

Ο Ρόλος της Ογκοκατασταλτικής πρωτεΐνης p53 στον Καρκίνο

Βασίλης Κ. Ζουμπουρλής και Σύλβια Σολακίδη

Εργαστήριο Ρύθμισης της Γονιδιακής Έκφρασης, Ινστιτούτο Βιολογικών Ερευνών και Βιοτεχνολογίας, Εθνικό Ίδρυμα Ερευνών, Βαθ. Κων/νου 48, 11635 Αθήνα
Τηλ : 210-7273745, FAX 210-7273677, e-mail : vzub@eie.gr

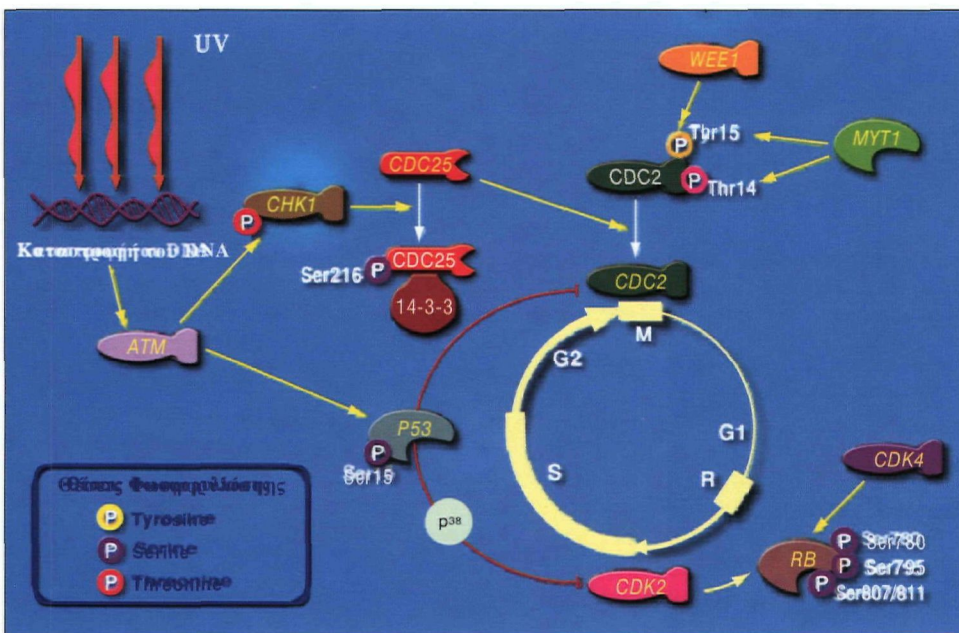
Η ογκοκατασταλτική πρωτεΐνη p53 ανήκει σε μία μικρή οικογένεια, η οποία περιλαμβάνει δύο ακόμη πρωτεΐνες, τις p63 και p73. Αν και τα τρία μέλη της οικογένειας σχετίζονται τόσο δομικά όσο και λειτουργικά, οι πρωτεΐνες p63 και p73 έχουν διακριτούς ρόλους στη φυσιολογική ανάπτυξη, ενώ η πρωτεΐνη p53 θεωρείται ότι αποτελεί εξελικτικό πλεονέκτημα των ανώτερων οργανισμών, με στόχο την αποτροπή της δημιουργίας νεοπλασμάτων. Η πρωτεΐνη p53 ενεργοποιείται από μηνύματα που προκαλούν κυτταρικό stress (π.χ. απώλεια μηνυμάτων απαραίτητων για την επιβίωση του κυττάρου, υποξία, ανοξία, αλλοιώσεις του DNA, ογκογονίδια, ελάττωση της διαθεσιμότητας των ριβονουκλεοτιδίων, αναστολές των μικροσωληνίσκων και τελομεριδιακές αλλοιώσεις) και κακοήθη εξαλλαγή (Εικόνα 1). Η ενεργοποίηση της p53 οδηγεί στην αναστολή της αύξησης των καρκινικών κυττάρων, καθώς και σε μία ποικιλία κυτταρικών αποκρίσεων, όπως είναι η ανάσχεση του κυτταρικού κύκλου, η γήρανση, η διαφοροποίηση και η απόπτωση, επιλογή που εξαρτάται από ενδοκυττα-

ρικούς και εξωκυτταρικούς παράγοντες. Σε κάποιες περιπτώσεις η πρωτεΐνη p53 συμβάλλει επίσης στην επιδιόρθωση αλλοιώσεων του γενετικού υλικού, πράγμα που επιτρέπει την επαναφορά στον κύκλο πολλαπλασιασμού του κυττάρου στο οποίο αποκαταστάθηκε η αλλοίωση. Εντούτοις, στις περισσότερες περιπτώσεις, η επαγωγή της πρωτεΐνης p53 οδηγεί σε μη αντιστρεπτή αναστολή της κυτταρικής αύξησης, καθώς καταλήγει στην ενεργοποίηση της απόπτωσης.

