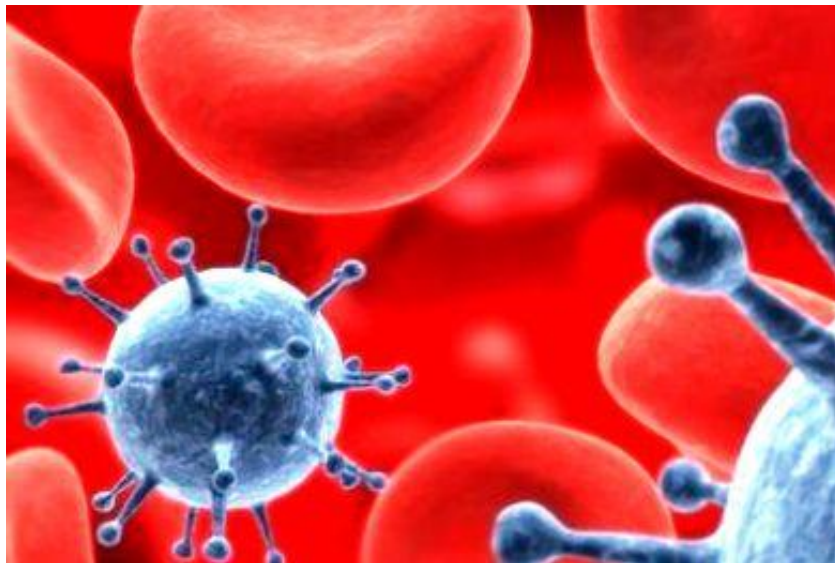


ΜΕΤΑΛΛΑΞΕΙΣ ΚΑΙ ΚΑΡΚΙΝΟΣ



ΕΥΑ ΛΑΜΠΑΔΙΑΡΗ
ΝΕΦΕΛΗ ΛΑΣΠΑΤΖΗ

ΚΑΡΚΙΝΟΣ

Ο Καρκίνος είναι ένα από τα σοβαρότερα προβλήματα υγείας που παρατηρούνται σήμερα στις αναπτυγμένες χώρες. Οι στατιστικές δείχνουν ότι αποτελεί τη δεύτερη πιο συχνή αιτία θανάτου μετά τις καρδιοπάθειες. Συνήθως προσβάλλει ανθρώπους μεγάλης ηλικίας, υπάρχουν όμως και μορφές καρκίνου που εμφανίζονται σε νεαρής ηλικίας άτομα, ακόμη και σε παιδιά.

Ο όρος «καρκίνος» δεν αποδίδεται σε μία και μόνη ασθένεια, αλλά σε μια ομάδα ασθενειών που χαρακτηρίζονται από τον ανεξέλεγκτο πολλαπλασιασμό των κυττάρων. Σε αντίθεση με τα φυσιολογικά κύτταρα στο σώμα μας, τα οποία αυξάνονται, διαιρούνται και πεθαίνουν με έναν αυστηρά ελεγχόμενο τρόπο, τα καρκινικά κύτταρα διαφέρουν διότι συνεχίζουν να διαιρούνται ανεξέλεγκτα. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα την ανάπτυξη μιας μάζας κυττάρων, που ονομάζεται όγκος. Οι όγκοι μπορεί να είναι καλοήθεις ή κακοήθεις.

ΚΑΡΚΙΝΟΓΕΝΝΗΣΗ

Ο κάρκινος είναι πρακτικά η αποτυχία ρύθμισης της ανάπτυξης ενός ιστού. Για να μετατραπεί ένα φυσιολογικό κύτταρο σε καρκινικό πρέπει να λάβουν χώρα μία ή περισσότερες μεταλλάξεις σε γονίδια.

Τα γονίδια αυτά χωρίζονται σε δύο κατηγορίες, τα ογκογονίδια, που προωθούν την ανάπτυξη του ιστού, και τα ογκοκατασταλτικά γονίδια, που είναι υπεύθυνα για τη διακοπή του κυτταρικού πολλαπλασιασμού. Συνήθως για την εμφάνιση ενός καρκίνου απαιτούνται μεταλλάξεις σε πολλά γονίδια.

