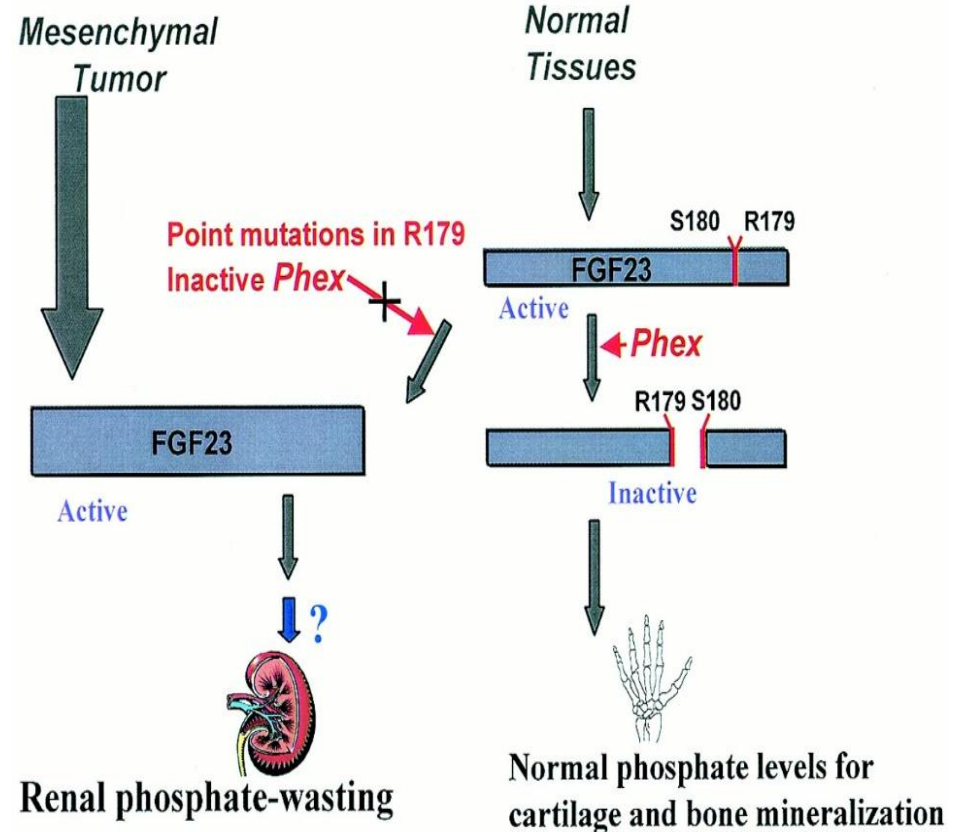
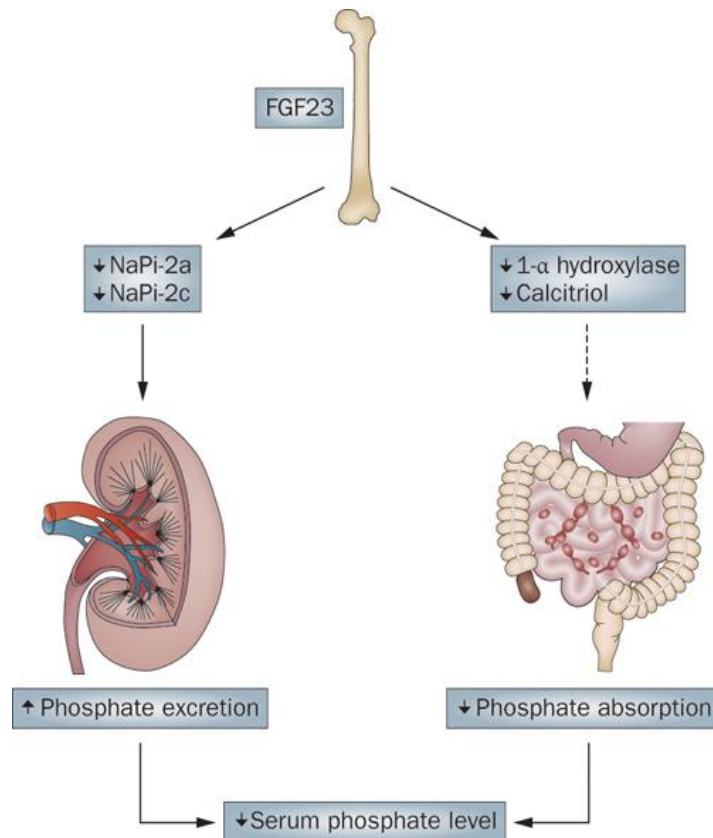


