

Πρωτεΐνες RHO και Καρκίνος

Δημήτριος Μήκας, Στέλλα Λογοθέτη, Στέλλα Καραντανά, Νίκος Κουρί και Βασίλειος Ζουμπουρλής

Μονάδα Βιοϊατρικών Εφαρμογών, Ινστιτούτο Βιολογικών Ερευνών και Βιοτεχνολογίας, Εθνικό Ίδρυμα Ερευνών.

Οι πρωτεΐνες Rho είναι μία οικογένεια πρωτεϊνών, που μπορούν να προσδέσουν και να υδρολύουν GTP. Όταν έχουν δεσμευμένο GTP, μπορούν να αλληλεπιδρούν με πρωτεΐνες ενεργοποιητές και να τροποποιούν την κυτταρική μορφολογία και συμπεριφορά. Απορρύθμιση των επιπέδων των Rho παρατηρείται σε πολλές περιπτώσεις κατά την εξέλιξη του καρκίνου. Η τροποποίηση της ενεργότητας των Rho μπορεί να προκαλέσει καταστροφή της στρωμάτωσης των επιθηλιακών κυττάρων, αποικοδόμηση του εξωκυτταρικού στρώματος και αύξηση της κυτταρικής κινητικότητας, οδηγώντας σε μετάσταση. Αυτή η εμπλοκή των πρωτεϊνών Rho με τον καρκίνο τις καθιστά καλούς υποψήφιους ως θεραπευτικούς στόχους.

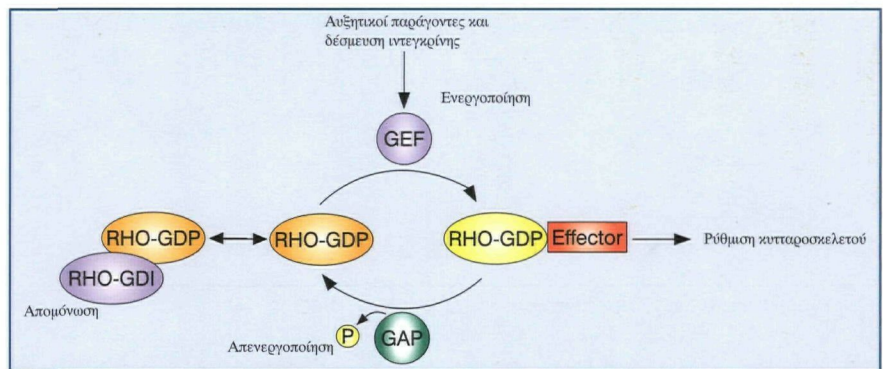
Η ΟΙΚΟΓΕΝΕΙΑ ΤΩΝ G-ΠΡΩΤΕΪΝΩΝ ΚΑΙ ΟΙ ΠΡΩΤΕΪΝΕΣ RHO

Οι μικρές G πρωτεΐνες, MB 20-30 kDa, αποτελούν μια υπεροικογένεια, η οποία περιλαμβάνει 5 οικογένειες πρωτεϊνών, τις 1) **RAS πρωτεΐνες** (ρύθμιση της έκφρασης ορισμένων γονιδίων), 2) **RHO \ RAC \ CDC42 πρωτεΐνες** (ρύθμιση της αναδιοργάνωσης του κυτταροσκελετού της ακτίνης), 3) **Rab – πρωτεΐνες** (ρύθμιση της ενδοκυτταρικής κυκλοφορίας κυστιδίων), 4) **Sar1 \ Arf πρωτεΐνες** (ρύθμιση του σχηματισμού και της ενδομεταφοράς των κυστιδίων στη συσκευή Golgi), 5) **Ran – πρωτεΐνες** (ρύθμιση της πυρηνο-κυτταροπλασματικής μεταφοράς, καθώς και της οργάνωσης των μικροσωληνίσκων κατά τη μεσόφαση).