Σχετικές έρευνες οδηγούν στο συμπέρασμα ότι ο καρκίνος σε γενετικό επίπεδο είναι το αποτέλεσμα:

- Μετατροπής πρωτο-ογκογονιδίων σε ογκογονίδια
- Απουσίας λειτουργικότητας ογκοκατασταλτικών γονιδίων και
- Αδρανοποίησης των μηχανισμών επιδιόρθωσης του DNA.

Οι μεταλλάξεις αυτές μπορεί να οφείλονται σε λάθη που συμβαίνουν κατά τη μίτωση, όπως η απώλεια ή ο διπλασιασμός της περιοχής ενός

χρωμοσώματος. Επίσης, μια άλλη πιθανή χρωμοσωμική μετάλλαξη είναι η μετάθεση, όταν δυο χρωμοσώματα συντήκονται ανώμαλα. Χαρακτηριστική πάθηση της τελευταίας περίπτωσης είναι η χρόνια μυελογενής λευχαιμία, στην οποία μέρος του ένατου χρωμοσώματος μετατοπίζεται στο 22ο, με αποτέλεσμα τη δημιουργία μίας πρωτεΐνης υβρίδιο, γνωστή ως Bcr-Abl, η οποία δρα ως μία ιδιοσυστατά (συνεχώς) ενεργή κινάση της τυροσίνης. Τέτοιοι καρκίνοι που οφείλονται σε μια μόνο μετάλλαξη δεν παρατηρούνται στους συμπαγείς όγκους.

Ο καρκίνος συχνά προκαλείται από την "ατυχία" των τυχαίων μεταλλάξεων που συμβαίνουν στη διαδικασία της κυτταρικής διαίρεσης, παρά σε γενετικές αιτίες ή σε ένα δυσμενές περιβάλλον σύμφωνα με Αμερικανούς ερευνητές.

Όπως έγινε φανερό, ο καρκίνος σχετίζεται με αλλαγές στο γενετικό υλικό. Εντούτοις δεν κληρονομείται ως απλός Μενδελικός χαρακτήρας, αλλά είναι αποτέλεσμα αλληλεπίδρασης γενετικών και περιβαλλοντικών παραγόντων. Η πολυπλοκότητα της ασθένειας αυτής σχετίζεται με τα παρακάτω αίτια:

Ο καρκίνος, σε αντίθεση με τις κληρονομικές ασθένειες, όπως η δρεπανοκυτταρική αναιμία, δεν προκαλείται από μία μετάλλαξη, αλλά από τη «συσσώρευση» αρκετών γενετικών αλλαγών στα κύτταρα. Οι μεταλλάξεις αυτές είναι αποτέλεσμα διαφορετικών περιβαλλοντικών μεταλλαξογόνων παραγόντων όπως η ακτινοβολία ή χημικές ουσίες.

Στη δημιουργία κάθε είδους καρκίνου συμμετέχουν συνήθως τόσο τα ογκογονίδια όσο και τα ογκοκατασταλτικά γονίδια. Για παράδειγμα, στον καρκίνο του παχέος εντέρου βρέθηκε ότι συμμετέχουν αρκετά γονίδια και των δύο τύπων, τα οποία έχουν υποστεί μεταλλάξεις.

Οι σύγχρονες αντιλήψεις συγκλίνουν στη διαπίστωση ότι η καρκινογένεση στον οργανισμό του ανθρώπου, είναι ένα πολύπλοκο γεγονός και μια σχετικά μακροχρόνια διαδικασία που διακρίνεται σε τέσσερις επιμέρους φάσεις:

Φάση πρόκλησης: Αυτό σημαίνει ότι απαιτείται μακροχρόνια έκθεση σε καρκινογόνους περιβαλλοντικούς παράγοντες, ώστε να ξεκινήσει η

διαδικασία της καρκινογένεσης. Η φάση πρόκλησης μπορεί όμως να είναι συντομότερη σε ορισμένες περιπτώσεις (π.χ. η προσβολή από ακτινογενή λευχαιμία) ή οι γενετικά καθορισμένοι όγκοι της βρεφικής ηλικίας, οι οποίοι υπάρχουν αφανώς από τη στιγμή της γέννησης και εξελίσσονται μετά από κάποιο χρονικό διάστημα.