141 αμινοξέα ομολογία με PTH στο N terminal βραχύ σκέλος του χρωμ 12 (PTH/ χρωμ. 11). Φυσιολογικά PTHrP στο μαστό που γαλακτοφορεί, στο ενδοκρινές πάγκρεας και στα κερατινοκύτταρα

Χυμική υπερCa

PTHrP	180 pg/ml	(<40)
25-OHD	20 nmol/l	(20-130)
1,25-DHD	222 pmol/l	(40-140)
PTH	μη ανιχνεύσιμη	

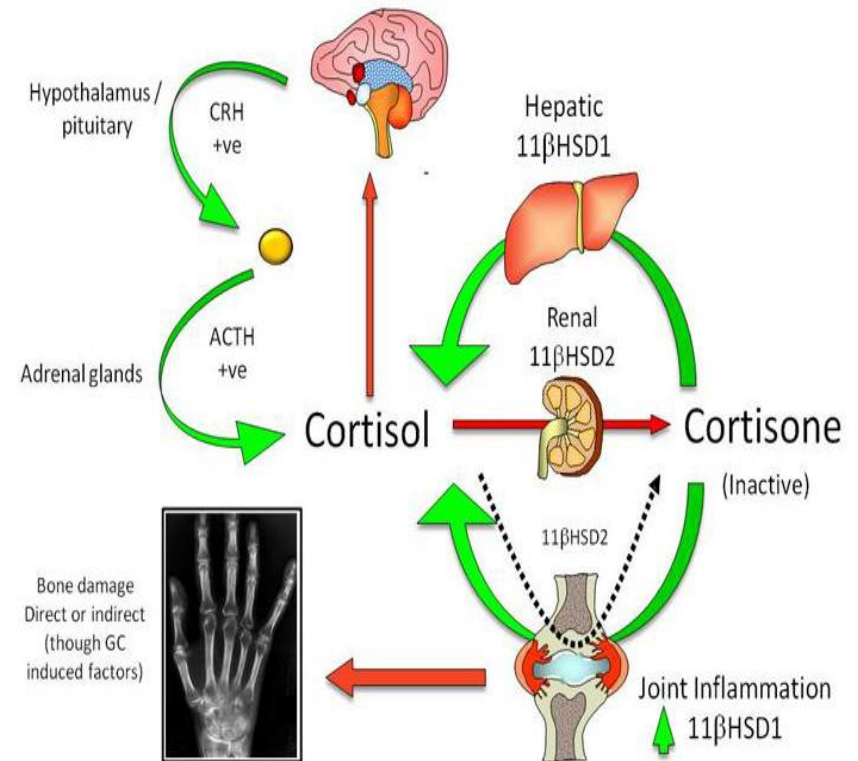
Hypophosphatemia producing factor (FGF23)



Έκτοπη έκκριση ACTH- υποκαλιαιμία

- Στον νεφρό υποδοχέας αλδοστερόνης/ κορτιζόλη και κορτικοστερόνη.
- Η 11β υδροξυστεροειδική δευδρογενάση 2-προστατεύει τον MR/ΚΟΡΤΙΖΟΛΗ ΣΕ ΚΟΡΤΙΖΟΝΗ ενδονεφρικά
(δεν συνδέεται με τον υποδοχέα και έτσι δεν ασκείται μεταλλοκορτικοειδική δράση)
- Η πολύ αυξημένη ACTH αναστέλλει την δραστικότητα της δευδρογενάσης με αποτέλεσμα να δρα ανεμπόδιστα η αυξημένη κορτιζόλη