Κοινό χαρακτηριστικό όλων των παραπάνω πρωτεϊνών είναι η ικανότητά τους να μεταπίπτουν, ύστερα από επίδραση κατάλληλων σημάτων, από μία ανενεργή μορφή, στην οποία προσδένουν GDP σε μία ενεργή, στην οποία προσδένουν GTP. Στην ενεργ-

γοποιημένη διαμόρφωσή τους, οι G πρωτεΐνες μπορούν με τη σειρά τους να ενεργοποιούν μία ποικιλία άλλων μορίων, τους ενεργοποιητές (effectors), με αποτέλεσμα να ξεκινά μέσα στο κύτταρο καταρράκτης αντιδράσεων, που οδηγεί τελικά σε αλλαγές στην κυτταρική συμπεριφορά.

Τα κύρια σήματα τα οποία ρυθμίζουν την καθοριστική αυτή μετατροπή από την ανενεργή στην ενεργή μορφή και το αντίστροφο είναι τα: 1) **GEF** (guanine nucleotide exchange factor), που ανταλλάσσει το GDP με GTP, 2) **GAP** (GTPase –



ΣΧΗΜΑ 1. κύκλος ρύθμισης των πρωτεϊνών Rho: οι πρωτεΐνες Rho μπορούν να δεσμεύουν είτε GTP είτε GDP. Όταν έχουν δεσμευμένο GDP απομονώνονται στο κυτταρόπλασμα από τους RHO-GDI αναστολείς. Η αντικατάσταση του GDP από GTP επάγεται από τους RHO-GEF και συχνά συνδέεται με μετατόπιση της πρωτεΐνης Rho στην κυτταρική μεμβράνη. Οι ενεργοποιημένες πρωτεΐνες Rho αλληλεπιδρούν με μόρια ενεργοποιητές (effectors) και επηρεάζουν την ικανότητά τους να τροποποιούν την κυτταρική συμπεριφορά. Η μετάβαση των πρωτεϊνών Rho από την ενεργή στην ανενεργή μορφή γίνεται με υδρόλυση του GTP σε GDP+P με τη βοήθεια των RHO-GAPs.

activating protein), που υδρολύει το GTP και 3) **GDI** (guanine nucleotide dissociation inhibitor), που μπλοκάρει την αντικατάσταση του GDP από το GTP (σχ. 1)

Η ΒΙΟΛΟΓΙΑ ΤΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΚΑΙ ΟΙ ΠΡΩΤΕΪΝΕΣ Rho

Στη μελέτη της βιολογίας του καρκίνου, η οικογένεια των πρωτεϊνών Rho, καθώς και τα μόρια που παίζουν ρόλο στη ρύθμισή τους, συσσωρεύει τα τελευταία χρόνια ολοένα και περισσότερο ενδιαφέρον. Από πολύ νωρίς είχε δειχτεί ότι οι πρωτεΐνες Rho ρυθμίζουν την κυτταρική μορφολογία και το σκελετό της ακτίνης. Πιο πρόσφατες μελέτες, ωστόσο, εμπλέκουν μέλη της οικογένειας με την έκφραση γονιδίων, τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό και τη βιωσιμότητα του κυττάρου, λειτουργίες κρίσιμες στη διαδικασία της καρκινογένεσης. Έτσι, μέλη της οικογένειας έχουν βρεθεί μεταλλαγμένα σε όγκους, όπως για παράδειγμα η RhoH σε όγκους μυελού. Άλλα μέλη της οικογένειας συχνά υπερεκφράζονται σε ανθρώπινους όγκους, π.χ. η RhoA υπερεκφράζεται σε καρκίνους του στήθους και των όρχεων, ενώ η RhoC υπερεκφράζεται σε αδενο-

καρκινώματα του παγκρέατος και σε φλεγμονώδη καρκίνο του στήθους. Επειδή οι Rho πρωτεΐνες παίζουν τόσο σημαντικό ρόλο στην κινητικότητα των κυττάρων και επειδή έχουν βρεθεί να απορρυθμίζονται στα ογκοκύτταρα, έχουν συσχετιστεί με το διεισδυτικό φαινότυπο των ογκοκυττάρων. (Πιν. 1)

