

Μηχανισμοί ογκογένεσης

Κ.Ε. Σέκερης

*Ομοτ. Καθηγητής Πανεπιστημίου Αθηνών,
Διευθυντής Ινστιτούτου Βιολογικών Ερευνών
& Βιοτεχνολογίας, Εθνικό Ίδρυμα Ερευνών*

Η σημαντική πρόοδος της Βιοϊατρικής και οι ευεργετικές επιπτώσεις της στην αντιμετώπιση πολλών ασθενειών δεν έχει αρκούτως εκμηθεύει από το κοινωνικό σύνολο στο πεδίο του καρκίνου, παρόλο που ορισμένες μορφές του αντιμετωπίζονται σήμερα με μεγαλύτερη επιτυχία απ' ό,τι παλαιότερα. Αυτό οφείλεται στην αυξημένη –σχεδόν σε βαθμό επιδημίας– νοσηρότητα από συγκεκριμένους καρκίνους, όπως το μελάνωμα, ο καρκίνος του μαστού και του πνεύμονα, κακοήθειες στη γένεση των οποίων καθοριστικό ρόλο παίζουν περιβαλλοντικοί παράγοντες, όπως ακτινοβολία, κάπνισμα, ορμόνες, διάφορα χημικά παράγωγα, κ.ά. Έτσι, στο σύνολό της, η νοσηρότητα έχει παραμείνει στο ίδιο περίπου επίπεδο, ενώ ο αριθμός των καρκινοπαθών έχει αυξηθεί λόγω της αύξησης του πληθυσμού της γης και του προσδόκιμου επιβίωσης. Για ένα ποσοστό των καρκίνων (η λέξη χρησιμοποιείται με την ευρεία της έννοια, συμπεριλαμβάνει πάσης φύσεως κακοήθειες, όπως σαρκώματα και λευχαιμίες), είναι γνωστοί οι παράγοντες που διαδραματίζουν καθοριστικό ρόλο στην εμφάνισή τους, γεγονός που προσφέρει δυνατότητες προληπτικής αγωγής. Για το μεγαλύτερο όμως ποσοστό των περιπτώσεων αυτό

δεν είναι εφικτό. Έτσι, η αποκάλυψη επιπρόσθετων παραγόντων που εμπλέκονται στην καρκινογένεση και η διαλεύκανση του τρόπου δράσης τους στο κυτταρικό και μοριακό επίπεδο αποκτά θεμελιακή σημασία για την πρόληψη και τη θεραπεία, ιδιαίτερα για τον σχεδιασμό μεθόδων εκλεκτικής καταπολέμησης της νόσου, πράγμα που δεν είναι εφικτό με τις μέχρι σήμερα εφαρμοζόμενες θεραπευτικές αγωγές. Η τοπική ανάπτυξη του όγκου δεν είναι συνήθως η άμεση αιτία θανάτου –εκτός κι αν ο όγκος μηχανικά παρεμποδίζει ζωτικές λειτουργίες. Επιβαρυντική, και τελικά μοιραία, είναι η διήθηση των καρκινικών κυττάρων στους παρακειμένους ιστούς και η μετάσταση και εγκατάσταση σε ζωτικά όργανα του σώματος.

Στην κακοήθη εξαλλαγή, τη διήθηση και τη μετάσταση εμπλέκεται σωρεία γονιδιακών διαταραχών, η αποκάλυψη των οποίων θα είναι σημαντική τόσο για την κατανόηση του φαινομένου του καρκίνου όσο και για την πρόληψη, τη διάγνωση και τη θεραπεία του.

ΚΑΡΚΙΝΟΓΕΝΕΣΗ ΚΑΙ ΚΥΤΤΑΡΙΚΟΣ ΚΥΚΛΟΣ

Η εμφάνιση κακοήθους μορφώματος σε συγκεκριμένο ιστό/όργανο του σώματος είναι απόρροια της διαταραχής των ρυθμιστικών μηχανισμών που διέπουν τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό και τον προγραμματισμένο κυτταρικό θάνατο (απόπτωση), με μετατόπιση της ισορροπίας πολλαπλασιασμός–θάνατος προς την πλευρά του πολλαπλασιασμού (1). Στη διατήρηση της φυσιολογικής ισορροπίας συμμετέχουν ρυθμιστικά μόρια, προϊόντα εκφράσεως πρωτοογκογονιδίων και ογκοκατασταλτικών γονιδίων, τα πρώτα με διεγερτική δράση στην κυτταροδιαίρεση, τα δεύτερα με κατασταλτική. Επιπάχυνση του πολλαπλασιασμού ή ελαττωμένη απόπτωση ή και τα δύο μαζί οδηγούν στη δημιουργία όγκου. Για να συμβεί αυτό, τα εμπλεκόμενα κύρια ρυθμιστικά μόρια αλλοιώνονται λόγω μεταλλάξεων των αντιστοίχων γονιδίων (σημειακές μεταλλάξεις, μεταθέσεις, επεκτάσεις, απαλείψεις γονιδίων ή παρεμβολές), με αποτέλεσμα την ανεξαρτητοποίηση του κυτταρικού κύκλου και πολλαπλασιασμού και των αποπτωτικών διεργασιών από τους ρυθμιστικούς ελέγχους (2). Στη συσσώρευ-