Μηχανισμοί απώλειας της πρωτεΐνης p53

Μεταλλαγές του γονιδίου που κωδικεύει την πρωτεΐνη p53

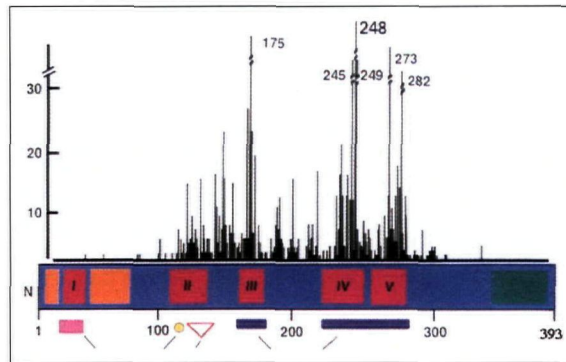
Στα κακοήθη νεοπλάσματα παρατηρείται απώλεια της λειτουργικότητας της πρωτεΐνης p53, η οποία οφείλεται σε αλλοιώσεις που παρεμποδίζουν την ενεργοποίησή της, σε μεταλλαγές στο γονίδιο που την κωδικεύει ή σε μεταλλαγές σε μόρια-στόχους της p53, που



Εικόνα 1: Ρόλος της πρωτεΐνης p53 στα σημεία ελέγχου του κυτταρικού κύκλου. Η πρωτεϊνική κινάση ATM ανιχνεύει τις αλλοιώσεις του DNA, ενεργοποιεί παράγοντες επιδιόρθωσης και αναστέλλει την πορεία του κυτταρικού κύκλου. Συγκεκριμένα, φωσφορυλιώνει δύο πρωτεΐνες, την ογκοκατασταλτική p53 και την κινάση chk1. Η ογκοκατασταλτική πρωτεΐνη p53 αλληλεπιδρά με την πρωτεΐνη p21 με στόχο την αναστολή της κινάσης cdk2, ώστε να παρεμποδίζεται η μετάβαση από τη φάση G1 στη φάση S του κυτταρικού κύκλου. Ένας από τους στόχους της πρωτεΐνης cdk2 είναι η ογκοκατασταλτική πρωτεΐνη του ρετινοβλαστώματος (Rb), η οποία στη αποφωσφορυλιωμένη της μορφή αλληλεπιδρά με τους μεταγραφικούς παράγοντες E2F, αναστέλλοντας τη μεταγραφή γονιδίων που απαιτούνται για την πρόοδο του κυτταρικού κύκλου.

είναι απαραίτητα για τη δράση της πρωτεΐνης.

Μεταλλαγές του γονιδίου που κωδικεύει την πρωτεΐνη p53 έχουν διαπιστωθεί περίπου στους μισούς νεοπλασματικούς όγκους του ανθρώπου που έχουν μελετηθεί. Αποτέλεσμα αυτών των μεταλλαγών είναι η απώλεια της αποπτωτικής λειτουργίας στα καρκινικά κύτταρα. Σύμφωνα με τα πειραματικά δεδομένα, μόνο το 5% των μεταλλαγών εντοπίζεται στις ρυθμιστικές περιοχές του γονιδίου (στο αμινο-τελικό και στο καρβοξυ-τελικό άκρο), ενώ η συντριπτική πλειοψηφία των μεταλλαγών εκτείνεται στην κεντρική περιοχή του γονιδίου, που κωδικεύει το τμήμα της πρωτεΐνης το οποίο ευθύνεται για την αλληλεπίδραση με τις ειδικές θέσεις πρόσδεσης στο DNA. Οι μεταλλαγές του γονιδίου που κωδικεύει την πρωτεΐνη p53 είναι κατά κύριο λόγο σημειακές (93.6%) και έχουν ως αποτέλεσμα την αντικατάσταση ενός καταλοίπου της αμινοξικής αλληλουχίας της πρωτεΐνης. Επιπλέον, παρατηρείται ιδιαίτερα υψηλή συχνότητα μεταλλαγών στα κωδικόνια 175, 245, 248, 249, 273 και 282, όπου εντοπίζεται το 28% των σημειακών μεταλλαγών (**Εικόνα 2**, ⁽¹⁾). Η αντικατάσταση ενός αμινοξικού καταλοίπου δεν εμποδίζει πολλά καρκινικά κύτταρα να εκφράζουν μεταλλαγμένες πρωτεΐνες p53, οι οποίες συχνά χαρακτηρίζονται από μεγαλύτερη σταθερότητα, σε σχέση με τη φυσιολογική πρωτεΐνη, και εκφράζονται σε πολύ υψηλά επίπεδα. Μία ερμηνεία της επιλογής υπέρ της μεταλλαγμένης πρωτεΐνης, είναι ότι αυτή μπορεί να δρα ως επικρατής αρνητικός αναστολέας της ενεργότητας της φυσιολογικής πρωτεΐνης, δηλαδή συναγωνίζεται τη φυσιολογική πρωτεΐνη, παρεμποδίζοντας με τον τρόπο αυτό την ενεργότητά της. Σημειώνεται ότι η πρωτεΐνη p53 δρα ως τετραμερές⁽²⁾. Η διαπίστωση ότι πολλά νεοπλάσματα που φέρουν σημειακές μεταλλαγές χαρακτηρίζονται και από απώλεια ετεροζυγωτίας, η οποία έχει ως αποτέλεσμα την απώλεια του φυσιολογικού αλληλομόρφου, οδηγεί στο συμπέρασμα ότι η επικρατής αρνητική δράση της μεταλλαγμένης πρωτεΐνης μπορεί να μην είναι πλήρης, και είναι σχεδόν σίγουρο ότι εξαρτάται από τη φύση της σημειακής μεταλλαγής. Εκτός από την επικρατή αρνητική αναστολή της φυσιολογικής πρωτεΐνης, κάποιες από τις μεταλλαγμένες πρωτεΐνες εμπλέκονται και σε νέες λειτουργίες μετασχηματισμού που συμβάλλουν στην καρκινική εξέλιξη. Συγκεκριμένα, έχουν διαπιστωθεί μεταλλαγμένες πρωτεΐνες p53 που αναστέλλουν την αποπτωτική διαδικασία ανεξάρτητα από τη φυσιολογική p53. Ο ακριβής μηχανισμός αυτής της λειτουργίας δεν έχει ακόμη διαλευκανθεί, αλλά πιστεύεται ότι αντικατοπτρίζει την ικανότητα της μεταλλαγμένης πρωτεΐνης p53 να αλληλεπιδρά με τα άλλα μέλη της ίδιας οικογένειας (τις p63 και p73) και να αναστέλει τις ενεργότητές τους. Οι αλληλεπιδράσεις αυτές δε χαρακτηρίζουν τη φυσιολογική πρωτεΐνη p53 και ρυθμίζονται από έναν πολυμορφισμό στο κωδικόνιο 72, ο οποίος παρατηρείται σε μεγάλη συχνότητα.