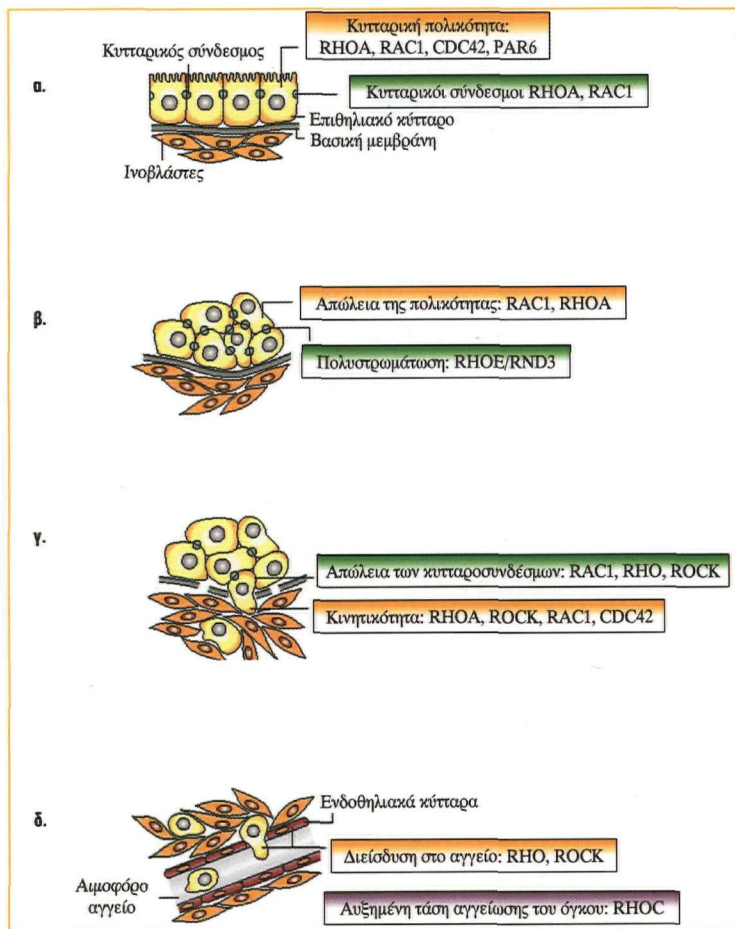
ΟΙ ΠΡΩΤΕΪΝΕΣ RHO ΣΤΗΝ ΕΞΕΛΙΞΗ ΤΟΥ ΟΓΚΟΥ

Οι πρωτεΐνες Rho φαίνεται να παίζουν ρόλο σε βασικές διαδικασίες που παρατηρούνται κατά την εξέλιξη του καρκίνου, όπως είναι η απώλεια πολικότητας και συνδέσεων με τα άλλα κύτταρα, η μετανάστευση σε άλλα σημεία του σώματος (μετάσταση) και η αγγειογένεση στον όγκο. Καταρχήν, αλλοίωση των επιπέδων των πρωτεϊνών Rho έχει ως συνέπεια την καταστροφή της κυτταρικής πολικότητας και την απώλεια των συνδέσεων μεταξύ των κυττάρων. Αναλυτικότερα, τα στρώματα των φυσιολογικών επιθηλιακών κυττάρων χαρακτηρίζονται από κυτταρική πολικότητα, καθώς και από ένα καλά οργανωμένο σύστημα συνδέσεων μεταξύ των επιθηλιακών κυττάρων (στενοσύνδεσμοι και σφιχτοσύνδεσμοι). Με το σύστημα αυτό αλληλεπιδρά και το εξωκυτταρικό στρώμα (ECM: extracellular matrix). Στη διατήρηση της φυσιολογικής πολικότητας των επιθηλιακών κυττάρων παίζουν ρόλο οι RhoA, Rac1, CDC42, ενώ οι RhoA, Rac1 είναι σημαντικές και για το σχηματισμό κυτταρικών συνδέσεων (σχ. 2α). Σε καλοήθεις όγκους έχει δειχτεί ότι αναστολή της Rac1 οδηγεί σε απώλεια της πολικότητας, ενώ σε τοπικά διεισδυτικούς όγκους μείωση της ενεργότητας της Rac 1 προκαλεί απώλεια των συνδέσεων των επιθηλιακών κυττάρων. Ακόμα, οι RhoA και Rac 1 μπορούν να προκαλέ-