ση γονιδιακών βλαβών εμπλέκονται διαταραχές των μηχανισμών επιδιόρθωσης τους. Επιπλέον, σημαντικό ρόλο στην καρκινογένεση φαίνεται να διαδραματίζουν οι βλάβες στους ρυθμιστικούς μηχανισμούς που εξασφαλίζουν τον διαχωρισμό των χρωμοσωμάτων κατά την κυτταροδιαίρεση, με αποτέλεσμα ανευπλοειδία. Πιθανώς η κατάσταση αυτή αυξάνει την ταχύτητα απώλειας ογκοκατασταλτικών γονιδίων, μέσω απώλειας της ετεροζυγωτίας (3).

Περαπέραν, για τη διατήρηση και επαύξηση της καρκινικής μάζας, ενεργοποιούνται μηχανισμοί αγγειογένεσης, προσφέροντας έτσι στον όγκο την απαραίτητη προμήθεια σε οξυγόνο και θρεπτικές ουσίες (4).

Ο κυτταρικός κύκλος ενεργοποιείται από ποικίλες μοιχογόνες ουσίες (αυξητικοί παράγοντες, ορμόνες, κυτταροκίνες), οι οποίες είτε παράγονται από διάφορα κύτταρα και ενδοκρινείς αδένες και μεταφέρονται με την κυκλοφορία του αίματος προς τα κύτταρα-στόχους είτε δρουν σε γειτονικά κύτταρα, ακόμη και στο ίδιο το κύτταρο που τις παράγει.

Μοιχογόνα ερεθίσματα πηγάζουν επίσης από συστατικά της εξωκυτταρικής θεμελίου ουσίας (μήτρας) και από μόρια διακυτταρικής επαφής (ιντεγγρίνες) (5). Τα μοιχογόνα προσδέονται σε αντίστοιχους υποδοχείς της κυτταρικής μεμβράνης, από όπου ξεκινά ένας «καταρράκτης» μεταγωγής σήματος με ενεργοποίηση κυτταροπλασματικών φωσφοκινασών, που οδηγεί τελικά, στον πυρήνα, σε φωσφορυλίωση και ενεργοποίηση ρυθμιστικών πρωτεϊνών. Ένα παράδειγμα μεταγωγής σήματος από μοιχογόνους παράγοντες είναι αυτό των αυξητικών παραγόντων TGF α και PDGF που προσδέονται στους αντίστοιχους μεμβρανικούς υποδοχείς, από όπου μέσω των πρωτεϊνών SOS-Ras-Raf-MEK και MAPK ενεργοποιούνται οι μεταγραφικοί παράγοντες fos, jun και myc. Άλλοι μοιχογόνοι παράγοντες δρουν μέσω του ίδιου συστήματος μεταγωγής σήματος (ιντεγγρίνες) ή μέσω άλλων συστημάτων, όπως Stat 3,5 (κυτταροκίνες) ή PKA-CREB (ορμόνες). Εκτός των διεγερτικών, το κύτταρο υπόκειται στην επίδραση και κατασταλτικών σημάτων της κυτταροδιαίρεσης. Σημαντικό τέτοιο σήμα είναι ο παράγοντας TGF- β , ο οποίος μέσω ενεργοποίησης της σύνθεσης των πρωτεϊνών p15 και p21 παρεμποδίζει τη φωσφορυλίωση του προϊόντος του ογκοκατασταλτικού γονιδίου Rb (ρετινοβλαστώματος). Η πρωτεΐνη αυτή, στη μη

φωσφορυλιωμένη μορφή της, σχηματίζει σύμπλοκα με τον μεταγραφικό παράγοντα EF-2, τον οποίο απενεργοποιεί με αυτόν τον τρόπο. Επιπλέον, ο TGF- β καταστέλλει την έκφραση του γονιδίου *c-myc*, το προϊόν εκφράσεως του οποίου συμμετέχει στη ρύθμιση της G1-φάσης του κύκλου. Αντιθέτως, η φωσφορυλίωση της Rb που επιτελείται από τη φωσφοκινάση *cdk-4* (η φωσφοκινάση αυτή ενεργοποιείται από την κυκλίνη D) οδηγεί στη διάσπαση του συμπλόκου Rb/EF-2, με αποτέλεσμα την απελευθέρωση του EF-2. Έτσι, ο EF-2 μπορεί να λάβει μέρος στην ενεργοποίηση της μεταγραφής σειράς γονιδίων που εμπλέκονται στη μετάβαση του κυττάρου από τη φάση G1 του κύκλου στη φάση S και στην αντιγραφή του DNA (6). Άλλες φωσφοκινάσες (όπως η *cdk-2*), ενεργοποιούμενες από αντίστοιχες κυκλίνες (κυκλίνη E), φωσφορυλιώνουν παράγοντες που συμμετέχουν στη μετάβαση από τη φάση S στη G2 και εν συνεχεία στη M φάση (μίτωση) (7).

ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΣΤΟΥΣ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΟΥΣ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΥΣ ΡΥΘΜΙΣΕΩΣ ΤΟΥ ΚΥΤΤΑΡΙΚΟΥ ΚΥΚΛΟΥ ΠΟΥ ΟΔΗΓΟΥΝ ΣΤΟΝ ΑΝΕΞΕΛΕΓΚΤΟ ΚΥΤΤΑΡΙΚΟ ΠΟΛΛΑΠΛΑΣΙΑΣΜΟ

Χαρακτηριστικό του κυτταρικού κύκλου των καρκινικών κυττάρων είναι η ανεξαρτητοποίησή του από εξωκυτταρίους μοιχογόνους παράγοντες. Αυτό είναι δυνατό να επιτευχθεί με ποικίλους τρόπους. Μερικοί όγκοι (γλοιοβλαστώματα και σαρκώματα) παράγουν οι ίδιοι αυξητικούς παράγοντες, όπως PDGF και TGF α , δημιουργώντας έναν συνεχή αυτοκρινικό κύκλο (8).

Σε μερικούς καρκίνους παρατηρείται υπερέκφραση των υποδοχέων των αυξητικών παραγόντων, οπότε το κύτταρο αποκτά ευαισθησία σε συγκεντρώσεις αυξητικών παραγόντων που φυσιολογικά δεν θα οδηγούσαν σε μίτωση (8). Σε ακραίες καταστάσεις, τα κύτταρα πολλαπλασιάζονται και απουσία αυξητικών παραγόντων (9). Σε πολλές περιπτώσεις, λόγω μεταλλάξεων των αντίστοιχων γονιδίων, οι υποδοχείς μετατρέπονται σε ιδιοσυστατικά ενεργά μόρια, εκπέμποντας μοιχογόνα σήματα απουσία αυξητικού παράγοντα. Αυθόρμητα μοιχογόνα ερεθίσματα μπορεί να προκύψουν και από μεταβολές των ιντεγρινών.

Πολλές μεταλλάξεις αφορούν γονίδια τα οποία κωδικούν μόρια που συμμετέχουν στη μεταγωγή του μογόνου ερεθίσματος από την επιφάνεια του κυτάρου στον πυρήνα του. Χαρακτηριστικό παράδειγμα είναι η πρωτεΐνη Ras, που στη μεταλλαγμένη μορφή είναι σε θέση να μεταδίδει μογόνια σήματα χωρίς να λαμβάνει εντολές από μόρια που φυσιολογικά προηγούνται στην εντολοδόχο αλυσίδα (10).

Μεταλλάξεις σε γονίδια μεταγραφικών παραγόντων (*fos*, *myc*, κ.ά.), που καθιστούν τις ογκοπρωτεΐνες ανεξέλεγκτα ενεργείς, παρατηρούνται συχνά σε πολλούς τύπους καρκίνων. Μερικές από τις διαταραχές που οδηγούν στην πρόκληση αυθόρμητων μογόνων σημάτων πιθανώς προέρχονται από κύτταρα του στρώματος (6). Η έλλειψη κατασταλτικών εντολών για την κυτταροδιαίρεση ή η άρση της ευαισθησίας των κυτάρων στα κατασταλτικά μηνύματα είναι μία ακόμη αιτία ανεξέλεγκτης κυτταροδιαίρεσης. Καλά μελετημένες είναι οι βλάβες που αφορούν τον TGF β και περιλαμβάνουν είτε μειορύθμισή του (11) είτε μετάλλαξη του που οδηγεί σε απώλεια λειτουργικότητας (12). Επίσης, η άρση της λειτουργικότητας ορισμένων ιντεγρινών, που φυσιολογικά στέλνουν κατασταλτικά μηνύματα, συμβάλλει στον καρκινικό φαινότυπο (5). Ανάλογο αποτέλεσμα έχει και η μετάλλαξη πρωτεϊνών του καταρράκτη που μεταγει κατασταλτικά ερεθίσματα από την επιφάνεια του κυτάρου στον πυρήνα (π.χ. μετάλλαξη της πρωτεΐνης Smad4).

Σημαντικές διαταραχές ενεργοποίησης του κυτταρικού κύκλου απουσία μογόνων οφείλονται σε διαταραχές της πρωτεΐνης Rb, των κυκλινών και των cdk κινασών. Μεταλλάξεις στο γονίδιο Rb (6) που παρατηρούνται σε πολλούς καρκίνους (κόλου, μικροκυτταρικό πνεύμονος, οισοφάγου, μαστού, προστάτη) έχουν διάφορες επιπτώσεις στη λειτουργικότητα του μορίου, όπως αδυναμία σχηματισμού συμπλόκου με τον μεταγραφικό παράγοντα E2F-1. Σε περιπτώσεις μερικών όγκων που οφείλονται σε DNA-ιούς (όπως καρκίνος τραχήλου-μήτρας) η ιική ογκοπρωτεΐνη E7 αλληλεπιδρά και συμπλέκεται με τη Rb πρωτεΐνη, απελευθερώνοντας δραστικό παράγοντα E2F-1 (13).

