

Καρκινικά Γονίδια και τα Μονοπάτια που Ελέγχουν

Στέλλα Λογοθέτη, Σπύρος Βλαχόπουλος, Δημήτριος Μήκας και Βασίλειος Ζουμπουρλής*

*Μονάδα Βιοϊατρικών εφαρμογών, Ινστιτούτο Βιολογικών Ερευνών και Βιοτεχνολογίας, Εθνικό Ίδρυμα Ερευνών, e-mail: vzub@eie.gr

Όλη η έρευνα για τον καρκίνο μπορεί να συνοψιστεί τελικά σε μία μόνο πρόταση: ο καρκίνος είναι στην ουσία μια γενετική ασθένεια. Στο άρθρο που ακολουθεί γίνεται επισκόπηση όσων στοιχείων είναι γνωστά για τα καρκινικά γονίδια και τα μονοπάτια που ελέγχουν, εντοπίζονται τα σημεία στα οποία υπάρχει ακόμα ασάφεια και υποδεικνύονται γόνιμες κατευθύνσεις για μελλοντική έρευνα. Τα τελευταία χρόνια έχουν ανακαλυφθεί πολλά γονίδια υπεύθυνα για καρκίνους, έχουν προσδιοριστεί οι μεταλλάξεις τους και έχουν χαρακτηριστεί τα βιοχημικά μονοπάτια μέσω των οποίων δρουν. Χρειάζεται όμως να αξιολογηθεί αν η ανώμαλη έκφρασή τους είναι αίτιο ή συνέπεια του καρκίνου. Επίσης, απομένουν ακόμα να διαλευκανθούν θέματα όπως οι μηχανισμοί έναρξης της καρκινογένεσης, οι παράγοντες μετάστασης, οι διαφορετικές επιδράσεις του ίδιου καρκινικού γονιδίου και η επιλεκτικότητα στα χημειοθεραπευτικά μέσα, ώστε να μπορέσουν να αναπτυχθούν πιο αποτελεσματικές θεραπείες ενάντια στον καρκίνο.

Καρκινικά γονίδια

Ο καρκίνος είναι στην ουσία μια πολυδιαστατική, πολυπαραγοντική γενετική ασθένεια. Αλλοιώσεις σε τρεις τύπους γονιδίων (ογκογονίδια, ογκοκατασταλτικά γονίδια και γονίδια σταθερότητας) είναι υπεύθυνες για την καρκινογένεση. Σε αντίθεση με τον καρκίνο, σε ορισμένες ασθένειες όπως η κυστική ίνωση ή η μυϊκή δυστροφία, μια μεταλλαγή σε ένα γονίδιο είναι αρκετή για την εκδήλωσή τους.

Α) Ογκογονίδια: Τα ογκογονίδια μεταλλάσσονται με τρόπους έτσι ώστε να παραμένουν ενεργά συνεχώς. Η ενεργοποίηση των ογκογονιδίων μπορεί να προκληθεί από χρωμοσωμικές μετατοπίσεις, ενισχύσεις γονιδίων ή λεπτές γονιδιακές μεταλλαγές, που επηρεάζουν την ενεργότητα του γονιδιακού προϊόντος. Για παράδειγμα, η πιο κοινή μεταλλαγή που καθιστά το γονίδιο BRAF συνεχώς ενεργό αφορά την αλλαγή μιας βαλίνης σε γλουταμινικό οξύ στο κωδικόνιο 599, ένα κατάλοιπο μέσα στην έλικα ενεργοποίησης της περιοχής της κινάσης. Η ενεργοποιημένη BRAF κινάση, στη συνέχεια, φωσφορυλιώνει την κινάση ERK (Extracellular signal - Regulated kinase), προκαλώντας ανώμαλη ανάπτυξη. Μία μεταλλαγή σε ένα ογκογονίδιο είναι ανάλογη με το κολλημένο γκάζι σε ένα αυτοκίνητο: το αυτοκίνητο εξακολουθεί να

κινείται, ακόμη κι όταν το οδηγός απομακρύνει το πόδι του από το γκάζι.

Β) Ογκοκατασταλτικά γονίδια: Οι μεταλλάξεις στα ογκοκατασταλτικά γονίδια, σε αντίθεση με τα ογκογονίδια, μειώνουν την ενεργότητά τους. Οι απενεργοποιήσεις είναι αποτέλεσμα μη νοηματικών σημειακών μεταλλάξεων, ελλείψεων, ενθέσεων ή ακόμη και γενετικής αποσιώπησης. Μία μεταλλαγή σε ένα ογκοκατασταλτικό γονίδιο είναι ανάλογη με ένα δυσλειτουργικό φρένο σε ένα αυτοκίνητο: το αυτοκίνητο δεν σταματά, ακόμα και όταν ο οδηγός το πατάει. Πρόσφατα έχουν περιγραφεί ογκοκατασταλτικά γονίδια, τα οποία θεωρούνται ότι μετατρέπουν το κύτταρο σε καρκινικό, όταν το ένα αλληλόμορφο απενεργοποιείται και το άλλο παραμένει ενεργό. Ωστόσο, σε γενικές γραμμές, απαιτούνται μεταλλαγές και στα δύο αλληλόμορφα, προκειμένου το κύτταρο να αποκτήσει επιλεκτικό πλεονέκτημα και να μετατραπεί σε καρκινικό.

Γ) Γονίδια σταθερότητας: Οι μεταλλαγές σε ογκογονίδια και σε ογκοκατασταλτικά γονίδια λειτουργούν με παρόμοιο τρόπο σε φυσιολογικό επίπεδο: ξεκινούν τη νεοπλασματική διαδικασία, αυξάνοντας το αριθμό των κυττάρων του όγκου, μέσω της ενεργ-

γοποίησης της κυτταρικής διαίρεσης ή της αναστολής του κυτταρικού θανάτου. Μία τρίτη ομάδα καρκινικών γονιδίων, τα γονίδια σταθερότητας ή φροντιστές, επάγουν την ογκογένεση με εντελώς διαφορετικό τρόπο, όταν μεταλλάσσονται. Αυτή η ομάδα περιλαμβάνει τα γονίδια για επιδιόρθωση του σπαιρισμού ζευγαρώματος (MMR: mismatch repair genes), τα γονίδια για επιδιόρθωση μέσω αφαίρεσης νουκλεοτιδίου (NER: nucleotide - excision repair genes) και τα γονίδια για επιδιόρθωση μέσω αφαίρεσης βάσης (BER: base-excision repair genes). Τα παραπάνω γονίδια είναι υπεύθυνα για την επιδιόρθωση μικρών λαθών που συμβαίνουν κατά τη φυσιολογική αντιγραφή του DNA ή κατά την έκθεση σε μεταλλαξιογόνους παράγοντες. Άλλα γονίδια σταθερότητας ελέγχουν διαδικασίες, οι οποίες περιλαμβάνουν μεγάλες περιοχές χρωμοσωμάτων, όπως είναι τα γονίδια που είναι υπεύθυνα για μιτωτικό ανασυνδυασμό ή για διαίρεση των χρωμοσωμάτων (π.χ. BRCA1, BLM και ATM). Τα γονίδια σταθερότητας διατηρούν τις γενετικές αλλαγές στο minimum, οπότε όταν απενεργοποιούνται, οι μεταλλαγές συμβαίνουν με μεγαλύτερο ρυθμό. Όλα τα γονίδια μπορούν να επηρεαστούν από την συνακόλουθη αύξηση του ρυθμού μεταλλάξεων, αλλά μόνο οι μεταλλαγές στα ογκογονίδια και στα ογκοκατασταλτικά γονίδια επηρεάζουν την καθαρή ανάπτυξη του κυττάρου και κατά συνέπεια μπορούν να προσφέρουν το πλεονέκτημα της επιλεκτικής ανάπτυξης στο μεταλλαγμένο κύτταρο. Όπως συμβαίνει και με τα ογκοκατασταλτικά γονίδια, και τα δύο αλληλόμορφα των γονιδίων σταθερότητας πρέπει να απενεργοποιηθούν, προκειμένου να μεταλλαχθεί το κύτταρο σε καρκινικό. Σε αναλογία με τα αυτοκίνητα, τα γονίδια σταθερότητας αντιπροσωπεύουν τους μηχανικούς, και ένα ελαττωματικό γονίδιο σταθερότητας αντιστοιχεί σε έναν ανίκανο μηχανικό.

