

Η συμβολή της Μοριακής και Κυτταρικής Βιολογίας στην αντιμετώπιση του καρκίνου

Ι. Μηχανισμοί καρκινογένεσης

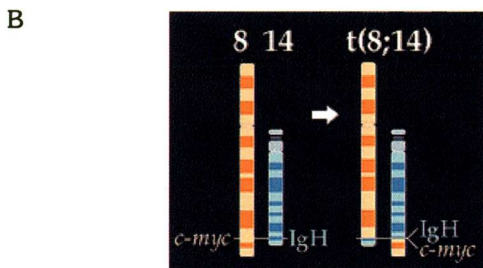
Μιχαήλ Ν. Αλέξης

*Διευθυντής Ερευνών, Υπεύθυνος του Προγράμματος
Μοριακής Ενδοκρινολογίας του IBEB/EIE*

Καρκίνος είναι η ασθένεια κατά την οποία κάποια κύτταρα αποκτούν την ικανότητα να πολλαπλασιάζονται συνεχώς λόγω συσσώρευσης επικίνδυνων μεταλλάξεων στα γονίδια τους. Μετάλλαξη είναι η απόσπαση, η προσθήκη ή η αντικατάσταση μιας από τις βάσεις (νουκλεοτίδια A, T, G, C) του γενετικού υλικού (DNA). Στην περίπτωση π.χ. της δρεπανοκυτταρικής αναιμίας, η σειρά των βάσεων του DNA που καθορίζει τη σύνθεση της β αλυσίδας της πρωτεΐνης αιμοσφαιρίνη μεταλλάσσεται απόCCTGAGGAG.... σεCCTGTGGAG.... (εικ. 1Α). Τουλάχιστον 3.000 ασθένειες του ανθρώπου οφείλονται σε μία και μόνο μετάλλαξη, πολύ λίγες όμως από αυτές έχουν σχέση με τον καρκίνο. Μεταλλάξεις προκαλούν, για παράδειγμα, ορισμένες χημικές ουσίες που προστίθενται ή περιέχονται στα τρόφιμα, στον αέρα και στο νερό, καθώς και η έκθεση σε ραδιενέργεια, υπεριώδη ακτινοβολία (από τον ήλιο ή από άλλες πηγές) κ.ά. Τα κύτταρα που λόγω μεταλλάξεων έχουν αποκτήσει την ικανότητα να πολλαπλασιάζονται συνεχώς, δηλαδή να επιδιόδονται

A

	Thr	Pro	Glu	Glu	beta ^A chain
	... A C T	C C T	G A G	G A G ...	beta ^A gene
Codon #	4	5	6	7	
	... A C T	C C T	G T G	G A G ...	beta ^S gene
	Thr	Pro	Val	Glu	beta ^S chain

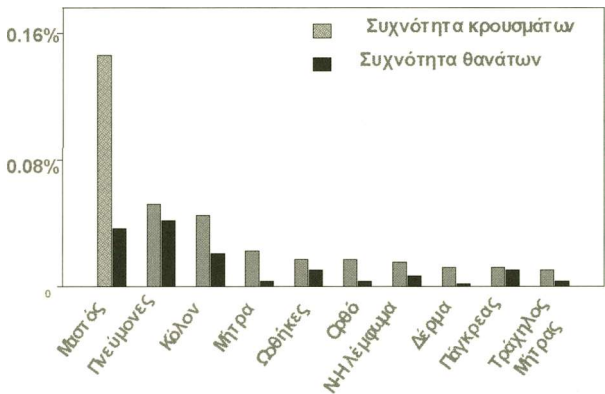


<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/disease/Burkitt.html>

Εικόνα 1. Παραδείγματα αλλοιώσεων του γενετικού υλικού που έχουν ως αποτέλεσμα την εμφάνιση νόσου. Α: Μία σημειακή μετάλλαξη (Α σε Τ) στο 6ο κωδικόνιο (codon) του γονιδίου (beta^A gene) που κωδικεύει τη σύνθεση της β-αλυσίδας της αιμοσφαιρίνης (beta^A chain) προκαλεί δρεπανοκυτταρική αναιμία. Β: Σχηματική απόδοση της χρωμοσωμικής μετατόπισης που ευθύνεται για την εμφάνιση του λεμφώματος Burkitt. Το λέμφωμα Burkitt προκύπτει μετά από αμοιβαία ανταλλαγή του τμήματος του χρωμοσώματος 8 που περιέχει το πρωτο-ογκογονίδιο c-myc με τμήμα του χρωμοσώματος 14 που περιέχει το γονίδιο IgH. Η μετατόπιση απορρυθμίζει τη λειτουργία του c-myc και το μετατρέπει σε ογκογονίδιο.

