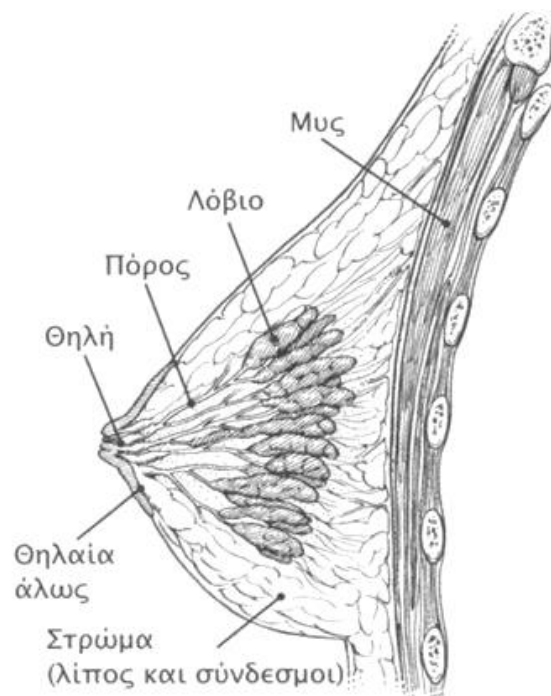


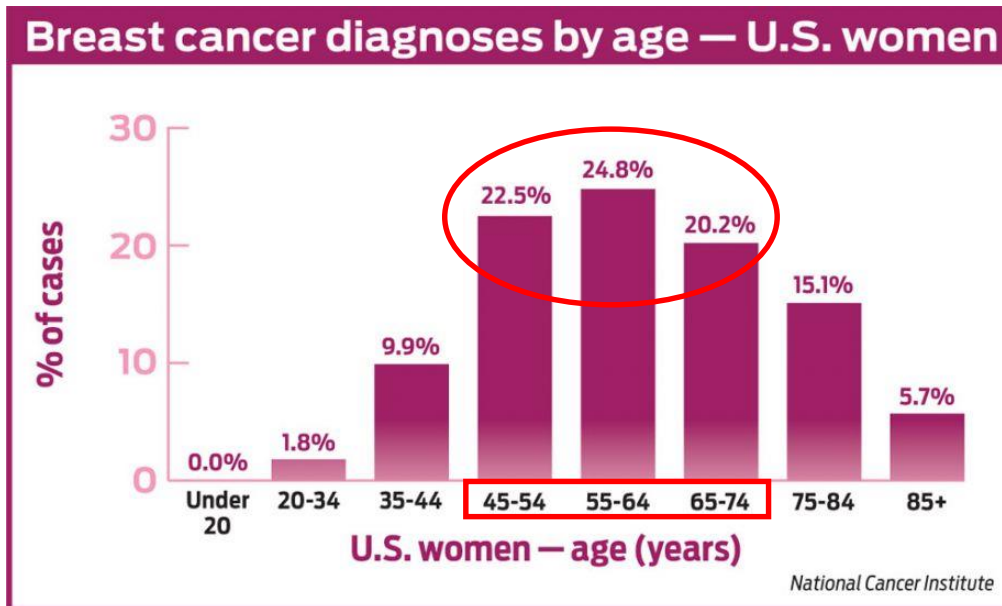
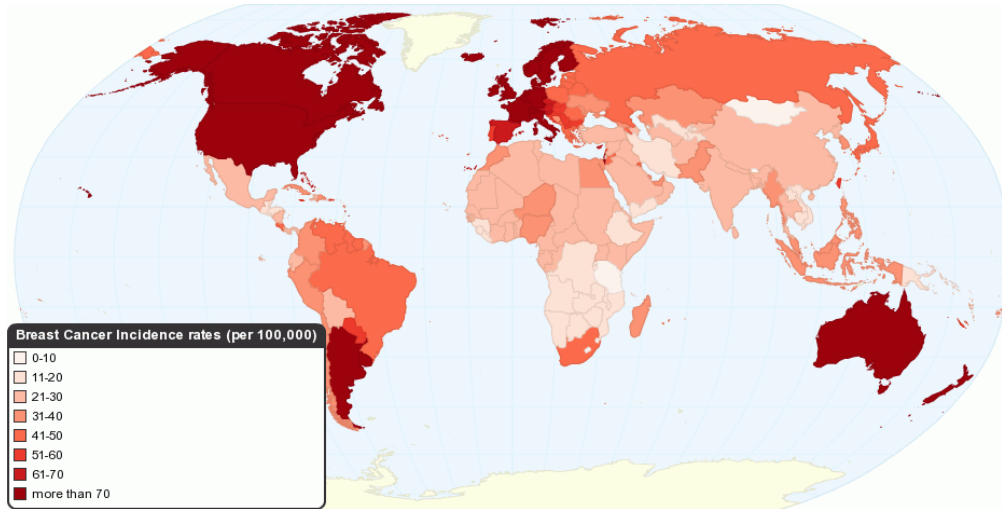
Ο ΡΟΛΟΣ ΤΗΣ ΒΙΤΑΜΙΝΗΣ D ΣΤΟΝ ΚΑΡΚΙΝΟ ΤΟΥ ΜΑΣΤΟΥ

Κωνσταντίνος Φειδάντσης
Βιολόγος, MSc, PhD



Θεσσαλονίκη, 2016

1. ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΤΟΥ ΜΑΣΤΟΥ



ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΤΟΥ ΜΑΣΤΟΥ



Κυριότερη αιτία θανάτου
από καρκίνο στις γυναίκες

Η.Π.Α.