Δ) η κληρονομική προδιάθεση για καρκίνο: Οι μεταλλαγές σε αυτές τις 3 ομάδες γονιδίων μπορούν να συμβούν σε κύτταρα της γαμετικής σειράς, οδηγώντας σε κληρονομική προδιάθεση σε καρκίνους, ή σε μεμονωμένα σωματικά κύτταρα, οδηγώντας σε σποραδικούς όγκους. Η πρώτη σωματική μεταλλαγή σε ένα ογκογονίδιο ή ένα ογκοκατασταλτικό γονίδιο, η οποία προκαλεί επέκταση του κλώνου, ξεκινά τη νεοπλασματική διαδικασία. Οι επακόλουθες σωματικές μεταλλαγές έχουν ως αποτέλεσμα πρόσθετους κύκλους επέκτασης του κλώνου (και κατά συνέπεια, εξέλιξη του όγκου). Για την ακρίβεια ο καλύτερος σύγχρονος ορισμός ενός νεοπλασματικού κυττάρου είναι: εκείνο που έχει υποστεί πολλαπλασιασμό του κλώνου του ως αποτέλεσμα σωματικών μεταλλαγών. Οι μεταλλαγές στη γαμετική γραμμή σε αυτά τα γονίδια προκαλούν προδιάθεση στον καρκίνο, όχι καρκίνο

αυτό καθαυτώς: άνθρωποι με τέτοιες μεταλλαγές έχουν ένα πρωταρχικό ξεκίνημα της νεοπλασματικής διαδικασίας, καθώς μία μεταλλαγή που μπορεί να συνεισφέρει στον καρκίνο προϋπάρχει ήδη σε καθένα από τα κύτταρά τους. Τέτοια άτομα συχνά αναπτύσσουν πολλαπλούς όγκους σε μικρότερη ηλικία, σε σχέση με τα άτομα στα οποία οι μεταλλαγές στα καρκινικά γονίδια συνέβησαν όλες σε σωματικά κύτταρα. Σχεδόν σε όλα τα σύνδρομα που κληρονομούνται με επικρατή τρόπο και τα οποία οφείλονται σε ογκοκατασταλτικά γονίδια και γονίδια σταθερότητας, η πρώτη σωματική μεταλλαγή επηρεάζει το φυσιολογικό αντίγραφο του γονιδίου (που έχει κληρονομηθεί από τον υγιή γονέα). Μάλιστα, οι πιο κοινές μορφές κληρονομικής προδιάθεσης στον καρκίνο, που οδηγεί σε καρκίνους του μαστού και του παχέος εντέρου, προκαλούνται από κληρονομήσιμες μεταλλαγές περισσότερο σε γονίδια σταθερότητας παρά σε ογκοκατασταλτικά γονίδια ή ογκογονίδια.

Βιοχημικά μονοπάτια του καρκίνου

Όπως προαναφέρθηκε, οι μεταλλαγές σε καρκινικά γονίδια ενισχύουν την κυτταρική αύξηση. Έρευνα που έγινε τα τελευταία δέκα χρόνια σε διάφορους οργανισμούς (ζύμη, μύγες, ποντίκια, σκώληκες) έδειξε ότι υπάρχουν πολύ λιγότερα μονοπάτια απ' ό,τι γονίδια. Η εφαρμογή αυτής της ιδέας στον καρκίνο έχει παγιωθεί μετά από διασαφήνιση των βιοχημικών λειτουργιών των προϊόντων των μεταλλαγμένων καρκινικών γονιδίων, είτε σε κυτταροκαλλιέργειες, είτε σε ποντίκια είτε σε άλλους οργανισμούς. Για παράδειγμα, διάφορα καρκινικά γονίδια ελέγχουν απευθείας τη μετάβαση από τη φάση ηρεμίας (Go ή G1) στη φάση αντιγραφής (S) το κυτταρικού κύκλου. (εικ. α, Rb μονοπάτι). Τα προϊόντα των γονιδίων αυτών περιλαμβάνουν πρωτεΐνες διαφορετικές μεταξύ τους, όπως τη cdk4 (μία κινάση), την κυκλίνη D1 (αλληλεπιδρά με τη cdk4 και την ενεργοποιεί), την Rb (ένας μεταγραφικός παράγοντας) και την P16 (αλληλεπιδρά με τη cdk4 και την αναστέλλει). Τα γονίδια που κωδικοποιούν την Rb και την P16 είναι ογκοκατασταλτικά γονίδια, που απενεργοποιούνται με μεταλλαγή, ενώ εκείνα που κωδικοποιούν την cdk4 και την κυκλική D1 είναι ογκογονίδια, που ενεργοποιούνται με μεταλλαγή. Μελέτες σε πρότυπα συστήματα και σε καρκίνους του ανθρώπου αποδεικνύουν ότι τα παραπάνω 4 γονίδια λειτουργούν σε 1 μόνο μονοπάτι στους ανθρώπινους καρκίνους. Αυτές οι μελέτες δείχνουν ότι οι μεταλλαγές μέσα σε αυτό το μονοπάτι ακολουθούν μία "αποκλειστική αρχή": ένα και μόνο ένα από τα 4 παραπάνω γονίδια μεταλλάσσεται σε έναν μεμονωμένο όγκο, και κάθε μεταλλαγή προκαλεί το ίδιο λειτουργικό αποτέλεσμα.

«Οι μεταλλαγές σε καρκινικά γονίδια ενισχύουν την κυτταρική αύξηση»

«Όλοι οι DNA ογκοϊοί που προκαλούν όγκους σε πειραματόζωα ή ανθρώπους κωδικοποιούν πρωτεΐνες που απενεργοποιούν και το Rb και το p53»

Άλλο ένα παράδειγμα του γιατί εστιάζουμε σε μονοπάτια αντί για μεμονωμένα γονίδια προέρχεται από μελέτες του ογκοκατασταλτικού γονιδίου p53. Η p53 πρωτεΐνη είναι ένας μεταγραφικός παράγοντας που σε κανονικές συνθήκες αναστέλλει την κυτταρική αύξηση και επάγει τον κυτταρικό θάνατο, υπό συνθήκες κυτταρικού στρες. Ο πιο συνηθισμένος τρόπος για να διακοπεί το μονοπάτι του p53 είναι να προκληθεί σε αυτό μία σημειακή μεταλλαγή, η οποία απενεργοποιεί την ικανότητα του να προσδένεται σε αλληλουχίες αναγνώρισης του DNA. Ωστόσο, υπάρχουν και άλλοι τρόποι για να επιτευχθεί το ίδιο αποτέλεσμα, όπως πολλαπλασιασμός του MDM2 γονιδίου ή προσβολή με DNA όγκο-ιούς (π.χ. ο ιός των ανθρώπινων θηλωμάτων HPV, με το γονίδιο E6). Τα προϊόντα αυτών των γονιδίων (MDM2 και E6) μπορούν να προσδεθούν πάνω στο p53 και να το απενεργοποιήσουν.