σε συνεχείς κυτταρικές διαιρέσεις, τελικά σχηματίζουν όγκο, ο οποίος είναι γνωστός και ως νεόπλασμα. Το νεόπλασμα των επιθηλιακών κυττάρων ονομάζεται *καρκίνωμα*, αυτό του συνδετικού ιστού ή των μυϊκών κυττάρων *σάρκωμα*, και αυτό που οφείλεται σε βλάβες των λεμφοκυττάρων ονομάζεται *λευχαιμία*. Το 15-20% των θανάτων στις προηγμένες δυτικές κοινωνίες οφείλεται σε κάποιον τύπο καρκίνου. Στη συνέχεια παρουσιάζονται ορισμένα στοιχεία για τον καρκίνο του μαστού (ΚτΜ), ενός συχνού τύπου καρκίνου για τον οποίο υπάρχει σχετικά επιτυχής θεραπευτική αντιμετώπιση.

Στις ΗΠΑ ζουν σήμερα περίπου 2.000.000 άτομα με διάγνωση ΚτΜ. Περίπου 40.000 από αυτά θα καταλήξουν μέσα στον επόμενο χρόνο εξαιτίας κάποιας από τις επιπλοκές της νόσου, ενώ περισσότερες από 200.000 νέες περιπτώσεις ΚτΜ θα διαγνωστούν στον ίδιο χρόνο. Η συχνότητα θανάτων από τον ΚτΜ, λοιπόν, υπολείπεται κατά πολύ των κρουσμάτων, γεγονός που σχετίζεται με την πρόοδο που έχει συντελεστεί σε σχέση με τη θεραπευτική αντιμετώπιση της νόσου. Η εικόνα 2 δείχνει ότι για πολλούς τύπους καρκίνου δεν υπάρχει σήμερα αποτελεσματική θεραπεία. Η συχνότητα εμφάνισης του ΚτΜ αυξάνεται με ρυθμό 1% κάθε χρόνο, γεγονός που έχει οδηγήσει σε διπλασιασμό της επίσης συχνότητας των κρουσμάτων μέσα σε μια 50ετία. Η πιθανότητα εμφάνισης της νόσου αυξάνεται δραματικά με την ηλικία, είναι δε 1/200, 1/25 και 1/10 μετά την 4η, την 6η και την 8η δεκαετία της ζωής, αντίστοιχα. Μία από τις πιθανότερες αιτίες για την αύξηση της συχνότητας του ΚτΜ τα τελευταία 50 χρόνια είναι η εμφάνιση των εμμίνων σε ολοένα μικρότερες ηλικίες, καθώς και η παράτασή τους σε μεγαλύτερες –συγκριτικά με το παρελθόν–



Science, τόμος 259, σελίδα 619

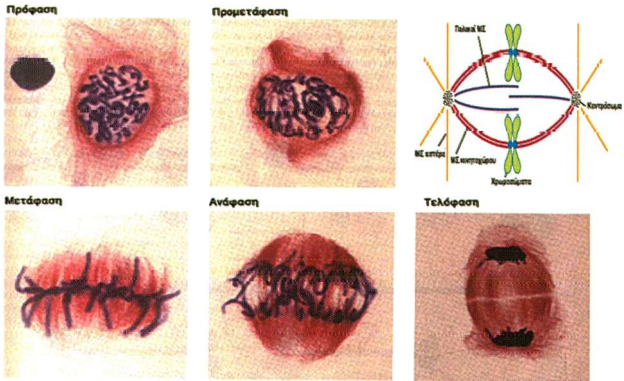
Εικόνα 2. Σχέση κρουσμάτων και θανάτων για διάφορες μορφές καρκίνου

ηλικίες, αποτέλεσμα της βελτίωσης των συνθηκών διαβίωσης μεγάλων τμημάτων του πληθυσμού στις δυτικές κοινωνίες μετά τον Β΄ Παγκόσμιο Πόλεμο. Επίσης, στην αύξηση της συχνότητας εμφάνισης του ΚτΜ θεωρείται ότι συμβάλλουν η χρήση αντισυλληπτικών, η χρήση ορμονών για την αντιμετώπιση των επιπλοκών της εμμηνοπαυσής και η έκθεση μεγάλων τμημάτων του πληθυσμού σε περιβαλλοντικά οιστρογόνα, όπως π.χ. το παρασιτοκτόνο DDT. Άλλοι παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση ΚτΜ είναι η έκθεση σε ετεροκυκλικές αμίνες (πολλές από αυτές είναι παραπροϊόντα παρασκευής τροφών που περιλαμβάνουν κρέας), η κατανάλωση αλκοόλ, η εξάπλωση της παχυσαρκίας σε ένα μεγάλο τμήμα του πληθυσμού, δηλαδή λόγοι που έχουν να κάνουν με τον τρόπο και τις συνθήκες ζωής στις καταναλωτικές κοινωνίες της Δύσης.

