

# ΓΕΝΕΤΙΚΗ ΚΑΡΚΙΝΟΥ:

## ΟΓΚΟΓΟΝΙΔΙΑ-ΟΓΚΟΚΑΤΑΣΤΑΣΤΙΚΑ ΓΟΝΙΔΙΑ

**Χρήστος Κρούπης, Msc, PhD**

*Λέκτορας Κλινικής Βιοχημείας-Μοριακής Βιολογίας  
Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Αθηνών  
Αττικόν Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο*

Ο καρκίνος (Ca) είναι μη ομοιογενές νόσημα, το οποίο μαζί με τα καρδιαγγειακά νοσήματα αποτελούν πλέον τις κύριες αιτίες θανάτου από ασθένεια στον αναπτυσσόμενο κόσμο, ωστόσο και στον αναπτυσσόμενο κόσμο αυξάνεται σταθερά στον 20<sup>ο</sup> αιώνα. Συνολικά το 1990 παγκοσμίως είχαμε 8,1 εκατομμύρια καινούργια περιστατικά διαφόρων ειδών καρκίνου, αυξημένα κατά 5,8% σε σχέση με αντίστοιχη μέτρηση το 1985 [1]. Στις ΗΠΑ σύμφωνα με την Αμερικανική Εταιρεία Καρκίνου το 2001 διαγνώστηκαν 1,3 εκατομμύρια καινούργια περιστατικά διαφόρων ειδών καρκίνου και είχαμε 553.000 θανάτους [2].

Ο καρκίνος προκύπτει από ένα αρχικό σωματικό κύτταρο που μεταλλάσσεται. Στα κύτταρα του κλώνου που δημιουργείται συσσωρεύεται πληθώρα γενετικών ή και επιγενετικών αλλαγών όπως μεθυλίωση ή ακετυλίωση των ιστονών (συνήθως 4-7 αλλαγές) με αποτέλεσμα την αλλαγή της έκφρασης γονιδίων και τελικά την επιλογή ενός φαινοτύπου που καταφέρνει να αγνοήσει τόσο τα σήματα ελέγχου του πολλαπλασιασμού του όσο και την «ομαλή» γειτνίαση με κύτταρα του ίδιου ή άλλου ιστού. Ο καρκινικός κλώνος που έχει δημιουργηθεί διαφέρει σε έξι διαφορετικά σημεία από ένα φυσιολογικό: απώλεια ελέγχου πολλαπλασιασμού, ικανότητα διατήρησης συνεχούς πολλαπλασιασμού, παράβλεψη σημάτων διαφοροποίησης, αποφυγή απόπτωσης, παραβίαση αρχιτεκτονικής ιστού (διήθηση-μικρομετάσταση) και δυνατότητα αγγειογένεσης [3].

Εάν κάποια από τις γενετικές αλλαγές στα βασικά στάδια που οδηγούν προς καρκινογένεση υπάρχει στη γαμετική σειρά τότε έχουμε την περίπτωση του κληρονομούμενου καρκίνου. Περίπου 20 σύνδρομα **κληρονομούμενου καρκίνου** έχουν ήδη αναγνωριστεί ωστόσο δεν ευθύνονται παρά μόνο για το 1-2% συνολικά των περιπτώσεων καρκίνου [4]. Συνήθως στις οικογένειες με αυτά τα μεντελιανά σύνδρομα υπάρχουν πολλά περιστατικά του ίδιου τύπου καρκίνου (αλλά και άλλοι τύποι) σε πολλές γενιές και οι ασθενείς πλήττονται σε νεαρότερη ηλικία καθόσον μία από τις απαιτούμενες γενετικές αλλαγές προϋπάρχει.

