

Κεφάλαιο 10

Ογκογονίδια και ογκοκατασταλτικά γονίδια

A. Παναγή

Η γενετική των νεοπλασματικών νοσημάτων τα τελευταία χρόνια παρουσίασε μία αλματώδη εξέλιξη. Είναι ενδιαφέρον ότι ο Γερμανός παθολογοανατόμος David Von Hanseemann, το 1890, παρατήρησε ανωμαλίες κατά τη διαίρεση των νεοπλασματικών κυττάρων και κατέληξε στο συμπέρασμα ότι τα φαινόμενα αυτά σχετίζονται άμεσα με την έναρξη και την ανάπτυξη του καρκίνου. Αργότερα, το 1914, ο Theodor Boveri διατύπωσε τη θεωρία ότι οι χρωμοσωματικές ανωμαλίες αποτελούν την αιτία της νεοπλασίας.

Σταθμό στην εξέλιξη της γενετικής του καρκίνου αποτέλεσε η περιγραφή του χρωμοσώματος Φιλαδέλφειας (Ph), το 1960, απ' τους Nowell και Hungerford, στη χρόνια μυελογενή λευχαιμία (ΧΜΛ). Στη συνέχεια, η διαπίστωση ύπαρξης μιας σταθερής σύνδεσης του χρωμοσώματος Ph με τη ΧΜΛ, ώθησε τους ερευνητές στην αναζήτηση σταθερών χρωμοσωματικών ανωμαλιών και σε άλλα νεοπλασματικά νοσήματα.

Η ανάπτυξη των τεχνικών χρώσεως των χρωμοσωμάτων με τις ταινίες το 1970, με τις οποίες επιτυγχάνεται η ταυτοποίηση των χρωμοσωμάτων καθώς και η ανάδειξη μικρών δομικών ανωμαλιών αυτών, οδήγησε σε μια ραγδαία εξέλιξη της γενετικής των νεοπλασμάτων. Αρχικά, η συστηματική μελέτη των πειραματικών νεοπλασμάτων ανέδειξε την ύπαρξη σταθερών χρωμοσωματικών

ανωμαλιών, ενώ παρατηρήθηκε σαφής συσχέτιση μεταξύ των χρωμοσωματικών διαταραχών και των αιτιολογικών παραγόντων.

Παράλληλα, εκτενείς μελέτες σε διάφορα νεοπλάσματα του ανθρώπου έδειξαν σταθερά επαναλαμβανόμενες ανωμαλίες ορισμένων χρωμοσωμάτων σε ειδικούς τύπους νεοπλασίας. Τούτο οδήγησε στην υπόθεση, ότι τα χρωμοσώματα φέρουν ειδικό γενετικό υλικό, το οποίο σχετίζεται με την ανάπτυξη της νεοπλασίας. Σύμφωνα με την υπόθεση αυτή, ορισμένες χρωμοσωματικές ανωμαλίες φαίνεται να παρουσιάζουν μια κάποια ειδικότητα για την καρκινογένεση (πρωτοπαθείς ανωμαλίες).

Παράλληλα με τη μεγάλη εξέλιξη της κυτταρογενετικής, η ανάπτυξη των τεχνικών της μοριακής κυτταρογενετικής και της μοριακής γενετικής, καθώς και η αλματώδης εξέλιξη της ιολογίας συντέλεσαν στην προσέγγιση και διερεύνηση των μηχανισμών της καρκινογένεσης. Πειραματικά δεδομένα έδειξαν ότι προσθήκη DNA-ίων σε καλλιέργειες φυσιολογικών κυττάρων οδηγούσε στην ανάπτυξη καρκινικών κυττάρων. Στη συνέχεια, απομόνωση του DNA των καρκινικών κυττάρων και προσθήκη αυτού σε καλλιέργειες φυσιολογικών κυττάρων οδηγούσε στην ανάπτυξη νέων καρκινικών κυττάρων.

Αργότερα, απομονώθηκε DNA από ανθρώπινα καρκινικά κύτταρα, το οποίο

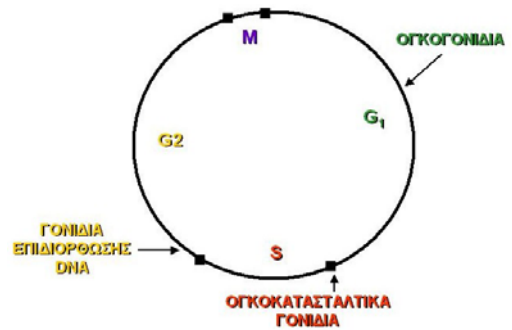
βρέθηκε να έχει την ίδια ικανότητα καρκινικής μετατροπής των φυσιολογικών κυττάρων. Τα ανωτέρω δεδομένα συντέλεσαν στη σύλληψη της ιδέας ύπαρξης γενετικών παραγόντων υπεύθυνων για την ανάπτυξη της νεοπλασίας.