Τοπική φάση (in situ): Σήμερα πιστεύεται ότι η προοδευτική βαριά δυσπλασία μετατρέπεται, στις περισσότερες περιπτώσεις, σε in situ καρκίνωμα, ενώ το τελευταίο μετά από μια πολύπλοκη διαδικασία που διαρκεί δέκα ή περισσότερα χρόνια, καταλήγει σε διηθητικό καρκίνο.

Φάση διήθησης: Τα κύτταρα έχουν κακοήθη χαρακτηριστικά. Πολλαπλασιάζονται με γρήγορους ρυθμούς και έχουν τη δυνατότητα να διασπάσουν τη βασική μεμβράνη, να εισέλθουν στους γειτονικούς ιστούς και να φτάσουν μέχρι τα αγγεία του αίματος ή της λέμφου.

Φάση διασποράς: Τα καρκινικά κύτταρα διηθούν όλο και περισσότερους ιστούς γύρω από την περιοχή της αρχικής ανάπτυξης, αυξάνοντας κατακόρυφα την πιθανότητα μεταστάσεων. Μπορούν μεμονωμένα ή κατά ομάδες να μεταφέρονται, με τη βοήθεια του αίματος και του λεμφικού συστήματος, σε απομακρυσμένα σημεία του οργανισμού, δημιουργώντας διάσπαρτες μεταστάσεις.

Οι μεταλλαγμένες μορφές τριών κατηγοριών γονιδίων, που ονομάζονται πρωτο-ογκογονίδια, ογκοκατασταλτικά γονίδια και γονίδια-μεταλλάκτες, συνεισφέρουν στο μετασχηματισμό ενός κυττάρου σε καρκινικό. Τα φυσιολογικά προϊόντα των πρωτοογκογονιδίων διεγείρουν τον πολλαπλασιασμό του κυττάρου, ενώ τα φυσιολογικά προϊόντα των ογκοκατασταλτικών γονιδίων τον εμποδίζουν. Τέλος, τα προϊόντα των γονιδίων-μεταλλακτών εμπλέκονται στην αντιγραφή και στην επιδιόρθωση του DNA.

ΙΚΗ ΚΑΡΚΙΝΟΓΕΝΝΕΣΗ

Ορισμένοι ιοί μπορούν να επάγουν τη δημιουργία καρκίνου. Αυτό υποδεικνύει ότι η έκφραση των ικών γονιδίων που εισάγονται στον ξενιστή είναι ικανή να διαταράξει το φυσιολογικό έλεγχο του κυτταρικού κύκλου.

Ογκογονίδια

Ο μετασχηματισμός φυσιολογικών κυττάρων σε νεοπλασματικά μπορεί να προκύψει από τη μόλυνσή τους από ογκογόνους ιούς (tumor virus), οι οποίοι επάγουν τον ανεξέλεγκτο πολλαπλασιασμό των κυττάρων και προκαλούν τη δημιουργία όγκου. Ογκογόνοι ιοί, που μπορεί να έχουν γονιδιώματα RNA ή DNA, συναντώνται ευρύτατα στα ζώα. Οι ογκογόνοι ιοί RNA προκαλούν καρκίνο με διαφορετικό μηχανισμό σε σχέση με τους ογκογόνους ιούς DNA. Οι ογκογόνοι ιοί RNA προκαλούν μετασχηματισμό του κυττάρου επειδή φέρουν στο γονιδιώμά τους ένα ή περισσότερα γονίδια που αποκαλούνται ικά ογκογονίδια. Εξ ορισμού, ογκογονίδιο (oncogene) θεωρείται ένα γονίδιο του οποίου η δράση επάγει ανεξέλεγκτο κυτταρικό πολλαπλασιασμό.