Η ανάδειξη της έκθεσης των γυναικών σε οιστρογόνα ως μιας από τις κύριες αιτίες της αύξησης της συχνότητας εμφάνισης του ΚτΜ οδηγεί στην αναζήτηση των μηχανισμών που ευθύνονται για την καρκινογόνο δράση των οιστρογόνων. Η δράση αυτή φαίνεται ότι σε ένα βαθμό σχετίζεται άμεσα με το γεγονός ότι τα οιστρογόνα προάγουν τον πολλαπλασιασμό των κυττάρων του μαστού, επιταχύνοντας έτσι τη συσσώρευση μεταλλάξεων στο DNA των κυττάρων αυτών. Ο κυτταρικός πολλαπλασιασμός γίνεται με κυτταρική διαίρεση, δηλαδή με δημιουργία δύο θυγατρικών κυττάρων από ένα πατρικό, η οποία με τη σειρά της προϋποθέτει τον αναδιπλασιασμό του γενετικού υλικού του κυττάρου (DNA) και στη συνέχεια τον επιμερισμό του στα δύο θυγατρικά κύτταρα. Οι πρωτεΐνες που ρυθμίζουν την κυτταρική διαίρεση έχουν εξελικτικά τελειοποιηθεί σε υπέρτατο βαθμό εδώ και ένα δισεκατομμύριο χρόνια και έκτοτε έχουν διατηρηθεί σχεδόν αναλλοίωτες, είτε πρόκειται για πολύ απλούς οργανισμούς, όπως π.χ. ο σακχαρομύκητας (μονοκύτταρος οργανισμός γνωστός και ως ζύμη), είτε για τον άνθρωπο. Η γονιμοποίηση του ανθρώπινου ωαρίου δρομολογεί 65 τρισεκατομμύρια κυτταρικές διαιρέσεις προκειμένου ο οργανισμός να μπορέσει να φτάσει ως την ενηλικίωση. Οι κυτταρικές διαιρέσεις συνεχίζονται με έντονο ρυθμό στον ενήλικο οργανισμό προκειμένου να εξασφαλιστεί η ομοιόσταση (καλή υγεία) του οργανισμού. Η επάρκεια του αίματος σε ερυθροκύτταρα, για παράδειγμα, απαιτεί 2.000.000 κυτταρικές διαιρέσεις ανά δευτε-

ρόλεπτο. Η φύση έχει προβλέψει τα θυγατρικά κύτταρα να «κληρονομούν» αναλόγως το γενετικό υλικό του κυττάρου από το οποίο προέρχονται. Όμως η διαδικασία αναδιπλασιασμού του DNA, παρά την τελειότητα που τη χαρακτηρίζει, προκαλεί μεταλλάξεις σε περίπου 120 από τα 6 δισεκατομμύρια βάσεις (συστατικά στοιχεία) που υπάρχουν στο DNA του ανθρώπου. Οι μεταλλάξεις οφείλονται, μεταξύ άλλων, σε ελαττωματική αντιγραφή του DNA, σε μη επιδιόρθωση του μεταλλαγμένου DNA και σε αναδιπλασιασμό του μη επιδιορθωμένου DNA. Περίπου 30 από τις μεταλλάξεις αυτές περνούν στα θυγατρικά κύτταρα χωρίς να επιδιορθωθούν. Όταν αργότερα συνδυαστούν με κάποιες άλλες, οι μεταλλάξεις αυτές ενδέχεται να προκαλέσουν καρκίνο. Υπό κανονικές συνθήκες, όμως, ο ρυθμός συσσώρευσης δυνητικά επικίνδυνων για καρκινογένεση μεταλλάξεων είναι πολύ μικρότερος της μίας μετάλλαξης ανά κυτταρική διαίρεση. Επιπλέον, για να υπάρξει καρκίνος απαιτείται να συνυπάρχουν περισσότερες της μίας επικίνδυνες μεταλλάξεις. Αυτές σχεδόν πάντοτε εντοπίζονται σε γονίδια που καθορίζουν τη σύνθεση πρωτεϊνών που με τον ένα ή τον άλλο τρόπο ρυθμίζουν τον κύκλο της ζωής του κυττάρου. Μόνο η απορρύθμιση του κυτταρικού κύκλου μπορεί να οδηγήσει σε συνεχή κυτταρικό πολλαπλασιασμό και στην εμφάνιση καρκίνου. Στη συνέχεια περιγράφεται συνοπτικά ο κυτταρικός κύκλος και το είδος των γονιδίων-ρυθμιστών του κύκλου που μεταλλάσσονται μπορούν να οδηγήσουν στην εμφάνιση καρκίνου.