Τούτο οδήγησε στην απομόνωση και μελέτη ειδικών γονιδίων, σχετιζόμενων με την καρκινογένεση. Είναι γνωστό σήμερα ότι ο καρκίνος αποτελεί μια πολυγονιδιακή και πολυσταδιακή ανωμαλία, προερχόμενη από άθροισμα κληρονομούμενων ή/και επίκτητων μεταλλάξεων σε διάφορα γονίδια, τα οποία μπορεί να ανήκουν σε διάφορες λειτουργικές κατηγορίες. Η μετάλλαξη η οποία αρχίζει την αλυσίδα των γενετικών αλλαγών και οδηγεί σε ειδικούς τύπους καρκίνου φαίνεται ότι παρουσιάζει ειδικότητα ως προς το είδος του γονιδίου και τον τύπο του ιστού.

Τρεις κυρίως τύποι γονιδίων, σχετιζόμενων με τον καρκίνο, είναι γνωστοί: τα πρωτο-ογκογονίδια, τα ογκοκατασταλτικά γονίδια και τα γονίδια τα οποία διατηρούν την ακεραιότητα του γονιδιώματος. Τα γονίδια αυτά μπορεί να δράουν σε διάφορες φάσεις της κυτταρικής διαίρεσης.

Τα πρωτο-ογκογονίδια δρουν επιταχύνοντας την κυτταρική ανάπτυξη κατά τη G₁ φάση του κυτταρικού κύκλου. Τα ογκοκατασταλτικά γονίδια σηματοδοτούν την περάτωση της ανάπτυξης, ακριβώς πριν την S φάση του κυτταρικού κύκλου, κατά την οποία επισυμβαίνει αναδιπλασιασμός του DNA. Η δράση της τρίτης ομάδας των γονιδίων συνίσταται στην επιδιόρθωση της βλάβης του DNA μετά τον αναδιπλασιασμό αυτού, στη G₂ φάση του κυτταρικού κύκλου. Τα γονίδια δηλαδή αυτά εξασφαλίζουν την πιστή αντιγραφή του DNA

κατά τον αναδιπλασιασμό αυτού (εικόνα 1).



Εικόνα 1. Σχηματική παράσταση των φάσεων του κυτταρικού κύκλου με την αντίστοιχη δράση διαφόρων τύπων γονιδίων εμπλεκόμενων στην καρκινογένεση

Μία άλλη διάκριση των γονιδίων περιλαμβάνει τα γονίδια «φύλακες» (gatekeepers) και τα γονίδια «φροντιστές» (caretakers). Τα πρώτα ελέγχουν άμεσα τον πολλαπλασιασμό των κυττάρων και σχετίζονται με την προαγωγή του κυτταρικού θανάτου, δηλαδή αυτά δρουν ως αρνητικοί ρυθμιστές για τη δυνητική καρκινική μετατροπή ενός κυττάρου. Πολλά ογκοκατασταλτικά γονίδια φαίνεται να λειτουργούν ως «φύλακες» για ένα ειδικό τύπο ιστού. Παραδείγματα τέτοιων γονιδίων περιλαμβάνουν το γονίδιο της οικογενούς αδενωματώδους πολυποδίασης (APC), το γονίδιο VHL στη νόσο του Von Hippel - Lindau, το γονίδιο TP53 στο σύνδρομο Li - Fraumeni κ.ά. Εκτός από τα ογκοκατασταλτικά γονίδια και ορισμένα πρωτο-ογκογονίδια δυνατόν να δράουν ως γονίδια «φύλακες».

Μεταλλάξεις αυτών των γονιδίων στα γεννητικά κύτταρα μπορεί άμεσα να οδηγήσουν στην ανάπτυξη της νεοπλασίας. Έτσι, κληρονομούμενες μεταλλάξεις των πρωτο-ογκογονιδίων RET και MET συνδέονται με την ανάπτυξη του συνδρόμου MEN-2 και του κληρονομι-

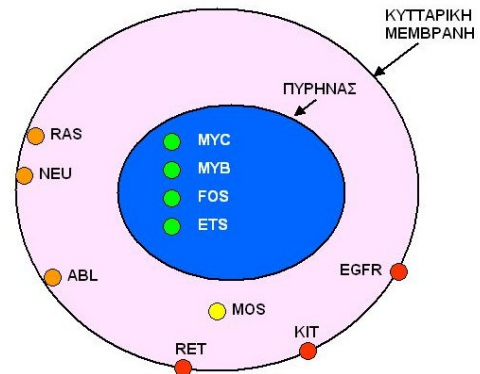
κού θηλώδους καρκίνου του νεφρού, αντίστοιχα. Αντίθετα με τα ογκοκατασταλτικά γονίδια, στα οποία απαιτείται αδρανοποίηση και των δύο αλληλόμορφων γονιδίων για την έναρξη της καρκινογένεσης, στα πρωτο-ογκογονίδια μία μόνο μετάλλαξη είναι αρκετή για να αρχίσει η ογκογένεση.

Τα γονίδια «φροντιστές» είναι απαραίτητα για να διατηρήσουν τη γενετική σταθερότητα ενός κυττάρου και την ακεραιότητα του γονιδιώματος. Τα γονίδια αυτά περιλαμβάνουν τα γονίδια επιδιόρθωσης του DNA, όπως είναι τα γονίδια του κληρονομικού μη πολυποειδούς καρκίνου του εντέρου (Hereditary non polyposis colorectal cancer, HNPCC), καθώς επίσης τα γονίδια τα υπεύθυνα για το Xeroderma pigmentosum κά. Ανεπαρκής λειτουργία των γονιδίων αυτών οδηγεί σε αύξηση των δημιουργούμενων μεταλλάξεων και χρωμοσωματική αστάθεια με αποτέλεσμα την ανάπτυξη του καρκίνου.