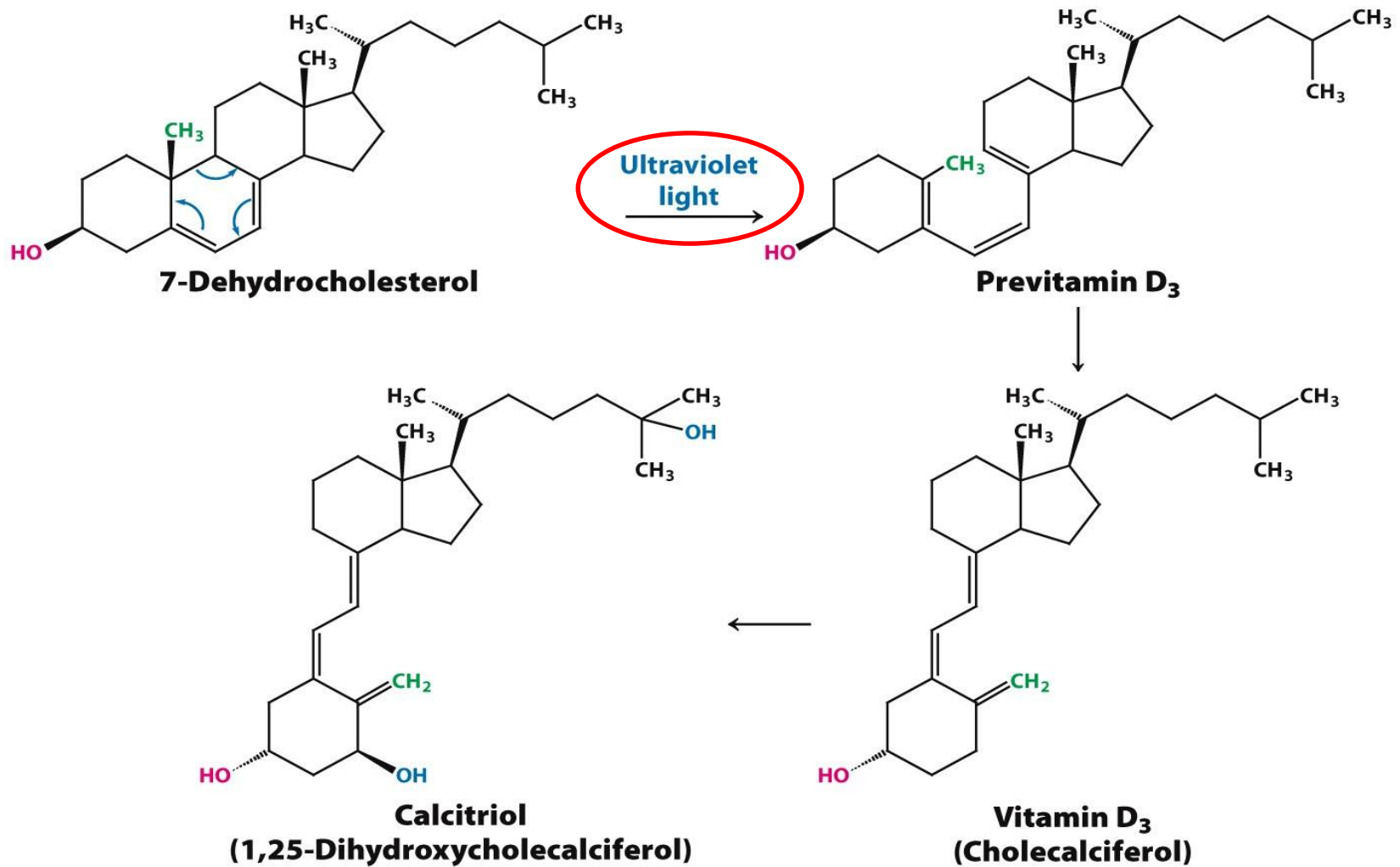


Ο πιο συχνά
διαγιγνωσκόμενος καρκίνος
μεταξύ των γυναικών

Ενοχοποιητικοί παράγοντες

- Εμμηνόρροια
- Αναπαραγωγή
- Ανθρωπομετρία
- Οιστρογόνα
- Ιστορικό
- Αλκοόλ / Ακτινοβολία

2. BITAMINH D



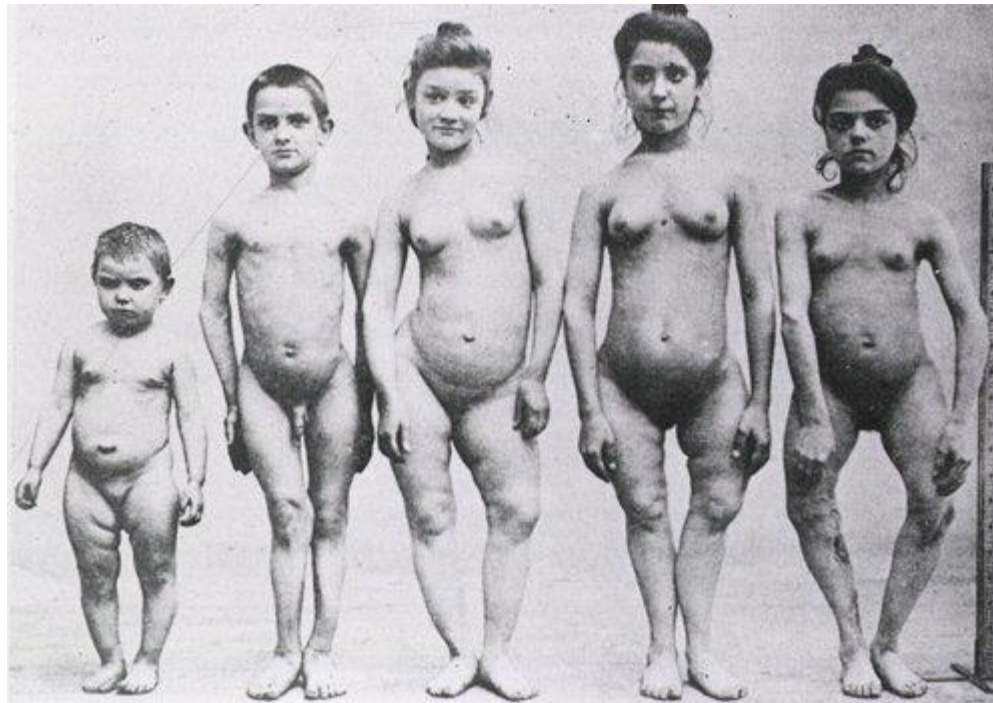
Βιταμίνη D₃ (χοληκαλσιφερόλη) \Rightarrow Ζωικές πηγές