Μία από τις πιο παράξενες και σημαντικές ανακαλύψεις της δεκαετίας του 90 ήταν ότι στην πραγματικότητα όλοι οι DNA ογκοϊοί που προκαλούν όγκους σε πειραματόζωα ή ανθρώπους κωδικοποιούν πρωτεΐνες που απενεργοποιούν και το Rb και το p53. Από τα εκατοντάδες γνωστά ή άγνωστα καρκινικά γονίδια, τίθεται το ερώτημα γιατί έχουν επιλεγεί μόνο αυτά τα δύο ως στόχοι απενεργοποίησης από όλους του DNA ογκογόνους ιούς. Η απάντηση ίσως είναι ότι είναι αδύνατο για έναν όγκο επιθηλιακής προέλευσης να αναπτυχθεί, εκτός και αν τα μονοπάτια των ογκοκατασταλτικών γονιδίων p53 και Rb έχουν απενεργοποιηθεί. Αυτή η υπόθεση υποστηρίζεται από μελέτες που δείχνουν ότι τα 2 μονοπάτια είναι αλλοιωμένα σε ένα μεγάλο ποσοστό πολλών τύπων καρκίνου.

Εκτός από τα μονοπάτια Rb και p53, υπάρχουν κι άλλα που παίζουν ρόλο σε πολλούς τύπους όγκων, συμπεριλαμβανομένων εκείνων που περιλαμβάνουν τα γονίδια APC (adenomatous polyposis coil), GL1 (glioma-associated oncogene) HIF-1 (hypoxia-inducible transcription factor 1), PI3K (phosphoinositide - 3-kinase), SMADS και RTKs (Receptor Tyrosine kinase), (εικ. d, e, f, g, h και i). Σε κάθε περίπτωση, μεταλλαγές έχουν βρεθεί σε πολλά μέλη αυτών των μονοπατιών σε πολλούς τύπους καρκίνου και σε πολλές περιπτώσεις οι μεταλλαγές σε ένα μονοπάτι ακολουθούν την αποκλειστική αρχή που προαναφέρθηκε. Η σκιαγράφηση αυτών των μονοπατιών έχει τόσο θεωρητικές όσο και πρακτικές εφαρμογές. Για παράδειγμα, θεραπείες ενάντια σε ένα συγκεκριμένο γονιδιακό προϊόν μπορεί να λειτουργούν για την καταπολέμηση ενός όγκου με μεταλλαγή στο γονίδιο-στόχο ή σε οποιοδήποτε γονίδιο πριν από το γονίδιο-στόχο. Επιπρόσθετα, το γεγονός ότι

τα ελαττώματα σε ένα σχετικά μικρό αριθμό μονοπατιών αποτελούν τη βάση πολλών διαφορετικών τύπων καρκίνου υποδηλώνει ότι οι κατευθυνόμενες θεραπείες θα είναι αποτελεσματικές ενάντια σε ένα ευρύ φάσμα καρκίνων.