Ρετροϊοί και ογκογονίδια. Όλοι οι ογκογόνοι ιοί RNA ανήκουν στους ρετροϊούς και φέρουν ογκογονίδια που αποτελούν τροποποιημένες μορφές φυσιολογικών γονιδίων του κυττάρου-ξενιστή.

Ένας ογκογόνος ρετροϊός φέρει κάποιο ικό ογκογονίδιο στο γονιδιώμά του. Τα ικά ογκογονίδια (v-onc, viral oncogenes) έχει βρεθεί ότι ευθύνονται για πολλά είδη καρκίνου. Τα γονίδια v-onc παίρνουν το όνομά τους από το είδος του όγκου που προκαλεί ο ιός, ενώ το γράμμα «v» υποδεικνύει ότι είναι ικής προέλευσης. Ως εκ τούτου, το v-onc του RSV καλείται v-src (sarcoma = σάρκωμα). Τέτοιου είδους ρετροϊοί αποκαλούνται μεταγωγοί ρετροϊοί (transducing retrovirus) επειδή μεταφέρουν ένα ογκογονίδιο από το γονιδίωμα του κυττάρου που είχαν προσβάλει στο παρελθόν (η ονομασία των ιών αυτών παραπέμπει στο φαινόμενο της βακτηριακής μεταγωγής μέσω φάγων).

Ογκογόνοι ιοί DNA. Οι ογκογόνοι ιοί DNA προκαλούν καρκίνο –επάγουν τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό– αν και δε φέρουν ογκογονίδια όπως οι ογκογόνοι ιοί RNA. Ο μηχανισμός με τον οποίο μπορούν να μετασχηματίσουν κύτταρα είναι τελείως διαφορετικός. Οι ογκογόνοι ιοί DNA μετατρέπουν φυσιολογικά κύτταρα σε καρκινικά μέσω της δράσης ενός ή περισσότερων γονιδίων του ιικού γονιδιώματος. Ογκογόνοι ιοί DNA έχουν βρεθεί στις πέντε από τις έξι κυριότερες οικογένειες ιών DNA, συγκεκριμένα στους παπο-βαϊούς, στους ιούς της ηπατίτιδας Β, στους ερπητοϊούς, στους αδenoϊούς και στους ιούς ροχ.

DNA ιοί και καρκινική εξαλλαγή

- Διαταραχή της έκφρασης πρωτεϊνών που κωδικοποιούνται από ογκοκατασταλτικά γονίδια.
- Μείωση διατροφικών αναγκών
- Υψηλό κλάσμα πολ/σμού
- Αυτόνομη ανάπτυξη
- Αύξηση της μεταστατικής ικανότητας

Γονίδια-μεταλλάκτες

Με τον όρο γονίδιο-μεταλλάκτης (mutator gene) αποκαλούμε ένα γονίδιο το οποίο, όταν απενεργοποιηθεί (π.χ. λόγω μεταλλαγής), προκαλείται αύξηση της συχνότητας μεταλλαγής άλλων γονιδίων. Σε ένα κύτταρο, οι φυσιολογικές (μη μεταλλαγμένες) μορφές των γονιδίων-μεταλλακτών συμμετέχουν σε σημαντικές λειτουργίες, όπως είναι η αντιγραφή και η επιδιόρθωση του DNA. Η μεταλλαγή των γονιδίων-μεταλλακτών είναι δυνατόν να υπονομεύσει αυτές τις διαδικασίες σε βαθμό που να προκαλείται συσσώρευση μεταλλαγών στο γενετικό υλικό του κυττάρου.