Μεταλλάξεις της cdk-4 (14) μπορεί να την καταστήσουν ανίκανη να δεχθεί τα κατασταλτικά μηνύματα της πρωτεΐνης p15, λόγω αλλοιώσεων στην περιοχική αλληλεπιδράσεως της cdk-4 με την p15.

ΚΑΡΚΙΝΟΓΕΝΕΣΗ ΚΑΙ ΑΠΟΠΤΩΣΗ

Όπως προαναφέρθηκε, σημαντικό ρόλο για την αύξηση του κυτταρικού πληθυσμού παίζει η απόπτωση. Η αντίσταση στη διαδικασία αυτή είναι χαρακτηριστική για τον καρκίνο. Η διαδικασία της απόπτωσης, που εκδηλώνεται με διάσπαση της κυτταροπλασματικής μεμβράνης και του κυτταρικού σκελετού, την αποβολή του κυτοσολίου και τη θραύση των χρωμοσωμάτων, ξεκινά με την πρόσδεση σε κυτταροπλασματικούς υποδοχείς παραγόντων επιβίωσης ή θανάτου (15). Σήματα επιβίωσης εκπέμπουν οι παράγοντες IGF1/IGF-2 μέσω του υποδοχέα τους (IGF-1R) και η IL-3 μέσω του IL-3R. Σήματα θανάτου εκπέμπουν οι TNF και FAS μέσω TNFα-R1 και του υποδοχέα FAS αντιστοίχως, που ενεργοποιούνται όταν οι ενδοκυτταρικοί αισθητήρες διαπιστώσουν παθολογικές καταστάσεις του κυττάρου, όπως βλάβη DNA, διαταραχές στη σηματοδότηση λόγω δράσεως ογκογονιδίων, έλλειψη παραγόντων επιβίωσης ή υποξία (16). Τα αποπτωτικά σήματα δρουν στα μιτοχόνδρια που απελευθερώνουν κυτόχρωμα c, έναν ισχυρό καταλύτη της αποπτώσεως (17). Βασικό ρόλο παίζουν οι προαποπτωτικές πρωτεΐνες Bax, Bak και Bim και οι αντι-αποπτωτικές πρωτεΐνες Bcl-2, Bcl-XL και Bcl-W, που δρουν μέσω ελέγχου της απελευθερώσεως του κυτοχρώματος c. Η ογκοκατασταλτική πρωτεΐνη p53, σε απάντηση βλάβης του DNA, προκαλεί απόπτωση, ενισχύοντας την έκφραση της Bax.

Τελικά, ενεργοποιούνται ενδοκυτταρικές πρωτεάσες, οι κασπάσες, που οδηγούν στην επιλεκτική κατάλυση κυτταρικών δομών και του γονιδιώματος. Πολλά πειραματικά δεδομένα δείχνουν ότι η απόπτωση θέτει φραγμό στην ανάπτυξη του όγκου. Έτσι, σε διαγονιδιακά ποντίκια στα οποία απενεργοποιήθηκε η ογκοκατασταλτική πρωτεΐνη Rb αναπτύχθηκαν βραδέως όγκοι με υψηλό αποπτωτικό ρυθμό. Η επιπλέον απενεργοποίηση της ογκοκατασταλτικής πρωτεΐνης p53, συστατικού του αποπτωτικού κυκλώματος, οδήγησε σε ταχεία αύξηση των όγκων και σε χαμηλό αριθμό αποπτωτικών κυττάρων. Αντιθέτως, αν εξουδετερωθεί ο IGF-2 που ενεργοποιείται στην ογκογένεση, παρατηρείται επιβράδυνση της ανάπτυξης του όγκου με υψηλούς αποπτωτικούς ρυθμούς (18).

Τα καρκινικά κύτταρα αναπτύσσουν αντίσταση στην απόπτωση με διαφορετικούς μηχανισμούς. Οι πιο συνήθεις είναι οι μεταλλάξεις του γονιδίου p53. Η λειτουργική αδρανοποίηση της αντίστοιχης πρωτεΐνης p53, που παρατηρείται στο 50% των ανθρώπινων καρκίνων, συνεπάγεται απομάκρυνση αυτού του σημαντικού συστατικού-«αισθητήρα» βλάβης DNA, που επάγει τον αποπτωτικό καταρράκτη. Αποπτωτικά σήματα που προκαλούνται από την υποξία ή την υπέρεκφραση ογκογονιδίων επίσης μεταδίδονται μέσω p53 στον αποπτωτικό μηχανισμό και παρεμποδίζονται όταν χαθεί η λειτουργικότητα του p53 (19).

