

ΚΥΤΤΑΡΟΓΕΝΕΤΙΚΗ ΜΕΛΕΤΗ ΤΗΣ ΔΡΑΣΗΣ ΤΗΣ ΑΜΙΦΟΣΤΙΝΗΣ ΣΕ ΚΑΡΚΙΝΟΠΑΘΕΙΣ ΥΠΟ ΑΚΤΙΝΟΘΕΡΑΠΕΙΑ

Πουλιλιού Σταματία

Μεταπτυχιακή Φοιτήτρια

Υπεύθυνος Καθηγητής Κουκουράκης Μ.

Ακτινοθεραπεία

- ▶ *Η πρώτη μη χειρουργική θεραπευτική προσέγγιση κατά του καρκίνου*
- ▶ *Καταστροφή καρκινικών κυττάρων και συρρίκνωση όγκων*
- ▶ *Ακτινοβολία φωτονίων (ακτίνες X και γ). Τα φωτόνια εκπέμπονται από ραδιενεργές πηγές (κοβάλτιο ή καίσιιο) ή από μια ειδική συσκευή (Γραμμικός Επιταχυντής)*
- ▶ *Ακτινοβολία σωματιδίων (ηλεκτρόνια, πρωτόνια, νετρόνια, σωματίδια Άλφα και Βήτα)*

Ακτίνες -Χ

- ▶ *Αποτελούν τμήμα του ηλεκτρομαγνητικού φάσματος με περιοχή μήκους κύματος μεταξύ 10nm με 10pm*
- ▶ *Ανήκουν στις ιονίζουσες ακτινοβολίες, των οποίων η ενέργεια είναι ικανή να προκαλέσει τον ιονισμό ατόμων και μορίων*
- ▶ *Στοχεύει σε κύτταρα που διαιρούνται και πολλαπλασιάζονται άναρχα*
- ▶ *Είναι δυνατόν να προκαλέσουν βλάβες σε υγιείς ιστούς, μέσω της δημιουργίας ελεύθερων ριζών*

Αμιφοστίνη (I)

- ▶ *Αποτελεί προφάρμακο, μη δραστικό με ηλεκτρόφιλες ομάδες χημειοθεραπευτικών φαρμάκων*
- ▶ *Ευρείας φάσματος κυτταροπροστατευτικό φάρμακο*
- ▶ *Προστασία από την ακτινική ξηροστομία, οισοφαγίτιδα, στοματίτιδα, πνευμονίτιδα και ακτινική εντερίτιδα*

Αμιφοσίνη (II)

- ▶ Αποφωσφορυλιώνεται από το ένζυμο αλκαλική φωσφατάση σε μια δραστική ελεύθερη θειόλη (WR-1065)



- ▶ Προστασία εναντίον των ελευθέρων ριζών οξυγόνου και των ηλεκτροφιλικών δραστικών φαρμάκων, μέσω της απελευθέρωσης ιόντων υδρογόνου που αδρανοποιούν τους ενεργούς κυτταροτοξικούς παράγοντες

Σκοπός

Η in vivo μελέτη της κυτταροπροστατευτικής δράσης της αμιφοστίνης στις κυτταρογενετικές βλάβες που προκαλούνται από την ακτινοβολία-Χ στα λεμφοκύτταρα περιφερικού αίματος ασθενών με καρκίνο.