Μεταλλαγές των γονιδίων που κωδικεύουν ρυθμιστές ή μόρια-στόχους της πρωτεΐνης p53

Μοριακή ανάλυση νεοπλασμάτων που διατηρούν τη φυσιολογική πρωτεΐνη p53 έχει αποκαλύψει την ύπαρξη αλλοιώσεων είτε στις οδούς μεταγωγής μηνυμάτων που επιτρέπουν τη σταθεροποίηση της p53 κατά την απόκριση σε μηνύματα που προκαλούν κυτταρικό stress, είτε στα μόρια-στόχους που είναι απαραίτητα για την αποπτωτική δράση της πρωτεΐνης. Η πρωτεΐνη MDM2 συμμετέχει σε ένα βρόχο αυτορύθμισης της p53, που εξασφαλίζει τη λειτουργικότητα της πρωτεΐνης στη φυσιολογική αύξηση και ανάπτυξη. Η πρωτεΐνη MDM2 στοχεύει την p53 και την αποικοδομεί μέσω της ενεργότητας λιγάσης της ουμπικουϊνίνης που διαθέτει. Η ενεργοποίηση και η σταθεροποίηση της πρωτεΐνης p53 σχετίζονται με την αναστολή της δράσης της MDM2, πράγμα που εξηγεί τη διαπίστωση αλλοιώσεων οδών μεταγωγής μηνυμάτων που παρεμποδίζουν την ενεργότητα της πρωτεΐνης MDM2 σε νεοπλάσματα με φυσιολογική πρωτεΐνη p53. Επιπλέον, έχει παρατηρηθεί ότι τα διαφορετικά μηνύματα κυτταρικού stress χρησιμοποιούν διακριτές οδούς που επιτρέπουν στην πρωτεΐνη p53 να διαφεύγει από το ρυθμιστικό έλεγχο της MDM2. Υπάρχει, επομένως, δυνατότητα ενεργοποίησης της p53 μέσω εναλλακτικών δρόμων, με αποτέλεσμα αλλοιώσεις που λαμβάνουν χώρα σε έναν μόνο εξ'αυτών να μην αρκούν για την αναστολή της επαγωγής της πρωτεΐνης, η οποία μπορεί να πραγματοποιηθεί μέσω μίας άλλης οδού. Σε αυτή την πολλαπλότητα των οδών ενεργοποίησης είναι δυνατό να οφείλεται η πειραματική παρατήρηση (π.χ. στον καρκίνο του παχέος εντέρου) ότι οι μεταλλαγές του γονιδίου που κωδικεύει την πρωτεΐνη p53 αποτελούν όψιμο γεγονός της καρκινογένεσης. Μία άλλη εξήγηση γι'αυτό το φαινόμενο θα μπορούσε να δοθεί προσαρμόζοντας στα ογκοκατασταλτικά γονίδια τη θεωρία του Gerard Evan⁽³⁾, σύμφωνα με την οποία τα ογκογονίδια που έχουν ρόλο στον πολλαπλασιασμό του κυττάρου μεταγουν διπλά μηνύματα, τα οποία αφορούν τόσο την αύξηση όσο και τον κυτταρικό θάνατο. Η ρηξικέλευθη θεώρηση ότι η πρωτεΐνη p53 θα ήταν δυνατό όχι μόνο να προωθεί την καρκινική εξέλιξη, αλλά

Εικόνα 2: Συχνότητα μεταλλαγών του γονιδίου που κωδικεύει την πρωτεΐνη p53

Λειτουργικές (πορτοκαλί και πράσινο χρώμα) και εξελικτικά συντηρητικές περιοχές (κόκκινο χρώμα) της πρωτεΐνης p53. Στο διάγραμμα αποτυπώνονται τα κωδικόνια στα οποία εντοπίζονται συχνότερα οι σημειακές μεταλλαγές του γονιδίου που κωδικεύει την πρωτεΐνη p53.

«Η δυνατότητα της πρωτεΐνης p53 να επάγει απόπτωση συμμετέχοντας σε πολλαπλές οδούς είναι δυνατό να σχετίζεται με την ογκοκατασταλτική λειτουργία της...»