Αντίθετα με ό,τι συμβαίνει με τα γονίδια «φύλακες», η αδρανοποίηση ενός γονιδίου «φροντιστή» δεν είναι αρκετή από μόνη της για την έναρξη της νεοπλασίας. Συνολικά, για να αρχίσει η ογκογένεση, απαιτούνται 4 μεταλλάξεις που καταλήγουν σε αδρανοποίηση των δύο αλληλόμορφων γονιδίων «φροντιστών», προκαλώντας γενετική αστάθεια, καθώς επίσης και των δύο αλληλόμορφων γονιδίων «φυλάκων», οδηγώντας σε απώλεια του ελέγχου της ανάπτυξης (εικόνα 2).

Ορισμένα γονίδια μπορεί να δρουν και ως «φύλακες» και ως «φροντιστές». Παράδειγμα τέτοιου γονιδίου είναι το TP53, το οποίο, ως αναφέρθηκε ανωτέρω, στο σύνδρομο Li-Fraumeni δρα ως γονίδιο «φύλακα». Σωματικές μεταλλάξεις ή

και απώλεια του TP53 παρατηρούνται σε διάφορους όγκους.



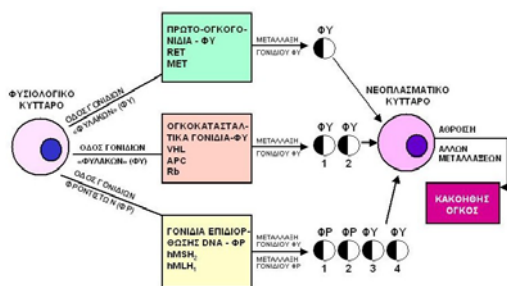
Εικόνα 2. Σχηματική παράσταση εντόπισης στο κύτταρο των πρωτεϊνικών προϊόντων διαφόρων πρωτο-ογκογονιδίων.

Φυσιολογικά, το TP53 ελέγχει τον κυτταρικό κύκλο, καθορίζοντας τον προγραμματισμένο κυτταρικό θάνατο (απόπτωση) ή την επιβίωση των κυττάρων μετά από βλάβη του DNA, επιτηρώντας και δίνοντας περισσότερο χρόνο για την επιδιόρθωση του DNA. Εάν η επιδιόρθωση του DNA δεν επιτευχθεί, η επιβίωση των κυττάρων αναστέλλεται και επέρχεται η απόπτωση. Στα νεοπλασματικά κύτταρα, η λειτουργία αυτή του TP53 καταργείται, με αποτέλεσμα την αθανασία των καρκινικών κυττάρων. Κατ' αυτό τον τρόπο, το TP53, ως επιτηρητής του γονιδιώματος για τη διατήρηση της γενετικής σταθερότητας, συμπεριφέρεται ως γονίδιο «φροντιστής»¹⁻⁶.

Ογκογονίδια: Τα ογκογονίδια είναι ακριβώς τα ίδια με φυσιολογικά γονίδια του κυττάρου, τα οποία ονομάζονται πρωτο-ογκογονίδια ή κυτταρικά ογκογονίδια. Η δράση των ογκογονιδίων διαφέρει εκείνης των πρωτο-ογκογονιδίων, δεδομένου ότι τα ογκογονίδια μετά την ενεργοποίησή τους με ποικίλους τρόπους έχουν την ικανότητα να μεταμορ-

φώνουν κύτταρα σε καρκινικά, ενώ τα πρωτο-ογκογονίδια δεν έχουν τέτοια δράση.

Η φυσιολογική λειτουργία των πρωτο-ογκογονιδίων φαίνεται να σχετίζεται με τον πολλαπλασιασμό και τη διαφοροποίηση των κυττάρων, δεδομένου ότι οι πρωτεΐνες τις οποίες παράγουν είναι αυξητικοί παράγοντες, υποδοχείς αυξητικών παραγόντων και ορμονών, καθώς επίσης πρωτεΐνες υπεύθυνες για τη μεταφορά ερεθισμάτων από τη μεμβράνη στον πυρήνα και πυρηνικοί παράγοντες μετεγγραφής (εικόνα 3).



Εικόνα 3. Σχηματική παράσταση ογκογένεσης ανάλογα με τον τύπο των εμπλεκόμενων γονιδίων.

Η ενεργοποίηση των πρωτο-ογκογονιδίων σε ογκογονίδια γίνεται με ποικίλους τρόπους:

A. Η απόκτηση της γνώσης ότι τμήματα γενετικού υλικού **RNA-ιών** είναι ομόλογα των κυτταρικών γονιδίων των σπονδυλωτών, τα οποία ενσωματώνονται στον ιό όταν αυτός προσβάλλει τα κύτταρα του ξενιστή, οδήγησε στον καθορισμό των ιικών ογκογονιδίων. Με την ενσωμάτωση, δηλαδή, του πρωτο-ογκογονιδίου στο γενετικό υλικό του ιού, επέρχεται ενεργοποίηση αυτού, με αποτέλεσμα τούτο να αποκτά ογκογενετικές ικανότητες, μεταμορφώνοντας τα κύτταρα τα οποία προσβάλλει ο ιός. Τα ονόματα των ιικών ογκογονιδίων καθορίζονται από τον αντίστοιχο ιό, στον οποίο απο-

μονώθηκαν για πρώτη φορά. Όμως, οι περισσότεροι καρκίνοι του ανθρώπου δεν προκαλούνται από ογκογόνους ιούς^{1,2,7-9}.