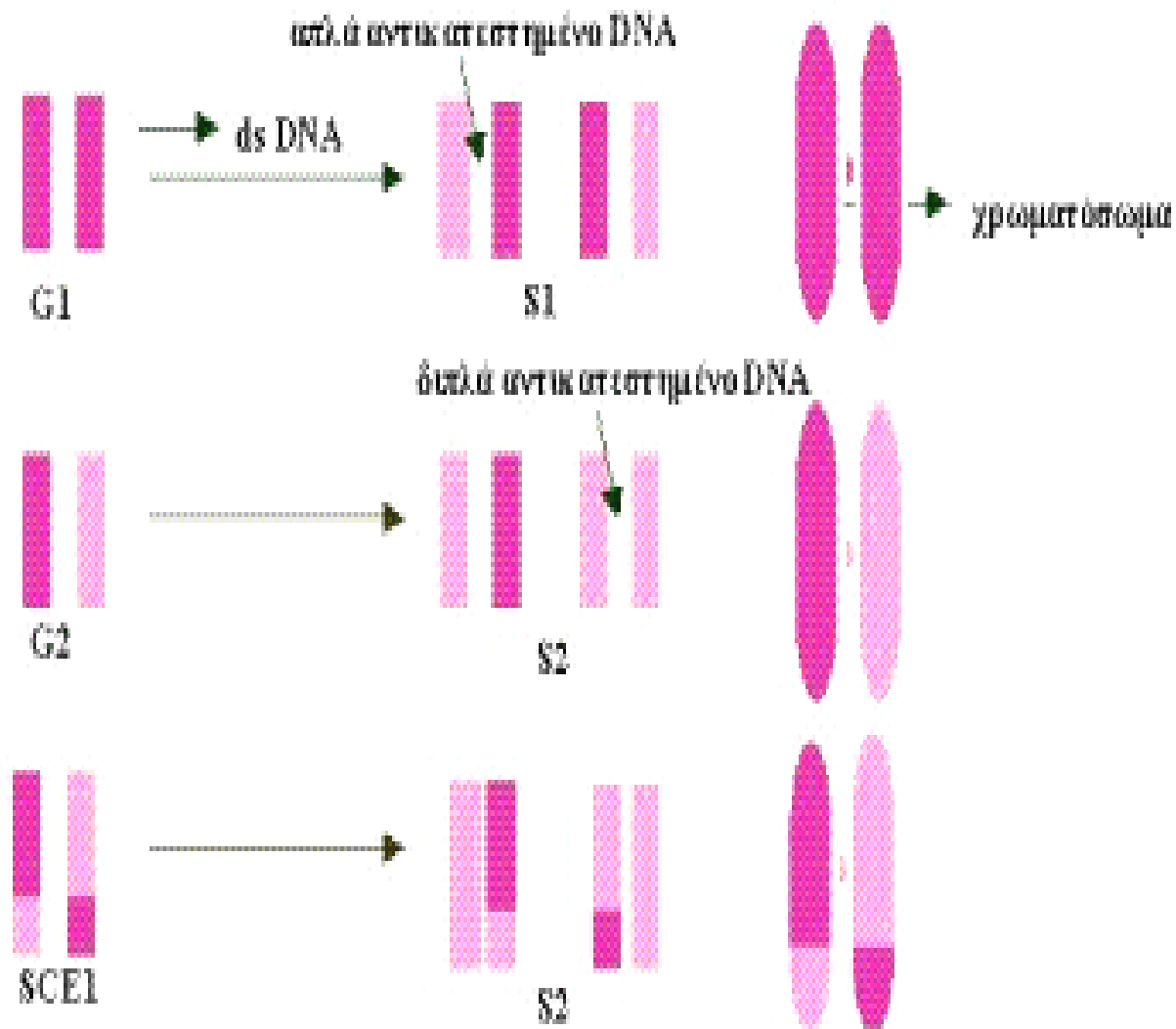


Χρωματιδιακές ανταλλαγές

- ▶ *Η ανταλλαγή γενετικού υλικού μεταξύ των δύο αδελφών χρωματίδων*
- ▶ *Συμβαίνουν σε απόλυτα ομόλογη θέση του χρωματοσώματος και προϋπόθεση της δημιουργίας τους είναι η ρήξη και επανα-συγκόλληση των αλυσίδων του δίκλωνου DNA κάθε αδελφής χρωματίδας*

Σχεδιάγραμμα

Οπτικοποίηση του φαινομένου



**Χρωματόσωμα 1^{ης}
γενιάς**

**Χρωματόσωμα 2^{ης}
γενιάς**

**Χρωματόσωμα 2^{ης}
γενιάς με μία
χρωματιδιακή
ανταλλαγή (SCE)**



Μετάφαση 1^{ης} γενιάς



Μετάφαση 2^{ης} γενιάς



Μετάφαση 3^{ης} γενιάς





Δείκτης Ρυθμού Πολλαπλασιασμού (Δ.Ρ.Π.)

$$\Delta \text{ΡΠ} = \frac{1M_{1\text{ης}} + 2M_{2\text{ης}} + 3M_{3\text{ης}+}}{M_{1\text{ης}} + M_{2\text{ης}} + M_{3\text{ης}+}}$$

Όπου $M_{1\text{ης}}$ = μεταφάσεις της 1ης κυτταρικής διαίρεσης

$M_{2\text{ης}}$ = μεταφάσεις της 2ης κυτταρικής διαίρεσης

$M_{3\text{ης}+}$ = μεταφάσεις της 3ης και μετέπειτα κυτταρικής διαίρεσης

Μιτωτικός Δείκτης (Μ.Δ.)

$$\text{ΜΔ} = \frac{\text{Σύνολο Μεταφάσεων}}{\text{Σύνολο Μεσοφασικών Πυρήνων}} \times 1000$$

Ασθενείς

Κριτήρια: Ηλικία (54-64 έτη)

Κάπνισμα (μη)

Είδος καρκίνου (ενδομητρίου και προστάτη)

Μορφή αντικαρκινικής θεραπείας (καμία)

Ομάδα 1η(C): ασθενείς με καρκίνο υπό θεραπεία με ακτίνες-X (2,7 Gy/καθημερινά) (RT alone)

Αιμοληψία σε 3 διαφορετικές χρονικές στιγμές:

T₀: η χρονική στιγμή πριν την ακτινοβολήση (καλλιέργειες ελέγχου)

T₅: πέντε μέρες μετά την πρώτη ακτινοβολήση και μετά από μια σειρά ακτινοθεραπειών

