

# Διαδικασία νεοπλασματικής εξαλλαγής σε κυτταρικό και ιστικό επίπεδο

N. Φλάρης

2

Τι κρύβεται πίσω από την ιστολογική εικόνα ενός υψηλού βαθμού κακοηθείας νεοπλασματος με την οποία είμαστε εξοικειωμένοι και η οποία συνδυάζεται με επιθετική συμπεριφορά, οι βιολογικές σφραγίδες της οποίας είναι η διήθηση και ικανότητα προς απομεμακρυσμένες μεταστάσεις; Σε αυτό το ερώτημα προσπαθεί να δώσει απάντηση η μοριακή και κυτταρική βιολογία και η κυτταρογενετική. Η σύγχρονη ιστοπαθολογία, αποτελεί τη γέφυρα ανάμεσα στην κυτταρική βιολογία και την κλινική πράξη και εφαρμόζει τις νέες γνώσεις στο κλινικό υλικό. Τέτοιες εφαρμογές είναι: η καταμέτρηση του δείκτη πολλαπλασιασμού (growth index) και του δείκτη απόπτωσης (apoptosis index), ο έλεγχος της έκφρασης ή μεταβολών στα γονίδια διαφόρων ογκοπρωτεϊνών και άλλων μοριών, και η εκτίμηση της αγγειογένεσης. Η πλέον σύγχρονη εφαρμογή είναι ο ταυτόχρονος έλεγχος της έκφρασης εξαιρετικά μεγάλου αριθμού γονιδίων στο ίδιο τμήμα του όγκου με ειδικές μικροπαρατάξεις (microarrays). Οι δείκτες αυτοί αποδείχθηκε σε κλινικοανατομικές εργασίες την τελευταία δεκαετία ότι έχουν προγνωστική σημασία, και οι πληροφορίες αυτές στο παθολογοανατομικό πόρισμα καθίστανται ολοένα και περισσότερο χρήσιμες και επιτακτικές για τον κλινικό και την ομάδα αντιμετώπισης όγκων (tumor boards), ώστε να επιλεγεί το κατάλληλο οπλοστάσιο για την αντιμετώπιση των συγκεκριμένων νεοπλασιών.

Η νεοπλασματική εξαλλαγή (ογκογένεση) είναι μία πολύπλοκη, πολυσταδιακή εξεργασία σε μοριακό, κυτταρικό και ιστικό επίπεδο,

και η επί του παρόντος επικρατούσα άποψη σχετικά με τη βιολογία των νεοπλασμάτων είναι ότι τα νεοπλάσματα με επιθετική βιολογική συμπεριφορά είναι η τελική κατάληξη μιας σειράς συναθροισθέντων μεταλλάξεων στο γενετικό υλικό, οι οποίες έχουν ως αποτέλεσμα την απώλεια του ελέγχου του κυτταρικού κύκλου. Καρυστυπικές και κυτταρογενετικές μελέτες έδειξαν μη τυχαίες μεταβολές σε συγκεκριμένα χρωμοσώματα σε πολλές περιπτώσεις νεοπλασιών. Μερικά από αυτά τα γεγονότα είναι κοινά σε διαφορετικά νεοπλάσματα, άλλα περιορίζονται σε μερικά ειδικά νεοπλάσματα και άλλα πάλι παρατηρούνται σε νεοπλάσματα χαμηλής διαφοροποίησης και υψηλής επιθετικής συμπεριφοράς. Οι μεταβολές αυτές αφορούν ογκογονίδια, ογκοκατασταλτικά γονίδια, γονίδια αυξητικών παραγόντων και υποδοχέων τους, γονίδια παραγόντων ελέγχου του κυτταρικού κύκλου, αλλά και γονίδια πρωτεϊνών που χαρακτηρίζουν τη συμπεριφορά των νεοπλασματικών κυττάρων προς τα γειτονικά τους κύτταρα και το στρώμα.

Η φυσική εξέλιξη των νεοπλασιών μπορεί να αναλυθεί σε τέσσερα επιμέρους, διαδοχικά στάδια:

1. την καρκινική μετατροπή των κυττάρων (transformation)
2. την αύξηση της μάζας των νεοπλασματικών κυττάρων (growth)
3. τη διήθηση του στρώματος και
4. τη δημιουργία απομακρυσμένων μεταστάσεων.