ΤΥΠΟΙ ΚΑΡΚΙΝΙΚΩΝ ΟΓΚΩΝ

Οι όγκοι, μία μάζα κυττάρων, είναι καλοήθεις ή κακοήθεις. Οι καλοήθεις όγκοι, των οποίων τα κύτταρα περιβάλλονται από συνδετικό ιστό, δεν είναι επεκτατικοί, δηλαδή δεν εισβάλλουν στους γύρω ιστούς και δεν εξαπλώνονται σε άλλα σημεία του σώματος. Γενικά, δεν προκαλούν σοβαρή βλάβη στο σώμα, εκτός εάν λόγω του μεγέθους τους ασκούν πίεση σε ζωτικά όργανα.

Αντίθετα, στους κακοήθεις όγκους τα κύτταρα εμφανίζουν διαφορετική μορφολογία σε σχέση με τα φυσιολογικά, εισβάλλουν στους γειτονικούς ιστούς, ενώ μέσω της κυκλοφορίας του αίματος ή της λέμφου είναι δυνατόν να μεταφερθούν σε άλλα σημεία του σώματος και να σχηματίσουν δευτερογενείς όγκους, φαινόμενο που ονομάζεται μετάσταση.

Κάθε καρκίνος (π.χ. καρκίνος του πνεύμονα, της μήτρας, του προστάτη κτλ.) έχει διαφορετικά συμπτώματα, διαφορετική εξέλιξη και επομένως αποτελεί διαφορετική ασθένεια. Οι καρκίνοι του αίματος ονομάζονται λευχαιμίες και λεμφώματα. Τα προβλήματα υγείας που προκαλούνται στο άτομο εξαρτώνται από το μέγεθος του όγκου, από τη θέση του στο σώμα, από το στάδιο ανάπτυξής του, από το αν έχει εισβάλει στους γειτονικούς ιστούς και σε ποια έκταση και από το αν έχει υπάρξει μετάσταση.

Ενδείξεις για την πιθανότητα εμφάνισης καρκίνου:

1. Ασυνήθιστες αιμορραγίες ή εκκρίσεις
2. Διόγκωση του μαστού ή εμφάνιση εξογκώματος
3. Πληγή που δε θεραπεύεται
4. Αλλαγές στην αφόδευση ή στην ούρηση
5. Επίμονη βραχνάδα ή βήχας
6. Επίμονη δυσπεψία ή δυσκολία στην κατάποση

7. Αλλαγή σε μια ελιά

8. Ασταμάτητη ζαλάδα

Στα τέλη της δεκαετίας του 1960, ο Henry Harris παρακολούθησε τη συμπεριφορά καρκινικών κυττάρων μετά τη σύντηξή τους με φυσιολογικά κύτταρα τρωκτικών και παρατήρησε πως ορισμένα από τα υβριδικά κύτταρα που προέκυψαν δε σχημάτιζαν όγκους και είχαν φυσιολογικό ρυθμό πολλαπλασιασμού. Ο Harris διατύπωσε την υπόθεση ότι τα φυσιολογικά κύτταρα περιείχαν γονιδιακά προϊόντα τα οποία είχαν την ικανότητα να καταστέλλουν τον ανεξέλεγκτο κυτταρικό πολλαπλασιασμό που χαρακτηρίζει τα καρκινικά κύτταρα. Τα γονίδια που εμπλέκονται στη διαδικασία αυτή ονομάστηκαν ογκοκατασταλτικά γονίδια.

Αν η απώλεια της λειτουργίας συγκεκριμένων γονιδίων σχετίζεται με την ανάπτυξη όγκων, τότε είναι λογικό να θεωρήσουμε ότι τα φυσιολογικά αλληλόμορφα αυτών των γονιδίων θα πρέπει να καταστέλλουν την ογκογένεση. Με άλλα λόγια, τα φυσιολογικά προϊόντα των ογκοκατασταλτικών γονιδίων έχουν ανασταλτικό ρόλο στην κυτταρική αύξηση και διαίρεση. Συνεπώς, όταν τα ογκοκατασταλτικά γονίδια απενεργοποιούνται ή χάνονται λόγω ελλειμμάτων, αίρεται η ανασταλτική δράση τους και είναι δυνατόν να δοθεί το έναυσμα για μη προγραμματισμένο κυτταρικό πολλαπλασιασμό. Η απενεργοποίηση ογκοκατασταλτικών γονιδίων έχει συσχετιστεί με την ανάπτυξη πολλών τύπων καρκίνου στον άνθρωπο, μεταξύ των οποίων ο καρκίνος του μαστού, του ορθού και των πνευμόνων.