Πίνακας 1: ΑΠΟΡΡΥΘΜΙΣΗ ΤΩΝ ΠΡΩΤΕΪΝΩΝ Rho σε καρκίνους

ΣΤΟΧΟΣ	ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΣ ΑΠΟΡΡΥΘΜΙΣΗΣ	ΤΥΠΟΙ ΟΓΚΟΥ
Πρωτεΐνες Rho		
RHOA	Υπερέκφραση	Παχύ έντερο, μαστός, πνεύμονας, γεννητικά κύτταρα όρχεων, πλακώδη καρκινικά επιθήλια κεφαλιού και λαιμού
RHOC	Υπερέκφραση	Φλεγμονώδης καρκίνος μαστού, αδενοκαρκίνωμα του παγκρέατος
RHOH	Αναδιάταξη	Λευκώμα του Non-Hodgkin, πολλαπλό μυέλωμα
	Σημειακή μεταλλαγή	Λεμφώματα των μεγάλων Β-κυττάρων
RAC1	Υπερέκφραση	Μαστός
RAC1B	Εναλλακτικό μάτισμα	Παχύ έντερο, μαστός
RAC2	Υπερέκφραση	πλακώδη καρκινικά επιθήλια κεφαλιού και λαιμού
CDC42	Υπερέκφραση	Μαστός
Πρωτεΐνες που δεσμεύουν Rho		
TIAM1	Σημειακή μεταλλαγή	Καρκίνωμα κυττάρων των νεφρών

σουν αποδιάταξη και ανασχηματισμό του εξωκυτταρικού στρώματος, μέσω επίδρασής τους σε πρωτεΐνες που αποδιάτασουν το εξωκυτταρικό στρώμα (μεταλλοπρωτεάσες, MMPs και αναστολείς ιστών των μεταλλοπρωτεασών, TIMPs)(**σχ. 2 β, γ**).



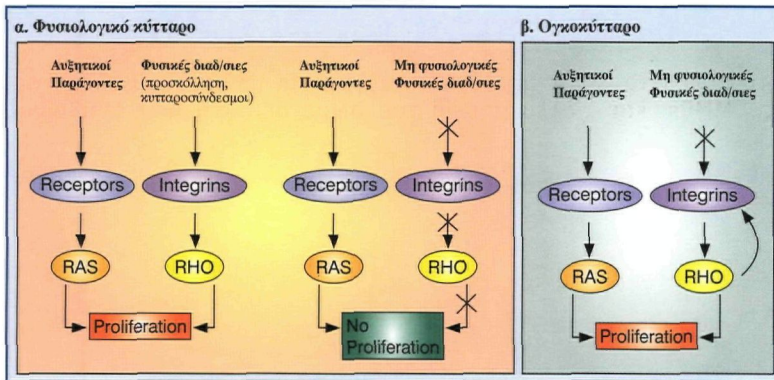
ΣΧΗΜΑ 2. Η εμπλοκή των πρωτεϊνών RHO στα διαφορετικά στάδια της εξέλιξης του όγκου. **α.** Οι RHOA, RAC1, CDC42 και PAR6 απαιτούνται για τη διατήρηση της φυσιολογικής πολικότητας των επιθηλιακών κυττάρων. Οι RHOA και RAC1 είναι σημαντικές για το σχηματισμό των κυτταρικών συνδέσμων. **β. Καλοήθεις όγκοι:** Απώλεια της πολικότητας και πολυστρωμάτωση. Αναστολή της RAC1 έχει σαν αποτέλεσμα τη μη συμμετρική απόθεση της λαμινίνης με επακόλουθο την απώλεια της πολικότητας. Ενεργοποίηση της RHOA οδηγεί επίσης στη μη πολικότητα αλλά και ο ανταγωνισμός της λειτουργίας της RHOA από την υπερέκφραση του ανταγωνιστή της RHOE/RND3 έχει σαν συνέπεια την πολυστρωμάτωση των επιθηλιακών κυττάρων. **γ. Τοπικά διεισδυτικοί όγκοι:** απώλεια των ορίων των ιστών και αυξημένη κινητικότητα. Μετατροπή της ενεργοποίησης των RAC1 και RHOA/ROCK μπορεί να οδηγήσει σε απώλεια των κυτταρικών συνδέσμων. Αυξημένη δραστηριότητα των RHOA, ROCK, RAC1 και CDC42 συνεπάγεται αυξημένη κινητικότητα. Οι RHOA και RAC1 ρυθμίζουν την έκφραση ορισμένων πρωτεασών οι οποίες διευκολύνουν την αύξηση της κινητικότητας αποδιάτασοντας τη βασική μεμβράνη και άλλα εξωκυτταρικά συστατικά. **δ. Μετάσταση:** είσοδος και έξοδος από τα αγγεία. Οι RHO και οι ROCK είναι απαραίτητες στα ογκοκύτταρα για να διασχίσουν τα στρώματα του ενδοθηλίου. Η RHOC προωθεί την έκφραση αγγειογενετικών παραγόντων οδηγώντας με αυτό τον τρόπο στην αυξημένη τάση για αγγείωση του όγκου.