Ο κύκλος της ζωής του κυττάρου περιλαμβάνει τρεις φάσεις: τη μεσοφάση –με επιμέρους φάσεις G1, S και G2–, την πυρηνοδιαίρεση ή μίτωση (M, mitosis) και την κυτταρική διαίρεση (D: division). Αρχικά αντιγράφεται το DNA και διπλασιάζονται τα χρωμοσώματα, τα οποία στη συνέχεια μοιράζονται εξίσου σε δύο θυγατρικά κύτταρα. Η εξέλιξη του κυτταρικού κύκλου ρυθμίζεται από πρωτεΐνες των οποίων η σύνθεση καθοδηγείται από τη λειτουργία των πρωτο-ογκογονιδίων, δηλαδή των γονιδίων που καθορίζουν πότε και πόσες φορές θα πολλαπλασιαστεί το κύτταρο. Η απόφαση για το αν το κύτταρο θα πολλαπλασιαστεί ή όχι παίρνεται στη φάση G1, όταν συγκλίνουν πληροφορίες και σήματα (π.χ. ορμόνες, αυξητικοί παράγοντες) από το εσωτερικό και το εξωτερικό του κυττάρου καθώς και από τον οργανισμό ως σύνολο. Πληροφορίες



http://www.jcb.bio.auth.gr/mor_biol/celldivision/photos/mitosis.htm

Εικόνα 3. Οι φάσεις της μίωσης. Η σχηματική απεικόνιση (πάνω δεξιά) περιγράφει τον επιμερισμό των χρωμοσωμάτων στους δύο θυγατρικούς πυρήνες με τη βοήθεια της μιωτικής ατράκτου. ΜΣ: μικροσωληνίσκοι.

και σήματα ρυθμίζουν τη λειτουργία των πρωτο-ογκογονιδίων και αυτά με τη σειρά τους δίνουν λαβή στον σχηματισμό των πρωτεϊνών που θα ρυθμίσουν την κυτταρική διαίρεση έτσι ώστε να διασφαλιστεί η παραγωγή δύο θυγατρικών κυτάρων πανομοιότυπων με το πατρικό. Η ομοιότητα βασίζεται στην πιστή αντιγραφή του DNA στη φάση S και στην ισοκατανομή των χρωματοσωμάτων στη μίωση. Η εικόνα 3 αποδίδει φωτογραφικά τις φάσεις της μίωσης (πρόφαση, προμετάφαση, μετάφαση, ανάφαση και τελόφαση) και σχηματικά τη μιωτική ατράκτο (πάνω δεξιά), με τη βοήθεια της οποίας διασφαλίζεται η ισοκατανομή των διπλαιοσωμάτων. Η κυτταρική διαίρεση γίνεται με περίσφιξη. Αυτή γίνεται αντιληπτή ως μια γραμμή που αρχικά διατρέχει περιμετρικά την κυτταρική μεμβράνη και στη συνέχεια μετεξελίσσεται σε αυλάκα που βαθαίνει μέχρι τον πλήρη αποχωρισμό των επιμερισμένων χρωμοσωμάτων, τα οποία έχουν στο μεταξύ συγκεντρωθεί σε δύο θυγατρικούς πυρήνες. Η περίσφιξη προκαλείται από έναν συσπλεγμένο δακτύλιο πρωτεϊνών της μεμβράνης, που συγκροτείται κατά κύριο λόγο από μικροϊνίδια μυοσίνης.