Η μεγάλη πλειοψηφία των περιπτώσεων καρκίνου όμως ανήκει στον **σποραδικό καρκίνο** όπου και έχουμε **αλληλεπίδραση γονιδίων και περιβάλλοντος**: μη αποτελεσματική αντίδραση του ανθρώπινου κυττάρου και οργανισμού μετά από έκθεση σε ραδιενέργεια, ηλιακή ακτινοβολία, τοξικά χημικά και ρυπαντές -στο χώρο εργασίας, στο νερό, τον αέρα και την τροφική αλυσίδα-, σε φάρμακα, στον καπνό του τσιγάρου, σε διαιτητικές συνήθειες και λοιμώδεις παράγοντες. Θεωρητικά θα ήταν δυνατό να αποφύγει κανείς όλες αυτές τις «έξωθεν» του κυττάρου επιρροές με προληπτικά μέτρα π.χ. με αλλαγή του τρόπου ζωής ή του χώρου εργασίας ώστε να μειωθεί η πιθανότητα να συμβεί κάποιο στάδιο καρκινογένεσης. Ωστόσο δεν υπάρχει «τέλειος γονότυπος» ώστε να αντιμετωπισθεί κάθε απειλή.

Έχει γίνει φανερό πλέον ότι «μεταβολικοί πολυμορφισμοί» σε γονίδια όπως το κυτόχρωμα P450, η τρανσφεράση της γλουταθειόνης (GST) και της N-ακέτυλο τρανσφεράσης (NAT) δίνουν τη διαφορά γενετικής προδιάθεσης για καρκίνο μετά από έκθεση σε πολυαρωματικούς υδρογονάνθρακες και αρωματικές αμίνες [5]. Με ανάλογο τρόπο εξηγείται ο διαφορετικός τρόπος μεταβολισμού αλλά και αντιμετώπισης βλαβών στο DNA μετά από έκθεση σε φάρμακα και επικίνδυνα χημικά όπως π.χ. την άσβεστο στα σπίτια και τον καπνό του τσιγάρου από άνθρωπο σε άνθρωπο, από πληθυσμό σε πληθυσμό και από φυλή σε φυλή. Η ηλικία αποτελεί επίσης σημαντικό παράγοντα καθώς ατονεί η λειτουργία του ανοσολογικού συστήματος και μειώνεται η προστασία απέναντι σε χημικά ή τις ελεύθερες ρίζες που συσσωρεύονται με το πέρασμα του χρόνου. Ωστόσο και στη νεαρή ηλικία υπάρχει κίνδυνος ανάπτυξης καρκίνου λόγω της αυξημένης ανάπτυξης και διαφοροποίησης των ιστών μέσω των αυξητικών παραγόντων. Επίσης στους εφήβους και στους νεότερους ανθρώπους είναι αυξημένες και οι λοιμώξεις με καρκινογόνους ιούς όπως HPV, HBV, HCV, EBV. Το φύλο αποτελεί και αυτό παράγοντα κινδύνου καθώς στις γυναίκες κυκλοφορούν στο αίμα ορμόνες (είτε ενδογενείς είτε εξωγενείς) που δύνανται να επάγουν την καρκινογένεση στους ιστούς-στόχους των παραπάνω ορμονών. Η διατροφή επίσης μπορεί να προσθέσει επιβαρυντικές φυτοορμόνες ή τοξίνες στον οργανισμό. Το αλκοόλ και η παχυσαρκία αποτελούν παράγοντες κινδύνου για καρκίνο αλλά βέβαια στην αντίπερα όχθη υπάρχει η πλούσια σε αντιοξειδωτικές ουσίες δίαιτα που θεωρείται προστατευτική [6].

Τελευταία, δίνεται έμφαση και στην παρακρινή αλληλεπίδραση των καρκινικών κυττάρων με τα γειτνιάζοντα κύτταρα άλλου τύπου π.χ. των επιθηλιακών κυττάρων με τα μεσεγχυματικά κύτταρα ή το «στρώμα» -μείγμα από διάφορα κύτταρα όπως ινοβλάστες, μυϊκά και μυοϊνοβλάστες, λεμφοκύτταρα, πολυμορφοπύρρηνα και ενδοθηλιακά κύτταρα- θεωρώντας ότι επηρεάζει τη χρονική ροή καρκινογένεσης και τη μετάσταση. Η «ενεργοποίηση» του στρώματος προηγείται ή είναι ταυτόχρονη της μετάβασης από φυσιολογικό σε καρκινικό

φαινότυπο [7]. Ο εξωκυττάριος χώρος αλλάζει και αναδιαμορφώνεται έτσι ώστε να ευνοείται η διήθηση των καρκινικών κυττάρων (ECM remodeling) και γίνεται φανερό ότι ο τρόπος που αλλάζει προκαθορίζεται γενετικά.