Η οικογένεια των πρωτεϊνών Rho έχει συσχετιστεί επίσης με την ικανότητα των κυττάρων να εισχωρούν στα αγγεία και να μεταναστεύουν σε άλλα σημεία του σώματος, κάτι που συμβαίνει στις μεταστάσεις. Για παράδειγμα, οι RhoA και ROCK απαιτούνται προκειμένου τα κύτταρα να μπορέσουν να διαπεράσουν το ενδοθήλιο των αγγείων και να εισέλθουν σ' αυτά. Τέλος, οι πρωτεΐνες Rho επηρεάζουν και την αγγειογένεση, αφού αυξημένα επίπεδα της RhoC οδηγούν σε αύξηση της αγγειογένεσης σε μαστικά κύτταρα. (**σχ. 2 δ**)

Πρέπει στο σημείο αυτό να σημειωθεί ότι διαφορετικές μελέτες έχουν αναδείξει διαφορετικούς ρόλους των πρωτεϊνών Rho στα διάφορα στάδια εξέλιξης του όγκου. Η αντιφατικότητα αυτή θα μπορούσε να ερμηνευθεί αν δεχτούμε ότι οι πρωτεΐνες Rho έχουν διαφορετική επίδραση σε διαφορετικά στάδια της εξέλιξης του όγκου. Η υπόθεση αυτή θα μπορούσε να υποστηριχτεί από την ύπαρξη μεγάλου αριθμού ρυθμιστικών μορίων των Rho (Rho-GEFs και Rho-GAPs), αλλά και από το διαφορετικό υποκυτταρικό εντοπισμό τους, γεγονότα που υποδηλώνουν ότι η ενεργότητα των πρωτεϊνών Rho χρειάζεται να είναι εξειδικευμένα ρυθμισμένη, ώστε να εξασφαλίζεται λειτουργική διαφοροποίηση των πρωτεϊνών Rho. Για την ώρα, είναι δύσκολο να προβλέψουμε τον ακριβή ρόλο των πρωτεϊνών αυτών στη διείσδυση και τη μετάσταση. Περαιτέρω μελέτες με χρήση in vivo πρότυπων συστημάτων καρκινογένεσης θα μπορέσουν να διαλευκάνουν πλήρως την επίδραση των Rho στη διαδικασία εξέλιξης του όγκου.

ΟΙ ΠΡΩΤΕΪΝΕΣ RHO ΣΤΗ ΡΥΘΜΙΣΗ ΤΟΥ ΚΥΤΤΑΡΙΚΟΥ ΚΥΚΛΟΥ

Πολλές μελέτες έχουν συνδέσει τις πρωτεΐνες Rho με τον κυτταρικό κύκλο. Η δραστηριότητα των κυκλινοεξαρτώμενων κινασών (CDKs) αποτελεί παράγοντα-κλειδί για το αν θα πολλαπλασιαστεί ένα κύτταρο. Η ενεργότητα των CDKs ρυθμίζεται από τα επίπεδα των παραγόντων που προσδένονται μαζί τους και σε αυτούς περιλαμβάνονται ενεργοποιητές, όπως οι κυκλίνες, και αναστολείς, όπως οι αναστολείς των CDKs (CKIs). Πολλά μονοπάτια φαίνεται να συνδέουν τις πρωτεΐνες Rho με τη ρύθμιση των επιπέδων της κυκλίνης-D1. Η RHOA τροποποιεί και τα επίπεδα των CKIs p21^{WAF1} και p27^{KIP1}. Η ενεργή RHOA φαίνεται να μειώνει έκφραση των επιπέδων του p21^{WAF1} και αυτό έχει σαν συνέπεια