T₁₉: δεκαεννέα μέρες μετά την πρώτη ακτινοβολήση και μετά από μια σειρά ακτινοθεραπειών

Ομάδα 2η(A): ασθενείς με καρκίνο υπό θεραπεία με ακτίνες-X (2,7 Gy/καθημερινά) με ταυτόχρονη χορήγηση αμιφοστίνης(700 mg/m²) (RT + Amifostine)

Αιμοληψία σε 3 διαφορετικές χρονικές στιγμές:

T₀: η χρονική στιγμή πριν την ακτινοβολήση (καλλιέργειες ελέγχου)

T₅: πέντε μέρες μετά την πρώτη ακτινοβολήση και μετά από μια σειρά ακτινοθεραπειών

T₁₉: δεκαεννέα μέρες μετά την πρώτη ακτινοβολήση και μετά από μια σειρά ακτινοθεραπειών

Αποτελέσματα

Αξιολογήθηκαν

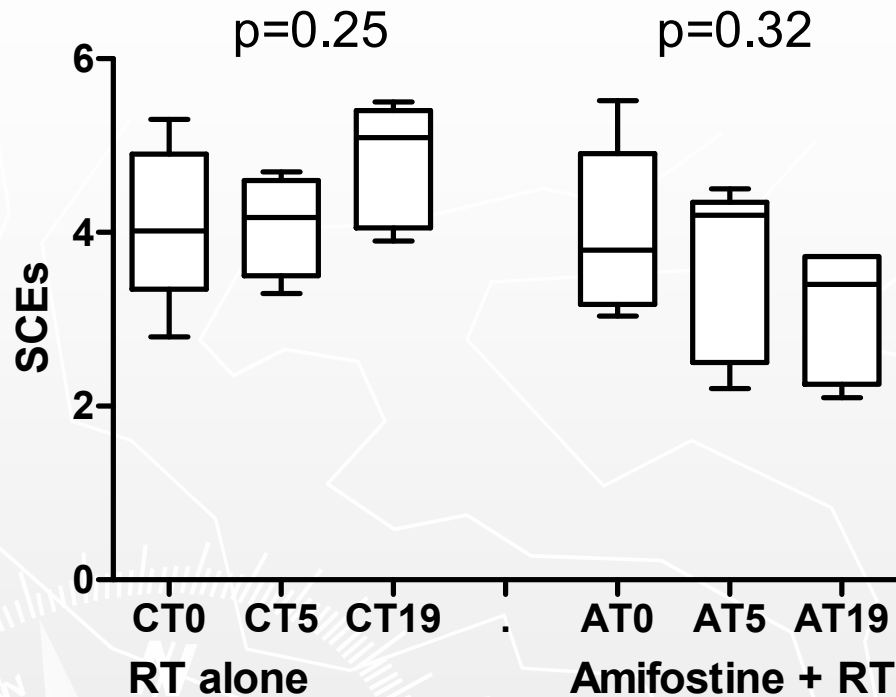
600 μεταφάσεις 2^{ης} κυτταρικής γενιάς

*6.000 μεταφάσεις 1^{ης}- 2^{ης}- 3^{ης} και μετέπειτα
κυτταρικής γενιάς*

60.000 μεσοφασικοί πυρήνες



Χρωματιδιακές ανταλλαγές



RT alone (μόνο ακτινοβολία)

CT0: ασθενείς πριν την αγωγή με ακτινοβολία(control)

CT5: ασθενείς 5 μέρες μετά την πρώτη ακτινοβολήση και μετά από μια σειρά ακτινοθεραπειών

CT19: ασθενείς 19 μέρες μετά την πρώτη ακτινοβολήση και μετά από μια σειρά ακτινοθεραπειών