The HPA axis & local steroid metabolism

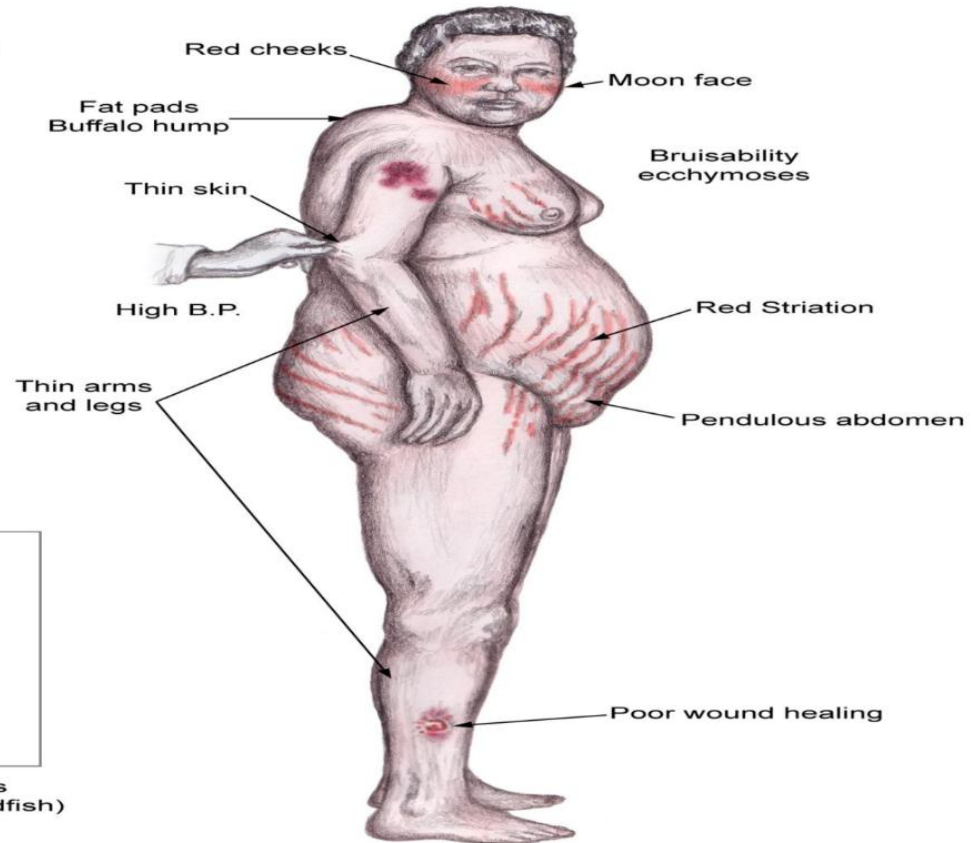
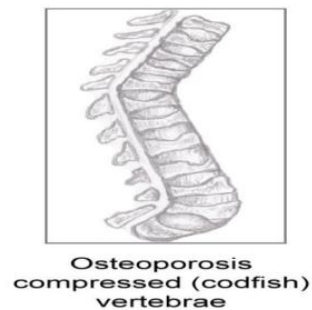