Ο ΡΟΛΟΣ ΤΗΣ ΤΕΛΟΜΕΡΑΣΗΣ ΣΤΗΝ ΑΝΑΠΤΥΞΗ ΤΩΝ ΟΓΚΩΝ

Οι εργασίες του Hayflick (20) έχουν δείξει ότι τα κύτταρα σε καλλιέργεια έχουν περιορισμένη δυνατότητα κυτταροδιαίρεσεων, που κυμαίνεται σε 60-70 για τα περισσότερα είδη κυττάρων.

Οι εργασίες των τελευταίων ετών έδειξαν ότι τα άκρα των χρωμοσωμάτων αποτελούνται από χιλιάδες επαναλαμβανόμενες αλληλουχίες 5-6 νουκλεοτιδίων, τα τελομερή, που ασκούν προστατευτική δράση στα χρωμοσώματα. Σε κάθε κυτταροδιαίρεση χάνονται αλληλουχίες 50-100 νουκλεοτιδίων από τα άκρα των τελομερών αυτών.

Μετά από αριθμό κυτταροδιαίρεσεων, τα τελομερή χάνουν την ικανότητά τους να προστατεύουν τα άκρα του DNA των χρωμοσωμάτων, που συμφύονται μεταξύ τους και οδηγούν σε καρυοτυπικές διαταραχές και τελικά στον θάνατο του κυττάρου. Τα καρκινικά κύτταρα παρουσιάζουν αυξημένη έκφραση του ενζύμου τελομεράση, η οποία προσθέτει επαναλαμβανόμενα εξανουκλεοτίδια και αποκαθιστά το μήκος των τελομερών σε βαθμό που να είναι δυνατή η χωρίς φραγμό κυτταροδιαίρεση (21, 22). Ο ρόλος αυτός της τελομεράσης έχει καταδειχθεί με πειράματα εκφράσεως του ενζύμου σε κύτταρα, καθιστώντας τα αθάνατα (23), καθώς και σε διαγονιδιακά ζώα (20).

Ο ΡΟΛΟΣ ΤΗΣ ΑΓΓΕΙΟΓΕΝΕΣΗΣ ΣΤΗΝ ΑΝΑΠΤΥΞΗ ΤΩΝ ΟΓΚΩΝ

Η γεινίαση των κυτάρων με τα τριχοειδή είναι απαραίτητη για την κάλυψη των μεταβολικών τους αναγκών σε οξυγόνο και θρεπτικές ουσίες. Κατά την οργανογένεση, η γεινίαση αυτή εξασφαλίζεται με την ανάπτυξη νέων αγγείων (αγγειογένεση), διαδικασία αυστηρώς ρυθμιζόμενη. Ο αναπτυσσόμενος κακοήθης όγκος έχει κι αυτός παρόμοιες ανάγκες και εκδηλώνει το αγγειογενετικό του δυναμικό για να τραφεί (4). Αυτό επιτυγχάνεται με την παραγωγή παραγόντων που δρουν θετικά στην αγγειογένεση, καθώς και με την εξουδετέρωση ουσιών-καταστολέων της διεργασίας αυτής. Μέχρι σήμερα έχουν ανακαλυφθεί δεκάδες τέτοιων μορίων. Κύριοι αγγειογενετικοί παράγοντες είναι ο VEGF (αγγειακός ενδοθηλιακός αυξητικός παράγοντας), ο όξινος και ο αλκαλικός ινοβλαστικός αυξητικός παράγοντας (FGF1/2), οι οποίοι δρουν μέσω διαμεμβρανικών υποδοχέων με ιδιότητα κινάσης τυροσίνης (23). Σημαντικός αντι-αγγειογενετικός παράγοντας είναι η θρομβοσποντίνη-1 που προσδέεται σε υποδοχείς της μεμβράνης των ενδοθηλίων, συνδεδεμένους με ενδοκυτταρικές κινάσες τυροσίνης. Πολλοί όγκοι δείχνουν αυξημένη έκφραση VEGF ή/και FGF σε σχέση με αντιστοίχους φυσιολογικούς ιστούς, ενώ σε ορισμένους καρκίνους παρατηρείται μειορύθμιση της θρομβοσπονδίνης-1. Παρόλο που οι μηχανισμοί ρύθμισης των παραγόντων αυτών δεν είναι ακόμη αρκεύτως κατανοητοί, φαίνεται ότι στη ρύθμιση εμπλέκονται ογκογονίδια (όπως το *ras* που επάγει τον VEGF) και ογκοκατασταλτικά γονίδια [όπως το *p53*, η απώλεια του οποίου οδηγεί σε μείωση της έκφρασης της θρομβοσπονδίνης (24)]. Φαίνεται ότι και οι πρωτεάσες ελέγχουν τη βιοδιαθεσιμότητα των αγγειογενετικών ενεργοποιητών ή αναστολέων [π.χ. απελευθέρωση με πρωτεόλυση αποθηκευμένου bFGF από ενδοπλασματικό δίκτυο (25)]. Σημασία στην αγγειογένεση έχουν οι ιντεγγρίνες. Τα φυσιολογικά, ηρεμούντα αγγεία παράγουν άλλες μορφές ιντεγγρινών σε σχέση με τα αναπτυσσόμενα αγγεία, κατά τον σχηματισμό της καρκινικής μάζας. Στην τελευταία περίπτωση, οι ιντεγγρίνες, συνδεδεμένες με πρωτεάσες, συμβάλλουν στην ικανότητα των ενδοθηλιακών κυτάρων να διεισδύουν στο καρκινικό μόρφωμα.