B. Τα πρωτο-ογκογονίδια μπορεί να ενεργοποιηθούν σε ογκογονίδια με **μεταλλάξεις**. Οι μεταλλάξεις οφείλονται ή σε τυχαία λάθη κατά τον αναδιπλασιασμό του DNA ή σε επίδραση διαφόρων εξωγενών παραγόντων (ακτινοβολία, ιοί, χημικές ουσίες). Οι μεταλλάξεις μπορεί να είναι μεγάλες, προκαλώντας αλλαγή στη δομή των χρωμοσωμάτων (π.χ. διπλασιασμός, εξάλειψη), να αφορούν όλο το γονιδίωμα (τριπλοειδίες) ή να είναι μικρές και να περιλαμβάνουν εξάλειψη, είσοδο ή αντικατάσταση μιας βάσης.

Η αλλαγή μιας βάσης δυνατόν να οδηγήσει: α. σε κωδικοποίηση του ίδιου αμινοξέος και συνεπώς σε μη αλλαγή της παραγόμενης πρωτεΐνης (συνώνυμος μετάλλαξη ή σιωπηλή), β. σε κωδικοποίηση διαφορετικού αμινοξέος και συνεπώς στην παραγωγή μιας διαφορετικής πρωτεΐνης (παρερμηνεύσιμη μετάλλαξη, missense), και γ. σε κωδικοποίηση του πρόωρου τερματισμού της πεπτιδικής αλύσου (stop codon) που οδηγεί στην παραγωγή πρωτεΐνης μειωμένης δραστηριότητας (ανερμηνεύσιμη μετάλλαξη, nonsense).

Επιπρόσθετα, η είσοδος νέων νουκλεοτιδίων ή η εξάλειψη νουκλεοτιδίων σε μια περιοχή του DNA μπορεί να αλλάξει ολοκληρωτικά την μετάφραση του γονιδίου με αποτέλεσμα την σύνθεση μιας τελείως διαφορετικής παθολογικής πρωτεΐνης (μετατοπιστική μετάλλαξη-frameshift μετάλλαξη).

Το πρωτο-ογκογονίδιο H-ras-1 αποτελεί το πρώτο γονίδιο, το οποίο απομονώθηκε από καρκίνο ουροδόχου κύστης και για το οποίο διαπιστώθηκε ότι η ενεργοποίησή του οφείλεται σε σημειακή

μετάλλαξη, δηλαδή σε αντικατάσταση της γλυκίνης με βαλίνη στο κωδικόνιο 12 του γονιδίου.

Στη συνέχεια, ανάλυση ενός μεγάλου αριθμού καρκινωμάτων πνεύμονος και εντέρου, οδήγησε στην απομόνωση ενεργοποιημένου H-ras, καθώς επίσης K-ras και N-ras, τα οποία είναι μέλη της ίδιας οικογένειας γονιδίων. Ενδιαφερόντως, όλα τα ενεργοποιημένα γονίδια περιείχαν σημειακές μεταλλάξεις στα κωδικόνια 12, 13 και 61 των ras γονιδίων, συνηγορώντας υπέρ του ότι οι θέσεις αυτές μπορεί να είναι πολύ σημαντικές για τον φυσιολογικό έλεγχο της ανάπτυξης των κυττάρων.

Μοριακές μελέτες σε διάφορους όγκους έδειξαν ότι μεταλλαγμένα γονίδια επιδιόρθωσης του DNA απαρτίζουν ένα γενετικό δείκτη, ο οποίος αναφέρεται ως μικροδορυφορική αστάθεια (microsatellite instability).

Οι μικροδορυφόροι (microsatellites) είναι βραχείες και επαναλαμβανόμενες αλληλουχίες με πολυμορφισμό μήκους, η λειτουργία των οποίων δεν είναι απολύτως γνωστή.

Είναι γνωστό σήμερα, ότι ο καρκίνος είναι μία γενετική νόσος, η οποία προέρχεται από κληρονομούμενες ή/και επίκτητες μεταλλάξεις διαφόρων γονιδίων και ότι η καρκινογένεση περιλαμβάνει πολλά στάδια. Η μετάλλαξη, η οποία αρχίζει την αλυσίδα των γενετικών αλλαγών και οδηγεί σε ειδικούς τύπους καρκίνου, φαίνεται ότι παρουσιάζει ειδικότητα ως προς το είδος του γονιδίου και τον τύπο του ιστού. Παρ' όλ' αυτά, όμως, ο συνδυασμός των μεταλλαγμένων γονιδίων τα οποία συμμετέχουν στην ανάπτυξη και την εξέλιξη ενός καρκίνου, καθώς και η σειρά την οποία ακολουθούν οι μεταλλάξεις, παρουσιάζουν α-

κόμα πολλά σκοτεινά σημεία, τα οποία χρειάζονται περαιτέρω μοριακή διερεύνηση. Κατά καιρούς έχουν προταθεί διάφορα μοντέλα αλληλοδιαδόχων γενετικών αλλαγών σε διάφορους τύπους καρκίνου, όπως εντέρου.