Στο πρώτο μέρος της ομιλίας θα αναφερ-

θούμε γενικώς στον ορισμό και τα κλασικά ιστολογικά χαρακτηριστικά των νεοπλασιών, ενώ στο δεύτερο και κύριο μέρος της ομιλίας θα αναφερθούμε σε μερικές από τις σταδιακές κυτταρικές και ιστικές εξεργασίες που συμβαίνουν κατά την ακολουθία της νεοπλασματικής εξαλλαγής (αύξηση και διήθηση), οι οποίες έχουν πρακτική σημασία για τον κλινικό. Δεν θα αναφερθούμε στο πρώτο στάδιο της νεοπλασματικής εξαλλαγής, την καρκινική μετατροπή, ένα φαινόμενο, το οποίο επί του παρόντος αναλύεται κυρίως σε μοριακό επίπεδο.

### **1. Ορισμός νεοπλασιών και ανατομικά χαρακτηριστικά της νεοπλασματικής εξαλλαγής**

Ο καλύτερος ορισμός της νεοπλασίας έχει δοθεί από τον γνωστό ογκολόγο Willis "Το νεόπλασμα είναι μία ανώμαλη μάζα ιστού, η αύξηση της οποίας είναι ασυντόνιστη, υπερβαίνει κατά πολύ την των φυσιολογικών ιστών, και συνεχίζει να υφίσταται με τον ίδιο υπερβολικό τρόπο ακόμη και μετά τη διακοπή του ερεθίσματος που την προκάλεσε." Σε αυτόν οι Robbins και Cotran προσθέτουν ότι "η αύξηση αυτή είναι χωρίς σκοπό, κατατρώγει τον ξενιστή και είναι ουσιαστικά αυτόνομη".

Στις περισσότερες περιπτώσεις η μορφολογική διάκριση μεταξύ νεοπλασιών με καλοήγη ή επιθετική συμπεριφορά είναι σαφής και βασίζεται στη διαφοροποίηση (κατά πόσο τα παρεγχυματικά κύτταρα του όγκου ομοιάζουν τα φυσιολογικά κύτταρα μορφολογικώς ή λειτουργικώς), το ρυθμό αύξησης, τη διήθηση και τις μεταστάσεις. Πρέπει να τονισθεί ότι υπάρχουν περιπτώσεις νεοπλασιών όπου δεν μπορεί να τεθεί σαφής διαχωριστική γραμμή.

Η αναπλασία ή απώλεια της διαφοροποίησης, ένα από τα κύρια χαρακτηριστικά της νεοπλασματικής εξαλλαγής ορίζεται από συγκεκριμένες κυτταρολογικές και αρχιτεκτονικές (ιστικές) μορφολογικές αλλαγές: πλειομορφισμός (ευρεία διακύμανση σε μέγεθος και σχήμα κυτ-

τάρων και πυρήνων), υπερχρωμασία πυρήνων (αυξημένη περιεκτικότητα πυρήνων σε DNA), αυξημένη πυρηνοπλασματική αναλογία, αδρή κατανομή χρωματίνης, ευμεγέθεις πυρηνίσκους, άτυπες πυρηνοκινήσεις, απώλεια πολικότητας ή προσανατολισμού των κυττάρων. Η αναπλασία δεν πρέπει να συγχέεται με τη δυσπλασία, η οποία χαρακτηρίζει το αρχικό στάδιο της νεοπλασματικής εξαλλαγής των επιθηλίων χωρίς συνυπάρχουσα διήθηση του υποκείμενου ιστού. Η αναπλασία συνοδεύεται συνήθως από απώλεια της φυσιολογικής λειτουργίας των παρεγχυματικών κυττάρων ή/και ανάληψη νέων παθολογικών λειτουργιών.

Ο ρυθμός αύξησης ενός νεοπλάσματος εξαρτάται από πολλούς παράγοντες: ορμονική εξάρτηση, αυξητικούς παράγοντες, επαρκή αγγειακή παροχή, αλλά και άλλους άγνωστους ακόμα παράγοντες. Γενικά ο ρυθμός αύξησης είναι συνάρτηση του βαθμού διαφοροποίησης του νεοπλάσματος, δηλ. οι πλέον επιθετικοί, αναπλαστικοί όγκοι αυξάνονται με ταχύτερο ρυθμό από ό,τι καλύτερα διαφοροποιημένοι όγκοι, υπάρχει όμως ευρεία διακύμανση σε αυτόν το συσχετισμό.