ΔΙΗΘΗΣΗ ΚΑΙ ΜΕΤΑΣΤΑΣΗ

Σχεδόν όλοι οι καρκίνοι, μετά από διαφορετικό κάθε φορά διάστημα, διηθούν τον περιβάλλοντα υγιή ιστό και αφού εισχωρήσουν στον αυλό των αγγείων μεταφέρονται με την κυκλοφορία του αίματος σε διάφορα όργανα, όπου εγκαθίστανται δημιουργώντας τις μεταστάσεις. Παρατηρείται ένας τροπισμός συγκεκριμένων καρκίνων προς ορισμένα όργανα, όπως η μετάσταση του αδενοκαρκινώματος μαστού στα οστά. Στις διαδικασίες αυτές πρέπει πρώτα να λυθούν οι δεσμοί που συγκρατούν τα κύτταρα στον ιστό. Αυτό επιτυγχάνεται με μεταβολές των πρωτεϊνών που συγκρατούν τα κύτταρα μεταξύ τους, των CAM (cell adhesion molecules), καθώς και των πρωτεϊνών (ιντεγγρίνες) που συνδέουν τα κύτταρα με τις εξωκυττάριες θεμέλιες ουσίες. Στην πρώτη κατηγορία ανήκουν μέλη της οικογένειας των ανοσοσφαιρίνων και των ασβεστο-εξαρτημένων καντερινών. Στον καρκίνο, μεταβολές παρουσιάζονται κυρίως στην E-καντερίνη, η οποία δημιουργεί γέφυρες μεταξύ των κυττάρων. Αυτές παίζουν σημαντικό ρόλο στη μετάδοση αντιαιζηπτικών και άλλων ερεθισμάτων, μέσω επαφών με τη β-κατενίνη και του ενδοκυτταρικού καταρράκτη μεταγωγής σήματος (26).

Η απώλεια της λειτουργικότητας της E-καντερίνης στον καρκίνο περιλαμβάνει μηχανισμούς μεταλλάξεως των γονιδίων της E-καντερίνης ή β-κατενίνης, μεταγραφική καταστολή ή/και πρωτεόλυση του εξωκυττάριου τμήματος του μορίου (26). Σε πειραματικά πρότυπα καρκινογένεσεως, η υπερέκφραση της E-καντερίνης παρεμποδίζει το διηθητικό και μεταστατικό δυναμικό, ενώ η εξάλειψη της πρωτεΐνης το επαυξάνει.

Στα διηθητικά μεταστατικά κύτταρα παρατηρείται επίσης μια αλλαγή στον τύπο των ιντεγγρινών, με αποτέλεσμα να προσδένονται αυτές πιο ισχυρά σε αποδομημένα από εξωκυττάριες πρωτεάσες συστατικά της θεμέλιας ουσίας, σε σχέση με πρόσδεση στην εξωκυττάρια (27) θεμέλια ουσία του φυσιολογικού ιστού.

Σημαντικός παράγοντας στη διήθηση και μετάσταση αποτελούν οι εξωκυττάριες πρωτεάσες (28), τα γονίδια των οποίων υπερκφράζονται στα καρκινικά

διηθητικά κύτταρα, ενώ οι αναστολές των πρωτεασών αυτών υφίστανται μείωση και τα ανενεργά προένζυμα μετατρέπονται σε ενεργείς μορφές. Ορισμένες πρωτεάσες δεν παράγονται από τα καρκινικά κύτταρα, αλλά από αυτά του στρώματος, καθώς και από άλλα κύτταρα που συμμετέχουν στη φλεγμονή.

ΚΛΗΡΟΝΟΜΙΚΟΣ ΚΑΡΚΙΝΟΣ (29)