κάποιες φορές και να την παρεμποδίζει, θα μπορούσε να προσεγγίσει το ερώτημα γιατί οι μεταλλαγές του γονιδίου που κωδικοεύει την πρωτεΐνη p53 έπονται άλλων μοριακών αλλοιώσεων που ευθύνονται για την έναρξη και τα πρώιμα στάδια της καρκινογένεσης, υποθέτοντας για την p53 ένα ρόλο παρεμπόδισης της καρκινικής διαδικασίας στα συγκεκριμένα στάδια. Κάποια πειραματικά δεδομένα που υποστηρίζουν την ύπαρξη αυτού του δεύτερου ρόλου της p53, αναφέρονται σε μία λειτουργία χαμηλών επιπέδων της πρωτεΐνης που ευνοεί την κυτταρική επιβίωση και είναι δυνατό να αντικατοπτρίζει την επαγωγή αντι-αποπτωτικών γονιδίων.

Αποπτωτικές δράσεις της πρωτεΐνης p53

Η πρωτεΐνη p53 είναι ένας μεταγραφικός παράγοντας που ενεργοποιεί την έκφραση γονιδίων τα οποία περιλαμβάνουν στις ρυθμιστικές τους περιοχές θέσεις πρόσδεσης της συγκεκριμένης πρωτεΐνης. Από αναζητήσεις που έχουν πραγματοποιηθεί με προγράμματα βιοπληροφορικής στο σύνολο των γνωστών γονιδίων του ανθρώπου (πριν γίνει διαθέσιμη η πλήρης αλληλουχία του ανθρώπινου γονιδιώματος) έχουν προκύψει πάνω από 4000 πιθανές θέσεις πρόσδεσης της πρωτεΐνης p53⁽⁴⁾. Πειραματικά έχει επιβεβαιωθεί ότι ένας μεγάλος αριθμός γονιδίων ρυθμίζεται σε φυσιολογικές συνθήκες από την πρωτεΐνη p53. Αυτά τα γονίδια-στόχοι είναι δυνατό να κατηγοριοποιηθούν σε ομάδες ανάλογα με τη συμμετοχή τους σε συγκεκριμένες λειτουργίες που επιτελούνται από την πρωτεΐνη p53, όπως είναι η αναστολή της κυτταρικής έκφρασης, η επιδιόρθωση του DNA, η ενεργοποίηση της απόπτωσης και η ρύθμιση της αγγειογένεσης⁽⁵⁾.

Ειδικότερα όσον αφορά τη λειτουργία της απόπτωσης, έχουν ταυτοποιηθεί γονίδια που ρυθμίζονται από την πρωτεΐνη p53 και συμμετέχουν τόσο στις οδούς αποπτωτικών μηνυμάτων που επάγονται από υποδοχείς της κυτταρικής μεμβράνης, όσο και στις μιτοχονδριακές αποπτωτικές οδούς, στις οποίες θεωρείται ότι η πρωτεΐνη p53 κατέχει κεντρική θέση, καθώς σχετίζεται με την απελευθέρωση από το μιτοχόνδριο του κυτοχρώματος c και του παράγοντά SMAC⁽⁶⁾. Η πρωτεΐνη p53 δεν ενεργοποιεί μόνο γονίδια που επάγουν την απόπτωση, αλλά και γονίδια που αναστέλλουν τις οδούς μεταγωγής μηνυμάτων της κυτταρικής επιβίωσης.

Η δυνατότητα της πρωτεΐνης p53 να επάγει απόπτωση συμμετέχοντας σε πολλαπλές οδούς είναι δυνατό να σχετίζεται με την ογκοκατασταλτική λειτουργία της, καθώς η απώλεια της προ-αποπτωτικής γονιδιακής λειτουργίας είναι πολύ συχνό γεγονός στην καρκινική εξέλιξη. Επιπλέον, η πρωτεΐνη p53 είναι σε θέση να καταστέλλει τη γονιδιακή έκφραση και να δρα ανε-

ξάρτητα από τη ρύθμιση της μεταγραφής, λειτουργία που επίσης συνδέεται στενά με την ογκοκατασταλτική της ενεργότητα, όπως προκύπτει από μελέτες σε μεταλλαγμένες πρωτεΐνες p53 που προέρχονται από νεοπλασματικά κύτταρα. Συγκεκριμένα, αρκετά γονίδια με αντι-αποπτωτική ενεργότητα έχει διαπιστωθεί ότι αποτελούν στόχους της κατασταλτικής δράσης της πρωτεΐνης p53 in vivo. Οι λειτουργίες της πρωτεΐνης p53 που είναι ανεξάρτητες από τη γονιδιακή μεταγραφή αποτελούν αντικείμενο διχογνωμίας μεταξύ των επιστημόνων, καθώς είναι δύσκολος ο πειραματικός τους προσδιορισμός. Οι δράσεις αυτές της πρωτεΐνης p53 είναι δυνατό να συνίστανται στην κινητικότητα στην κυτταρική επιφάνεια των υποδοχέων που δίνουν το έναυσμα για τις αποπτωτικές οδούς, καθώς και στην ενεργοποίηση της κασπάσης-8. Τέλος, νέα στοιχεία για τη φύση αυτών των δράσεων της πρωτεΐνης p53, οι οποίες δεν έχουν ακόμη διαλευκανθεί, προκύπτουν από τον εντοπισμό της πρωτεΐνης στα μιτοχόνδρια κάποιων κυττάρων⁽⁷⁾.