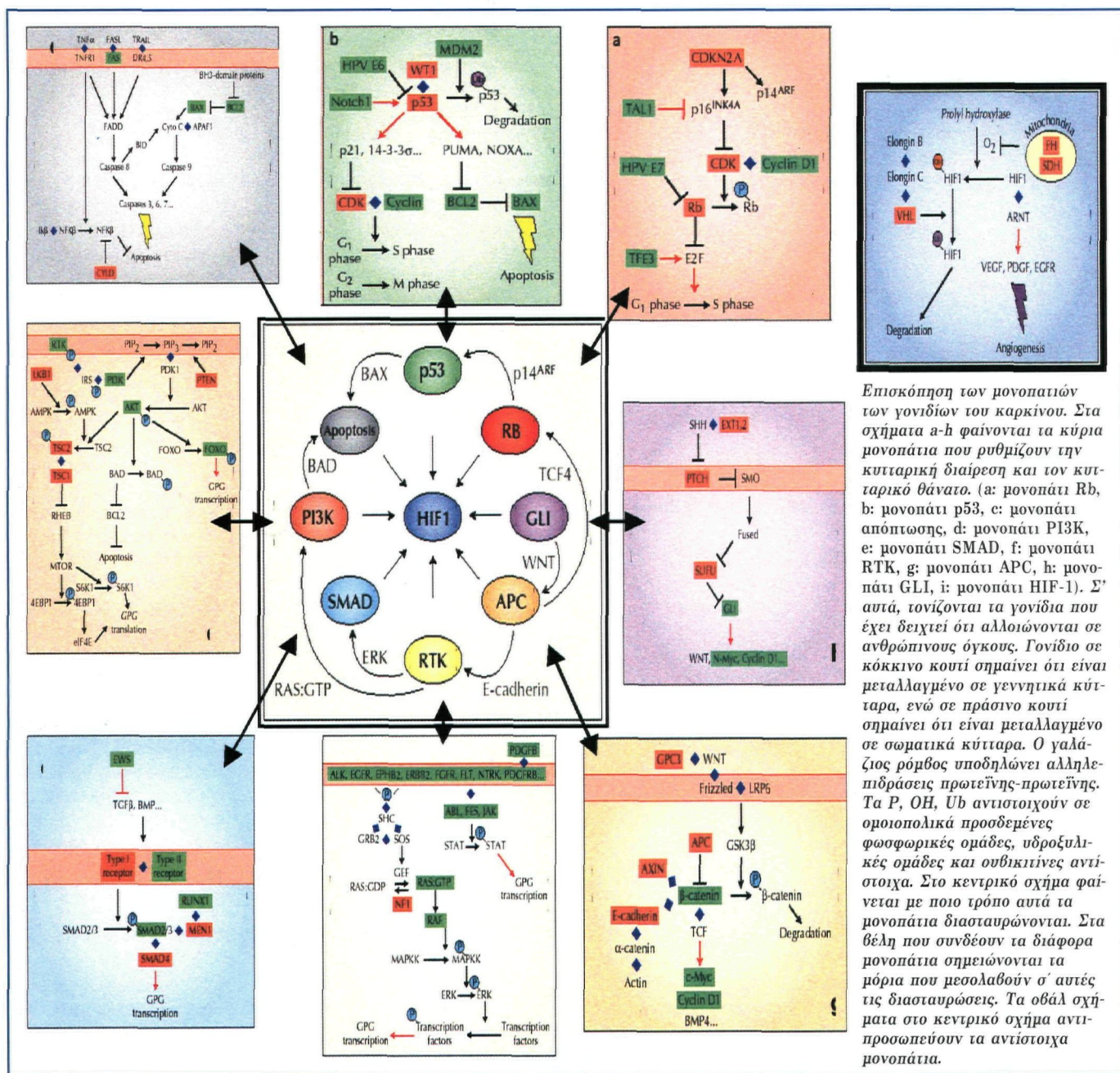
Υγροί και στερεοί όγκοι

Οι όγκοι ταξινομούνται σε υγρούς και στερεούς. Οι υγροί όγκοι (λευχαιμίες και λευκώματα) αποτελούνται από νεοπλασματικά κύτταρα, των οποίων οι πρόγονοι είναι κανονικά κινητοί. Οι στερεοί όγκοι αποτελούνται από επιθηλιακά ή μεσεγχυματικά κύτταρα τα οποία, σε φυσιολογική κατάσταση, είναι ακίνητα. Υπάρχουν πολλές ακόμα διαφορές μεταξύ υγρών και στερεών όγκων. Για παράδειγμα, τουλάχιστον 3 μεταλλαγές φαίνεται να απαιτούνται, προκειμένου να αναπτυχθεί ένας κακοήθης στερεός όγκος σε ενήλικες. Αντίθετα μόνο 1 ή 2 μεταλλαγές πιθανόν χρειάζονται για να δημιουργηθεί ένας κακοήθης υγρός όγκος. Πιθανόν στους υγρούς όγκους να μη χρειάζεται να απενεργοποιηθούν τόσα πολλά μονοπάτια, γιατί τα προγονικά κύτταρα είναι ήδη κινητά και διεισδυτικά, το βασικό χαρακτηριστικό που πρέπει να αναπτύξουν οι στερεοί όγκοι, προκειμένου να γίνουν κακοήθεις. Μία ακόμα διαφορά είναι ότι σε υγρούς όγκους συμβαίνουν ενεργοποιήσεις ογκογονιδίων εξαιτίας χρωμοσωμικών μετατοπίσεων, ενώ στους στερεούς όγκους πιο συνηθισμένες είναι οι απενεργοποιήσεις ογκοκατασταλτικών γονιδίων. Αυτές οι μοριακές διαφορές, μαζί με κυτταρογενετικά, επιδημιολογικά και ιατρικά στοιχεία, ενισχύουν την άποψη ότι οι υγροί και οι στερεοί όγκοι πρέπει να αντιμετωπίζονται ξεχωριστά ως προς τη βιολογία, τη συμπεριφορά και την παθογένεσή τους.

Αγγειογένεση και καρκίνος

Οι στερεοί όγκοι αποτελούνται από 2 μέρη, ένα από νεοπλασματικά επιθηλιακά κύτταρα και ένα από κύτταρα στρώματος. Σήμερα, όλο και περισσότερο αναγνωρίζεται η σημασία των αλληλεπιδράσεων ανάμεσα σε στρώμα και επιθήλιο. Τέσσερις ανακαλύψεις που έγιναν τα τελευταία 10 χρόνια, έχουν φέρει ένα συστατικό του στρώματος, τα ενδοθηλιακά κύτταρα, στο προσκήνιο:

Πρώτα-πρώτα ταυτοποιήθηκαν φυσικοί αναστολείς της αγγειογένεσης και δείχτηκε πειραματικά ότι μπορούσαν να εμποδίσουν την ανάπτυξη όγκων. Δεύτερον, παρήχθησαν συνθετικοί αναστολείς ενός από τα βασικά μονοπάτια της αγγειογένεσης (VEGF), και δείχτηκε ότι μπορούσαν να αναστείλουν την εξέλιξη των όγκων σε ασθενείς με καρκίνο. Τρίτον, βρέθηκε ότι το ογκοκατασταλτικό γονίδιο VHL, όταν μεταλλαχθεί ή φυσιολογικά απουσία οξυγόνου, σταθεροποιεί τον παράγοντα HIF-1 α, με αποτέλεσμα την έκφραση του



Επισκόπηση των μονοπατιών των γονιδίων του καρκίνου. Στα σχήματα a-h φαίνονται τα κύρια μονοπάτια που ρυθμίζουν την κυτταρική διαίρεση και τον κυτταρικό θάνατο. (a: μονοπάτι Rb, b: μονοπάτι p53, c: μονοπάτι απόπτωσης, d: μονοπάτι PI3K, e: μονοπάτι SMAD, f: μονοπάτι RTK, g: μονοπάτι APC, h: μονοπάτι GLI, i: μονοπάτι HIF-1). Σ' αυτά, τονίζονται τα γονίδια που έχει δείξει ότι αλλοιώνονται σε ανθρώπινους όγκους. Γονίδιο σε κόκκινο κουτί σημαίνει ότι είναι μεταλλαγμένο σε γεννητικά κύτταρα, ενώ σε πράσινο κουτί σημαίνει ότι είναι μεταλλαγμένο σε σωματικά κύτταρα. Ο γαλάζιος ρόμβος υποδηλώνει αλληλεπιδράσεις πρωτεΐνης-πρωτεΐνης. Τα P, OH, Ub αντιστοιχούν σε ομοιοπολικές προσδεμένες φωσφορικές ομάδες, υδροξυλικές ομάδες και ουβικιτίνινες αντίστοιχα. Στο κεντρικό σχήμα φαίνεται με ποιο τρόπο αυτά τα μονοπάτια διασταυρώνονται. Τα βέλη που συνδέουν τα διάφορα μονοπάτια σημειώνονται τα μόρια που μεσολαβούν σ' αυτές τις διασταυρώσεις. Τα οβάλ σχήματα στο κεντρικό σχήμα αντιπροσωπεύουν τα αντίστοιχα μονοπάτια.

VEGF και την επαγωγή της αγγειογένεσης. Απενεργοποίηση του VHL οδηγεί σε ανάπτυξη όγκων στα νεφρά και αγγειογένεση στον όγκο. Τέταρτον, όλα τα μονοπάτια των ογκογονιδίων και των ογκοκατασταλτικών γονιδίων έχουν εμπλακεί άμεσα ή έμμεσα στην αγγειογένεση. Η κατανόηση της αγγειογένεσης στους όγκους, της ροής αίματος, της οξυγόνωσης και θεμάτων που αφορούν στη σχέση όγκου-ξενιστή είναι αναγκαία για τη μελέτη της βιολογίας του καρκίνου

καθώς και για το σχεδιασμό περισσότερο αποτελεσματικών μορφών καρκινικής θεραπείας.

Έναρξη της καρκινογένεσης

Η ογκογένεση ξεκινάει όταν ένα κύτταρο ανταγωνιστικό ως προς την αντιγραφή (βλαστοκύτταρο ή μερικώς διαφοροποιημένος απόγονος κάποιου βλαστοκυττάρου) αποκτά μία μεταλλαγή σε ένα μονοπάτι "φύλακα", η οποία του δίνει επιλεκτικό πλεονέκτη-

μα αύξησης. Αν και σε μερικούς καρκίνους, το γονίδιο-φύλακας έχει προσδιοριστεί (π.χ RB1, APC και NF1 σε όγκους του ματιού, του παχέος εντέρου και του νευρικού συστήματος, αντίστοιχα), ωστόσο στους πιο κοινούς όγκους, το γονίδιο-φύλακας δεν είναι γνωστό. Επίσης, δεν είναι γνωστό εάν οι καρκίνοι του πνεύμονος, του μαστού, του προστάτη, της ουροδόχου κύστης ή του εγκεφάλου μπορούν ο καθένας να ξεκινήσει από οποιαδήποτε μονοπάτι-φύλακα ή μόνο από ένα συγκεκριμένο. Πολλοί από τους γνωστούς φύλακες έχουν προσδιοριστεί με μελέτη ασυνήθιστων οικογενειών με προδιάθεση σε συγκεκριμένους τύπους καρκίνων. Στοιχεία σχετικά με τη φύση των γονιδίων-φυλάκων μπορεί να προκύψουν μελλοντικά από μελέτες περισσότερων τέτοιων οικογενειών. Ωστόσο, προβλέπεται ότι πολλά γονίδια-φύλακες θα μπορέσουν να προσδιοριστούν μόνο με πιο δυναμικές προσεγγίσεις, όπως ανάλυση του γονιδιώματος του καρκινικού κυττάρου.