Ένα ποσοστό των καρκίνων, που κυμαίνεται ανάλογα με τη μορφή τους από 4-12%, οφείλεται σε μεταλλάξεις γονιδίων βλαστικών κυττάρων που κληρονομούνται από γενιά σε γενιά. Οι καρκίνοι αυτοί (κληρονομικοί καρκίνοι) εμφανίζονται σε περισσότερα μέλη μιας οικογένειας και η πιθανότητα να νοσήσει άτομο με μετάλλαξη στα συγκεκριμένα γονίδια με την πάροδο της ηλικίας αγγίζει το 60-80%. Σημαντικοί καρκίνοι που ανήκουν στην κατηγορία αυτή είναι ο καρκίνος του μαστού, των ωοθηκών, το ρετινοβλάστωμα, ο κληρονομικός μη πολυπώδης καρκίνος του ορθού (σύνδρομο Lynch, HNPCC), ο καρκίνος του θυρεοειδούς και ο όγκος Wilms. Ο Knudson πρώτος περιέγραψε, στην περίπτωση του ρετινοβλαστώματος, τον μηχανισμό που οδηγεί στην εκδήλωση του καρκινικού φαινότυπου. Στα βλαστικά κύτταρα των ατόμων που θα νοσήσουν, το γονίδιο Rb είναι μεταλλαγμένο και με την πάροδο της ηλικίας ακολουθεί απώλεια του έτερου αλληλίου (απώλεια ετεροζυγωτίας, LOH), οπότε εκπίπτει πλήρως η ογκοκατασταλτική δράση του Rb και ο ρυθμιστικός του ρόλος στον κυτταρικό κύκλο. Σημαντικά ογκοκατασταλτικά γονίδια, των οποίων η έκπτωση είναι καθοριστική για την εμφάνιση άλλων κληρονομικών καρκίνων, είναι το Wt (κωδικεύει μεταγραφικό παράγοντα) στον όγκο Wilm, τα BRCAI και BRCAII (κωδικεύουν μεταγραφικούς παράγοντες και παίζουν ρόλο στην επιδιόρθωση του DNA) στον καρκίνο του μαστού και των ωοθηκών, τα MSH2 και MSH1 (κωδικεύουν επιδιορθωτικά του DNA ένζυμα) στον μη πολυπώδη καρκίνο του ορθού και το RET (κωδικεύει διαμεμβρανικό υποδοχέα) στον μυελώδη καρκίνο του θυρεοειδούς.

ΕΠΙΛΟΓΟΣ

Η κακοήθης εξαλλαγή, ο πολλαπλασιασμός, η επέκταση και η μετάσταση των καρκινικών κυττάρων αποτελούν πολύπλοκες, πολυσταδιακές διαδικασίες που εμπλέκουν δραστικές διαταραχές των φυσιολογικών ρυθμιστικών μηχανισμών του κυτταρικού κύκλου, της ισορροπίας κυτταρικού πολλαπλασιασμού-απόπτωσης, της αλληλεπιδράσεως κυτάρου με κύτταρο, καθώς και κυτάρου με θεμέλια ουσία. Επιπλέον, για τη διατήρηση στη ζωή της καρκινικής μάζας απαιτούνται αγγειογενετικές διεργασίες για προμήθεια οξυγόνου και τροφικών συστατικών στο ταχέως αυξανόμενο κακοήθες μόρφωμα. Σειρά γονιδίων και χρωμοσωμάτων πρέπει να υποστούν ποικιλότητες αλλοιώσεις, με αποτέλεσμα τη μη παραγωγή ή την παραγωγή δυσλειτουργικών πρωτεϊνών και μορίων που δεν υπόκεινται σε ρυθμιστικό έλεγχο· οι δε γονιδιακές αλλοιώσεις θα πρέπει να μεταδίδονται στα θυγατρικά κύτταρα, ξεφεύγοντας από τους επιδιορθωτικούς μηχανισμούς του κυτάρου. Αν και σε ορισμένους καρκίνους ή και πειραματικά πρότυπα παρατηρείται μια συγκεκριμένη αλληλουχία γονιδιακών μεταβολών που οδηγεί σταδιακά στον καρκίνο, στον διηθητικό και στον μεταστατικό φαινότυπο αυτό δεν συμβαίνει πάντα. Φαίνεται μάλιστα ότι σημασία δεν έχει η σειρά εμφανίσεως, αλλά το τελικό αθροιστικό αποτέλεσμα των γονιδιακών βλαβών. Η διαπίστωση στους διαφόρους καρκίνους ποικίλων βλαβών σε γονιδιακό, ριβονουκλεϊνικό και πρωτεϊνικό επίπεδο, σε συνδυασμό με τις ταχέως αναπτυσσόμενες μεθοδολογίες της γονιδιωματικής, της προτεωμικής και της βιοπληροφορικής, θα προσφέρουν σημαντικές δυνατότητες και προοπτικές για την πρόγνωση, την πρόβλεψη και την εκλεκτική θεραπεία των κακοηθών νόσων.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Hanahan D. and Weinberg R.A., "The Hallmarks of Cancer", *Cell* 100, (2000), 57-70.
2. Σέκερης Κ., "Ογκογονίδια και ογκοκατασταλτικά γονίδια στον καρκίνο του μαστού", στον τόμο *Σύγχρονη Μαστολογία*, Εκδ. Λ. Ιωαννίδου-Μουζάκα, Αθήνα, 1996, σσ. 461-474.