CUSHING

CUSHING Syndrome

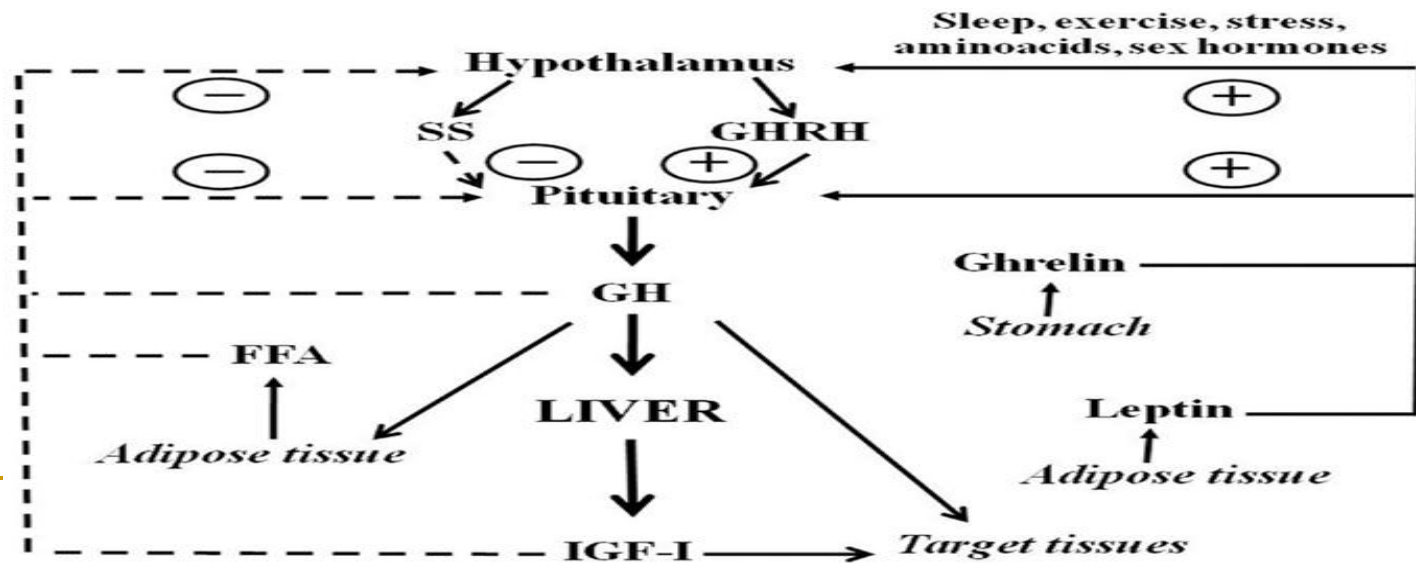
Background

Cushing syndrome is caused by prolonged exposure to elevated levels of either endogenous glucocorticoids or exogenous glucocorticoids



ΜΕΓΑΛΑΚΡΙΑ ΚΑΙ ΚΑΡΚΙΝΟΣ

- Ελάχιστες περιπτώσεις: σε καρκινοειδή βρόγχων ή εντέρου και σε όγκους νησιδίων του παγκρέατος
- Εκκρίνουν GHRH με αποτέλεσμα :
Υπερπλασία σωματοτρόφων κυττάρων και υπερέκκριση αυξητικής ορμόνης (GH)



SIADH σύνδρομο απρόσφορης έκκρισης αντιδιουρητικής ορμόνης

- Η υπονατριαιμία είναι συχνό εύρημα σε ασθενείς με καρκίνο του πνεύμονα. Συνήθως, η διαταραχή αυτή συνδέεται με το μικροκυτταρικό καρκίνο και οφείλεται στην έκτοπη έκκριση βαζοπρεσσίνης που περιγράφεται ως σύνδρομο απρόσφορης έκκρισης αντιδιουρητικής ορμόνης.
- 60% SIADH έχουν μικροκυτταρικό καρκίνωμα πνεύμονος (SCCL)
- 40% των ασθενών με SCCL αναπτύσσουν SIADH (ένας ακόμη αριθμός ασθενών εμφανίζει έκτοπη παραγωγή του κολπικού νατριοουρητικού πεπτιδίου που μπορεί επίσης να συμβάλλει στην υπονατριαιμία).
- Η κλινική συμπτωματολογία περιλαμβάνει αλλαγές στη διανοητική κατάσταση των ασθενών, σύγχυση, λήθαργο και σπασμούς. Τα συμπτώματα δεν είναι συχνά, πριν οι τιμές του Na κατέβουν κάτω από τα 125mmol/L και συνδέονται περισσότερο με το ρυθμό πτώσης των επιπέδων του Na παρά με τις απόλυτες τιμές του.

Σας ευχαριστώ για την προσοχή σας