Παράγοντες καρκινογένεσης

Φαίνεται ότι τα κύτταρα των στερεών όγκων πρέπει να αποκτούν διάφορες καθοριστικές μεταλλαγές σε καρκινικά γονίδια προκειμένου να μετατραπούν σε κακοήγη. Εάν αυτές οι μεταλλαγές έπρεπε να συμβούν ταυτόχρονα σε ένα κύτταρο, η διάδοση του καρκίνου θα ήταν πολύ μικρή. Το σύγχρονο δόγμα είναι ότι αυτές οι μεταλλαγές συμβαίνουν συν τω χρόνω και κάθε μεταλλαγή που προκαλείται σε μία κλωνική επέκταση, έχει ως αποτέλεσμα να δημιουργείται ένας μεγάλος αριθμός κυττάρων, τα οποία λειτουργούν ως υπόστρωμα για επόμενες μεταλλαγές. Για πολύ καιρό υπήρχε διαμάχη σχετικά με το αν οι φυσιολογικοί ρυθμοί μεταλλαγής σε συνδυασμό με τις κλωνικές επεκτάσεις είναι επαρκείς παράγοντες για την εξάπλωση του καρκίνου ή απαιτείται κάποια μορφής γενετική αστάθεια, ώστε να μπορέσει ένα κύτταρο να υποστεί αυτές τις πολλαπλές, διαδοχικές μεταλλαγές. Τα τελευταία δέκα χρόνια έχουν προκύψει κάποια δεδομένα που ξεκαθαρίζουν το θέμα. Πρώτα-πρώτα, η γενετική αστάθεια μπορεί να συνεισφέρει στον καρκίνο, όπως αποδεικνύουν οι κληρονομικές προδιαθέσεις στον καρκίνο, που προκαλούνται από μεταλλαγές σε γονίδια σταθερότητας. Δεύτερον, οι περισσότεροι καρκίνοι δεν έχουν υψηλό ρυθμό μεταλλαγής, εάν ο ρυθμός αυτός υπολογιστεί σε επίπεδο νουκλεοτιδίων, αφού ο αριθμός των μεταλλαγών σε ένα τυπικό καρκινικό κύτταρο είναι παρόμοιος

«Το τελικό στάδιο της καρκινογένεσης, δηλαδή η δημιουργία και ανάπτυξη δορυφορικών βλαβών σε άλλα όργανα, είναι εκείνο που ευθύνεται για τους περισσότερους θανάτους από καρκίνο»

ος με εκείνον που αναμένεται για ένα φυσιολογικό κύτταρο (1 μεταλλαγή ανά μεγαβάση DNA, $1/10^6$). Ωστόσο, υπάρχει άλλη μία μορφή αστάθειας, η χρωμοσωμική αστάθεια, που είναι περισσότερο συνηθισμένη σε καρκίνους. Συνεπώς, η αστάθεια παρατηρείται πιο πολύ σε επίπεδο χρωμοσωμάτων παρά σε επίπεδο νουκλεοτιδίων. Αν και ο ρυθμός των χρωμοσωμικών μεταλλαγών έχει μελετηθεί σε μικρό αριθμό περιπτώσεων, εντούτοις το τελικό αποτέλεσμα της χρωμοσωμικής αστάθειας (ανευπλοειδία) έχει παρατηρηθεί σχεδόν σε όλους τους όγκους. Σε μοριακό επίπεδο, οι χρωμοσωμικές απώλειες γίνονται φανερές ως απώλειες της ετεροζυγωτίας. Κλασικές και μοντέρνες κυτταρογενετικές μελέτες αποδεικνύουν ότι στα καρκινικά κύτταρα χάνεται συνήθως το 25-30% των φυσιολογικών αλληλομόρφων, ενώ δεν είναι ασυνήθιστες οι απώλειες αλληλομόρφων άνω

του 75%. Τέτοιες μαζικές μεταλλαγές στο χρωμοσωμικό περιεχόμενο προσφέρουν πλεονέκτημα στο καρκινικό κύτταρο, αφού επιτρέπουν αφενός το χάσιμο ενός αλληλομόρφου ογκοκατασταλτικού γονιδίου και αφετέρου την παραγωγή ποικιλιών που μπορούν γρήγορα να προσαρμο-

στούν σε μεταβαλλόμενα μικροπεριβάλλοντα. Οι μηχανισμοί που προκαλούν ανευπλοειδία και χρωμοσωμική αστάθεια στους σποραδικούς όγκους είναι ακόμη άγνωστοι. Όμως, έχουν προταθεί κάποια υποψήφια γονίδια και μονοπάτια, όπως εκείνα που σχετίζονται με σημεία-κλειδιά του κυτταρικού κύκλου και την τελομερική κρίση στα κεντροσώματα.

Μετάσταση και μεταστατικοί παράγοντες

Οι περισσότερες ανωμαλίες σε καρκινικά γονίδια συμβαίνουν σχετικά νωρίς κατά την εξέλιξη της ασθένειας και δεν είναι γνωστό αν κάποια από αυτά σχετίζονται ειδικά με το στάδιο της μετάστασης. Το τελικό στάδιο της καρκινογένεσης, δηλαδή η δημιουργία και ανάπτυξη δορυφορικών βλαβών σε άλλα όργανα, είναι εκείνο που ευθύνεται για τους περισσότερους θανάτους από καρκίνο. Οι πρωτογενείς όγκοι μπορούν γενικά να αφαιρεθούν χειρουργικά, αλλά οι ευρέως μεταστατικές βλάβες δεν μπορούν να αφαιρεθούν και είναι σχεδόν αδύνατο να θεραπευτούν.

Αν και μερικές βιοχημικές διαδικασίες που εμπλέκο-

νται στα πρώιμα στάδια της μετάστασης (πχ αυξημένη κυτταρική κινητικότητα, παραγωγή πρωτεασών αποικοδόμησης του εξωκυττάρου στρώματος) έχουν μελετηθεί, εντούτοις, οι γενετικές αλλοιώσεις που προσδίνουν στα κύτταρα τις μεταστατικές ιδιότητες δεν έχουν ακόμα προσδιοριστεί. Έχει προταθεί ότι η μετάσταση δε σχετίζεται με γενετικές ανωμαλίες που συμβαίνουν μετά την δημιουργία του όγκου, αλλά ότι η τάση για μετάσταση καθορίζεται νωρίς στη νεοπλασματική διαδικασία. Αυτή η πρόταση δε συμφωνεί με το ότι ο καρκίνος είναι μια γενετική ασθένεια, η οποία εξελίσσεται σε σωματικά κύτταρα. Όπως η μακροεξέλιξη δεν σταματά ποτέ, έτσι και η εξέλιξη του καρκινικού κυττάρου δεν σταματά και δημιουργούνται συνεχώς νέες ποικιλίες καρκινικών κυττάρων με μεγαλύτερες δυνατότητες για διείσδυση και μετάσταση. Αυτή η εξέλιξη καθορίζεται από την κληρονομήσιμη γενετική αστάθεια. Ωστόσο, αυτή η γενετική άποψη για τη μετάσταση δεν μπορεί να καθιερωθεί ή να απορριφθεί, προτού να έχουμε μία καλύτερη κατανόηση της μεταστατικής διαδικασίας.