3. Orr-Weaver T.L. and Weinberg R.A., "A checkpoint on the road to cancer", *Nature* 392 (1998) 223-224.
4. Hanahan D. and Folkman J., "Patterns and emerging mechanisms of the angiogenic switch during tumorigenesis", *Cell* 86 (1996) 353-364.
5. Aplin A.E, Howe A, Alahari S.K. and Juliano R.L., "Signal transduction and signal modulation by cell adhesion receptors: the role of integrins, cadherins, immunoglobulin-cell adhesion molecules and selectins", *Pharmacol. Rev.* 50 (1998) 197-263.
6. Weinberg R.A., "The retinoblastoma protein and cell cycle control", *Cell* 81 (1995) 323-330.
7. Grana X. and Reddy E.P., "Cell cycle control in mammalian cells: role of cyclins, cyclin-dependent kinases, growth suppressor genes and cyclin-dependent kinase inhibitors", *Oncogene* 11 (1995) 211-219.
8. Fedi P., Tronick G.R. and Aaronson S.A., "Growth factors in Cancer Medicine", στους J.F. Holland κ.α. (επιμ.) Williams and Wilkins, Baltimore, Md., 1997, σσ. 41-44.
9. Difiore P., Pierce J.H. Kraus M.H. κ.α. "ErbB-2 is a potent oncogene when overexpressed in NIH/3T3 cells", *Science* 237 (1987)178-182.
10. Medema R.H. και Bos J.L., "The role of p21-ras in receptor tyrosine kinase signaling", *Crit. Rev. Oncog.* 4 (1993) 615-661.
11. Fynan T.M. and Reiss M., "Resistance to inhibition of cell growth by transforming growth factor-β and its role in oncogenesis", *Crit. Rev. Oncog.* 4, (1993) 493-540.
12. Markowitz S, Wang J, Meyerhoff L κ.α., "Inactivation of the type TGF-β receptor in colon cancer cells with microsatellite instability", *Science* 268 (1995) 1336-1338.
13. Dyson N., Howley P.M., Munger K. and Harlow E., "The human papilloma virus-16 E7 oncoprotein is able to bind to the retinoblastoma gene product", *Science* 243 (1989) 934-937.
14. Zhu L., Wager J., Yang Q., Goldstein A.M., Tucker M.A., Walker G.J. Hayward N. και Dracopoli N.C., "Germline mutation in the p16INK4A binding domain of CDK4 in familial melanoma", *Nat. Genet.* 12, (1996) 97-99.
15. Lotem J. and Sachs L., "Control of apoptosis in hematopoiesis and leukemia by cytokines, tumor suppressor and oncogenes", *Leukemia* 10, (1996) 925-931.

16. Evan G. and Littlewood T., "A matter of life and cell death", *Science* 281 (1998) 1317-1322.
17. Green D.R. and Reed J.C., "Mitochondria and apoptosis", *Science* 281 (1998) 1309-1312.
18. Symonds H., Krail L., Remington L., κ.α. "p53 dependent apoptosis suppresses tumor growth and progression in vivo", *Cell* 78 (1994) 703-711.
19. Levine A.J., "p53, the cellular gatekeeper for growth and division" *Cell* 88 (1997) 323-331.
20. Hayflick L., "Mortality and immortality at the cellular level. A review", *Biochemistry* 62 (1997) 1180-1190.
21. Counter C.M., Halin W.C., Wei W., κ.α. "Dissociation between telomerase activity, telomere maintenance and cellular immortalization", *Proc. Nat. Acad. Sci. USA* 95 (1998) 14723-14728.
22. Bryan T.M. and Cech T.R., "Telomerase and the maintenance of chromosomal ends", *Curr. Opin. Cell Biol.* 11, (1999) 318-324.
23. Bodnar A.G., Quelette M., Frolkis M., κ.α. "Extension of life-span by introduction of telomerase into normal human cells", *Science* 279 (1998) 349-352.
23. Veikkola T., Karkkainen M., Claesson-Welsh L. and Alitalo K., "Regulation of angiogenesis via vascular endothelial growth factor receptors", *Cancer Res.* 60 (2000) 203-212.
24. Dameron K.M., Volbert O.V., Tainsky M.A. and Bouck N., "Control of angiogenesis in fibroblasts by p53 regulation of thrombospondin-1", *Science* 265 (1994) 1582-1584.
25. Whitelock J.M., Murdoch A.D., Iozzo, R.W. και Underwood P.A., "The degradation of human endothelial-derived perlecan and release of bound basic fibroblast growth factor by stromelysin, collagenase, plasmin and heparanases", *J. Biol. Chem.* 271 (1996) 10079-10086.
26. Christofori και Semb H. "The role of the cell-adhesion molecule E-cadherin as a tumour suppressor gene", *Trends Biochem. Sci.* 24 (1999) 73-76.
27. Varner J.A. and Cherish D.A., "Integrins and cancer", *Curr. Opin. Cell Biol.* 8 (1996) 724-730.
28. Coussens L.M. and Werb Z., "Matrix metalloproteinases and the development of Cancer", *Chem. Biol.* 3 (1996) 895-904.

29. Knudson A.G., "Hereditary cancer, oncogenes and antioncogenes", *Cancer Res.* 45 (1985) 1437.
30. Mulvihill J.J., "Clinical ecogenetics: Cancer in families" *N. Engl. J. Med.* 316 (1985) 1569.