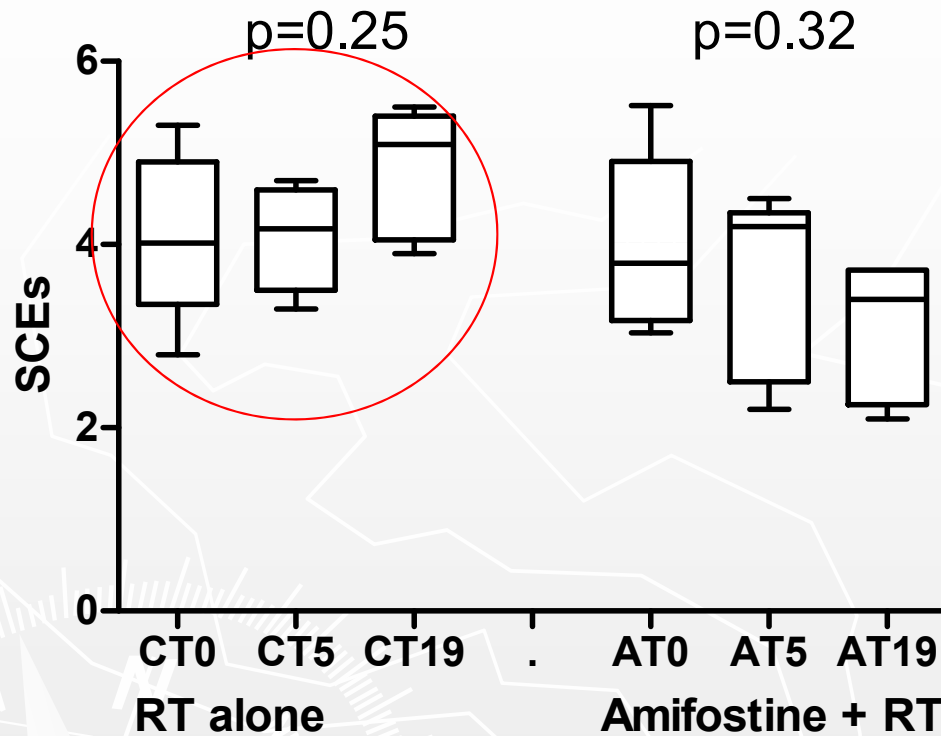
Amifostine + RT(ακτινοβολία + Αμιφοστίνη)

AT0: ασθενείς πριν την αγωγή με ακτινοβολία

AT5: ασθενείς 5 μέρες μετά την πρώτη ακτινοβολήση και μετά από μια σειρά ακτινοθεραπειών

AT19: ασθενείς 19 μέρες μετά την πρώτη ακτινοβολήση και μετά από μια σειρά ακτινοθεραπειών

Χρωματιδιακές ανταλλαγές



RT alone (μόνο ακτινοβολία)

CT0: ασθενείς πριν την αγωγή με ακτινοβολία (control)

CT5: ασθενείς 5 μέρες μετά την πρώτη ακτινοβολήση και μετά από μια σειρά ακτινοθεραπειών

CT19: ασθενείς 19 μέρες μετά την πρώτη ακτινοβολήση και μετά από μια σειρά ακτινοθεραπειών

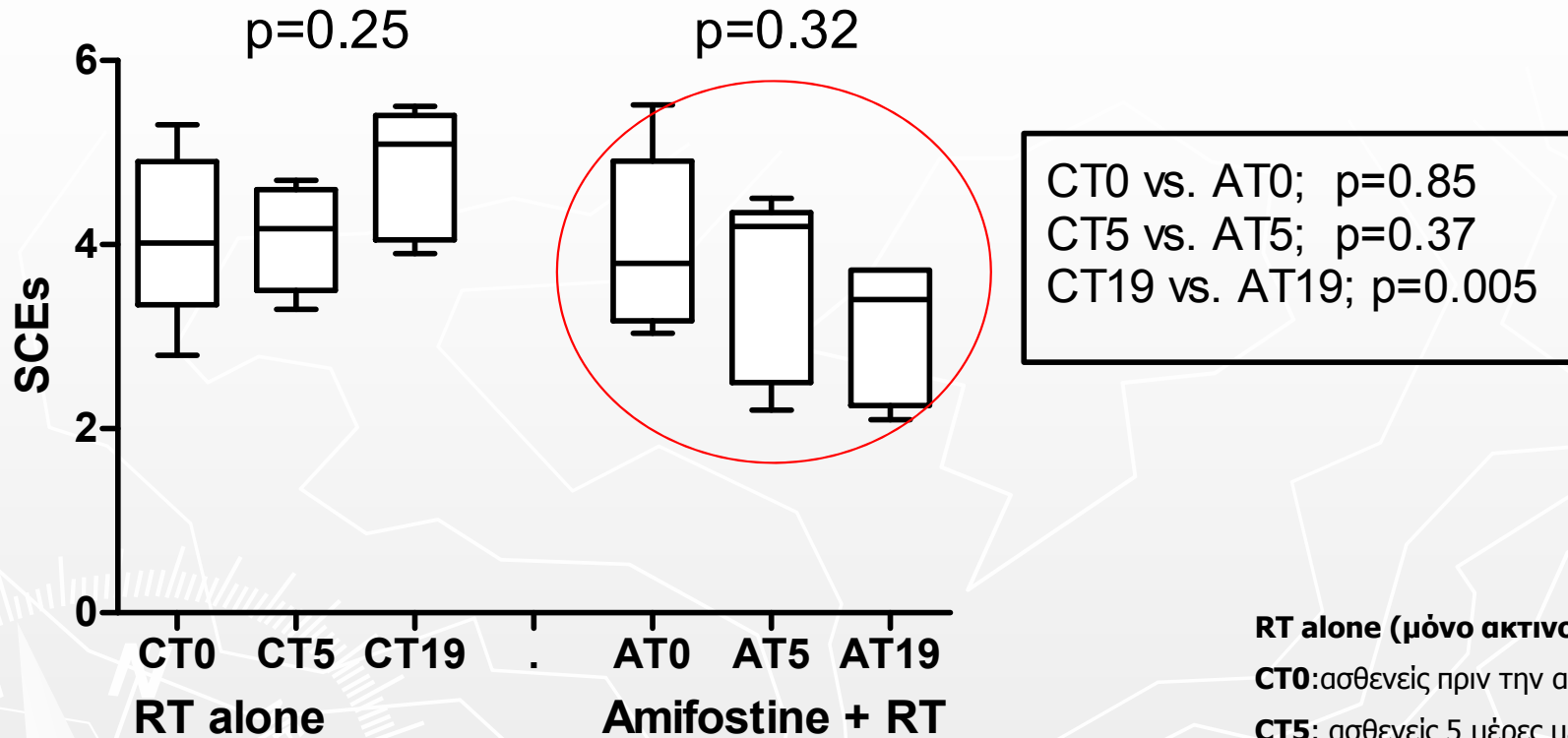
Amifostine + RT (ακτινοβολία + Αμιφοστίνη)