Διαφορετικές επιδράσεις του ίδιου καρκινικού γονιδίου

Γενικά μία συγκεκριμένη μεταλλαγή σε ένα ευρέως εκφραζόμενο γονίδιο δεν έχει τα ίδια αποτελέσματα σε διαφορετικούς τύπους κυττάρων θηλαστικών. Η ίδια μεταλλαγή προκαλεί διαφορετικά αποτελέσματα όχι μόνο σε διαφορετικούς κυτταρικούς τύπους, αλλά ακόμα και στον ίδιο κυτταρικό τύπο, ανάλογα με το πότε συνέβη η μεταλλαγή κατά την ογκογενετική διαδικασία. Οι μεταλλαγές στο γονίδιο Ras αποτελούν χαρακτηριστικό παράδειγμα αυτής της πολυπλοκότητας:

α) Ειδικότητα κυτταρικού τύπου: Οι μεταλλαγές του γονιδίου KRAS 2 σε φυσιολογικά κύτταρα παγκρέατος φαίνεται να ξεκινούν τη νεοπλασματική διαδικασία, οδηγώντας τελικά σε ανάπτυξη καρκίνου του παγκρέατος. Όταν οι ίδιες μεταλλαγές συμβούν σε φυσιολογικά κύτταρα του παχέος εντέρου ή σε επιθηλιακά κύτταρα των ωθηκών οδηγούν σε υπερπλασίες ή οριακές βλάβες που δεν εξελίσσονται σε κακοήθεια.

β) Χρονολογία: Αν και οι KRAS 2 μεταλλαγές σε ένα κανονικό επιθηλιακό κύτταρο του παχέος εντέρου δεν είναι κακοήθειες, μία γονιδιακή μεταλλαγή KRAS 2 στον ίδιο κυτταρικό τύπο, ο οποίος έχει ήδη υποστεί μία μεταλλαγή στο APC γονίδιο, καταλήγει σε κλωνική επέκταση που συχνά εξελίσσεται σε καρκίνο.

γ) Αναστολή ή επαγωγή της αύξησης: Σε πολλούς ανθρώπινους και πειραματικούς καρκίνους, τα

γονίδια RAS φαίνεται να λειτουργούν σαν ογκογονίδια. Όμως τα γονίδια RAS μπορούν να λειτουργήσουν ως ογκοκατασταλτικά γονίδια κάτω από διαφορετικές συνθήκες, εμποδίζοντας τη δημιουργία όγκων μετά από χορήγηση καρκινογόνων σε ποντίκια.

Αυτές και παρόμοιες παρατηρήσεις σε άλλα καρκινικά γονίδια συμπίπτουν με τη νεοεμφανιζόμενη θεωρία ότι τα μόρια-σηματοδότησης παίζουν διάφορους ρόλους σε διάφορες χρονικές στιγμές, ακόμα και στον ίδιο κυτταρικό τύπο. Ωστόσο, η βιοχημική βάση για αυτές τις διαφοροποιήσεις ανάμεσα σε καρκινικά κύτταρα είναι εντελώς άγνωστη. Θα μπορούσαμε να πούμε ότι τα ογκογονίδια και τα ογκοκατασταλτικά γονίδια μοιάζουν με ηλεκτρονικά στοιχεία, των οποίων οι επιδράσεις εξαρτώνται από τη θέση τους μέσα σε ένα ηλεκτρονικό κύκλωμα. Όμως, αυτή η θεωρία δεν μπορεί να εξηγήσει την ειδικότητα των μεταλλαγών γονιδίων σταθερότητας ως προς τον κυτταρικό τύπο. Για παράδειγμα, τα MMR γονίδια φαίνεται να έχουν πανομοιότυπη επίδραση σε κάθε τύπο κυττάρων. Παρόλ' αυτά, τα κληρονομήσιμα ελαττώματα στη διόρθωση ζευγαρώματος βάσεων οδηγούν σε καρκίνους στο παχύ έντερο και το ενδομήτριο, αλλά όχι και σε άλλα όργανα, όπως το λεπτό έντερο και ο μυελός των οστών.

Είναι επίσης αξιοσημείωτο ότι πολλά καρκινικά γονίδια επηρεάζουν διαφορετικά όργανα όταν μεταλλάσσονται σε ποντίκια και διαφορετικά όταν μεταλλάσσονται σε άνθρωπο. Συνεπώς, είναι επικίνδυνο να γενικεύουμε τα συμπεράσματα πειραμάτων που έχουν διεξαχθεί σε οποιοδήποτε κυτταρικό τύπο, προκειμένου να καθορίσουμε τη λειτουργία ενός γονιδίου σε ανθρώπινα καρκινικά κύτταρα βασιζόμενοι σε μελέτες ομόλογων γονιδίων σε άλλους οργανισμούς.

Αξιολόγηση γονιδίων που εκφράζονται στον καρκίνο

Εκτός από τα γονίδια που μεταλλάσσονται σε πολλούς καρκίνους, υπάρχουν πολλά άλλα γονίδια που σχετίζονται με νεοπλασίες αλλά δε φαίνονται να μεταλλάσσονται. Τα γονίδια αυτά εκφράζονται σε υψηλότερα ή χαμηλότερα επίπεδα σε σχέση με τα φυσιολογικά κύτταρα και συχνά σχετίζονται με επιγενετικές αλλαγές, δηλαδή ομοιοπολικές τροποποιήσεις του DNA ή της χρωματίνης, οι οποίες διατηρούνται όταν τα καρκινικά κύτταρα διαιρούνται. Τέτοιες επιγενετικές αλλαγές εντοπίζονται συχνά και σε κανονικά κύτταρα σε κάποιο στάδιο της ανάπτυξης, ενώ αντίθετα οι γενετικές αλλαγές εντοπίζονται μόνο στα καρκινικά κύτταρα.

Οι σύγχρονες μέθοδοι έχουν συντελέσει στην ανακά-

«Οι σύγχρονες μέθοδοι έχουν συντελέσει στην ανακάλυψη πολλών γονιδίων που εκφράζονται στον καρκίνο»

«Τα επίπεδα της γονιδιακής έκφρασης είναι αναξιόπιστοι δείκτες των αιτιών του καρκίνου»