Βιταμίνη D₂ (εργοκαλσιφερόλη) \Rightarrow Φυτικές πηγές

2. ΒΙΤΑΜΙΝΗ D

2.1. Βιταμίνη D & ρόλος

- Vit D**
- Διατήρηση ομοιόστασης Ca & P
 - Όργανα στόχοι νεφροί και οστά → Απομεταλλοποίηση
 - ↳ Νεφρική επαναρρόφηση (ομοιόσταση Ca)
 - **Ανεπάρκεια**
 - Αδυναμία σκελετικών & καρδιακού μυός
 - Ραχίτιδα (παιδιά)
 - Οστεομαλάκυνση (ενήλικες)



2. BITAMINH D

2.1. Βιταμίνη D & ρόλος

Source	Approx Vitamin D Content
Salmon	
Fresh, wild (3.5 oz)	600-1000 IU
Fresh, farmed (3.5 oz)	100-250 IU
Canned (3.5 oz)	300-600 IU
Sardines, Canned (3.5 oz)	300 IU
Mackerel, canned (3.5 oz)	250 IU
Tuna, canned (3.6 oz)	230 IU
Exposure to Sunlight	3000 IU
Fortified milk (8oz)	100 IU
Fortified orange juice (8 oz)	100 IU
Infant formulas (8 oz)	100 IU
Prescription vitamin d	50,000 IU

2. ΒΙΤΑΜΙΝΗ D

2.2. Βιταμίνη D & διαιτητική πρόσληψη

Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D

Life Stage Group	Calcium			Vitamin D		
	Estimated Average Requirement (mg/day)	Recommended Dietary Allowance (mg/day)	Upper Level Intake (mg/day)	Estimated Average Requirement (IU/day)	Recommended Dietary Allowance (IU/day)	Upper Level Intake (IU/day)
Infants 0 to 6 months	*	*	1,000	**	**	1,000
Infants 6 to 12 months	*	*	1,500	**	**	1,500
1-3 years old	500	700	2,500	400	600	2,500
4-8 years old	800	1,000	2,500	400	600	3,000
9-13 years old	1,100	1,300	3,000	400	600	4,000
14-18 years old	1,100	1,300	3,000	400	600	4,000
19-30 years old	800	1,000	2,500	400	600	4,000
31-50 years old	800	1,000	2,500	400	600	4,000
51-70 year old males	800	1,000	2,000	400	600	4,000
51-70 year old females	1,000	1,200	2,000	400	600	4,000
>70 years old	1,000	1,200	2,000	400	800	4,000
14-18 years old, pregnant/lactating	1,100	1,300	3,000	400	600	4,000
19-50 years old, pregnant/lactating	800	1,000	2,500	400	600	4,000

*For infants, Adequate Intake is 200 mg/day for 0 to 6 months of age and 260 mg/day for 6 to 12 months of age.

**For infants, Adequate Intake is 400 IU/day for 0 to 6 months of age and 400 IU/day for 6 to 12 months of age.

6 Μήνες – 50 έτη

200 IU

ΕΝΗΛΙΚΕΣ 51-70 έτη

400 IU

ΕΝΗΛΙΚΕΣ >70 έτη

600 IU

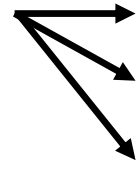
ΕΓΓΥΕΣ & ΘΗΛΑΣΜΟΣ

200 IU

3. ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΤΟΥ ΜΑΣΤΟΥ & ΒΙΤΑΜΙΝΗ D

ΜΕΤΑΒΟΛΕΣ

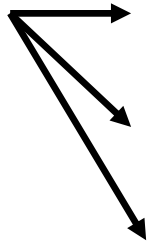
Ανάπτυξη καρκινικού όγκου



Κυτταρικός πολλαπλασιασμός
Κυτταρική διαφοροποίηση
Προγραμματισμένος κυτταρικός θάνατος

