

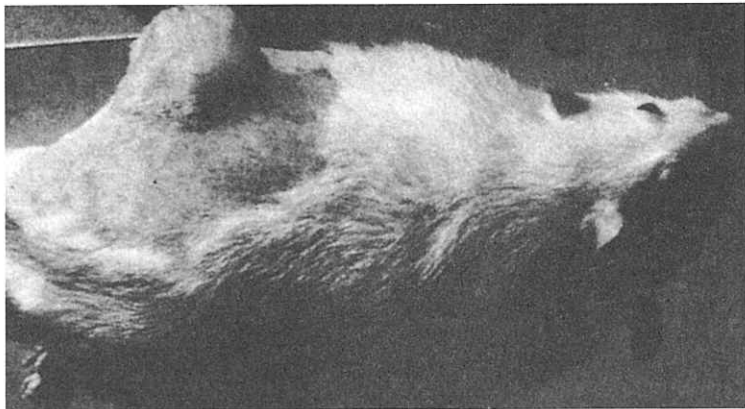
## 1. Η βιολογία του καρκίνου

### *Renato Dulbecco*

Σήμερα, ο καρκίνος θέτει δύο προβλήματα: το πρώτο είναι πως να κατανοήσουμε τη φύση του και το δεύτερο, πως να τον προλάβουμε ή να τον θεραπεύσουμε. Το πρόβλημα της κατανόησης της φύσης του καρκίνου είναι αυτό που προέχει και επείγει, γιατί η πρόληψη και η θεραπεία δεν μπορεί να επιτευχθούν χωρίς αυτή τη γνώση. Πάνω σ' αυτό έχει γίνει τεράστια πρόοδος στη διάρκεια των τελευταίων χρόνων, αλλά πολλά σημεία παραμένουν ακόμα προβληματικά. Θα δούμε αρχικά τι είναι τα καρκινικά κύτταρα, και μετά θα εξετάσουμε τους μηχανισμούς της γένεσής τους.

### **Ένα μοναδικό γονίδιο, μία μοναδική πρωτεΐνη, στη βάση του καρκίνου**

Είναι σαφές ότι τα καρκινικά κύτταρα πρέπει να διαφέρουν από τα φυσιολογικά (Εικ. 1). Το γεγονός που προκαλεί όμως κατάπληξη είναι ότι διαφέρουν σε πάρα πολλά σημεία. Οι μεταβολές που παρατηρούνται στα καρκινικά κύτταρα, αφορούν τα χαρακτηριστικά της ανάπτυξης, τις αντιδράσεις τους σε ουσίες που τη ρυθμίζουν, τη σύσταση της μεμβράνης τους, τη φύση πολλών ενζύμων, τον έλεγχο της γλυκόλυσης. Τα καρκινικά κύτταρα παράγουν συχνά ουσίες, που δεν παράγονται από τα φυσιολογικά κύτταρα, (μερικές φορές όμως παράγονται από τα πρόδρομα κύτταρα τους την πορεία της εξέλιξης), και έχουν ανώμαλη ανοσολογική συμπεριφορά. Οι διαφορές ανάμεσα στα φυσιολογικά και στα καρκινικά κύτταρα είναι τόσες πολλές, που είναι πολύ δύσκολο να τις αποδώσουμε σε μία και μόνο μεταβολή. Είναι βέβαιο ότι στα καρκινικά κύτταρα πρέπει να έχουν