Η αύξηση των κακοήθων νεοπλασιών συνοδεύεται από προοδευτική διήθηση του στρώματος και καταστροφή των περιβαλλόντων ιστών και μεταστάσεις σε απομακρυσμένες θέσεις. Όλα τα κακοήγη νεοπλάσματα έχουν τη δυνατότητα μεταστάσεων με ελάχιστες εξαιρέσεις, όπως τα γλοιώματα στον εγκέφαλο και τα βασικοκυτταρικά καρκινώματα στο δέρμα, αυτά τα δύο όμως έχουν εξαιρετική διηθητική ικανότητα.

### **2. Αύξηση της μάζας των νεοπλασματικών κυττάρων**

#### *2α. Κινητική της κυτταρικής αύξησης των νεοπλασματικών μαζών*

Πόσο χρόνο χρειάζεται για να γίνει κλινικά εμφανής μία νεοπλασματική μάζα; Αν θεωρήσουμε τα νεοπλάσματα ως "παθολογικές δυ-

ναμό", ότι δηλαδή είναι μηχανές συνεχούς παραγωγής κυττάρων, μία άποψη υπεραπλουστευμένη που δεν λαμβάνει υπόψη τις κυτταρικές απώλειες και την ανομοιογένεια του όγκου, τότε για να παραχθούν από ένα αρχικό μετατραπέν κύτταρο 10<sup>9</sup> νεοπλασματικά κύτταρα, ή περίπου 1 gm ιστού, που είναι η μικρότερη δυνατή κλινικώς εμφανής μάζα, χρειάζονται 30 αναδιπλασιασμοί. Αντίθετα από το στάδιο αυτό έως να παραχθούν 10<sup>12</sup> νεοπλασματικά κύτταρα ή περίπου 1 kgf ιστού, που είναι η μεγαλύτερη μάζα συμβατή με τη ζωή χρειάζονται μόνο 10 αναδιπλασιασμοί. Έστω και από αυτή την απλουστευμένη αντίληψη γίνεται κατανοητό ότι μία νεοπλασματική μάζα τη στιγμή που γίνεται κλινικώς εμφανής έχει διανύσει το μεγαλύτερο μέρος του κύκλου ζωής της.

Ο ρυθμός ανάπτυξης μιάς μάζας ιστού, φυσιολογικής ή νεοπλασματικής, εξαρτάται από το ρυθμό παραγωγής νέων κυττάρων και το ρυθμό απώλειας των κυττάρων, κυρίως με το μηχανισμό απόπτωσης. Στους φυσιολογικούς ιστούς παρατηρείται ελεγχόμενη ισορροπία ανάμεσα στην παραγωγή και την απόπτωση των κυττάρων, οι οποίες εναρμονίζονται με τη δράση ορμονών και άλλων αυξητικών παραγόντων, όπως για παράδειγμα κατά τον ορμονικό κύκλο του ενδομητρίου. Αντίθετα, στις νεοπλασίες παρατηρείται έντονη ανισορροπία ανάμεσα στην παραγωγή και την απόπτωση των κυττάρων με αποτέλεσμα την προοδευτική αύξηση. Η κλινική εξέλιξη σχετίζεται άμεσα με το ρυθμό αύξησης ενός νεοπλάσματος. Νεοπλάσματα υψηλού βαθμού κακοηθείας, όπως μερικές λευχαιμίες και λεμφώματα ή το μικροκυτταρικό καρκίνωμα του πνεύμονος έχουν υψηλό δείκτη πολλαπλασιασμού και η κλινική εξέλιξή τους είναι ραγδαία. Αντίθετα, πολλοί κοινοί όγκοι, όπως το καρκίνωμα παχέος εντέρου ή τα καρκινώματα του μαστού έχουν χαμηλότερο δείκτη πολλαπλασιασμού και έχουν την τάση να αυξάνονται με αργότερο ρυθμό.