- Ενδογενείς & εξωγενείς παράγοντες
- Ορμονικές & διατροφολογικές πτυχές

Vit D



Ενδοκρινικός ρόλος

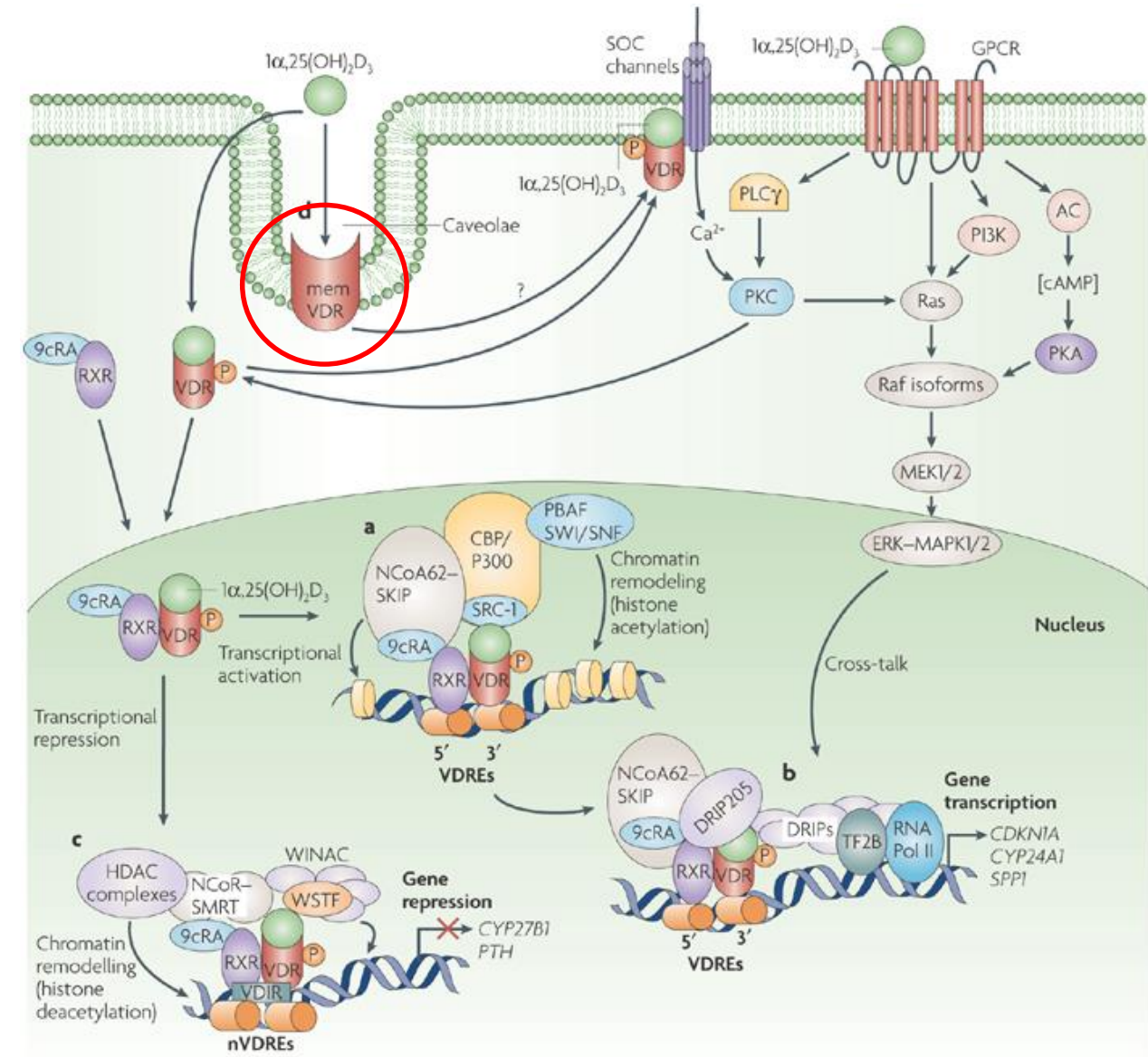
Αυτοκρινείς λειτουργίες

Παρακρινείς λειτουργίες

Σε διάφορες μορφές καρκίνου

3. ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΤΟΥ ΜΑΣΤΟΥ & ΒΙΤΑΜΙΝΗ D

3.1. Έκφραση του VDR στο μαστικό ιστό & σε όγκους του μαστού



VDR

Υποδοχέας πυρηνικών υποδοχέων

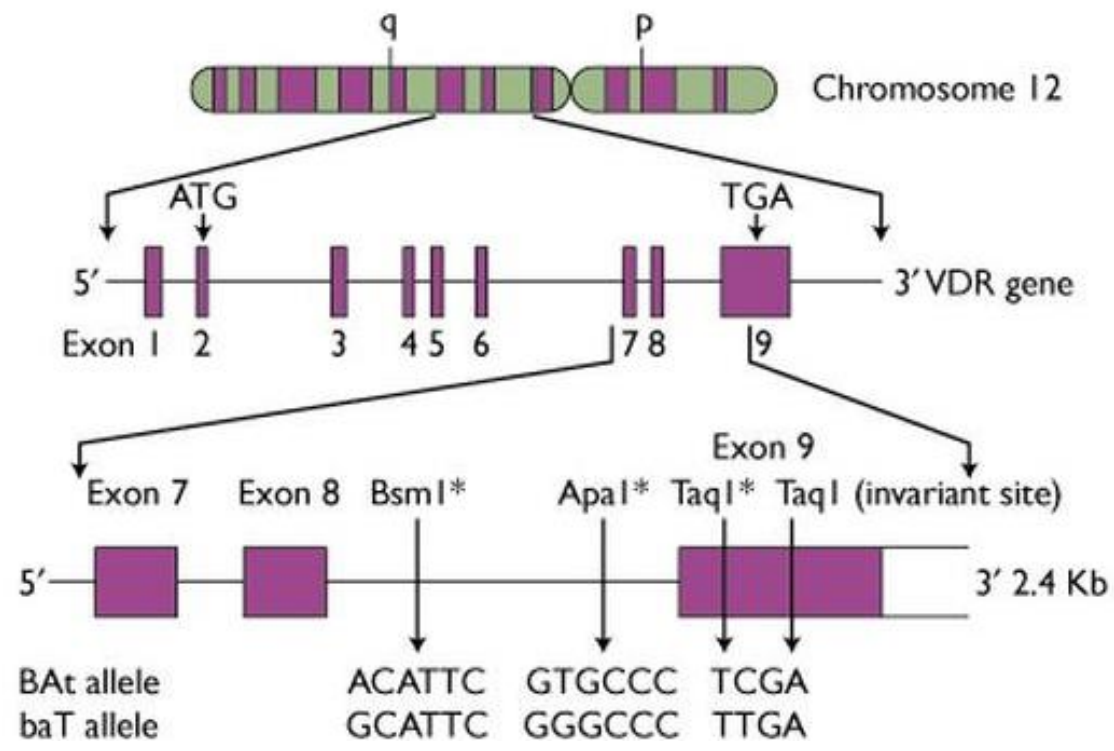
Παράγοντας μεταγραφής

Ενεργοποιείται από τη βιταμίνη D

Ρυθμίζεται δυναμικά κατά την εγκυμοσύνη & τον θηλασμό

3. ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΤΟΥ ΜΑΣΤΟΥ & ΒΙΤΑΜΙΝΗ D

3.1. Έκφραση του VDR στο μαστικό ιστό & σε όγκους του μαστού



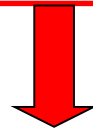
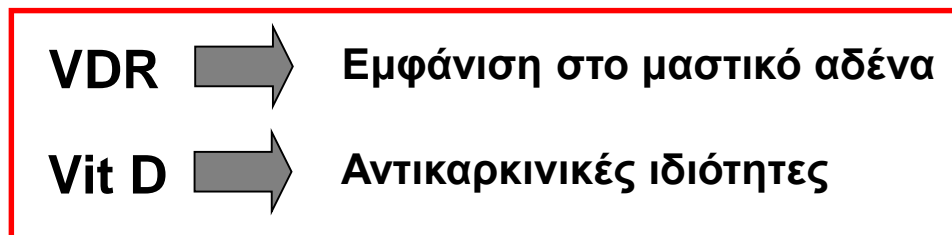