Αποπτωτικά μηνύματα ανεξάρτητα από την πρωτεΐνη p53

Η πρωτεΐνη p53 ενεργοποιεί τον κυτταρικό θάνατο, εντούτοις, η επαγωγή της δεν οδηγεί απαραίτητα στην έναρξη πλήρους αποπτωτικής κυτταρικής απόκρισης, καθώς υπάρχουν αποπτωτικά ερεθίσματα που συνεργάζονται με την οδό που ρυθμίζεται από την πρωτεΐνη p53, χωρίς να εξαρτώνται από αυτή ή να αποτελούν μέλη της, και συμβάλλουν στο να ξεπεραστεί το κατώφλιο που οδηγεί στην απόπτωση. Απώλεια ενός από τα μέλη αυτών των αποπτωτικών οδών που συνεργάζονται με την πρωτεΐνη p53 είναι επομένως δυνατό να αναστέλει την αποπτωτική δράση της p53.

Ρύθμιση της αποπτωτικής ενεργότητας της πρωτεΐνης p53

Η διαπίστωση του σημαντικού ρόλου των συνεργαζομένων αποπτωτικών μηνυμάτων συμπληρώνει την ερμηνεία των αποπτωτικών δράσεων της πρωτεΐνης p53, η οποία όμως έχει άμεσο ρόλο στην επιλογή των οδών απόκρισης που ενεργοποιεί. Πειραματικά δεδομένα συνηγορούν υπέρ της ύπαρξης θέσεων πρόσδεσης υψηλής ή χαμηλής συνάφειας για την πρωτεΐνη p53 στους υποκινητές γονιδίων που έχουν ρόλο στην ανάρτηση του κυτταρικού κύκλου ή στην απόπτωση, αντιστοίχως. Είναι λοιπόν πιθανό η ύπαρξη μεταλλαγμένων πρωτεϊνών p53 που χαρακτηρίζονται από τροποποιημένη διαμόρφωση στο χώρο ή χαμηλών επιπέδων πρωτεΐνης φυσιολογικού τύπου (π.χ. σε καρκινικά κύτταρα) να οδηγούν σε ανάρτηση του κυτταρικού κύκλου, επειδή κάτω από αυτές τις συνθήκες είναι δυνατή η αλληλεπίδραση της πρωτεΐνης p53 μόνο με τις θέσεις πρόσδεσης υψηλής συνάφειας.

Αντιθέτως, η φυσιολογική πρωτεΐνη p53 που εκφράζεται σε υψηλότερα επίπεδα μέσα στο κύτταρο, είναι ικανή να προκαλεί απόπτωση μέσω αλληλεπίδρασης και με τις θέσεις πρόσδεσης χαμηλής συνάφειας, που εντοπίζονται στους υποκινητές των γονιδίων που συμμετέχουν στην αποπτωτική διαδικασία. Επιπλέον, υπάρχουν μελέτες που εμπλέκουν τις πρωτεΐνες που αλληλεπιδρούν με την p53 κατά την ενεργοποίηση της μεταγραφής στην εκάστοτε επιλογή των γονιδίων-στόχων.

Στη ρύθμιση της αποπτωτικής απόκρισης θεωρείται ότι συμβάλλουν και πρωτεΐνες που αλληλεπιδρούν με την p53 και επηρεάζουν άμεσα την πρόσδεσή της στο DNA, δηλαδή δρουν ως αποπτωτικοί συμπαράγοντες. Επιπλέον, έχει παρατηρηθεί ότι η παρουσία μίας τουλάχιστον εκ των πρωτεϊνών p63 και p73 είναι απαραίτητη για την επαγωγή της απόπτωσης. Καθώς η φυσιολογική πρωτεΐνη p53 δεν προσδένεται στις p63 και p73, η συμβολή αυτών των πρωτεϊνών στην αλληλεπίδραση της p53 με κάποιους υποκινητές πιστεύεται ότι είναι έμμεση. Επιπρόσθετα, παράγοντες που είναι πιθανό να αναστέλουν την αποπτωτική λειτουργία της p53, χωρίς όμως να έχει διαλευκανθεί ο ακριβής μηχανισμός δράσης τους, είναι η απορύθμιση της οικογένειας μεταγραφικών παραγόντων E2F⁽⁷⁰⁾, η οποία παρατηρείται στην πλειοψηφία των νεοπλασμάτων του ανθρώπου, καθώς και ο μεταγραφικός παράγοντας NF-κΒ, ο οποίος έχει ισχυρή αντι-αποπτωτική δράση σε κάποια κυτταρικά συστήματα⁽⁷¹⁾.