Ο κυτταρικός κύκλος στα σωματικά κύτταρα διαχωρίζεται λειτουργικά σε 4 φάσεις ή στάδια: Την πυρηνοκινήσια ή μίτωση (mitosis M), το προαντιγραφικό διάστημα (prereplication gap G1), την σύνθεση του DNA (S), και το προμιτωτικό διάστημα (premitotic gap G2). Η προοδευτική μετάπτωση από το ένα στάδιο στο άλλο ελέγχεται από πολλούς παράγοντες. Στα αρχικά βλαστομερίδια του εμβρύου, η κυτταρική διαίρεση είναι ταχύτερη και απλούστερη με ταχεία εναλλαγή ανάμεσα στη μίτωση και στη σύνθεση του DNA. Γρήγορα προστίθενται οι ενδιάμεσες φάσεις και παρατείνεται προοδευτικά ο κυτταρικός κύκλος. Το προαντιγραφικό διάστημα στο οποίο παραμένουν τα διαφοροποιημένα κύτταρα ονομάζεται G0. Το σύνολο σχεδόν των διαφοροποιημένων κυττάρων των φυσιολογικών ιστών ευρίσκονται στη φάση G0/G1. Οι κατηγορίες μορίων που ελέγχουν τη προοδευτική μετάβαση των κυττάρων από το ένα στάδιο του κυτταρικού κύκλου στο άλλο είναι οι κυκλινοεξααρτώμενες κινάσες (CDKs), οι κυκλίνες (cyclins) και αναστολείς των κυκλινοεξααρτωμένων κινάσων (CKI). Οι κυκλινοεξααρτώμενες κινάσες συντίθενται και εκφράζονται καθόλη τη διάρκεια του κυτταρικού κύκλου αλλά είναι ανενεργείς. Ενεργοποιούνται με φωσφορυλίωση αφού πρώτα συνδεθούν με ειδικές κυκλίνες. Οι κυκλίνες συντίθενται και εκφράζονται μόνο κατά τη διάρκεια συγκεκριμένων φάσεων του κυτταρικού κύκλου και αποσυντίθενται ραγδαίως μετά την ολοκλήρωση της δράσης τους. Διακρίνονται δύο ομάδες CKI. Η μία ομάδα εκ τριών πρωτεϊνών p21, p27 και p57 αναστέλλει όλες τις CDKs. Αντίθετα η δεύτερη ομάδα εκ τεσσάρων πρωτεϊνών p15, p16, p18 και p19 (INK4) αναστέλλει μόνο τις cdk4 και cdk6.

Το κυριότερο σημείο ελέγχου (checkpoint) του κυτταρικού κύκλου είναι το σημείο μετάβασης από τη φάση G1 στη φάση S. Όταν ένα φυσιολογικό κύτταρο δέχεται ένα ερεθί-

σμα πολλαπλασιασμού προκαλείται σύνθεση των κυκλινών τύπου D στην αρχή της φάσης G1, οι οποίες ενεργοποιούν τις cdk4 και cdk6. Επίσης σε αργότερο στάδιο στη φάση G1 συντίθεται η κυκλίνη E, η οποία ενεργοποιεί την cdk2. Η πρωτεΐνη του ρετινοβλαστώματος (pRB) είναι το μεταφραστικό παράγωγο του ογκοκατασταλτικού γονιδίου του ρετινοβλαστώματος και δρα κατά τα πρώτα 2/3 της φάσης G1, όπου λειτουργεί ως φρένο στον κυτταρικό πολλαπλασιασμό και αυτή η κατασταλτική δράση της θεωρείται ότι επιτυγχάνεται μέσω του E2F μεταγραφικού παράγοντος. Η φωσφορυλίωση της pRB αναιρεί την κατασταλτική δράση της και η φωσφορυλίωση αυτή επιτυγχάνεται με τη δράση των κυκλινοεξαρτωμένων κινασών που δρουν στο στάδιο G1: cyclin D/cdk4, cyclin D/cdk6, cyclin E/cdk2. Έτσι, η pRB ευρίσκεται σε ένα σταυροδρόμι: από τη μία πλευρά μιτογόνα ερεθίσματα προκαλούν τη φωσφορυλίωσή της μέσω των κυκλινών D και E, ενώ από την άλλη πλευρά αντιμιτογόνα ερεθίσματα προκαλούν αναστολή της δράσης των κυκλινών D και E μέσω της INK4 πρωτεΐνης p16 (ανευρέθη ως το μεταλλαγμένο γονίδιο του οικογενούς μελανώματος), η οποία συνδέεται με τις cdk4/6 και την cdk2, ελευθερώνει την κυκλίνη D ή E προκαλώντας τον καταβολισμό τους, και αναστέλλοντας τη φωσφορυλίωση της pRB.