Επιστρέφοντας τώρα στα «εντός του κυττάρου» δρώντα γονίδια πάνω στα βασικά στάδια καρκινογένεσης παρατηρούμε ότι αυτά χωρίζονται σε δύο μεγάλες κατηγορίες. Στην πρώτη κατηγορία ανήκουν τα **ογκογονίδια (oncogenes)** όπου στα κύτταρα προστίθεται μια καινούργια λειτουργία που τα οδηγεί στη νεοπλασία (gain of function). Στη δεύτερη κατηγορία έχουμε τα **ογκοκατασταλτικά (tumor suppressors)** γονίδια όπου χάνεται μια ιδιότητα που είναι σημαντική για την ομαλή λειτουργία του κυττάρου (loss of function).

Τα ογκογονίδια είναι μεταλλαγμένες μορφές φυσιολογικών γονιδίων τα οποία μπορούν να ταξινομηθούν ως προς τη λειτουργία τους σε πέντε κατηγορίες [8]:

- A) εκκρινόμενοι αυξητικοί παράγοντες (π.χ. *sis*-PDGF)
- B) μεμβρανικοί υποδοχείς (π.χ. *c-erbB-2*)
- Γ) πρωτεΐνες που συμμετέχουν στη ενδοκυττάρια μετάδοση σημάτων (signal transduction π.χ. *ras*)
- Δ) μεταγραφικοί παράγοντες ή άλλες πυρηνικές πρωτεΐνες που δεσμεύονται στο DNA (π.χ. *myc*, *jun*)
- E) μέλη του δικτύου των κυκλινών ή των εξαρτημένων από τις κυκλίνες κινασών ή των αναστολέων των κινασών, μορίων δηλαδή που ενέχονται στη ρύθμιση του κυτταρικού κύκλου.

Η «ενεργοποίηση» των ογκογονιδίων γίνεται με τους εξής μηχανισμούς:

- α) είτε ποιοτικά με σημειακή μετάλλαξη (π.χ. του κωδικονίου 12 ή 61 του *ras* γονιδίου, η V599E μετάλλαξη του ογκογονιδίου *braf*)
- β) είτε ποσοτικά (υπερμορφική μετάλλαξη π.χ. δημιουργία πολλών αντιγράφων ενός φυσιολογικού γονιδίου π.χ. του *c-erbB-2*)
- γ) είτε μετά από χρωμοσωματική διαμετάθεση (translocation) και i) ένθεση ενός φυσιολογικού γονιδίου σε έντονα μεταγραφόμενη περιοχή όπως π.χ. το *myc* στη περιοχή της βαριάς αλύσου των ανοσοσφαιρινών στο λέμφωμα του Burkitt ή ii) δημιουργία χμιαϊκού προϊόντος όπως η νεομορφική μετάλλαξη *bcr-abl* του χρωμοσώματος της Φιλαδέλφειας στη χρόνια μυελογενή λευχαιμία.
- δ) είτε τέλος μετά από μόλυνση i) με DNA ογκογόνο ιό όπως οι HPV, EBV που μέσω της ενσωμάτωσής τους στο ανθρώπινο γονιδίωμα εκφράζουν δικές τους πρωτεΐνες –

ογκογονίδια ή ii) με RNA ιούς, τους ρετροϊούς που μέσω της μεταγωγής έχουν αποκτήσει ενεργοποιημένα ογκογονίδια ομόλογα των ανθρωπίνων τα οποία και εκφράζουν μετά από σύντηξη με πρωτεΐνες του ξενιστή [9].