Άλλο παράδειγμα προτεινόμενου μοντέλου καρκινογένεσης αφορά τον καρκίνο κεφαλής/τραχήλου από πλακώδη κύτταρα. Στον καρκίνο αυτό η αρχική αλλοίωση αφορά απώλεια της ετεροζυγωτίας στο 9p21 χρωμόσωμα, όπου εντοπίζεται το γονίδιο p16, αναστολέας του κυτταρικού κύκλου, και ακολουθεί απώλεια της ετεροζυγωτίας στο χρωμόσωμα 17p13 (εντόπιση γονιδίου TP53) και 3p21. Στη συνέχεια προστίθεται απώλεια της ετεροζυγωτίας στο 11q13, 13q21 και 14q32 χρωμόσωμα, η σειρά όμως αλληλοδιαδοχής των αλλαγών αυτών δεν έχει καθοριστεί^{1,3-5,10-12}.

Γ.Ο γονιδιακός πολλαπλασιασμός (gene amplification) αποτελεί άλλο ένα τροπο ενεργοποίησης ενός πρωτο-ογκογονιδίου σε ογκογονίδιο. Ο γονιδιακός πολλαπλασιασμός οδηγεί σε υπερέκφραση του γονιδίου με αυξημένη παραγωγή πρωτεϊνικού προϊόντος. Ο γονιδιακός πολλαπλασιασμός σε μεταφάσεις χρωμοσωμάτων αναδεικνύεται με την μορφή διπλο-μικροσωματίων (double minutes) ή με την μορφή ομοιογενώς κεχρωσμένων περιοχών (homogeneously staining regions).

Γονιδιακός πολλαπλασιασμός έχει παρατηρηθεί σε ποικίλους τύπους νεοπλασίας. Το c-myc είναι το πρώτο πρωτο-ογκογονίδιο, το οποίο βρέθηκε να παρουσιάζει γονιδιακό πολλαπλασιασμό σε ανθρώπινη νεοπλασία. Είναι ενδιαφέρον, ότι γονιδιακός πολλαπλασιασμός ορισμένων ογκογονιδίων παρατηρείται σε προχωρημένα στάδια ορισμέ-

νων νεοπλασμάτων και σχετίζεται με άσχημη πρόγνωση.

Παράδειγμα γονιδιακού πολλαπλασιασμού αποτελεί το ογκογονίδιο HER2/new, σε ποσοστό περίπου 20% των περιπτώσεων διηθητικού καρκίνου μαστού, κωδικοποιώντας για την παραγωγή ενός υποδοχέα αυξητικού παράγοντα στην κυτταρική μεμβράνη. Επίσης, άλλο χαρακτηριστικό παράδειγμα αφορά το N-myc ογκογονίδιο στο νευροβλάστωμα^{1,3-5,13-15}.

Δ. Τα πρωτο-ογκογονίδια ενεργοποιούνται σε ογκογονίδια με **χρωμοσωματικές μεταθέσεις**. Η ανεύρεση του χρωμοσώματος Ph στη ΧΜΛ και η περαιτέρω διαπίστωση, ότι τούτο είναι το αποτέλεσμα μιας ισοζυγισμένης μετάθεσης μεταξύ των χρωμοσωμάτων 9 και 22, απετέλεσε τη βάση για περαιτέρω μοριακή ανάλυση της ανωτέρω μετάθεσης. Έτσι, το 1982 έγινε γνωστό ότι το ογκογονίδιο ABL, το οποίο εντοπίζεται στο 9q34, μετατίθεται στο χρωμόσωμα 22.

Στη συνέχεια, μοριακές μελέτες έδειξαν ότι η μετάθεση t(9;22)(q34;q11) οδηγούσε στη συνένωση του ABL με το BCR στο χρωμόσωμα 22q11, με αποτέλεσμα τη δημιουργία ενός χιμαιρικού ογκογονιδίου και την παραγωγή μιας χιμαιρικής πρωτεΐνης με ανώμαλη δραστηριότητα τυροσινο-κινάσης, η οποία και ευθύνεται για την λευχαιμογένεση. Η μετάθεση t(9;22) και η συνένωση ABL/BCR αποτελεί το πρώτο παράδειγμα ενεργοποίησης ενός ογκογονιδίου με χρωμοσωματική μετάθεση. Μετά την κλασική μετάθεση t(9;22) στη ΧΜΛ, εκτενείς μελέτες στα κακοήθη αιματολογικά νοσήματα καθόρισαν ειδικές χρωμοσωματικές μεταθέσεις με ενεργοποίηση ειδικών γονιδίων εμπλεκόμενων στην ανάπτυξη της νεοπλασίας.

Παραδείγματα τέτοιων μεταθέσεων αποτελεί η μετάθεση t(15;17) (q22;q21) στην οξεία προμυελοκυτταρική λευχαιμία τύπου M3 FAB, η οποία οδηγεί στη συνένωση δύο γονιδίων, του PML (στο χρωμόσωμα 15q22) και του RAR α (Retinoid acid receptor α)(στο χρωμόσωμα 17q21), με αποτέλεσμα την ανάπτυξη της λευχαιμίας.