Η πρωτεΐνη p53 ενεργοποιείται από δύο διαφορετικά ερεθίσματα: βλάβη στο μόριο του DNA και επίδραση αυξητικών παραγόντων μέσω της INK4 πρωτεΐνης p19. Η p53 έχει επίσης δύο διαφορετικές δράσεις. Είτε σταματά τον κυτταρικό κύκλο μέσω του γονιδίου p21 με αρνητική δράση στην κυκλίνη D1 και την pRB, είτε προκαλεί απόπτωση μέσω της ενεργοποίησης ειδικών γονιδίων και του καταβολισμού των πρωτεϊνών μέσω της ουβικιτίνης. Είναι λογικό ότι δεν θα ήθελε η φύση μία βλάβη στο γενετικό υλικό των κυττάρων να μεταβιβάζεται ανεξέλεγκτα στους απογόνους του και έ-

θεσε δύο βασικά σημεία ελέγχου. Μεταβολές στη δράση της p53 μπορεί να παρατηρηθούν είτε λόγω μετάλλαξης του γονιδίου της, είτε λόγω δράσης της πρωτεΐνης bcl2, είτε λόγω δέσμευσης της p53 από την πρωτεΐνη του γονιδίου MDM2.

Στα περισσότερα νεοπλάσματα έχει παρατηρηθεί απορρύθμιση των μηχανισμών ελέγχου του κυτταρικού κύκλου και του μηχανισμού απόπτωσης, οι οποίες οφείλονται σε μεταβολές της ρυθμιστικής λειτουργίας της πρωτεΐνης του ρετινοβλαστώματος (pRB), της πρωτεΐνης p53 και άλλων σχετιζομένων με αυτές ογκοπρωτεϊνών. Έτσι αυτό έχει ως αποτέλεσμα την αύξηση του ποσοστού των πολλαπλασιαζομένων κυττάρων (δείκτης πολλαπλασιασμού ή αύξησης-growth index), ενώ δεν παρατηρείται επιτάχυνση του κυτταρικού κύκλου σε σύγκριση με τα φυσιολογικά κύτταρα.

Ο δείκτης αύξησης μπορεί να υπολογισθεί σε ανοσοϊστοχημικές χρώσεις για αντιγόνο Ki67, το οποίο εκφράζεται σε όλες τις φάσεις του κυτταρικού πολλαπλασιασμού (τελική G1, S, G2, M) και καταβολίζεται ραγδαίως αμέσως μετά την πυρηνοκίνηση. Τα κύτταρα τα οποία πολλαπλασιάζονται είναι θετικά, ενώ τα κύτταρα σε ηρεμία (φάση G0/G1) είναι αρνητικά. Ο δείκτης απόπτωσης μπορεί να υπολογισθεί με τις ειδικές τεχνικές TUNEL και ISEL. Με αυτές επισημαίνονται τα κύτταρα στα οποία έχει ενεργοποιηθεί η αποπτωτική διάσπαση του DNA.

### 2β. Αγγειογένεση

Ο δεύτερος σημαντικότερος παράγοντας που επηρεάζει την αύξηση των νεοπλασμάτων (ή καλύτερα τη δυνατότητα των νεοπλασμάτων προς αύξηση) είναι η αγγειογένεση, η δημιουργία δηλ. νέων αγγείων από ήδη προϋπάρχοντα αγγεία. Οι όγκοι δεν μπορούν να αυξηθούν σε διάμετρο μεγαλύτερη από 0,1-0,2 εκ. χωρίς την απαραίτητη παροχή οξυγόνου, θρεπτικών ουσιών και τροφικών παραγόντων μέσω αγγεί-