Άλλα επίπεδα ρύθμισης της αποπτωτικής ενεργότητας της πρωτεΐνης p53

Η αποπτωτική διαδικασία ρυθμίζεται επίσης από μετα-μεταφραστικές τροποποιήσεις που ευθύνονται για τις αλληλεπιδράσεις των μελών της αποπτωτικής μηχανής. Η πρωτεΐνη p53 χαρακτηρίζεται από εκτεταμένες φωσφορυλιώσεις. Ειδικότερα, φωσφορυλίωση συγκεκριμένων αμινοξικών καταλοίπων σχετίζεται με την επαγωγή απόπτωσης από την p53. Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζει η φωσφορυλίωση της σερίνης 46, που είναι απαραίτητη για την ενεργοποίηση της έκφρασης γονιδίων-στόχων που προκαλούν απόπτωση, αλλά όχι για την επαγωγή γονιδίων που σχετίζονται με την ανάσχεση του κυτταρικού κύκλου. Η φωσφορυλίωση της σερίνης 46 αποτελεί, επομένως, κομβικό σημείο στην επιλογή της φυσιολογικής λειτουργίας που ακολουθεί την ενεργοποίηση της πρωτεΐνης p53. Γι'αυτό εμπλέκονται στη ρύθμιση της φωσφορυλίωσης αρκετές κινάσες, καθώς και μία φωσφατάση που αλληλεπιδρά με κινάσες, αναστέλλοντας τη δράση τους. Ο μηχανισμός με τον οποίο συμβάλλει η φωσφορυλίωση στην ενεργοποίηση της απόπτωσης δεν έχει ακόμη διαλευκανθεί. Πιθανή είναι η αλλαγή της στερεοδιάταξης της πρωτεΐνης,



Η **Ελληνική Αντικαρκινική Εταιρεία** συνεχίζοντας τον εκπαιδευτικό της στόχο σε όλους τους λειτουργούς υγείας σε πολλαπλά θέματα ογκολογίας εκδίδει ήδη ένα ακόμη επιστημονικό περιοδικό τις «**Σελίδες Παιδιατρικής Αιματολογίας Ογκολογίας**».

Εξειδικεύεται σε ειδικά παιδιατρικά θέματα όπως η λευχαιμία, οι συμπαγείς όγκοι στην παιδική ηλικία κ.λπ. και απευθύνεται κυρίως σε παιδιάτρους που πρέπει να είναι απόλυτα ενημερωμένοι με αυτά τα προβλήματα της παιδικής ηλικίας ή και άλλα σύγχρονα ογκολογικά, αιματολογικά δεδομένα. Χρειάζονται μια ξεχωριστή αντιμετώπιση εφ'όσον δίνουν πλέον μια πολύ καλή προοπτική υγείας στους μικρούς ασθενείς.

Τα τρία πρώτα τεύχη του έτους (τετράμηνη έκδοση) τα επιμελείται η Διευθύντρια της Παιδιατρικής Αιματολογικής Ογκολογικής Κλινικής του Πανεπιστημίου Κρήτης **κ. Μαρία Καλμαντή** με όλους τους επιστήμονες συνεργάτες της.

Στο πρώτο τεύχος ο Καθηγητής, Γενικός Γραμματέας της Ακαδημίας Αθηνών **κ. Νικόλαος Μασσανιώτης** προσφέρει μια πολύτιμη έκθεση του παρουσιάζοντας τη νέα μας έκδοση.

Η Ελληνική Αντικαρκινική Εταιρεία περιμένει από όλους τους παιδιάτρους κρίσεις και θέσεις για την έκδοση αυτή και με χαρά θα τις δημοσιεύσει.

ώστε να είναι δυνατή η πρόσδεσή της στους υποκινητές των αποπτωτικών γονιδίων-στόχων, ενώ δε μπορεί να αποκλειστεί και η ρύθμιση της αλληλεπίδρασης της p53 με πρωτεΐνες που έχουν ρόλο αποπτωτικού συμπαράγοντα. Εκτός από τη φωσφορυλίωση, ρόλο στη ρύθμιση της αποπτωτικής απάντησης έχουν και άλλες μετα-μεταφραστικές τροποποιήσεις, όπως είναι η ακετυλίωση.

Η ενεργότητα της πρωτεΐνης p53, συμπεριλαμβανομένων των μετα-μεταφραστικών τροποποιήσεων και της ικανότητας αλληλεπίδρασης με άλλες πρωτεΐνες, ελέγχεται περαιτέρω μέσω της ρύθμισης της εντόπισης στα διαμερίσματα του κυττάρου των μελών των οδών που ρυθμίζονται από την p53. Η πρωτεΐνη p53 εισέρχεται ή εξέρχεται από τον πυρήνα και εντοπίζεται σε διακριτές δομές τόσο στο κυτταρόπλασμα όσο και στον πυρήνα. Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζουν υποπυρηνικές δομές που ονομάζονται πυρηνικά σωμάτια και οι οποίες θεωρείται ότι έχουν σημαντικό ρόλο στην ενεργοποίηση της μεταγραφής και την επαγωγή της κυτταρικής απόκρισης μέσω της πρωτεΐνης p53 αφού, σύμφωνα με πρώιμα πειραματικά ευρήματα, σε αυτά συσσωρεύονται όχι μόνο μόρια p53, αλλά και άλλοι μεταγραφικοί παράγοντες, κινάσες, καθώς και αποπτωτικοί συμπαράγοντες. Τέλος, η επαγωγή της απόπτωσης από την πρωτεΐνη p53 ανακόπτεται από παράγοντες που ευνοούν την επιβίωση του κυττάρου και σχετίζονται με την ενεργοποίηση της κινάσης AKT⁽¹⁰⁾, η οποία επιτελεί την αντι-αποπτωτική δράση είτε ενεργοποιώντας μέσω φωσφορυλίωσης την πρωτεΐνη MDM2, είτε παρεμποδίζοντας τη μεταγωγή του αποπτωτικού μηνύματος από την p53 προς τα γονίδια-στόχους της. Θα πρέπει να σημειωθεί ότι η πρωτεΐνη p53 αντισταθμίζει την ανασταλτική δράση της AKT επάγοντας την έκφραση της φωσφατάσης PTEN, η οποία αναστέλλει την ενεργοποίηση της κινάσης AKT⁽¹¹⁾.