ΣΧΗΜΑ 3. Ο ρόλος των φυσικών διαδικασιών και της οικογένειας των RHO-GTPασών στον πολλαπλασιασμό ενός φυσιολογικού κυττάρου και ενός ογκοκυττάρου

α. Τα φυσιολογικά κύτταρα απαιτούν και τους αυξητικούς παράγοντες και τις φυσικές διαδικασίες προκειμένου να πολλαπλασιαστούν. Όταν είναι παρόντες μόνο οι αυξητικοί παράγοντες τότε δεν πολλαπλασιάζονται. **β.** Στα ογκοκύτταρα, η απορύθμιση των πρωτεϊνών RHO μπορεί να οδηγήσει σε λανθασμένα στάδια των φυσιολογικών διαδικασιών. Το γεγονός αυτό έχει σαν συνέπεια τη μη φυσιολογική ανάπτυξη των κυττάρων τα οποία μπορούν πλέον να αναπτύσσονται παρουσία μόνο των αυξητικών παραγόντων.

ώστε το RAS ογκογονίδιο να προωθήσει τον κυτταρικό κύκλο.

ΑΠΟΤΕΛΟΥΝ ΟΙ RHO ΕΝΑ ΣΗΜΕΙΟ ΕΛΕΓΧΟΥ ΤΟΥ ΚΥΤΤΑΡΟΣΚΕΛΕΤΟΥ;

Το γεγονός ότι οι πρωτεΐνες Rho συνδέονται με τον κυτταρικό κύκλο είναι αναμφίβολο, αλλά γιατί θα έπρεπε πρωτεΐνες που σαν πρωταρχική λειτουργία έχουν τη ρύθμιση του κυτταροσκελετού να συνδέονται άμεσα με τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό;

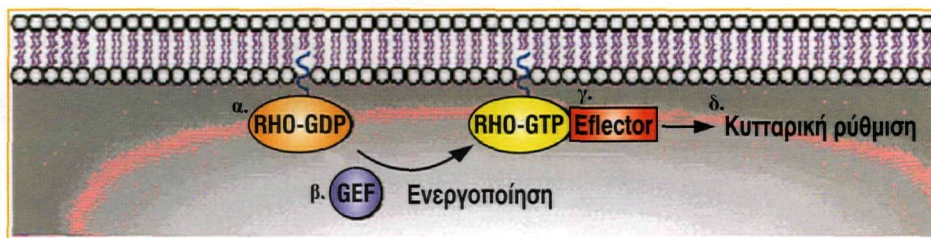
Είναι γνωστό εδώ και αρκετά χρόνια ότι τα μη μετασηματισμένα κύτταρα που αναπτύσσονται σε καλλιέργεια απαιτούν για την αύξηση τους τόσο χημικούς παράγοντες, όπως είναι οι αυξητικοί παράγοντες, όσο και φυσικές διαδικασίες που αφορούν στην προσκόλληση και τις μεταξύ τους επαφές (σχ. 3). *In vivo*, οι παραπάνω προϋποθέσεις πιθανόν να εξασφαλίζουν στα κύτταρα τον πολλαπλασιασμό τους μόνο όταν βρίσκονται στο σωστό περιβάλλον και μόνο όταν οι κατάλληλοι αυξητικοί παράγοντες είναι παρόντες. Μόνο τους οι φυσικοί παράγοντες δεν επαρκούν στο κύτταρο ώστε να πολλαπλασιασθεί. Πρέπει λοιπόν να υπάρχουν σημεία ελέγχου στον κυτταρικό κύκλο που εξαρτώνται από φυσικούς παράγοντες. Η ενεργότητα των πρωτεϊνών Rho ρυθμίζεται από μια ποικιλία τέτοιων παραγόντων όπως είναι η δέσμευση της ιντεγκρίνης, η προσκόλληση καθώς και ο σχημα-