ων και επί ελλείψεως της απαραίτητης αγγειακής παροχής η επιγενομένη υποξεία προκαλεί ενεργοποίηση του αποπτωτικού μηχανισμού μέσω της πρωτεΐνης p53 και επακόλουθη νέκρωση του νεοπλάσματος. Η αγγειογένεση επομένως, είναι υποχρεωτική προϋπόθεση για την εκδήλωση της επιθετικής συμπεριφοράς των κακοήθων νεοπλασμάτων: αύξηση, διήθηση και μεταστάσεις. Επιπλέον σε πολλές κλινικοπαθολογοανατομικές μελέτες σε διαφορετικά νεοπλάσματα έχει παρατηρηθεί ότι η αγγειακή πυκνότητα (μορφολογικός δείκτης της αγγειογένεσης) αποτελεί σημαντικό, ανεξάρτητο προγνωστικό παράγοντα.

Και στην περίπτωση της αγγειογένεσης, στους φυσιολογικούς ιστούς υπάρχει μία ελεγχόμενη ισορροπία ανάμεσα στην πρόκληση και αναστολή δημιουργίας νέων αγγείων, όπως χαρακτηριστικά συμβαίνει κατά τον ορμονικό κύκλο του ενδομητρίου και στην επούλωση του τραύματος. Η δημιουργία νέων αγγείων επιτυγχάνεται με τη δράση αγγειογενετικών παραγόντων, οι κυριότεροι από τους οποίους είναι ο αγγειακός ενδοθηλιακός αυξητικός παράγοντας (VEGF), ο βασικός ινοβλαστικός παράγοντας (bFGF ή FGF2) και ο όξινος ινοβλαστικός παράγοντας (aFGF ή FGF1). Οι παράγοντες αυτοί εκφράζονται ευρέως σε όλους τους φυσιολογικούς ιστούς. Ενώ όμως, οι υποδοχείς του ενδοθηλιακού αυξητικού παράγοντος εκφράζονται μόνο στα ενδοθηλιακά κύτταρα, οι υποδοχείς των ινοβλαστικών παραγόντων εκφράζονται ευρύτερα σε διαφορετικούς τύπους κυττάρων. Από την άλλη πλευρά, οι κύριοι ανασταλτικοί παράγοντες της αγγειογένεσης είναι η θρομβοσπονδίνη-1 (TSP-1), η αγγειοστατίνη, η ενδοστατίνη και η βασικουλοστατίνη. Οι τρεις τελευταίοι ισχυροί παράγοντες είναι μόρια "εν κρυπτώ" και παράγονται από μερική πρωτεόλυση μεγαλύτερων μορίων: το πλασμινογόνο, το κολλαγόνο και την τρανσθυρετίνη αντίστοιχα.

Πειραματικά και κλινικά δεδομένα υποδηλώνουν ότι η ενεργοποίηση της αγγειογένεσης συμβαίνει σε αρχικά στάδια της ακολουθίας της νεοπλασματικής εξαλλαγής και αποτελεί ένα διακριτό, πιθανώς περιοριστικό (rate-limiting), φαινόμενο. Σε ιστοπαθολογικές μελέτες προνεοπλασματικών βλαβών στο μαστό και στον τράχηλο παρατηρήθηκε μία υποομάδα καρκινωμάτων *in situ* με αυξημένη αγγειακή πυκνότητα (αγγειογένεση) στο υποκείμενο στρώμα. Δεν είναι όμως πλήρως γνωστά τα επακριβή μοριακά φαινόμενα που ευθύνονται γι' αυτήν την ενεργοποίηση του μηχανισμού της αγγειογένεσης κατά τη φυσική εξέλιξη ενός συγκεκριμένου νεοπλάσματος. Σε κάθε περίπτωση η τελική κατάληξη είναι η ανατροπή της υπάρχουσας φυσιολογικής ισορροπίας ανάμεσα σε αγγειογενετικούς και ανασταλτικούς παράγοντες της αγγειογένεσης, είτε με ελάττωση είτε με αύξηση του ενός ή του άλλου. Είναι ενδιαφέρον ότι και στο μηχανισμό της ενεργοποίησης της αγγειογένεσης εμπλέκεται η πρωτεΐνη p53.