Knockout VDR ποντίκια

- Υψηλή συχνότητα εμφάνισης προνεοπλαστικών βλαβών
- ανωμαλίες μαστικού αδένα

Πολυμορφισμός VDR → Κίνδυνος εμφάνισης καρκίνου του μαστού

3. ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΤΟΥ ΜΑΣΤΟΥ & ΒΙΤΑΜΙΝΗ D

3.1. Έκφραση του VDR στο μαστικό ιστό & σε όγκους του μαστού



Αυστηρή ρύθμιση της κυκλοφορούσας Vit D

Πολύπλοκη διαδικασία

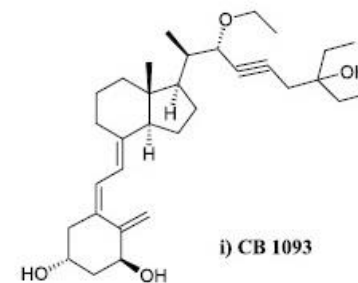
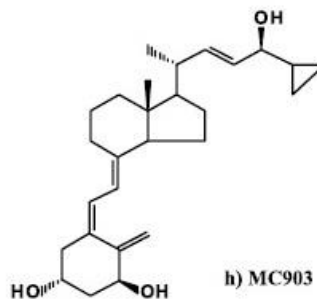
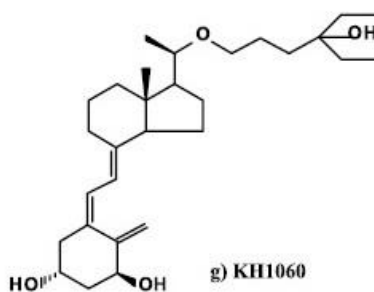
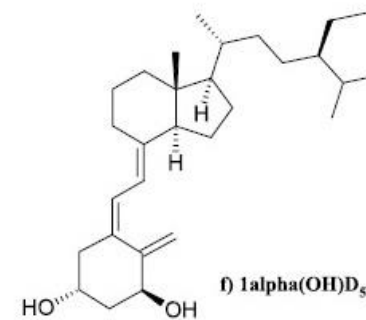
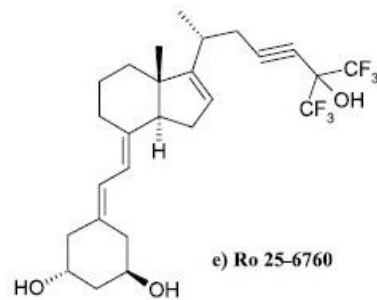
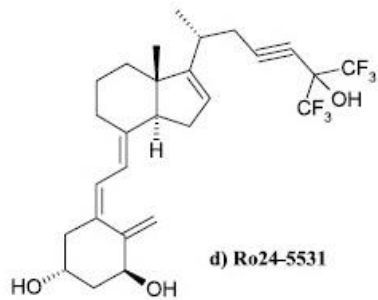
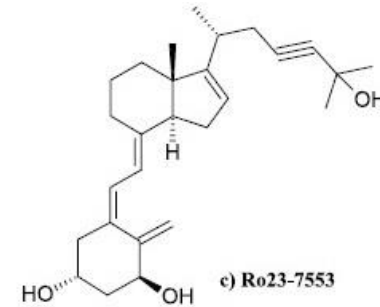
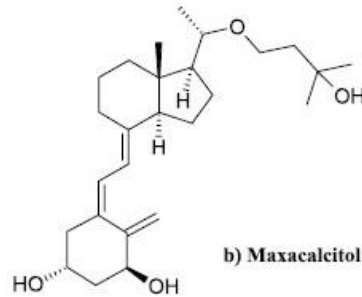
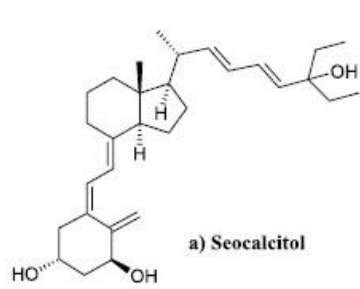
- α-1-υδροξυλάση (*CYP27B1*)
- 24 υδροξυλάση (*CYP24A1*)