λυψη πολλών γονιδίων που εκφράζονται στον καρκίνο. Όμως, η χρησιμότητα ενός γονιδίου στη διάγνωση του καρκίνου δε σημαίνει ότι το γονίδιο αυτό προκαλεί καρκίνο (πχ PSA: Prostatic Specific Antigen). Έτσι, είναι απαραίτητο να καθοριστεί με ποιον τρόπο τα γονίδια που έχουν βρεθεί να εκφράζονται στον καρκίνο έχουν χαρακτηριστεί ως αιτίες των ανθρώπινων νεοπλασιών. Τα γονίδια απενεργοποιούνται είτε από μεταλλάξεις είτε από επιγενετική αποσιώπηση, αλλά και στις δύο περιπτώσεις μπορεί να κατασκευαστεί μία πειστική θεωρία για την εμπλοκή τους στον καρκίνο. Απουσία αποδείξεων μεταλλαγών, πρέπει να χρησιμοποιηθούν λειτουργικές αποδείξεις από μελέτες in vitro ή από μελέτες in vivo σε είδη άλλα εκτός από άνθρωπο. Ωστόσο, εξαιτίας των ιδιαιτεροτήτων στον κυτταρικό τύπο, τη χρονική ειδικότητα και την ειδικότητα των ειδών, οι μελέτες έκφρασης και λειτουργίας δεν μπορούν να δώσουν τις άμεσες αποδείξεις, οι οποίες με βεβαιότητα συσχετίζουν ένα γονίδιο με τον ανθρώπινο καρκίνο. Η τελομεράση αποτελεί ένα χαρακτηριστικό παράδειγμα των δυσκολιών που συναντώνται σε τέτοιους καθορισμούς γονιδίων. Η τελομεράση έχει συσχετισθεί με χαρακτηριστικές νεοπλασματικές διαδικασίες, όπως είναι η αθανатоποίηση και η γενετική αστάθεια. Εντούτοις, δεν είναι ξεκάθαρο προς το παρόν εάν η έκφραση της τελομεράσης στους καρκίνους είναι ανώμαλη, οδηγώντας σε νεοπλασματικές διαδικασίες, ή απλώς οφείλεται στο γεγονός ότι τα καρκινικά κύτταρα προέρχονται από κύτταρα τα οποία φυσιολογικά εκφράζουν αυτό το ένζυμο (βλαστοκύτταρα).

Τα επίπεδα της γονιδιακής έκφρασης είναι αναξιόπιστοι δείκτες των αιτιών του καρκίνου, επειδή η διαταραχή οποιουδήποτε δικτύου μονοπατιών οδηγεί σε πλήθος τέτοιων αλλαγών, οι οποίες μόνο περιφερειακά σχετίζονται με το φαινότυπο. Χρειάζεται να αναπτυχθούν νέα συστήματα μοντέλων μελέτης καρκινογένεσης. Για τους υγρούς όγκους, έχουν πράγματι αναπτυχθεί πρωτοποριακά συστήματα, όπως εκείνα που χρησιμοποιούν ανθρώπινα αιμοποιητικά βλαστοκύτταρα για να διορθώσουν μεταλλάξεις στο ανοσοποιητικό σύστημα των ποντικών. Ανάλογα ανθρωποποιημένα μοντέλα απαιτείται να αναπτυχθούν και για τους στερεούς όγκους.

Επιλεκτικότητα χημειοθεραπευτικών μεθόδων

Την τελευταία δεκαετία έχουν επιτευχθεί σημαντικές εξελίξεις στη θεραπεία του καρκίνου, οι οποίες λειτουργούν αθροιστικά. Αναλυτικότερα, έχουν αναπτυχθεί δραστικότερα και λιγότερο τοξικά παράγωγα των κλασικών χημειοθεραπευτικών μέσων, έχουν βελτι-

στοποιηθεί οι συνδυαστικές θεραπείες και οι θεραπείες δόσεων, ενώ έχουν μειωθεί οι παρενέργειες. Ωστόσο, οι πιο δραματικές θεραπευτικές εξελίξεις έχουν προέλθει από μέσα που στοχεύουν εναντίον προϊόντων μεταλλαγμένων καρκινικών γονιδίων. Τέτοια μέσα είναι **α)** το transtuzumab (Herceptin), ένα αντίσωμα ενάντια στο προϊόν του γονιδίου ERBB2, του οποίου εμφανίζεται ενισχυμένο σε κάποιους καρκίνους του μαστού, **β)** Το imatinib (Gleevec), ένας αναστολέας κινάσων τυροσίνης, οι οποίες αλλοιώνονται στη χρόνια μυελογενή λευχαιμία και στους γαστρεντερικούς καρκίνους του στρώματος και **γ)** το gefitinib (Iressa), ένας αναστολέας της EGFR κινάσης που χρησιμοποιείται στη θεραπεία του καρκίνου του πνεύμονα. Παρά το γεγονός ότι κανένα από τα παραπάνω μέσα δεν έχει θεραπεύσει ασθενείς με προχωρημένο καρκίνο, ωστόσο μπορούν αισθητά να βελτιώσουν και να επιμηκύνουν τη ζωή τους.

Στην επιλογή των χημειοθεραπευτικών μέσων που χρησιμοποιούνται σε κάθε περίπτωση, οι πιο αξιόπιστοι δείκτες στόχου είναι περισσότερο οι μεταλλαγές παρά η ανώμαλη έκφραση γονιδίων. Για παράδειγμα, φαίνεται ότι όλοι οι γαστρεντερικοί καρκίνοι του στρώματος εκφράζουν υψηλά επίπεδα του c-kit, αλλά μόνο οι καρκίνοι με ενδογονιδιακές μεταλλάξεις στο kit γονίδιο ανταποκρίνονται σε θεραπεία με το imatinib. Παρόμοια, το gefitinib είναι αποτελεσματικό μόνο σε καρκίνους του πνεύμονα στους οποίους είναι μεταλλαγμένη η περιοχή κινάσης του EGFR, αλλά όχι σε καρκίνους του πνεύμονα στους οποίους το EGFR απλώς υπερεκφράζεται.

Η βάση για την επιλεκτικότητα των συμβατικών χημειοθεραπευτικών μέσων, δεν έχει διευκρινιστεί ακόμα. Για κάποιο άγνωστο λόγο, τα καρκινικά κύτταρα είναι πιο ευαίσθητα από τα φυσιολογικά σε αντιμεταβολίτες, αλκυλιωτικά μέσα, μέσα εισχώρησης στο DNA και αναστολείς τοποϊσομεράσης. Επίσης, κάποια καρκινικά κύτταρα είναι λιγότερο πιθανό να πάθουν απόπτωση ύστερα από βλάβη που διεγείρει την απόπτωση. Η διαφορετική τάση των καρκινικών κυττάρων για απόπτωση δεν εξηγεί την επιλεκτικότητα των χημειοθεραπευτικών μέσων. Το γεγονός αυτό συμφωνεί με μελέτες που δείχνουν ότι πολλά φάρμακα που χρησιμοποιούνται για κλινική θεραπεία στερεών όγκων δε λειτουργούν επάγοντας απόπτωση στους ασθενείς. Ακόμα και με τα νεότερα, κατευθυνόμενα μέσα, η βάση της επιλεκτικότητας δεν είναι ξεκάθαρη. Για παράδειγμα, οι ERBB2 και ABL κινάσες τυροσίνης εκφράζονται σε πολλούς φυσιολογικούς κυτταρικούς τύπους. Το ερώτημα είναι γιατί όταν, στοχεύοντας αυτές τις κινάσες, πεθαίνουν τα καρκινικά κύτταρα, αλλά όχι τα φυσιολογικά. Μία εντελώς θεωρητική απάντηση είναι ο

“κυτταρικός εθισμός”, όμως η μοριακή βάση του εθισμού είναι άγνωστη. Είναι αξιοσημείωτο ότι έχουν γίνει πολλές μελέτες για το πώς τα καρκινικά κύτταρα αποκτούν ανθεκτικότητα σε συμβατικά χημειοθεραπευτικά μέσα, ενώ έχουν γίνει λίγες μελέτες για το γιατί αρχικά τα κύτταρα έχουν ευαισθησία σε αυτά. Ίσως αν κατανοήσουμε τη βάση της ανταπόκρισης των καρκίνων σε αυτά τα φάρμακα, να μπορέσουμε να επινοήσουμε καλύτερους τρόπους για να τα εκμεταλλευτούμε.