AT0: ασθενείς πριν την αγωγή με ακτινοβολία

AT5: ασθενείς 5 μέρες μετά την πρώτη ακτινοβολήση και μετά από μια σειρά ακτινοθεραπειών

AT19: ασθενείς 19 μέρες μετά την πρώτη ακτινοβολήση και μετά από μια σειρά ακτινοθεραπειών

Χρωματιδιακές ανταλλαγές



RT alone (μόνο ακτινοβολία)

CT0: ασθενείς πριν την αγωγή με ακτινοβολία(control)

CT5: ασθενείς 5 μέρες μετά την πρώτη ακτινοβολήση και μετά από μια σειρά ακτινοθεραπειών

CT19: ασθενείς 19 μέρες μετά την πρώτη ακτινοβολήση και μετά από μια σειρά ακτινοθεραπειών

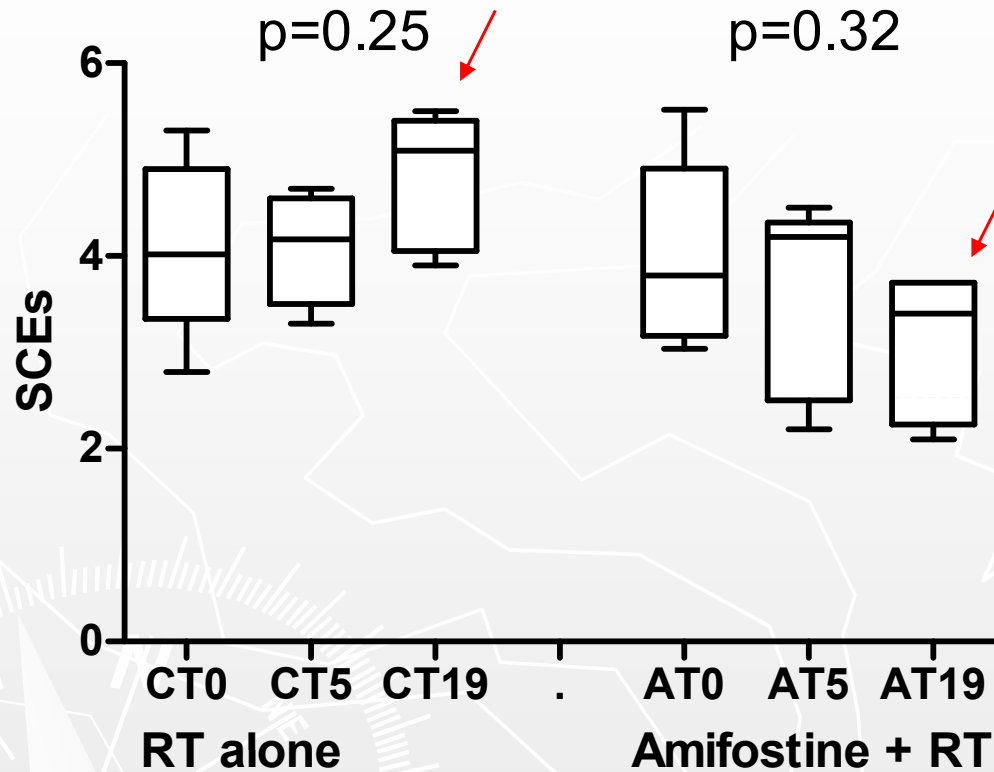
Amifostine + RT(ακτινοβολία + Αμιφοστίνη)

AT0: ασθενείς πριν την αγωγή με ακτινοβολία

AT5: ασθενείς 5 μέρες μετά την πρώτη ακτινοβολήση και μετά από μια σειρά ακτινοθεραπειών

AT19: ασθενείς 19 μέρες μετά την πρώτη ακτινοβολήση και μετά από μια σειρά ακτινοθεραπειών