Υπερέκφραση σε καρκίνο
του μαστού

3. ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΤΟΥ ΜΑΣΤΟΥ & ΒΙΤΑΜΙΝΗ D

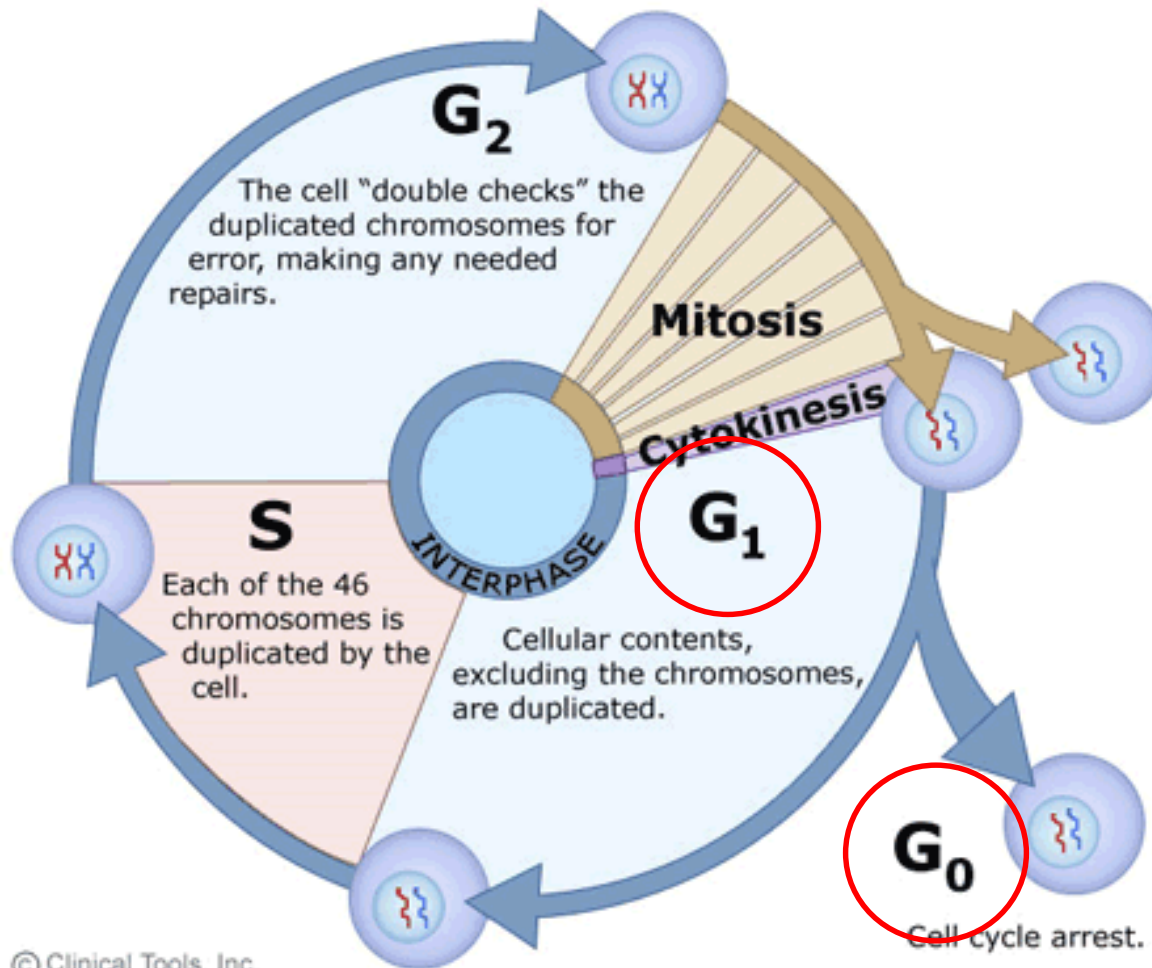
3.2. Αντι-πολλαπλασιαστική επίδραση της βιταμίνης D και των παραγώγων της

$1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ \swarrow Ανάπτυξη και διαφοροποίηση καρκινικών κυττάρων
 \searrow Παράγωγα με βελτιωμένο προφίλ δραστηριότητας



3. ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΤΟΥ ΜΑΣΤΟΥ & ΒΙΤΑΜΙΝΗ D

3.3. Επίδραση στη ρύθμιση του κυτταρικού κύκλου



1,25 (OH)₂ D₃ & EB 1089



αναστολή

- Κινάσης της κυκλίνης (CDK)
- Κινάσης της ιστόνης H1
- Υποδοχέας οιστρογόνων (ER)

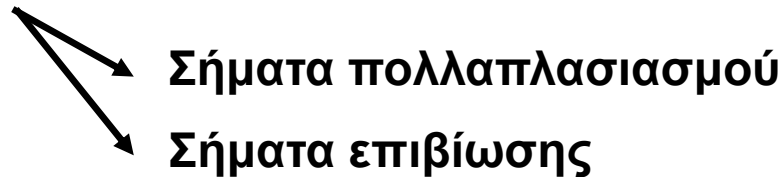


Επίδραση της 1,25 (OH)₂ D₃ στη μεταγραφή του γονιδίου ER

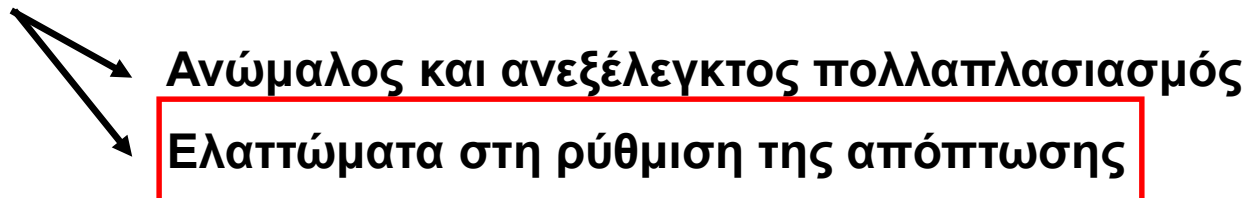
3. ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΤΟΥ ΜΑΣΤΟΥ & ΒΙΤΑΜΙΝΗ D