Στο λέμφωμα Burkitt παρατηρούνται οι ειδικές μεταθέσεις: t(8;14)(q24;q32) (80-85% των περιπτώσεων) και t(2;8)(p12;q24) ή t(8;22)(q24;q11) (15-20% των περιπτώσεων). Οι ανωτέρω μεταθέσεις φέρουν σε επαφή το ογκογονίδιο myc, εντοπιζόμενο στο χρωμόσωμα 8q24, με τα γονίδια των βαρειών αλύσεων των ανοσοσφαιρινών, των κ και λ ελαφρών αλύσεων, αντίστοιχα, με αποτέλεσμα διαταραχή της λειτουργίας του myc ογκογονιδίου.

Στους συμπαγείς όγκους, η κυτταρογενετική ανάλυση είναι αρκετά δύσκολη, λόγω της πολυπλοκότητας των χρωμοσωματικών ανωμαλιών και της δυσκολίας ανεύρεσης καλής ποιότητας μεταφάσεων προς μελέτη. Επιπρόσθετα, οι ισοζυγισμένες χρωμοσωματικές μεταθέσεις στους συμπαγείς όγκους ανευρίσκονται πολύ σπανιότερα εκείνων στα κακοήθη αιματολογικά νοσήματα. Αντίθετα, στους συμπαγείς όγκους επικρατούν κατά κύριο λόγο πλήρεις ή μερικές εξαλείψεις χρωμοσωμάτων, τρισωμίες και μη ισοζυγισμένες μεταθέσεις. Παρά τη δυσχερή, όπως αναφέρθηκε ανωτέρω, κυτταρογενετική ανάλυση των συμπαγών όγκων, έχουν καθοριστεί ογκογονίδια σε ορισμένους τύπους αυτών, τα οποία φαίνεται να ενεργοποιούνται με χρωμοσωματικές μεταθέσεις (πίνακας 1).

Οι γενετικές αλλαγές των όγκων ο-

στών και μαλακών μορίων (στην πλειονότητά τους σαρκώματα), έχουν τύχει τελευταία μεγάλης προσοχής και χαρακτηρίζονται από ειδικές μεταθέσεις. Σε ένα σημαντικό ποσοστό αυτών των νεο-

πλασιών, οι μεταθέσεις αποτελούν τη μόνη χρωμοσωματική ανωμαλία, συνηγορώντας υπέρ πιθανής ύπαρξης μιας αιτιολογικής συσχέτισης.

Πίνακας 1. Ειδικές χρωμοσωματικές μεταθέσεις στα συμπαγή νεοπλασμάτα και αντίστοιχες γονιδιακές αλλαγές

Νεόπλασμα	Μετάθεση	Γονιδιακές αλλαγές
Κυψελιδώτο ραβδομυοσάρκωμα	t(2;13)(q35;q14)	PAX3-FKHR
Κυψελιδώτο soft part σάρκωμα	t(1;13)(p36;q14)	PAX7FKHR
Σάρκωμα διαυγών κυττάρων	t(X;17)(p11;q25)	ASPL-TFE3
Συγγενές ινοσάρκωμα και μεσοβλαστικό νέφρωμα	t(12;22)(q13;q12)	ATF1-EWS
Γιγαντοκυτταρικό ινοσάρκωμα	t(12;15)(p13;q25)	ETV6-NTRK3
Δεσμοπλαστικός στρογγυλοκυτταρικός όγκος	t(17;22)(q22;q13)	COL1A1-PDGFB
Σάρκωμα Ewing	t(11;22)(p13;q12)	WT1-EWS
	t(11;22)(q24;q12)	EWS-FLI1
	t(21;22)(q22;q12)	EWS-ERG
	t(7;22)(p22;q12)	EWS-ETV1
	t(7;22)(q12;q12)	EWS-E1AF
	t(2;22)(q33;q12)	FEV-EWS
Συνοβιακό σάρκωμα	t(X;18)(p11;q11)	SYT-SSX1
		SYT-SSX2
Μυξωματώδες λιποσάρκωμα	t(12;16)(q13;p11)	TLS-CHOP
	t(12;22)(q13;q12)	EWS-CHOP
Καρκίνωμα νεφρού	t(X;1)(p11;q21)	TFE3-PRCC
Καρκίνωμα νεφρού	t(X;1)(p11;q34)	TFE3-PSF
Καρκίνωμα νεφρού	t(X;17)(p11;q25)	TFE3-ASPL

Σε μοριακό επίπεδο, σχεδόν όλα τα γονίδια, των οποίων η λειτουργία διαταράσσεται με αυτές τις μεταθέσεις, έχουν καθοριστεί. Χαρακτηριστικό παράδειγμα αποτελεί το σάρκωμα Ewing, με την ειδική χρωμοσωματική μετάθεση t(11;22)(q24;q12). Η μετάθεση αυτή οδηγεί στη συνένωση των γονιδίων EWS (στο χρωμόσωμα 22q12) και FLI1 (στο χρωμόσωμα 11q24) οδηγώντας στη δημιουργία ενός γονιδίου σύντηξης (fusion gene), το οποίο θεωρείται η άμεση αιτία ανάπτυξης του τύπου αυτού του σαρκώματος.