Πιθανοί μοριακοί στόχοι αντινεοπλασματικών θεραπειών

Από όσα αναφέρθηκαν για τη σημασία της p53 στη φυσιολογία του κυττάρου, προκύπτει ότι πρόκειται για πρωτεΐνη με κομβικό ρόλο στην αύξηση και την κυτταρική επιβίωση. Είναι, λοιπόν, προφανές ότι η πρωτεΐνη p53 αποτελεί υποψήφιο στόχο αντινεοπλασματικών θεραπειών που σχεδιάζονται λαμβάνοντας υπόψη τα ευρήματα των μοριακών μελετών. Συγκεκριμένα, το ενδιαφέρον εστιάζεται στη προσπάθεια επανενεργοποίησης της μεταλλαγμένης πρωτεΐνης p53, είτε εισάγοντας εξωγενώς πρωτεΐνη φυσιολογικού τύπου, είτε ενεργοποιώντας την ενδογενή μεταλλαγμένη πρωτεΐνη με τη βοήθεια μικρών μορίων ή πεπτιδίων. Επιπλέον, αναζητώνται τρόποι ενεργοποίησης της φυσιολογικής p53 στα νεοπλασμάτα που δε φέρουν μεταλλαγμένη πρωτεΐνη. Σε κάθε

περίπτωση, ο στόχος που επιδιώκεται είναι η αποκατάσταση της αποπτωτικής δράσης της p53. Καθώς πληθθαίνουν τα πειραματικά δεδομένα που υποστηρίζουν ότι η αποπτωτική ενεργότητα της p53 ρυθμίζεται ανεξάρτητα από την ικανότητα ανάσχεσης του κυτταρικού κύκλου, η επόμενη πρόκληση που πρέπει να αντιμετωπιστεί, όσον αφορά το σχεδιασμό αντινεοπλασματικών θεραπειών, είναι η προσπάθεια εκλεκτικής ενεργοποίησης των συμπαράγοντων που έχουν αποφασιστικό ρόλο στην αποπτωτική δράση της πρωτεΐνης p53.

Σύστημα γονιδιακής θεραπείας που βασίζεται στις αλλοιώσεις της πρωτεΐνης p53 στα καρκινικά κύτταρα

Η μεγάλη συχνότητα μεταλλαγών της πρωτεΐνης p53 σε πολλούς τύπους καρκίνου οδήγησε τη φαρμακευτική εταιρεία ONYX στη δημιουργία ενός τροποποιημένου αδενοϊού με στόχο τη χρησιμοποίησή του ως αντινεοπλασματικού παράγοντα⁽¹²⁾. Πρόκειται για ένα σύστημα γονιδιακής θεραπείας που σχεδιάστηκε το 1996 και ήδη βρίσκεται στη φάση ΙΙΙ των κλινικών δοκιμών σε ασθενείς με καρκίνο της κεφαλής και του τραχήλου.

Ο αδενοϊός φυσικού τύπου προσεγγίζει το φυσιολογικό κύτταρο και προσδένεται στους πρωτεϊνικούς υποδοχείς της κυτταρικής μεμβράνης. Στη συνέχεια, το κύτταρο περιβάλλει τον ιό με τη μεμβράνη του, ο ιός αποβάλλει το πρωτεϊνικό του καψίδιο, διαπερνά την κυτταρική μεμβράνη που τον περιβάλλει και απελευθερώνει το ιικό DNA, που οδηγείται στον πυρήνα του κυττάρου. Το κύτταρο αντιδρά στην επίθεση που δέχεται από τον ιό, με την πρωτεΐνη p53. Εντούτοις, ο αδενοϊός φυσικού τύπου απενεργοποιεί την πρωτεΐνη p53 με την πρωτεΐνη του E1B-55K. Με αυτό τον τρόπο γίνεται δυνατός ο πολλαπλασιασμός του ιού, με αποτέλεσμα τη λύση του κυττάρου-ξενιστή, ενώ οι ιοί-απόγονοι εξαπλώνονται στα γειτονικά κύτταρα.

Ο μεταλλαγμένος αδενοϊός προσεγγίζει ένα καρκινικό κύτταρο, αλλά επειδή αυτό δε φέρει λειτουργική πρωτεΐνη p53, ο ιός είναι ικανός να πολλαπλασιάζεται στο κύτταρο-ξενιστή, παρά το ότι φέρει δυσλειτουργική πρωτεΐνη E1B-55K, με αποτέλεσμα τη λύση του κυττάρου, ενώ οι ιοί-απόγονοι εξαπλώνονται στα γειτονικά κύτταρα. Ο μεταλλαγμένος αδενοϊός όμως, δε μπορεί να πολλαπλασιαστεί και να προκαλέσει λύση ενός φυσιολογικού κυττάρου, γιατί αυτό αμύνεται με το σύστημα της πρωτεΐνης p53, που δεν απενεργοποιείται λόγω έλλειψης λειτουργικής ιικής πρωτεΐνης E1B-55K. Επομένως, ο μεταλλαγμένος ιός προκαλεί λύση μόνο των καρκινικών κυττάρων, αφήνοντας τα φυσιολογικά κύτταρα ανέπαφα.