3.4. Βιταμίνη D και απόπτωση

Φυσιολογική ανάπτυξη κυττάρων



Καρκινικά κύτταρα



Ανάπτυξη πολλών τύπων καρκινικών όγκων

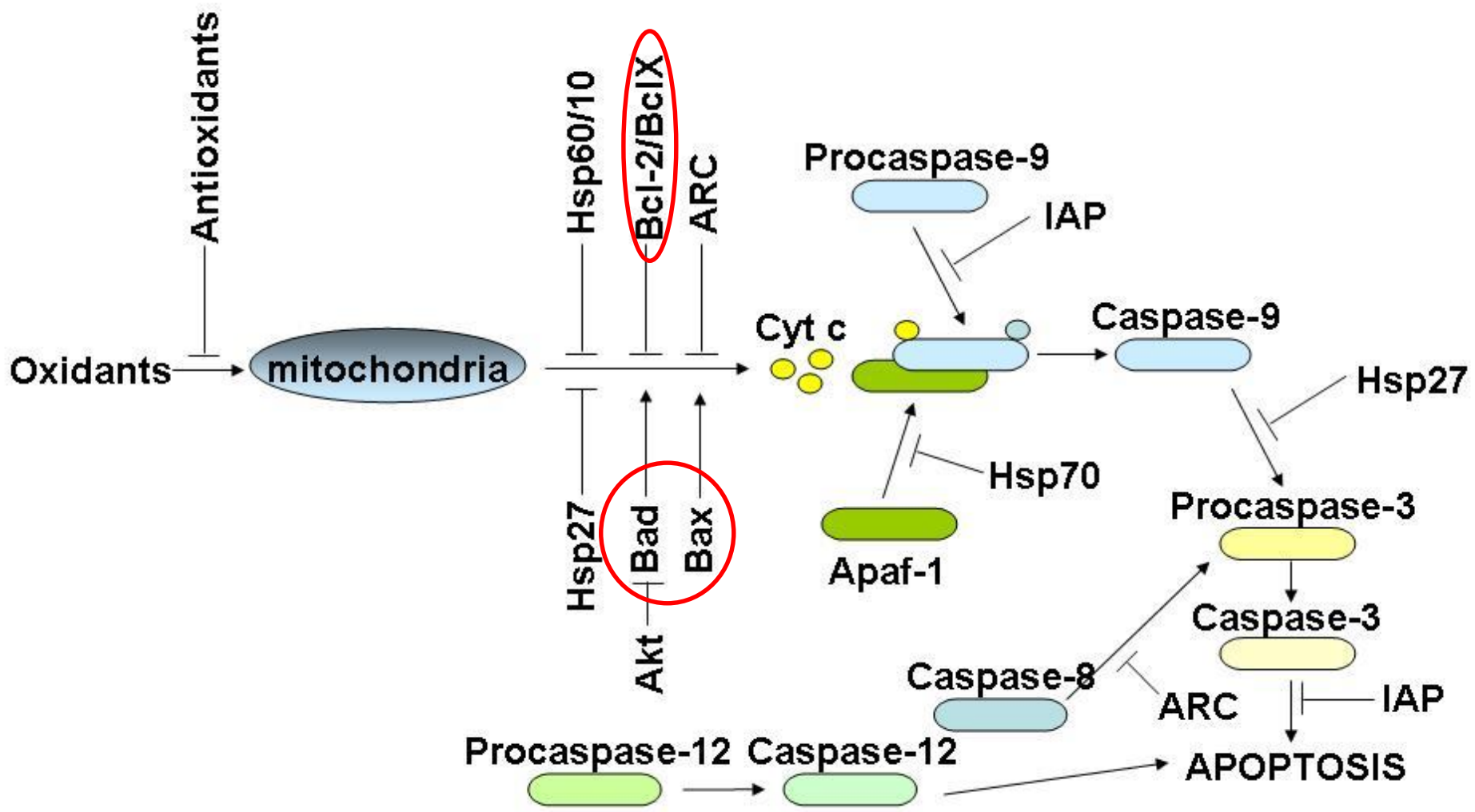
Βιταμίνη D & πολλά ανάλογα της



Επαγωγή μορφολογικών και βιοχημικών χαρακτηριστικών της απόπτωσης σε καρκινικά κύτταρα μαστού

3. ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΤΟΥ ΜΑΣΤΟΥ & ΒΙΤΑΜΙΝΗ D

3.4. Βιταμίνη D και απόπτωση



3. ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΤΟΥ ΜΑΣΤΟΥ & ΒΙΤΑΜΙΝΗ D

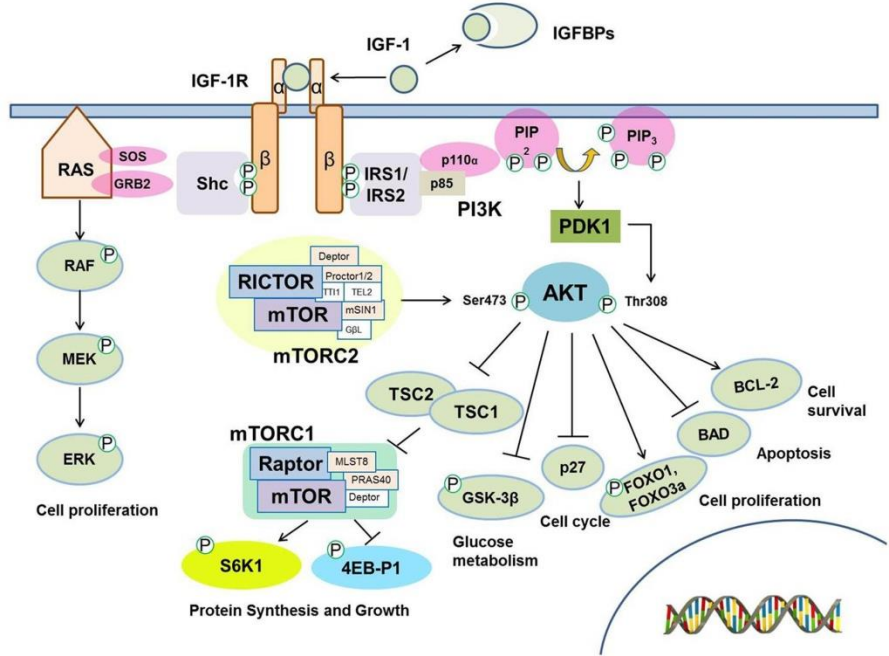
3.5. Ρύθμιση σηματοδοτικών μονοπατιών αυξητικών παραγόντων

Βιταμίνη D

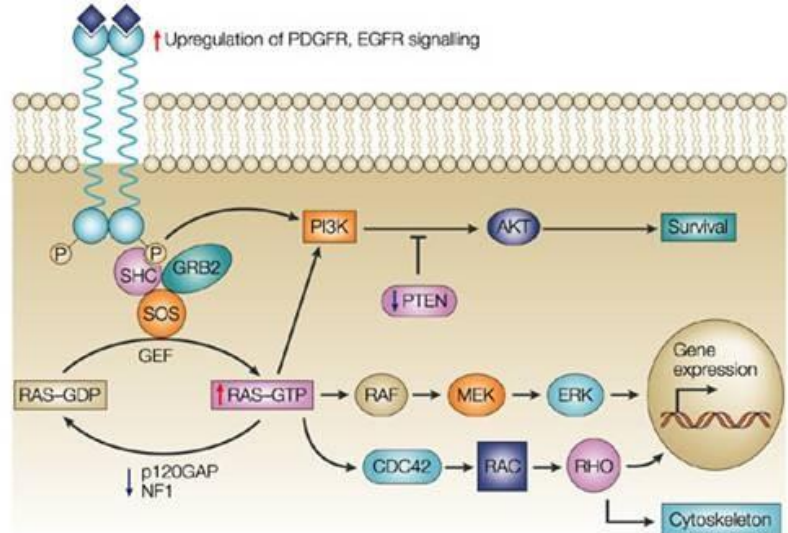
Διαφοροποίηση
σηματοδοτικών μονοπατιών
αυξητικών παραγόντων

Επίδραση στην ανάπτυξη
του καρκίνου του μαστού

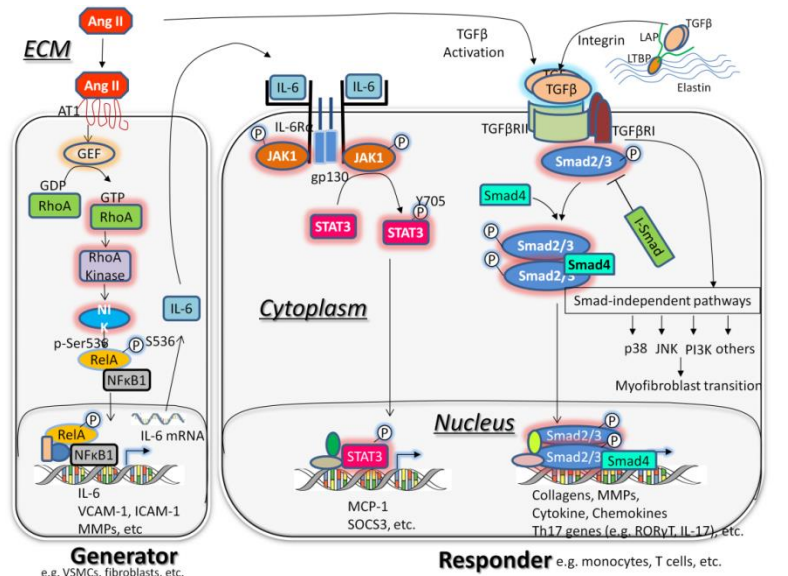
Insulin Growth Factor (IGF-1)



Επιδερμικός αυξητικός παράγοντας (EGF)



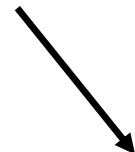
Tumor Growth Factor (TGF)



3. ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΤΟΥ ΜΑΣΤΟΥ & ΒΙΤΑΜΙΝΗ D

3.6. Μετάσταση και Διήθηση

Μετάσταση & Διήθηση → Μείζον κλινικό πρόβλημα



Σύνθετη διαδικασία

- Αποκόλληση καρκινικών κυττάρων
- Υποβάθμιση εξωκυττάριας μήτρας
- Δευτερογενείς αποθέσεις

1,25 (OH)₂ D₃



**Αντι-αγγειογενετική
δραστηριότητα**



- Αντι-διηθητική δράση
- Αντι-μεταστατική δράση

4. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ – ΜΕΛΛΟΝΤΙΚΗ ΠΡΟΟΠΤΙΚΗ

Βιταμίνη D → Επωφελής για διάφορες μορφές καρκίνου



- λειτουργίες ενδοκρινικού συστήματος
- έλεγχος κυτταρικού πολλαπλασιασμού μαστικού επιθηλίου
- διαφοροποίηση και **απόπτωση**



ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΟΣ

- χαρακτηρισμός
 - τροποποίηση
- } Γονιδίων ή πρωτεϊνών που εμπλέκονται στο αποπτωτικό μονοπάτι