Χρωματιδιακές ανταλλαγές



CT0 vs. AT0; $p=0.85$
CT5 vs. AT5; $p=0.37$
CT19 vs. AT19; $p=0.005$

RT alone (μόνο ακτινοβολία)

CT0: ασθενείς πριν την αγωγή με ακτινοβολία (control)

CT5: ασθενείς 5 μέρες μετά την πρώτη ακτινοβολήση και μετά από μια σειρά ακτινοθεραπειών

CT19: ασθενείς 19 μέρες μετά την πρώτη ακτινοβολήση και μετά από μια σειρά ακτινοθεραπειών

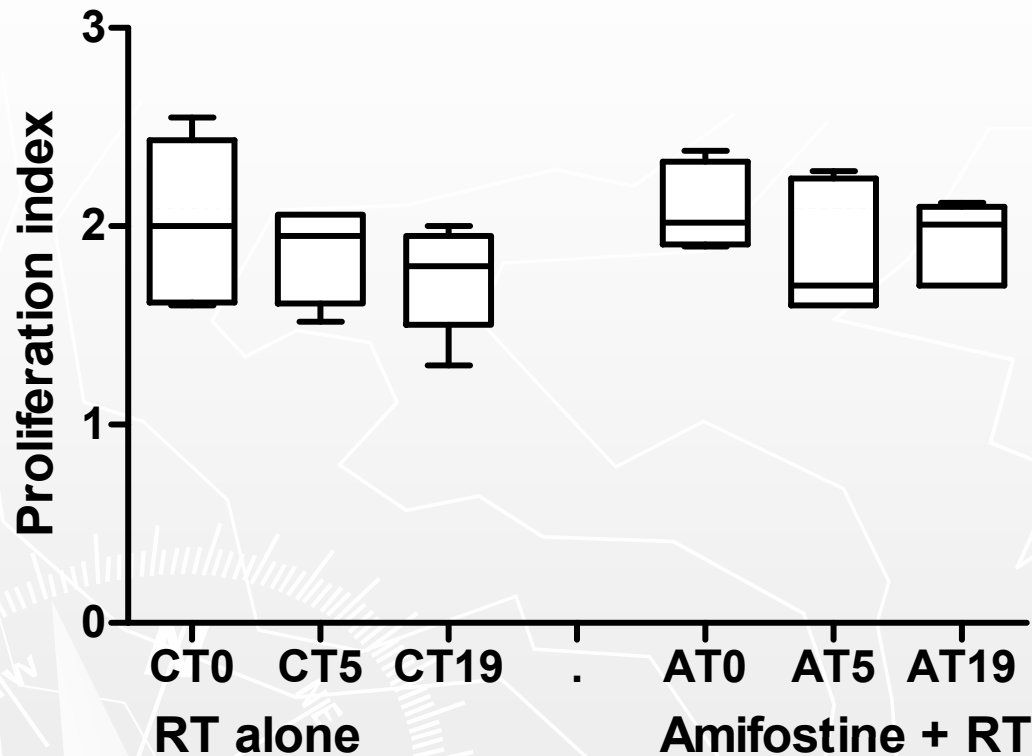
Amifostine + RT (ακτινοβολία + Αμιφοστίνη)

AT0: ασθενείς πριν την αγωγή με ακτινοβολία

AT5: ασθενείς 5 μέρες μετά την πρώτη ακτινοβολήση και μετά από μια σειρά ακτινοθεραπειών

AT19: ασθενείς 19 μέρες μετά την πρώτη ακτινοβολήση και μετά από μια σειρά ακτινοθεραπειών

Δείκτης Ρυθμού Πολλαπλασιασμού



CT0 vs. AT0; $p=0.72$
CT5 vs. AT5; $p=0.92$
CT19 vs. AT19; $p=0.27$

RT alone (μόνο ακτινοβολία)

CT0: ασθενείς πριν την αγωγή με ακτινοβολία(control)

CT5: ασθενείς 5 μέρες μετά την πρώτη ακτινοβολήση και μετά από μια σειρά ακτινοθεραπειών

CT19: ασθενείς 19 μέρες μετά την πρώτη ακτινοβολήση και μετά από μια σειρά ακτινοθεραπειών