Θεραπεία και πρόληψη

Υπάρχουν 3 μελλοντικές ερευνητικές κατευθύνσεις στη βιολογία του καρκίνου. Η πρώτη είναι η ανακάλυψη νέων γονιδίων που προκαλούν νεοπλασίες, ειδικά εκείνων που ξεκινούν και ολοκληρώνουν τη διαδικασία. Η δεύτερη είναι η σκιαγράφηση των μονοπατιών μέσω των οποίων λειτουργούν αυτά τα γονίδια και της βάσης για τις αποκλίσεις που εμφανίζουν σε διάφορους κυτταρικούς τύπους. Η τρίτη είναι η ανάπτυξη νέων τρόπων για να εκμεταλλευτούμε αυτή τη γνώση προς όφελος των ασθενών. Η ραγδαία ανάπτυξη τεχνικών ανακάλυψης γονιδίων, η αποκρυπτογράφηση του ανθρώπινου γονιδιώματος, η ύπαρξη γνωστών γονιδίων που μπορούν να λειτουργήσουν ως πρότυπα μελέτης νέων γονιδίων συντελεί στις δύο πρώτες. Μάλιστα, πιθανόν να βρεθεί υπερβολικά μεγάλος αριθμός γονιδίων, πρωτεϊνών που αλληλεπιδρούν με αυτά και πιθανών λειτουργιών τους. Όπως προαναφέρθηκε, η βιολογία του καρκίνου δε συμβαδίζει με τη μοριακή γενετική του καρκίνου και θα χρειαστούν νέα βιολογικά συστήματα προκειμένου να διαχωριστούν τα πρόβατα από τα ερίφια.

Η τρίτη πρόκληση, δηλαδή τα πρακτικά οφέλη για τους ασθενείς, θα είναι περισσότερο δύσκολο να αντιμετωπιστεί. Καθένα από τα δισεκατομμύρια καρκινικά κύτταρα ενός ασθενή έχει πολλαπλές γενετικές ανωμαλίες και μπορεί να αναπτύξει γρήγορα νέες ποικιλίες που μπορούν να αντιμετωπίσουν τις θεραπευτικές επιθέσεις. Από την άλλη πλευρά, πολλοί καρκίνοι ανταποκρίνονται σε κάπως χονδροειδή θεραπευτικά μέσα που έχουν αναπτυχθεί, παρά τις πολλαπλές γενετικές ανωμαλίες. Επίσης, το γεγονός ότι ο καρκίνος οφείλεται σε αλλοιώσεις ενός περιορισμένου αριθμού μονοπατιών, διευκολύνει σε κάποιο βαθμό την έρευνα για ανάπτυξη νέων καρκινικών φαρμάκων.

Η ανάπτυξη θεραπευτικών μέσων δεν αποτελεί το μόνο τρόπο αντιμετώπισης του καρκίνου. Είναι αξιοσημείωτο ότι η βιωσιμότητα στις Δυτικές κοινωνίες έχει αυξηθεί λόγω της καλύτερης πρόληψης παρά της καλύτερης θεραπείας. Κάποιες μορφές καρκίνου μπορούν να αποφευχθούν περιορίζοντας την έκθεση σε

καρκινογόνους παράγοντες (όπως η ηλιακή ακτινοβολία και το κάπνισμα σε καρκίνους του δέρματος και του πνεύμονα αντίστοιχα). Άλλες μορφές καρκίνου μπορούν να προβλεφθούν εύκολα και να αντιμετωπιστούν (π.χ. όγκοι στο στήθος, στον προστάτη και στο παχύ έντερο). Επίσης, απαιτούνται 30-40 χρόνια για να μπορέσει ένα τυπικό επιθηλιακό κύτταρο να αποκτήσει όλες εκείνες τις μεταλλαγές που θα το μετατρέψουν σε μεταστατικό. Αυτό δίνει την ευκαιρία να ανιχνεύουμε όγκους σε ένα στάδιο που είναι ακόμα ιάσιμοι με συμβατικές χειρουργικές μεθόδους. Ίσως η ανακάλυψη των γονιδίων που αλλοιώνονται στον καρκίνο να αποτελέσει τη βάση για νέες γενιές διαγνωστικών τεστ, τα οποία θα περιλαμβάνουν ανάλυση σωματικών υγρών *ex vivo*. Παρότι είναι λιγότερο δραματικές από τη θεραπεία, η πρόληψη και η έγκαιρη πρόγνωση αποτελούν πιθανότατα τον πιο πολλά υποσχόμενο και εφικτό τρόπο για να μειώσουμε τους θανάτους από καρκίνο. ■

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΠΑΡΑΠΟΜΠΕΣ

1. Knudson, A.G. *Cancer genetics*. *Am. J. Med. Genet.* 111, 96_102 (2002).
2. Van Dyke, T. & Jacks, T. *Cancer modeling in the modern era: progress and challenges*. *Cell* 108, 135_144 (2002).
3. Classon, M. & Harlow, E. *The retinoblastoma tumour suppressor in development and cancer*. *Nat. Rev. Cancer* 2, 910_917 (2002).
4. Vogelstein, B., Lane, D. & Levine, A.J. *Surfing the p53 network*. *Nature* 408, 307_310 (2000).
5. zur Hausen, H. *Oncogenic DNA viruses*. *Oncogene* 20, 7820_7823 (2001).
6. Folkman, J. *Role of angiogenesis in tumor growth and metastasis*. *Semin. Oncol.* 29, 15_18 (2002).
7. Strausberg, R.L., Simpson, A.J. & Wooster, R. *Sequence-based cancer genomics: progress, lessons and opportunities*. *Nat. Rev. Genet.* 4, 409_418 (2003).
8. Lengauer, C., Kinzler, K.W. & Vogelstein, B. *Genetic instabilities in human cancers*. *Nature* 396, 643_649 (1998).
9. Diaz, R. et al. *The N-ras proto-oncogene can suppress the malignant phenotype in the presence or absence of its oncogene*. *Cancer Res.* 62, 4514_4518 (2002).
10. Lynch, H.T. & de la Chapelle, A. *Hereditary colorectal cancer*. *N. Engl. J. Med.* 348, 919_932 (2003).
11. Berns, K. et al. *A large-scale RNAi screen in human cells identifies new components of the p53 pathway*. *Nature* 428, 431_437 (2004).
12. Schmitt, C.A. & Lowe, S.W. *Apoptosis and therapy*. *J. Pathol.* 187, 127_137 (1999).
13. Sidransky, D. *Emerging molecular markers of cancer*. *Nat. Rev. Cancer* 2, 210_219 (2002).
14. Brivanlou, A.H. & Darnell, J.E. Jr. *Signal transduction and the control of gene expression*. *Science* 295, 813_818 (2002).
15. Vogelstein, B. & Kinzler, K.W. *The Genetic Basis of Human Cancer* (McGraw-Hill, Toronto, 2002).

«Το γεγονός ότι ο καρκίνος οφείλεται σε αλλοιώσεις ενός περιορισμένου αριθμού μονοπατιών, διευκολύνει την έρευνα για ανάπτυξη νέων καρκινικών φαρμάκων»