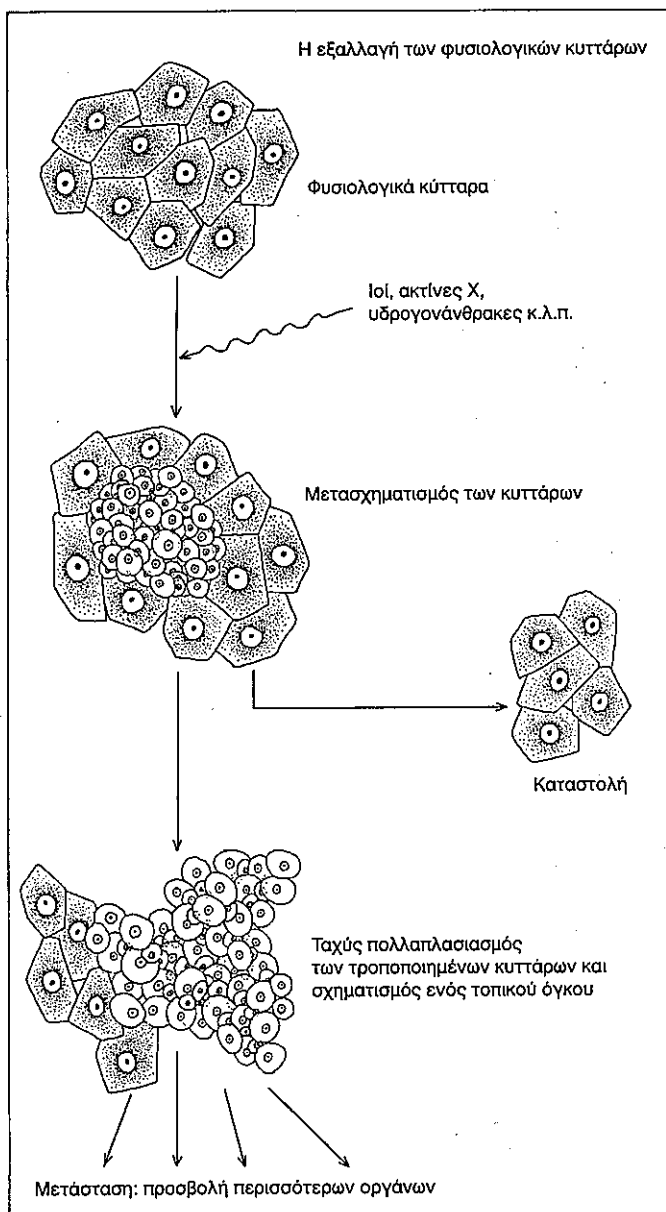
*Οι έρευνες που διεξάγονται πάνω στον καρκίνο, που προκαλείται από ιούς, αποτελούν ένα τρόπο προσέγγισης στην κατάκτηση της γνώσης των μηχανισμών του. Είναι γνωστό ήδη ότι ένας σημαντικός αριθμός ιών μπορεί να προκαλέσει όγκους στα ζώα. Η πιο πάνω φωτογραφία δείχνει ένα ποντίκι με όγκο που προκλήθηκε από καρκινογόνο ιό, τον ιό SV 40.*

*(Φωτογραφία Ivan Chouroulinkov, IRSC).*

επέλθει πολυάριθμες μεταβολές ανεξάρτητες από τα μόριά τους. Πώς μπορεί να προκύψει μια τέτοια ποικιλία μεταβολών; Στην προσπάθεια ν' απαντηθεί αυτό το ερώτημα, για ένα χρονικό διάστημα, υπήρχε μια εμμονή στην ιδέα της παρουσίας, μέσα στα καρκινικά κύτταρα, πρωτεϊνών που χαρακτηρίζουν τα κύτταρα του εμβρύου. Ακριβέστερα παρατηρήθηκε ότι οι πρωτεΐνες αυτές, εκκρίνονται επίσης και από κύτταρα ενηλίκων που είχαν γίνει καρκινικά. Σκέφτηκαν λοιπόν ότι τα καρκινικά κύτταρα προέρχονταν από κάποιο εμβρυϊκό κατάλοιπο ανάμεσα στα κύτταρα με φυσιολογική ανάπτυξη που από σύμπτωση δεν είχε εξελιχθεί. Αλλά μία πιο προσεκτική εξέταση θα δείξει ότι η αντίληψη αυτή ήταν υπερβολικά απλουστευμένη. Πράγματι, εκτός από τις κύριες ιδιότητες που χαρακτηρίζουν τα πρώτα στάδια της διαφοροποίησης, τα καρκινικά κύτταρα αποκτούν γενικά και άλλες ιδιότητες, είτε εντελώς καινούργιες, είτε άλλων κυττάρων, που ανήκουν σε διαφορετικό επίπεδο διαφοροποίησης, από εκείνο της κυτταρικής ομάδας από την οποία προέρχονται. Τα καρκινικά κύτταρα εμφανίζουν πράγματι μία μεταβολή στην έκφρα-