τισμός δεσμών προσκόλλησης. Επομένως, οι πρωτεΐνες Rho αποτελούν καλούς υποψήφιους για να δίνουν πληροφορίες στο κύτταρο σχετικά με τους φυσικούς παράγοντες του περιβάλλοντος, ώστε το κύτταρο να αποφασίσει αν θα πολλαπλασιαστεί ή όχι. Αν τα επίπεδα των πρωτεϊνών Rho είναι απορρυθμισμένα, τότε το κύτταρο παίρνει λανθασμένα μηνύματα σχετικά με τους φυσικούς παράγοντες, με αποτέλεσμα να οδηγείται σε ανεξέλεγκτο πολλαπλασιασμό.

ΟΙ ΠΡΩΤΕΪΝΕΣ RHO ΩΣ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΟΙ ΣΤΟΧΟΙ

Είναι γεγονός λοιπόν, ότι οι πρωτεΐνες Rho εμπλέκονται στη διαδικασία της ογκογένεσης. Θα μπορούσε όμως η αναστολή της λειτουργίας τους να έχει χρήσιμα αντι-ογκογενετικά αποτελέσματα; Υπάρχουν αρκετοί τρόποι τους οποίους μπορούμε να χρησιμοποιήσουμε ώστε να αναστείλλουμε τις συγκεκριμένες πρωτεΐνες με φαρμακευτικούς παράγοντες (σχ. 4). Οι πρωτεΐνες Rho απαιτούν λιπιδικές τροποποιήσεις στο καρβοξυτελικό τους άκρο για την ενεργοποίησή τους και για το λόγο αυτό δημιουργήθηκαν παρασκευάσματα που εμποδίζουν αυτές τις τροποποιήσεις (σχ. 4a). Επίσης, ένας άλλος τρόπος που χρησιμοποιούμε είναι ορισμένες μεταλλαγμένες μορφές RHO οι οποίες συμπλέκονται με τους RHO-GEFs κρατώντας τους με αυτόν τον τρόπο μακριά από τις ενδογενείς πρωτεΐνες Rho, με αποτέλεσμα να μειώνεται η ενδογενής ενεργότητα των πρωτεϊνών Rho (σχ. 4β). Με έναν περίπου παρόμοιο τρόπο μπορούμε να χρησιμοποιήσουμε μόρια ανάλογα των πρωτεϊνών Rho στα ενεργά συμπλέγματα που φυσιολογικά αυτές θα δημιουργούσαν, με τελικό αποτέλεσμα το σύμπλεγμα να καθίσταται ανενεργό (σχ. 4γ). Επιπλέον, πολλοί ενεργοποιητές των πρωτεϊνών Rho μπορούν να γίνουν χρήσιμοι θεραπευτικοί στόχοι και ειδικά οι ενεργοποιητές κινάσες όπως είναι η PAK και η ROCK (σχ. 4δ).

Οι πρωτεΐνες Rho, λοιπόν, συμβάλλουν με κάποιο τρόπο στην απώλεια της φυσιολογικής αύξησης αλλά και στον διεισδυτικό φαινότυπο κάποιων ογκοκυττάρων. Ωστόσο, ελλοχεύει ο



ΣΧΗΜΑ 4. Μέθοδοι παρεμβολής στη λειτουργία των Rho πρωτεϊνών. α. Παρεμπόδιση της ουστής στόχευσης της πρωτεΐνης. Γερανυλογερανυλοτρανοσφαιρικοί αναστολείς ή φαρνεστυλοτρανοσφαιρικοί αναστολείς παρεμποδίζουν τη λιπδική τροποποίηση των RHO πρωτεϊνών.

β. Παρεμπόδιση των RHO-GEFs. γ. Διάσπαση των RHO-πρωτεϊνικών ενεργών συμπλεγμάτων.

δ. Παρεμπόδιση της δραστηριότητας των ενεργοποιητών της πρωτεΐνης.