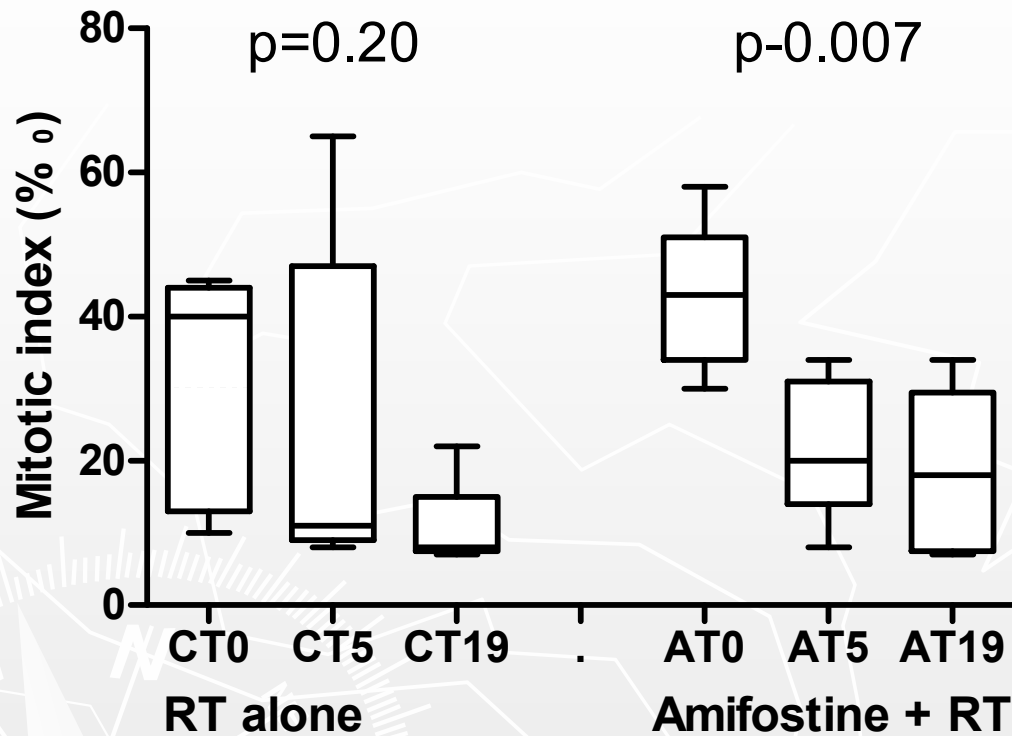
Amifostine + RT(ακτινοβολία + Αμιφοστίνη)

AT0: ασθενείς πριν την αγωγή με ακτινοβολία

AT5: ασθενείς 5 μέρες μετά την πρώτη ακτινοβολήση και μετά από μια σειρά ακτινοθεραπειών

AT19: ασθενείς 19 μέρες μετά την πρώτη ακτινοβολήση και μετά από μια σειρά ακτινοθεραπειών

Μιτωτικός Δείκτης



CT0 vs. AT0; $p=0.21$
CT5 vs. AT5; $p=0.82$
CT19 vs. AT19; $p=0.22$

RT alone (μόνο ακτινοβολία)

CT0: ασθενείς πριν την αγωγή με ακτινοβολία(control)

CT5: ασθενείς 5 μέρες μετά την πρώτη ακτινοβολήση και μετά από μια σειρά ακτινοθεραπειών

CT19: ασθενείς 19 μέρες μετά την πρώτη ακτινοβολήση και μετά από μια σειρά ακτινοθεραπειών

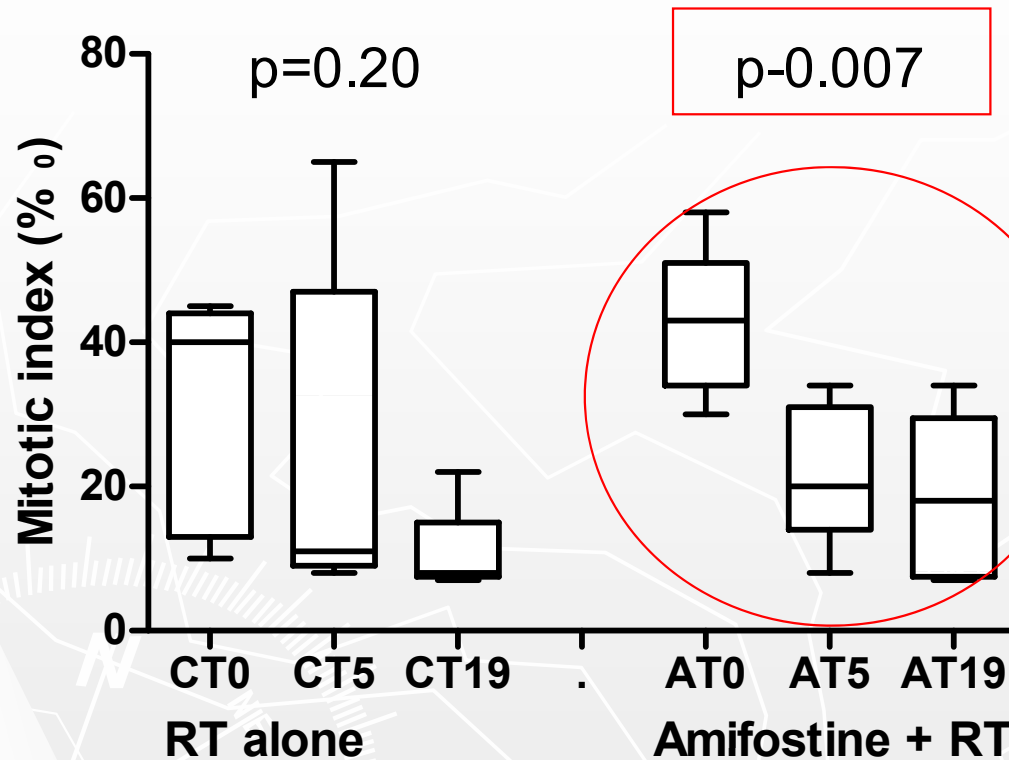
Amifostine + RT (ακτινοβολία + Αμιφοστίνη)