Τα ενεργοποιημένα ογκογονίδια δρουν σύμφωνα με τον **κυρίαρχο επικρατούντα χαρακτήρα (dominant genes)** καθώς αρκεί η παρουσία ενός μεταλλαγμένου αλληλίου για την εκδήλωση της καρκινογόνου δράσης τους στην καρκινογένεση και στην μεγάλη πλειοψηφία των περιπτώσεων πρόκειται για επίκτητες σωματικές μεταλλάξεις. Η κληρονόμηση τέτοιων ογκογονιδίων δεν πρέπει να είναι συμβατή με τη ζωή. Εξαιρέση λόγω της χαμηλής τους διεισδυτικότητας αποτελούν τα γονίδια RET, MET και CDK4 και πιθανόν ακολουθίες του MMTV (mouse mammary tumor virus) στον καρκίνο του μαστού. Μάλιστα ενδιαφέρον είναι ότι στο RET ογκογονίδιο διαφορετικού τύπου μεταλλάξεις δίνουν και διαφορετικό κλινικό φαινότυπο (είτε multiple endocrine neoplasia MEN τύπου 2A ή 2B είτε οικογενή μυελοειδή καρκίνο στο θυρεοειδή είτε σύνδρομο Hirschsprung στο έντερο) [4].

Αντιθέτως, τα ογκοκατασταλτικά γονίδια δρουν σύμφωνα με τον **υπολειπόμενο χαρακτήρα (recessive genes)** και χωρίζονται σε δύο κατηγορίες: τα **gatekeepers** και τα **caretakers**. Τα πρώτα είναι τα «κλασσικά» ογκοκατασταλτικά γονίδια που ελέγχουν τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό και τα οποία πληρούν απόλυτα την «**υπόθεση δύο πλήγμάτων του Knudson**» σύμφωνα με την οποία απαιτούνται δύο πλήγματα στα αλληλικά τους ώστε να ξεκινήσει η καρκινογένεση π.χ. Rb, APC, NF1 [10]. Στους έχοντες ήδη μια κληρονομούμενη παθολόγο μετάλλαξη στο ένα αλληλίο απαιτείται μόνο ένα χτύπημα στο άλλο φυσιολογικό αλληλίο και γι' αυτό τα άτομα αυτά νοσούν με αυξημένη πιθανότητα κατά 1.000 φορές σε σχέση με το γενικό πληθυσμό. Οι μηχανισμοί με τους οποίους μπορεί να χαθεί το φυσιολογικό αλληλίο είναι πολλοί: απώλεια ολόκληρου του χρωμοσώματος μέσω μιτωτικού μη-διαχωρισμού (nondisjunction) είτε μιτωτικό ανασυνδυασμό μέσω διασκελισμού (crossover) είτε απαλοιφή τμήματος του χρωμοσώματος που περιλαμβάνει το γονίδιο είτε κάποια σημειακή μετάλλαξη είτε απενεργοποίηση του γονιδίου μέσω επιγενετικού μηχανισμού π.χ. μεθυλίωσης στις “CpG islands” περιοχές του υποκινητή είτε σε μεταμεταφραστικές τροποποιήσεις. Στις περιπτώσεις αυτές μέχρι να γίνει το δεύτερο κτύπημα πιθανολογείται ότι το φυσιολογικό αλληλίο επαρκεί για τις ανάγκες του κυττάρου. Το δεύτερο κτύπημα στα καρκινικά κύτταρα αποδεικνύεται με τη δοκιμασία της **απώλειας της ετεροζυγωτίας (loss of heterozygosity, LOH)** ως προς ένα πολυμορφικό δείκτη όπου συγκρίνονται με ηλεκτροφόρηση σε αгарόζη τα αποτελέσματα της μεθόδου PCR στο αίμα και στα καρκινικά κύτταρα του ίδιου ασθενούς [8].