κίνδυνος η αναστολή των πρωτεϊνών Rho να οδηγήσει σε έναν πιο επιθετικό φαινότυπο. Όμως, ακόμα και αν αυτή είναι η εξέλιξη για κάποιους τύπους όγκων, εντούτοις φαίνεται ότι ο ανταγωνισμός της RHO λειτουργίας μπορεί να παρεμποδίσει τον πολλαπλασιασμό των ογκοκυττάρων και για το λόγο αυτό έχει κλινικά οφέλη. Τέτοιου είδους παρατηρήσεις υποδηλώνουν ότι ίσως θα ήταν απαραίτητο να στοχεύουμε σε συγκεκριμένους τύπους και στάδια των όγκων ή ακόμα και σε συγκεκριμένα μονοπάτια μέσω των οποίων ενεργοποιούνται ή αλληλεπιδρούν οι πρωτεΐνες Rho.

ΜΕΛΛΟΝΤΙΚΕΣ ΚΑΤΕΥΘΥΝΣΕΙΣ

Είναι πλέον ξεκάθαρο, ότι οι πρωτεΐνες Rho εμπλέκονται σχεδόν σε κάθε στάδιο της ογκογένεσης. Σε διαφορετικά περιβάλλοντα είτε η αυξημένη είτε η μειωμένη RHO ενεργότητα είναι σε θέση να αυξήσει την κινητικότητα των ογκοκυττάρων καθώς και τη μετάσταση. Η έλλειψη μιας ομόφωνης άποψης που να αφορά τη σπουδαιότητα των ποικίλων μηχανισμών που συνδέουν την ογκογένεση με τις πρωτεΐνες Rho σημαίνει ότι τώρα πλέον η πρόκληση είναι να καθορίσουμε τα κρίσιμα και σημαντικά μονοπάτια που συνδέουν τις πρωτεΐνες Rho με τον καρκίνο. Η χρήση πρότυπων συστημάτων καρκινογένεσης και γενετικής των ποντικών, σε συνδυασμό με τις μελέτες που πραγματοποιούνται σε καρκίνους του ανθρώπου θα μπορούσαν να ρίξουν φως στην ταυτοποίηση των σημαντικών αυτών διασυνδέσεων *in vivo*. Τέτοιες μελέτες μπορούν να αποδείξουν ότι οι πρωτεΐνες Rho και τα μόρια που επιδρούν με αυτές, αποτελούν εμπεριστατωμένους αντικαρκινικούς στόχους. Το επόμενο βήμα θα είναι η ανάπτυξη εφαρμοσμένων φαρμακολογικών ή γονιδιακής θεραπείας

παράγοντων οι οποίοι θα εμπλέκονται στη λειτουργία των πρωτεϊνών Rho. Αισιοδοξούμε, ώστε οι παραπάνω παράγοντες να αποτελέσουν χρήσιμα όπλα στην καταπολέμηση του καρκίνου.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Bishop A., Rho GTPases and their effector proteins, *Biochem. J.*, 348, 241-255 (2000)
2. Evers E. et al, Rho family proteins in cell adhesion and cell migration, *Eur. J. Cancer*, 36, 1269_1274 (2000)
3. Hall A., Rho GTPases and the actin cytoskeleton, *Science*, 279, 509--514 (1998)
4. Kjoller L., and Hall A., Signaling to Rho GTPases, *Exper. Cell Res.*, 253, 166-179 (1999)
5. Matozaki T., et al, Actin cytoskeleton : a signaling sensor in cell volume regulation, *Cell. Physiol. Biochem.*, 10, 257-264 (2000)
6. Ridley Anne, Rho GTPases : integrating integrin signaling, *J. Biol. Chem.*, 150, 107-109 (2000)
7. Ridley Anne, Rho family proteins : coordinating cell responses, *Trends in Cell Biology*, 11, 471-477(2001)
8. Scita GP., et al, Signaling from Ras to Rac and beyond : not just a matter of GEFs, *EEMBO J.*, 11, 2393-2398 (2000)
9. Seasholtz TM., et al, Rho as a mediator of G protein - coupled receptor signaling, *Mol. Pharmacol.*, 55, 949 -956(1999)