Εκτός από την ανωτέρω μετάθεση σπανιότερα παρατηρείται η μετάθεση t(21;22)(q22;q12) με σύντηξη των γονιδί-

ων EWS και ERG. Άλλες παρατηρούμενες μεταθέσεις στο σάρκωμα EW αφορούν το χρωμόσωμα 22 και τα χρωμοσώματα 2,7 και 17 με αποτέλεσμα σύντηξη του γονιδίου EWS με άλλα γονίδια.

Είναι ενδιαφέρον, ότι το γονίδιο EWS εκτός από το σάρκωμα EW έχει παρατηρηθεί να συμμετέχει σε μεταθέσεις και σε άλλους τύπους σαρκωμάτων με αποτέλεσμα τούτο να συνενώνεται με άλλα γονίδια.

Είναι ενδιαφέρον, ότι στο συγγενές ινοσάρκωμα και στο μεσοβλαστικό νέφρωμα παρατηρείται η ίδια ακριβώς μετάθεση t(12;15)(p13;q25), με συμμετοχή των γονιδίων ETV6-NTRK3. Το ανωτέρω

κυτταρογενετικό και μοριακό εύρημα συνηγορεί υπέρ του ότι και οι δύο αυτοί όγκοι έχουν ακριβώς την ίδια γενετική προέλευση. Άλλο παράδειγμα όγκων με διαφορετική ανατομική εντόπιση, οι οποίοι όμως έχουν την ίδια γενετική αλλαγή, είναι το κυψελιδικό soft-part σάρκωμα και το θηλώδες καρκίνωμα του νεφρού.

Στα ανωτέρω νεοπλάσματα παρατηρείται η μετάθεση $t(X;17)(p11;q25)$, η οποία είναι μη ισοζυγισμένη στον πρώτο και ισοζυγισμένη στον δεύτερο τύπο νεοπλασματος. Και στους δύο αυτούς τύπους όγκων τα συνενούμενα γονίδια είναι ακριβώς τα ίδια, δηλαδή τα ASPL και TFE3.

Τα λιποσαρκώματα είναι ο συχνότερος τύπος σαρκώματος και αναλογεί σε περίπου 20% όλων των κακοηθειών του μεσεγχύματος. Τα μυξωματώδη λιποσαρκώματα χαρακτηρίζονται από τη μετάθεση $t(12;16)(q13;p11)$. Η ανωτέρω μετάθεση οδηγεί στη συνένωση των γονιδίων CHOP και TL5, εντοπιζόμενα στα χρωμοσώματα 12q13 και 16p11 αντίστοιχα, με αποτέλεσμα την παραγωγή μιας χιμαιρικής πρωτεΐνης. Η ανεύρεση αυτής της κυτταρογενετικής και μοριακής αλλαγής είναι πολύ μεγάλης σημασίας για την τεκμηρίωση της διάγνωσης του μυξωματώδους λιποσαρκώματος και της διάκρισης αυτού από άλλους όγκους με παρόμοια μορφολογικά χαρακτηριστικά.

Σε αντίθεση με τις λευχαιμίες, τα λεμφώματα και τα σαρκώματα, τα οποία πολύ συχνά, όπως αναφέρθηκε ανωτέρω, συνδέονται με ειδικές χρωμοσωματικές μεταθέσεις ή άλλες κυτταρογενετικές ανωμαλίες, τα καρκινώματα σπανίως παρουσιάζουν τέτοιες ανωμαλίες. Βέβαια υπάρχουν μερικές εξαι-

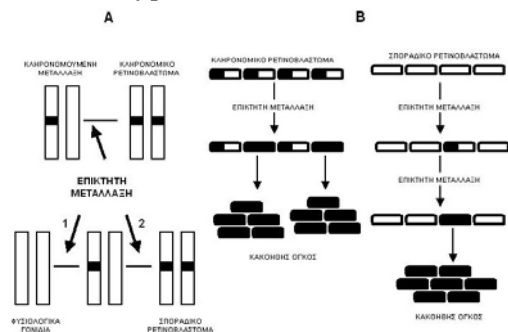
ρέσεις, οι οποίες αφορούν μία ομάδα καρκινωμάτων νεφρού, τα οποία παρουσιάζουν τις μεταθέσεις: α. $t(X;1)(p11;q21)$, η οποία οδηγεί στην σύντηξη του γονιδίου TFE3 εντοπιζόμενου στο χρωμόσωμα Xp11 και PRCC εντοπιζόμενου στο 1q21 χρωμόσωμα). β. $t(X;1)(p11;q34)$ (οδηγεί στην σύντηξη του γονιδίου TFE3 με το γονίδιο PSF στο χρωμόσωμα 1q34) και γ. $t(X;17)(p11;q25)$ (οδηγεί στην σύντηξη του γονιδίου TFE3 με το γονίδιο ASPL στο χρωμόσωμα 17q25). Επίσης τα επιθετικά καρκινώματα χαρακτηρίζονται από την μετάθεση $t(15;19)(q13;p13)$. Σε όλα τα ανωτέρω αναφερόμενα καρκινώματα οι γενετικές αλλαγές είναι διαγνωστικές για την νόσο^{1,2,5,16-26}.