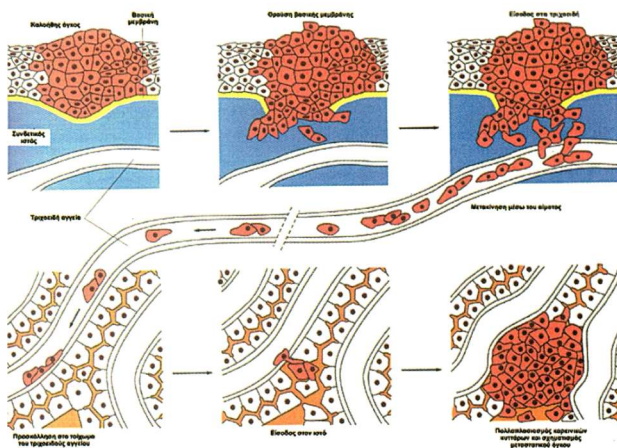
Η απορρύθμιση του ελέγχου της κυτταρικής διαίρεσης προκαλείται από ορισμένες μεταλλάξεις των πρωτο-ογκογονιδίων οι οποίες έχουν ως συνέπεια την απώλεια ελέγχου του κυτταρικού πολλαπλασιασμού, γεγονός που οδηγεί σε συνεχείς κυτταρικές διαιρέσεις, δηλαδή στην εμφάνιση νεοπλασίας, καλοήθους στην αρχή και κακοήθους στη συνέχεια. Τα μεταλλαγμένα πρωτο-ογκογονίδια ονομάζονται ογκογονίδια. Τα ογκογονίδια όχι μόνο δεν υποστηρίζουν τους μηχανισμούς ελέγχου του κυτταρικού πολλαπλασιασμού, αλλά συχνά λειτουργούν έτσι ώστε να προάγουν τη συνεχή κυτταρική διαίρεση. Υπάρχουν κάποια γονίδια, τα λεγόμενα ογκο-κατασταλτικά, τα οποία κωδικοεύουν (καθορίζουν) τη σύνθεση πρωτεϊνών που ελέγχουν το αν, πότε και πόσες φορές πρέπει να επαναληφθεί ο κυτταρικός κύκλος. Η λειτουργία των ογκο-κατασταλτικών γονιδίων παρεμποδίζει την ανεξέλεγκτη (λόγω μετάλλαξης) λειτουργία των ογκο-γονιδίων. Για παράδειγμα, η πρωτεΐνη που κωδικοεύεται από το ογκο-κατασταλτικό γονίδιο *retinoblastoma*, δηλαδή το γονίδιο που μεταλλάσσόμενο οδηγεί στην εμφάνιση του καρκίνου με το όνομα ρετινοβλάστωμα, ελέγχει κατασταλτικά την παραγωγή πρωτεϊνών που προάγουν την κυτταρική διαίρεση. Επίσης η πρωτεΐνη που κωδικοεύεται από το ογκο-κατασταλτικό γονίδιο p53 θέτει σε λειτουργία ένα άλλο γονίδιο που εμποδίζει την έναρξη της φάσης S του κυτταρικού κύκλου, δηλαδή τον διπλασιασμό του DNA. Αξίζει να σημειωθεί ότι το ογκο-κατασταλτικό γονίδιο p53 εμφανίζεται μεταλλαγμένο στο 50% των καρκινικών όγκων.

Ο ανεξέλεγκτος κυτταρικός πολλαπλασιασμός προκαλεί γενετική αστάθεια, δηλαδή αλλοιώσεις των χρωμοσωμάτων που οφείλονται σε εξάλειψη, μετατόπιση ή υπέρμετρη επανάληψη ενός τμήματος του DNA, και που οδηγούν τελικά σε αλλαγή της δομής ή ακόμα και του αριθμού των χρωμοσωμάτων. Οι τελευταίες αλλοιώσεις οφείλονται σε λανθασμένο διαχωρισμό των χρωμοσωμάτων ή/και σε κακή λειτουργία των μηχανισμών διασφάλισης της ακεραιότητάς τους. Χαρακτηριστική περίπτωση χρωμοσωμικής ανωμαλίας είναι αυτή που οδηγεί στην εμφάνιση καρκίνου με το όνομα λέμφωμα Burkitt, μια σχετικά σπάνια μορφή καρκίνου που προσβάλλει κυρίως παιδιά στην Κεντρική Αφρική και η οποία φαίνεται να συσχετίζεται με μόλυνση από τον ιό Epstein – Barr.