ση πολλών γονιδίων, που δεν μπορεί να εξηγηθεί με ένα απλό σχήμα. Με άλλα λόγια, δε φαίνεται να υπάρχει κανένας απλός μηχανισμός που επιτρέπει να ερμηνεύσουμε το φαινότυπο, δηλαδή το σύνολο των εμφανών χαρακτήρων των καρκινικών κυττάρων. Η κατάσταση λοιπόν φαίνεται απελπιστική, αλλά τελικά, όπως θα δούμε αυτή η ποικιλία των μεταβολών που έχουν σχέση με την καρκινογένεση συνιστά ένα δείκτη του ίδιου του τρόπου με τον οποίο γεννιέται ο καρκίνος.

Ας εξετάσουμε στην αρχή τους γενικούς μηχανισμούς οι οποίοι μπορεί να οδηγήσουν στις πολύμορφες μεταβολές των καρκινικών κυττάρων. Γνωρίζουμε πως οτιδήποτε συμβαίνει μέσα σ' ένα κύτταρο είναι συνέπεια της έκφρασης των γονιδίων του. Συνεπώς, στα φυσιολογικά κύτταρα των ανώτερων οργανισμών πρέπει να υπάρχουν γονίδια τα οποία, κάτω από κατάλληλες συνθήκες, μπορούν να δώσουν γένεση σ' ένα καρκινικό φαινότυπο: τα γονίδια αυτά είναι υπεύθυνα για την καρκινογένεση. Το ερώτημα που τίθεται είναι το ακόλουθο: ποιές είναι οι ιδιαίτερες συνθήκες κάτω από τις οποίες τα φυσιολογικά γονίδια μετατρέπονται σε γονίδια της καρκινογένεσης; Έχει αποδειχθεί ότι οι καρκινογόνοι ιοί (σελ. 57) η μελέτη των οποίων έχει προχωρήσει πολύ, περιέχουν ένα ή περισσότερα γονίδια καρκινογένεσης ή γονίδια του καρκίνου. Καθένα από τα γονίδια αυτά παράγει μία πρωτεΐνη που αυτή καθ' αυτή, μπορεί να κάνει το κύτταρο να περάσει από τη φυσιολογική κατάσταση στην κατάσταση του καρκίνου. Οι καλύτερες αποδείξεις έχουν ληφθεί με τον ιό του Rous που προκαλεί σαρκώματα (συμπαγείς όγκους) στα ορνιθοειδή. Ο ιός αυτός έχει ένα μοναδικό γονίδιο του καρκίνου που μπορεί να καταδειχθεί από ορισμένες μεταλλάξεις που προκαλούνται με την μεταβολή της θερμοκρασίας. Οι μεταλλάξεις αυτές, που αλλάζουν τη δομή του γονιδίου, επιτρέπουν στο γονίδιο αυτό να λειτουργεί σε χαμηλή θερμοκρασία (32° C) αλλά όχι σε ψηλότερη (40° C). Ο ιός του Rous, που φέρει μία από τις μεταλλάξεις αυτές, δεν μπορεί να μεταβάλει καλλιέργεια φυσιολογικών κυττάρων της όρνιθας σε καρκινικά, παρά μόνο σε χαμηλή θερμοκρασία. Αν δηλαδή τοποθετήσουμε τα καρκινικά κύτταρα σε θερμοκρασία ψηλότερη, γρήγορα θα ξαναγίνουν φυσιολογικά. Αλλά αν τα τοποθετήσουμε και πάλι σε κατώτερη θερμοκρασία ξαναγίνονται καρκινικά. Το εκπληκτικό σ' αυτά τα περάσματα από τη φυσιολογική στην καρκινική κατάσταση και το αντίστροφο, είναι ότι όλο το φάσμα των κυτταρικών ιδιοτή-



των, τις οποίες ανέφερα παραπάνω, μεταβάλλεται σχεδόν ταυτόχρονα. Επομένως, ένα μοναδικό γονίδιο του καρκίνου ελέγχει το σύνολο των μεταβολών που χαρακτηρίζουν τα καρκινικά κύτταρα.