Τα caretaker γονίδια (παλαιότερη ονομασία mutator genes) συμμετέχουν στην διαδικασία της επιδιόρθωσης του DNA (repair) και φροντίζουν την ακεραιότητα του γονιδιώματος π.χ. MSH2, MLH1, PMS1, ATM. Η απενεργοποίησή τους οδηγεί σε μικροδορυφορική αστάθεια (**microsatellite instability, MIN**) δηλαδή εμφάνιση και άλλων καινούργιων αλληλίων στον καρκινικό ιστό σε σχέση με το περιφερικό αίμα σε περιοχές με επαναλαμβανόμενες ακολουθίες π.χ. (CA)<sub>n</sub> όταν ακολουθείται ανάλογη της LOH μέθοδος [11]. Φυσικό επακόλουθο η αύξηση των μεταλλάξεων σε άλλα γονίδια συμπεριλαμβανομένων και των gatekeepers. Πιστεύεται ότι για τους φορείς μεταλλάξεων στα caretaker γονίδια απαιτούνται άλλα τρία «πλήγματα», ένα στο φυσιολογικό αλληλόμορφο και δύο στα αλληλόμορφα ενός gatekeeper γονιδίου για να ξεκινήσει η νεοπλασία. Κατά συνέπεια οι φορείς τέτοιων μεταλλάξεων έχουν αυξημένη κατά 5-50 φορές πιθανότητα να νοσήσουν σε σχέση με τον γενικό πληθυσμό [12]. Η γενετική αστάθεια χαρακτηρίζει γενικά τους καρκίνους των συμπαγών οργάνων και δεν υπάρχει απλά στο νουκλεοτιδικό επίπεδο αλλά και στο χρωμοσωματικό (**chromosome instability, CIN**) ειδικά όταν υπάρχουν μεταλλάξεις σε γονίδια επιστασίας της βλάβης στο DNA (π.χ. το p53) ή ελέγχου της μιτωτικής ατράκτου (π.χ. hBUB1) με αποτέλεσμα την απώλεια ή την προσθήκη ολόκληρων χρωμοσωμάτων (ανευπλοειδία). Έχει παρατηρηθεί ότι σε καρκίνους του μαστού, εντέρου, προστάτη χάνεται τουλάχιστον το 25% των πατρικών ή μητρικών χρωμοσωμάτων τους και οδηγούνται σε ένα καινούργιο «αλληλότυπο» ανεξάρτητα εάν ο συνολικός αριθμός χρωμοσωμάτων μεταβάλλεται ή όχι [13]. Ο ρόλος μερικών γονιδίων φαίνεται ότι περικλείεται τόσο στα gatekeepers όσο και στα caretakers π.χ. το p53 που μάλιστα έχει χαρακτηριστεί ως «φύλακας του γονιδιώματος».

## Βιβλιογραφία

- [1] Parkin DM, Pisani P, Ferlay J. Estimates of the worldwide incidence of 25 major cancers in 1990. *Int J Cancer* 1999;80:827-41.
- [2] Greenlee RT, Hill-Harmon MB, Murray T, Thun M. Cancer statistics, 2001. *CA Cancer J Clin* 2001;51:15-36.
- [3] Ponder BA. Cancer genetics. *Nature* 2001;411:336-41.
- [4] Fearon ER. Human cancer syndromes: clues to the origin and nature of cancer. *Science* 1997;278:1043-50.
- [5] Perera FP. Environment and cancer: who are susceptible? *Science* 1997;278:1068-73.
- [6] Peto J. Cancer epidemiology in the last century and the next decade. *Nature* 2001;411:390-5.
- [7] Liotta LA, Kohn EC. The microenvironment of the tumour-host interface. *Nature* 2001;411:375-9.

- [8] Strachan T, Read AP. Human Molecular Genetics, 1st ed. New York: John Wiley & Sons, 1997:457-477pp.
- [9] Gelehrter TD, Collins FS. Principles of medical genetics. Baltimore: Williams & Wilkins, 1990.
- [10] Knudson AG, Jr. Mutation and cancer: statistical study of retinoblastoma. Proc Natl Acad Sci U S A 1971;68:820-3.
- [11] Sidransky D. Nucleic acid-based methods for the detection of cancer. Science 1997;278:1054-9.
- [12] Kinzler KW, Vogelstein B. Cancer-susceptibility genes. Gatekeepers and caretakers. Nature 1997;386:761-3.
- [13] Lengauer C, Kinzler KW, Vogelstein B. Genetic instabilities in human cancers. Nature 1998;396:643-9.