Η ικανότητα του μεταλλαγμένου αδενοϊού να θανατώνει τα καρκινικά κύτταρα, αναπτερώνει τις ελπίδες των ερευνητών για μελλοντικές εφαρμογές του συστήματος της πρωτεΐνης p53 σε συνδυασμό με τις καθιερωμένες αντινεοπλασματικές θεραπείες, σε ένα ευρύ φάσμα καρκινικών τύπων. ■

Βιβλιογραφία


- Harris CC. p53: At the crossroads of molecular carcinogenesis and risk assessment. *Science*, 262, 1980-1, 1993
- Ko LJ and Prives C. p53: puzzle and paradigm. *Genes Dev*, 10:1054-72, 1996
- Harrington EA, Fanidi A and Evan GI. Oncogenes and cell death. *Curr Opin Genet Dev*, 4:120-9, 1994
- Wang L et al. Analysis of p53 target genes in the human genome by bioinformatic and microarray approaches. *J Biol Chem*, 276:43604-10, 2001
- Vogelstein B, Lane D and Levine AJ. Surfing the p53 network. *Nature*, 408:307-10, 2000
- Schuler M and Green DR. Mechanisms of p53-dependent apoptosis. *Biochem Soc Trans*, 29:684-7, 2001
- Marchenko NK, Zaika A and Moll UM. Death signal-induced localization of p53 protein to the mitochondria. *J Biol Chem*, 275, 16202-12, 2000
- Phillips AC and Vousden KH. E2F-1 induced apoptosis. *Apoptosis*, 6:173-72, 2001
- Irwin M et al. Role of the p53 homolog p73 in E2F-1 induced apoptosis. *Nature*, 407:645-8, 2000
- Sabbatini P and McCormick F. Phosphoinositol 3-OH kinase (PI3K) and PKB/Akt delay the onset of p53-mediated transcriptionally dependent apoptosis. *J Biol Chem*, 274:24263-9, 1999
- Stambolic V et al. Regulation of PTEN transcription by p53. *Mol Cell*, 8:317-25, 2001
- Bischoff JR et al. An adenovirus mutant that replicates selectively in p53-deficient human tumor cells. *Science*, 274:373-376, 1996

Η ΣΤΑΔΙΟΠΟΙΗΣΗ ΤΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΤΟΥ ΠΝΕΥΜΟΝΟΣ

ΝΕΩΤΕΡΕΣ ΑΠΟΦΕΙΣ ΚΑΙ ΠΡΟΟΠΤΙΚΕΣ

Ε. Α. Ν. Π. "ΜΕΤΑΞΑ"
ΘΩΡΑΚΟΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ

ΠΕΙΡΑΙΑΣ
ΔΕΚΕΜΒΡΙΟΣ 2002



Δ. ΑΝΑΓΝΩΣΤΟΠΟΥΛΟΣ
Ν. ΜΠΑΛΤΑΓΙΑΝΝΗΣ
Ν. ΜΠΟΛΑΝΟΣ
Α. ΧΑΤΖΗΜΙΧΑΛΗΣ

ΕΠΙΜΕΛΕΙΑ: Ν. ΜΠΑΛΤΑΓΙΑΝΝΗΣ

Η ΣΤΑΔΙΟΠΟΙΗΣΗ ΤΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΤΟΥ ΠΝΕΥΜΟΝΟΣ ΚΑΙ ΠΡΟΟΠΤΙΚΕΣ

Δ. ΑΝΑΓΝΩΣΤΟΠΟΥΛΟΣ
Ν. ΜΠΑΛΤΑΓΙΑΝΝΗΣ
Ν. ΜΠΟΛΑΝΟΣ
Α. ΧΑΤΖΗΜΙΧΑΛΗΣ

ΚΑΤΑΓΡΑΦΗ ΚΑΙ ΕΚΔΟΣΗ

92123-0-1

Το παρόν CD-ROM, προερχόμενο από το **θωρακοχειρουργικό τμήμα του Ειδικού Αντικαρκινικού Νοσοκομείου Πειραιά ΜΕΤΑΞΑ**, παρουσιάζει την πρόσφατη διεθνή βιβλιογραφία και τα τελευταία επιστημονικά δεδομένα πάνω στην σταδιοποίηση του καρκίνου του πνεύμονα η οποία αποτελεί μια σημαντική προϋπόθεση για τη χειρουργική, ογκολογική και ακτινοθεραπευτική του αντιμετώπιση.

Αποτελεί ένα εύχρηστο και χρήσιμο εργαλείο σε κάθε γιατρό που έρχεται σε επαφή με τον καρκίνο του πνεύμονος, γι' αυτό και συνιστάται η απόκτησή του. Οι ενδιαφερόμενοι μπορούν να επικοινωνήσουν με το θωρακοχειρουργικό τμήμα του Νοσοκομείου ΜΕΤΑΞΑ.

Ευάγγελος Φιλόπουλος

οδός διακοπής καπνίσματος



1066

τηλεφωνική γραμμή διακοπής καπνίσματος

ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΑΝΤΙΚΑΡΚΙΝΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ

σημειωματάριο διακοπής καπνίσματος σημειωμάτριο διακοπής καπνίσματος