### 3. Διήθηση του στρώματος

Η διήθηση του στρώματος και οι μεταστάσεις είναι τα βιολογικά φαινόμενα που χαρακτηρίζουν την επιθετική συμπεριφορά των κακοήθων νεοπλασιών. Ενώ το φυσιολογικό επιθήλιο διαχωρίζεται από το υποκείμενο στρώμα με τη βασική μεμβράνη, τα κύτταρα των επιθηλιακών νεοπλασμάτων αποκτούν προοδευτικά την ικανότητα να διασπούν τη βασική μεμβράνη, να μετακομίζουν σε άλλο ιστικό διαμέρισμα και να μεταναστεύουν. Αυτή η παθολογική βιολογική συμπεριφορά καθορίζεται από μεταβολές στη σχέση των νεοπλασματικών κυττάρων μεταξύ τους και προς τα στρωματικά μόρια και διακρίνονται σε αυτή τα ακόλουθα στάδια:

1. την αποσύνδεση των νεοπλασματικών κυττάρων μεταξύ τους
2. τη σύνδεση των νεοπλασματικών κυττάρων με το στρώμα

3. τη διάσπαση του στρώματος
4. τη μετανάστευση των νεοπλασματικών κυττάρων.

Τα φυσιολογικά κύτταρα συγκολλώνται μεταξύ τους με διαφορετικούς τύπους μορίων, η σημαντικότερη κατηγορία των οποίων είναι οι cadherins, στην περίπτωση των επιθηλιακών κυττάρων η E-cadherin. Οι cadherins συνδέονται με τον κυτταροσκελετό μέσω των catenins. Η ομοτυπική σύνδεση των μορίων επί γειτονικών κυττάρων προκαλεί μέσω των catenins την έκφραση και αναστολή συγκεκριμένων γονιδίων που έχουν ως αποτέλεσμα την έκφραση του συγκεκριμένου ιστικού μορφολογικού φαινοτύπου. Σε πολλά επιθηλιακά νεοπλάσματα έχει παρατηρηθεί ελάττωση στην έκφραση της E-cadherin ή της catenin, λόγω μεταλλάξεων στα γονιδιά τους, με επακόλουθο την ελάττωση της ομοτυπικής συγκολλητικότητας των νεοπλασματικών κυττάρων και την προοδευτική απώλεια του επιθηλιακού φαινοτύπου. Επιπλέον, έχει παρατηρηθεί ότι τα επιθηλιακά νεοπλασματικά κύτταρα εκφράζουν παθολογικά ιντεγκρίνες, οι οποίες επιτείνουν τη σύνδεσή τους με τα στρωματικά μόρια του συνδετικού ιστού: ινονεκτίνη, λαμινίνη, κολλαγόνο και βιτρονεκτίνη.

Μία άλλη σημαντική κατηγορία μορίων που εκφράζονται σε πολλά επιθηλιακά νεοπλάσματα είναι διαφορετικοί τύποι πρωτεασών, που καταβολίζουν τα μόρια του στρώματος και επιτρέπουν τη διήθησή του από τα νεοπλασματικά κύτταρα. Είτε παρατηρείται παθολογική έκφρασή τους από παρεγχυματικά κύτταρα του όγκου, είτε τα τελευταία προκαλούν παθολογική έκφραση των πρωτεασών από διαμένοντα κύτταρα του συνδετικού ιστού: ινοβλάστες και μακροφάγα. Διακρίνουμε τρεις κατηγορίες πρωτεασών: σερινοπρωτεάσες (π.χ. ουροκινάση), κυστινοπρωτεάσες (π.χ. καθεψίνη D) και μεταλλοπρωτεάσες (π.χ. κολλαγενάση τύπου IV ή MMP2). Η δράση των πρωτεασών αυτών ελέγ-

χεται από την έκφραση ειδικών αντιπρωτεασών που εκκρίνονται από διαμένοντα κύτταρα του συνδετικού ιστού. Και στην περίπτωση αυτή, στους φυσιολογικούς ιστούς υπάρχει μία ελεγχόμενη ισορροπία ανάμεσα στη δράση των πρωτεασών και των αντιπρωτεασών με χαρακτηριστικότερο παράδειγμα την αρμονική δράση των μορίων αυτών στην ανασυγκρότηση του στρώματος κατά τη φλεγμονή και επούλωση του τραύματος. Η ισορροπία αυτή αντίθετα, ανατρέπεται στην περίπτωση των νεοπλασιών, στις οποίες παρατηρείται παθολογική ενεργοποίηση του συστήματος αυτού των πρωτεασών. Τα επίπεδα της καθεψίνης D στα παρεγχυματικά κύτταρα καρκινωμάτων του μαστού και στον ορό του αίματος φαίνεται ότι έχουν προγνωστική σημασία.