ΜΕΤΑΛΛΑΞΕΙΣ

Το γενετικό υλικό μπορεί να υποστεί αλλαγές με πολλούς διαφορετικούς τρόπους.

Οι αλλαγές στην αλληλουχία του DNA, ονομάζονται μεταλλάξεις.

Οι γενετιστές κατατάσσουν τις μεταλλάξεις σε δύο μεγάλες κατηγορίες: Τις γονιδιακές και τις χρωμοσωμικές. Ο τυπικός αυτός διαχωρισμός σχετίζεται με την έκταση της αλλαγής. Αν αυτή αφορά μικρό αριθμό βάσεων, στις οποίες συμβαίνει αντικατάσταση, προσθήκη ή έλλειψη, τότε ονομάζεται γονιδιακή μετάλλαξη. Αν αφορά αλλαγές σε μεγαλύτερο τμήμα του χρωμοσώματος, ονομάζεται χρωμοσωμική ανωμαλία.

Οι μεταλλάξεις συμβάλλουν στη δημιουργία γενετικής ποικιλότητας στον πληθυσμό και ευθύνονται για πολλές κληρονομικές ασθένειες, καθώς και για πολλές περιπτώσεις καρκίνου. Μεταλλάξεις μπορεί να συμβούν σε οποιοδήποτε γεννητικό ή σωματικό κύτταρο ενός οργανισμού. Μόνο οι μεταλλάξεις των γεννητικών κυττάρων, εν τούτοις, μπορεί να μεταβιβαστούν από τη μια γενιά στην επόμενη. Αυτό όμως δε σημαίνει ότι οι σωματικές μεταλλάξεις είναι λιγότερο σημαντικές για την υγεία. Στην πραγματικότητα αποτελούν την πλειονότητα των μεταλλάξεων.

Στη Βιολογία με τον όρο μετάλλαξη ή μεταλλαγή (mutation), χαρακτηρίζεται οποιαδήποτε μεταβολή που μπορεί να συμβεί στο γενετικό υλικό ενός οργανισμού.

Στους πολυκύτταρους ευκαρυωτικούς οργανισμούς, αν η μεταβολή προσβάλλει κύτταρα γαμετών, χαρακτηρίζεται γενετική μεταλλαγή και μπορεί να κληρονομηθεί. Αντίθετα, αν προσβληθούν σωματικά κύτταρα (μη φυλετικά), η μεταλλαγή αυτή ονομάζεται σωματική μεταλλαγή η οποία δεν κληρονομείται. Οι μεταλλάξεις που έχουν ως αποτέλεσμα αλλαγές γονιδίων (γονιδιακές μεταλλάξεις), είναι αλλαγές στην αλληλουχία βάσεων μόνο σε ένα γονίδιο παράγοντας ένα διαφορετικό αλληλόμορφο.

Η μετάλλαξη μπορεί επίσης να προσβάλλει τον αριθμό των χρωμοσωμάτων, οπότε και παρατηρείται η χρωμοσωμική μετάλλαξη. Αλλαγές στο μονοπάτι από το DNA του γονιδίου μέχρι τα αμινοξέα ή τα πολυπεπίδια του φαινοτύπου περιλαμβάνονται επίσης στις μεταλλάξεις.