Η μελέτη του γονιδίου του καρκίνου στον ιό του Rous απόδειξε ότι έχει δώσει μόνο ένα προϊόν, με άλλα λόγια ότι είναι υπεύθυνο για τη σύνθεση μιας και μοναδικής πρωτεΐνης. Πώς όμως ένα μόνο μόριο μπορεί να προκαλέσει τόσες μεταβολές μέσα σ' ένα κύτταρο; Η απάντηση φαίνεται να έχει δοθεί από την απροσδόκητη ανακάλυψη των M.S. Collett και R.L. Erikson σύμφωνα με την οποία η πρωτεΐνη αυτή είναι ένα ένζυμο που προσθέτει φωσφορικές ρίζες σε άλλες πρωτεΐνες, δηλαδή είναι μία κινάση (1). Μία φωσφορική ρίζα είναι φορτισμένη αρνητικά και γι' αυτό μεταβάλλει σημαντικά τις ιδιότητες των πρωτεϊνών στις οποίες προστίθεται. Τα βιολογικά αποτελέσματα εξαρτώνται από τις πρωτεΐνες που φωσφορυλιώνονται. Έτσι μπορεί να προκύψουν μεταβολές στην έκφραση των γονιδίων, μεταβολές στις νηματοειδείς δομές που ελέγχουν το σχήμα και την κινητικότητα των κυττάρων, και αλλαγές στη λειτουργία πολλών ενζύμων και πρωτεϊνών που ελέγχουν την είσοδο μορίων στα κύτταρα. Οι συνέπειες είναι πολλαπλές και προφανώς δε συνδέονται μεταξύ τους. Η ανακάλυψη αυτή φαίνεται ότι προσφέρει ένα γενικό μοντέλο για τον καρκίνο και εξηγεί τις πολυάριθμες μεταβολές στα καρκινικά κύτταρα (Εικ. 2). Τα ένζυμα που είναι υπεύθυνα για τη μετατροπή των κυττάρων σε καρκινικά δεν είναι απαραίτητο να είναι πρωτεΐνες-κινάσες. Πράγματι και άλλοι τύποι ενζύμων που μπορούν να μεταβάλουν πρωτεΐνες θα ήταν δυνατό να δώσουν παρόμοια αποτελέσματα.

Έτσι, ο ιός του σαρκώματος του Rous έχει ένα γονίδιο που εί-



*Εικόνα 1. Ένα καρκινικό κύτταρο είναι ένα κύτταρο «μεταλλαγμένο» που έχει χάσει την ικανότητα να ελέγχει τη διαίρεση του. Η κυτταρική μεταβολή μπορεί να εξηγηθεί με τη συσσώρευση των σωματικών μεταλλάξεων που προκλήθηκαν από καρκινογόνα του περιβάλλοντος (υδρογονάνθρακες, υπεριώδεις ακτίνες κτλ.) ή από καρκινογόνους ιούς. Όταν ένα καρκινικό κύτταρο εμφανιστεί σε έναν οργανισμό, δεν εξελίσσεται απαραίτητα σε όγκο. Στις περισσότερες περιπτώσεις, αυτό καταστρέφεται με ανοσολογικές αντιδράσεις. Σε ορισμένες περιπτώσεις όμως, παρατηρείται ένας γρήγορος πολλαπλασιασμός των καρκινικών κυττάρων που οδηγεί στο σχηματισμό ενός τοπικού όγκου. Στη συνέχεια, τα καρκινικά κύτταρα μεταναστεύουν σ' ολόκληρο τον οργανισμό και καταλαμβάνουν διάφορα όργανα (μεταστάσεις).*