Η παθολογική μεταναστευτική ικανότητα των καρκινικών κυττάρων οφείλεται σε ενεργοποίηση του κυτταρικού μηχανισμού κινητικότητας είτε από μόρια τα οποία εκκρίνονται από τα καρκινικά κύτταρα είτε από χημειοτακτικά μόρια τα οποία προκύπτουν από τη μερική πρωτεόλυση μορίων του στρώματος. Στην πρώτη κατηγορία ανήκουν η θυμοσίνη β15, ο ηπατοκυτταρικός αυξητικός παράγων (HGF) και το ογκογονίδιο met (υποδοχέας του HGF). Σε πολλά καρκινώματα έχει διαπιστωθεί υπερέκφραση αυτών των μορίων. Στη δεύτερη κατηγορία ανήκουν πρωτεολυτικά πεπτίδια τα οποία προκύπτουν από τη διάσπαση των μορίων κολλαγόνου, λαμινίνης και πρωτεογλυκανών. Αυτά τα πεπτίδια εκτός της χημειοτακτικής ιδιότητας έχουν και αυξητική δράση στα καρκινικά κύτταρα. Με αυτούς και άλλους μοριακούς μηχανισμούς τα καρκινικά κύτταρα βρίσκουν το δρόμο τους στην αγγειακή κυκλοφορία και μεθίστανται σε άλλα όργανα.

### Συμπέρασμα

Η διαδικασία της νεοπλασματικής εξαλλαγής είναι μία εξαιρετικά πολύπλοκη, πολυστα-

διακή ακολουθία βιολογικών φαινομένων, τα οποία χαρακτηρίζονται από την απώλεια της φυσιολογικής, ελεγχόμενης ισορροπίας ανάμεσα σε δράστες και αναστολείς που επηρεάζουν αυτά. Τέτοια φαινόμενα είναι ο κυτταρικός πολλαπλασιασμός, η απόπτωση, η αγγειογένεση και η ανασυγκρότηση του στρώματος. Η παθολογική μεταβολή στα φαινόμενα αυτά οδηγεί στα μορφολογικά χαρακτηριστικά των νεοπλασιών, με τα οποία είμαστε εξοικειωμένοι και χρησιμοποιούμε για τη διάγνωση, βαθμοποίηση και σταδιοποίηση των νεοπλασμάτων: αναπλασία, αύξηση, διήθηση, μεταστάσεις. Έχουν διαπιστωθεί συγκεκριμένες μεταβολές στους μοριακούς μηχανισμούς που ελέγχουν τα φαινόμενα αυτά, οι οποίες στις περισσότερες περιπτώσεις οφείλονται σε μεταλλάξεις στα γονίδια των υπευθύνων μορίων. Τούτο μας επιτρέπει πρακτικά να παρα-

τηρούμε τα συγκεκριμένα φαινόμενα στα διάφορα νεοπλάσματα και να χρησιμοποιούμε τις πληροφορίες σε συνδυασμό με τη μορφολογική εικόνα, ώστε να αναπτύσσουμε και να εφαρμόσουμε την καταλληλότερη θεραπεία. Το πιο πρόσφατο παράδειγμα είναι η ανακάλυψη και εφαρμογή των αναστολέων της αγγειογένεσης.

### **ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ**

1. Willis RA. The spread of tumors in the human body. London, Butterworth & Co, 1952.
2. Cotran RS, Kumar V, Collins T. Pathologic basis of disease. 6th ed. Philadelphia, Saunders, 1999.
3. Tannock IF. Cell proliferation. In Tanock IF, Hill RP (eds). The basic science of oncology, 2nd ed. New York, McGraw Hill, 1992.