AT0: ασθενείς πριν την αγωγή με ακτινοβολία

AT5: ασθενείς 5 μέρες μετά την πρώτη ακτινοβολήση και μετά από μια σειρά ακτινοθεραπειών

AT19: ασθενείς 19 μέρες μετά την πρώτη ακτινοβολήση και μετά από μια σειρά ακτινοθεραπειών

Μιτωτικός Δείκτης



CT0 vs. AT0; $p=0.21$
CT5 vs. AT5; $p=0.82$
CT19 vs. AT19; $p=0.22$

RT alone (μόνο ακτινοβολία)

CT0: ασθενείς πριν την αγωγή με ακτινοβολία(control)

CT5: ασθενείς 5 μέρες μετά την πρώτη ακτινοβολήση και μετά από μια σειρά ακτινοθεραπειών

CT19: ασθενείς 19 μέρες μετά την πρώτη ακτινοβολήση και μετά από μια σειρά ακτινοθεραπειών

Amifostine + RT(ακτινοβολία + Αμιφοστίνη)

AT0: ασθενείς πριν την αγωγή με ακτινοβολία

AT5: ασθενείς 5 μέρες μετά την πρώτη ακτινοβολήση και μετά από μια σειρά ακτινοθεραπειών

AT19: ασθενείς 19 μέρες μετά την πρώτη ακτινοβολήση και μετά από μια σειρά ακτινοθεραπειών

Συμπεράσματα

- ▶ *Η αμιφροστίνη όχι μόνο προστατεύει από την εμφάνιση SCEs έναντι της ακτινοβολίας, αλλά και πιθανώς μειώνει τον ενδογενή ρυθμό εμφάνισης SCEs ανεξάρτητα από την ακτινοβολία*
- ▶ *η αμιφροστίνη μπορεί να ασκεί ακτινοπροστατευτική δράση με το να παρεμβαίνει στη μιτωτική δραστηριότητα των φυσιολογικών κυττάρων*

Το φάρμακο αμιφροστίνη εκτός του ότι προστατεύει από τις παρενέργειες που προκαλούνται από την αγωγή με ακτινοθεραπεία προστατεύει από την γενοτοξικότητα που προκαλείται λόγω των ελευθέρων ριζών που παράγονται από τις ακτίνες X

Βιβλιογραφία

- ▶ Giatromanolaki A, Sivridis E, Maltezos E, Koukourakis MI. Down-regulation of intestinal-type alkaline phosphatase in the tumor vasculature and stroma provides a strong basis for explaining amifostine selectivity. *Semin Oncology* 2002; **29** :14-21.
- ▶ Kemp G, Rose P, Lurain J, Berman M, Manetta A, Roullet B, Homesley H, Belpomme D, Glick J. Amifostine pretreatment for protection against cyclophosphamide-induced and cisplatin-induced toxicities: results of a randomized control trial in patients with advanced ovarian cancer. *Journal of Clinical Oncology* 1996; **14**:512-521
- ▶ Koukourakis MI. Amifostine in clinical oncology: current use and future applications. *Anti-Cancer Drugs* 2002; **13**:181-209.
- ▶ Lialiaris T, Mourelatos D, Boutis L. Comparative-study on cytogenesis effects by dislpatinum complexis of the ligands of naphthazarine and squaric acid in human-lymphocytes. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 1989; **24**:368-371.
- ▶ Lialiaris T, Mourelatos D, Stergiadou HC. Cytogenesis study for possible mutagenesis activity induced by ice-nucleation bacteria or their metabolic products in humans-lympocytes in vitro. *Mutation Research* 1990; **242**:163-168
- ▶ Παπαχρήστου Φ., Λιαλιάρης Θ., Παπαναστασίου Π., Καλαϊτζής Χ., Πάτρης Ε., Τουλουπίδης Σ. Αυξημένη χρωματοσωματική ευθραυστότητα σε υπογόνιμους άνδρες. *Ελληνική Ουρολογία* 2004; **16**: 353-362
- ▶ Wang Z.-Q., Saigusa S. Adaptive response to chromosome damage in cultured human lymphocytes primed with low doses of X-rays. *Mutation Research* 1991;**246** :179-186
- ▶ Wojcik A., Opalka B., Obe G. Analysis of inversions and sister chromatid exchanges in chromosome 3 of human lymphocytes exposed to X-rays. *Mutagenesis* 1999; **14**: 633-637

Ευχαριστώ