Η μετάλλαξη είναι μια μόνιμη αλλαγή στην αλληλουχία του DNA που σχηματίζει ένα γονίδιο. Μια μετάλλαξη μπορεί να κληρονομείται από τους γονείς (κληρονομούμενες μεταλλάξεις) ή να προκληθεί σε κάποια στιγμή της ζωής ενός ατόμου (επίκτητες μεταλλάξεις) από εξωγενείς παράγοντες, όπως η ακτινοβολία και οι καρκινογόνες χημικές ουσίες, ή από ένα λάθος αντιγραφής του DNA κατά τη διαδικασία πολλαπλασιασμού των κυττάρων. Οι επίκτητες μεταλλάξεις δεν μεταβιβάζονται από τους γονείς στα παιδιά, εκτός από τις περιπτώσεις που εντοπίζονται στο DNA των γαμετικών κυττάρων. Οι γονιδιακές αλλαγές είναι υπεύθυνες για ορισμένες φυσιολογικές διαφορές μεταξύ των ανθρώπων, όπως είναι το χρώμα των ματιών, το χρώμα των μαλλιών και η ομάδα αίματος. Όταν όμως μια μετάλλαξη μπορεί να επηρεάσει τη φυσιολογική λειτουργία του κυττάρου, τότε μπορεί να διαταράξει τη φυσιολογική ανάπτυξη του ατόμου ή να προκαλέσει μια ασθένεια. Μια τέτοια κατάσταση που οφείλεται σε μεταλλάξεις σε ένα ή περισσότερα γονίδια, ονομάζεται γενετική διαταραχή.

Οι μεταλλάξεις συμβαίνουν με τυχαίο τρόπο, χωρίς αυτό να σημαίνει ότι δεν υπόκεινται και στην επίδραση του περιβάλλοντος. Ειδικότερα, είναι τυχαίες με την έννοια ότι η πιθανότητα να εμφανιστεί μια μεταλλαγή δε σχετίζεται με το βαθμό χρησιμότητάς της. Ανάλογα με τη σημασία τους στην εξέλιξη, διακρίνονται σε ευνοϊκές, επιβλαβείς ή ουδέτερες. Οι ευνοϊκές μεταλλάξεις στο γονότυπο ενός οργανισμού είναι σπανιότερες και ευνοούνται από τη φυσική επιλογή. Συχνότερες είναι οι ουδέτερες, οι οποίες δεν επηρεάζουν τον φαινότυπο. Οι επιβλαβείς μεταλλάξεις εξαλείφονται με το πέρασμα του χρόνου, μπορούν όμως να επιζήσουν αν είναι υπολειπόμενες.

Ποιοι παράγοντες προκαλούν μεταλλάξεις

Οι μεταλλάξεις που εμφανίζονται αιφνίδια μέσα στον πληθυσμό ονομάζονται αυτόματες και θεωρείται ότι προέρχονται από λάθη που γίνονται κατά την αντιγραφή του DNA ή κατά το διαχωρισμό των χρωμοσωμάτων.

Όλες οι μεταλλάξεις δε δημιουργούνται αυτόματα. Πολλοί τύποι μεταλλάξεων μπορεί να προκληθούν από παράγοντες του περιβάλλοντος, που ονομάζονται μεταλλαξογόνοι.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

<http://el.wikipedia.org/wiki/%CE%9A%CE%B1%CF%81%CE%BA%CE%AF%CE%BD%CE%BF%CF%82>

<http://ebooks.edu.gr/modules/ebook/show.php/DSGL-C112/52/390,1509/>

<http://el.wikipedia.org/wiki/%CE%9C%CE%B5%CF%84%CE%AC%CE%BB%CE%BB%CE%B1%CE%BE%CE%B7>

<http://www.bestrong.org.gr/el/cancer/basicdetails/thedevelopmentofcancer/>

<http://cytopathology.med.uoa.gr/Presentations/EEKK2014/Karakitsos.Virus.Carcinogenesis.pdf>

http://www.academicbooks.gr/sites/default/files/igenetics_sample_ch2_2.pdf

http://www.alysos.com/default.aspx?page_id=12

http://www.academicbooks.gr/sites/default/files/igenetics_sample_ch2_2.pdf