Πολλοί ιοί ενσωματώνονται στο ανθρώπινο γενετικό υλικό εμπλουτίζοντάς το με τα ογκογονίδια που συνήθως μεταφέρουν ως τμήμα του δικού τους γενετικού υλικού. Στο λέμφωμα Burkitt παρατηρείται αμοιβαία μετατόπιση μεταξύ του άκρου του χρωμοσώματος 8, όπου εντοπίζεται το πρωτο-ογκογονίδιο *c-myc*, και του άκρου του χρωμοσώματος 14, όπου εντοπίζεται το γονίδιο που κωδικεύει τη σύνθεση ανοσοσφαιρινών (εικ. 1B). Η αμοιβαία μετατόπιση απορρυθμίζει τη λειτουργία του *c-myc* και οδηγεί σε ανεξέλεγκτο κυτταρικό πολλαπλασιασμό των λεμφοκυττάρων, δηλαδή σε λέμφωμα. Τέλος, θα ήταν παράλειψη να μην αναφερθεί εδώ ότι ο καρκίνος οφείλεται μεν σε αλλοιώσεις του γενετικού υλικού, προάγεται όμως και από τις λεγόμενες επιγενετικές αλλοιώσεις του DNA, δηλαδή από αλλαγές που απορρυθμίζουν τη μεταγραφή και τη μετάφραση της γενετικής πληροφορίας σε πρωτεΐνες του κυττάρου, καθώς και από επιπλέον τροποποιήσεις στις οποίες υποβάλλονται οι περισσότερες πρωτεΐνες κατά τη διάρκεια της ζωής τους, αποτέλεσμα της απορρύθμισης άλλων πρωτεϊνών με τροποποιητική ενζυμική δράση.

Η έναρξη της καρκινογένεσης απαιτεί συνήθως 5-7 διαφορετικές κρίσιμες μεταλλάξεις. Αυτές μπορεί να προκύψουν είτε λόγω λανθασμένης αντιγραφής του DNA, είτε λόγω μη επιδιόρθωσης των βλαβών του DNA που οφείλονται σε ακτινοβολίες, χημικές ουσίες, μόλυνση από ιούς κ.ά. Μια πρώτη σειρά μεταλλάξεων μπορεί να προκαλέσει γενετική αστάθεια, να διευκολύνει δηλαδή τη συσσώρευση και άλλων μεταλλάξεων. Η γενετική αστάθεια, η οποία μπορεί να κληρονομηθεί, θεωρείται ότι ευθύνεται για ένα ποσοστό 5% των όγκων.

Η προαγωγή της καρκινογένεσης προϋποθέτει ότι το κύτταρο που μέσω μεταλλάξεων έχει αποκτήσει την ικανότητα να πολλαπλασιάζεται συνεχώς θα καταφέρει να αδρανοποιήσει τα διάφορα ενδογενή προγράμματα θανάτωσής του με τα οποία είναι εφοδιασμένα όλα ανεξαιρέτως τα κύτταρα. Επίσης, η προαγωγή της καρκινογένεσης προϋποθέτει ότι το καρκινικό κύτταρο θα καταφέρει, μέσω της συσσώρευσης μεταλλάξεων, να πάψει να εξαρτάται από το άμεσο περιβάλλον του για να επιβιώσει, ότι δηλαδή θα μπορέσει να μετακινηθεί σε άλλους ιστούς σε αναζήτηση καταλληλότερων συνθηκών ανάπτυξης, δημιουργώντας μεταστάσεις του πρωτοπαθούς καρκίνου. Η εικόνα 4 αποδίδει



http://www-jcb.bio.auth.gr/mor_biol/celldivision/photos/balberts1269.htm

Εικόνα 4. Σχηματική απεικόνιση των σταδίων της μετάστασης

σχηματικά το φαινόμενο της μετάστασης. Η εμφάνιση μεταστάσεων έχει ως αποτέλεσμα την απορρύθμιση της λειτουργίας βασικών ιστών και οργάνων και την απώλεια ομοιοστασης σε επίπεδο οργανισμού. Οι επιπλοκές λόγω μεταστάσεων είναι η κύρια αιτία θανάτου από καρκίνο. Στις τελευταίες προσπάθειες άμυνας του οργανισμού συγκαταλέγεται η κινητοποίηση ειδικών κυττάρων εξειδικευμένων στη θανάτωση άλλων κυττάρων (κύτταρα NK, natural killer cells), αλλά συνήθως χωρίς αποτέλεσμα, λόγω της ικανότητας των καρκινικών κυττάρων να αξιοποιούν το σύνολο της γενετικής πληροφορίας που διαθέτουν προκειμένου να εξασφαλίσουν την επιβίωσή τους (π.χ. με παραλλαγές που δεν επιτρέπουν στα κύτταρα NK να τα αναγνωρίσουν).