Ογκοκατασταλτικά γονίδια: Ενδείξεις για την ύπαρξη γονιδίων, τα οποία μπορεί να αναστείλουν την ανάπτυξη του όγκου, υπήρξαν κατά καιρούς από καλλιέργειες καρκινικών κυττάρων. Η λειτουργία των ογκοκατασταλτικών γονιδίων συνίσταται στη ρύθμιση της κυτταρικής διαίρεσης. Απώλεια ενός αλληλόμορφου γονιδίου και μετάλλαξη του άλλου οδηγεί στην ανάπτυξη της νεοπλασίας. Η ιδέα ύπαρξης ογκοκατασταλτικών γονιδίων απεδείχθη κατά πρώτο με το γονίδιο του ρετινοβλαστώματος (Rb). Ογκοκατασταλτικά γονίδια, τα οποία συχνά προσβάλλονται, αφορούν το TP53 (του οποίου η λειτουργία διαταράσσεται στο ήμισυ περίπου των νεοπλασιών του ανθρώπου), το γονίδιο του Wilms, το P16 γονίδιο κ.ά.

Τα ογκοκατασταλτικά γονίδια είναι τα κατ' εξοχήν συνδεδεμένα γονίδια με τα οικογενή καρκινικά σύνδρομα. Τα οικογενή καρκινικά σύνδρομα προϋποθέτουν μία μετάλλαξη στα γεννητικά κύτταρα, η ανάπτυξη δε και η εξέλιξη αυτών απαιτεί επιπρόσθετες γενετικές αλ-

λαγές, οι οποίες περιλαμβάνουν την αναστολή της λειτουργίας του άλλου αλληλόμορφου ή δυνατόν και άθροισμα άλλων επιπρόσθετων γενετικών αλλαγών στα σωματικά κύτταρα που αφορούν άλλα ογκοκατασταλτικά γονίδια ή ογκογονίδια.

Η μελέτη του κληρονομούμενου καρκίνου μας βοήθησε σημαντικά στο να κατανοήσουμε τους μηχανισμούς καρκινογένεσης, αναδεικνύοντας τα γονίδια τα οποία αρχικά προσβάλλονται και ρίχνοντας φως στον τρόπο αλληλεπίδρασης αυτών με άλλα γονίδια. Το μοντέλο των ογκοκατασταλτικών γονιδίων κατά πρώτον προτάθηκε από τον Knudson για την εξήγηση του κληρονομικού ρετινοβλαστώματος. Το 1971, ο Knudson, στηριζόμενος σε επιδημιολογικά δεδομένα του ρετινοβλαστώματος, διατύπωσε την υπόθεση για τη βάση του καρκίνου, η οποία στηρίζεται στην ύπαρξη δύο αλληλάλληλων γενετικών αλλαγών (two hits hypothesis) (εικόνα 4).



Εικόνα 4. Α, Β. Σχηματική παράσταση της υπόθεσης του Knudson (two hits hypothesis) στο ρετινοβλάστωμα. Στη Β τα συνεχόμενα τετραγωνίδια παριστούν τα κύτταρα του αμφιβληστροειδούς.

Σύμφωνα με την υπόθεση αυτή, υπάρχει μία αρχική μετάλλαξη ενός αλληλόμορφου γονιδίου στα γεννητικά κύτταρα οικογενειών με κληρονομική προδιάθεση για καρκίνο, η οποία κλη-

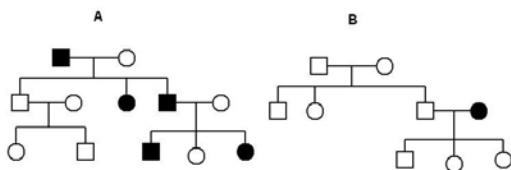
ρονομείται, ενώ μια δεύτερη μετάλλαξη του άλλου αλληλόμορφου επισυμβαίνει στα σωματικά κύτταρα, οδηγώντας έτσι στην ανάπτυξη του καρκίνου. Πειραματικά δεδομένα τη δεκαετία του 1980 απέδειξαν σωστή την υπόθεση του Knudson. Οι Cavenee και συν. περιέγραψαν το 1983 ορισμένους από τους μηχανισμούς, οι οποίοι καταλήγουν στη δεύτερη γενετική αλλαγή και οι οποίοι περιλαμβάνουν απώλεια του αλληλόμορφου γονιδίου, οφειλόμενη σε χρωμοσωματικές εξαλείψεις ή μονοσωμίες.

Το ρετινοβλάστωμα διακρίνεται σε σποραδικό και οικογενές. Στο κληρονομικό ρετινοβλάστωμα όλα τα κύτταρα του αμφιβληστροειδούς έχουν τη μετάλλαξη του γονιδίου του ρετινοβλαστώματος, η οποία έχει κληρονομηθεί από ένα προσβεβλημένο γονέα. Απαιτείται όμως και μια επιπρόσθετη γενετική αλλαγή στο άλλο αλληλόμορφο γονίδιο, δηλαδή απώλεια αυτού ή μια άλλη μετάλλαξη, η οποία θα οδηγήσει στην ανάπτυξη του όγκου. Γίνεται εμφανές ότι, σύμφωνα με τα ανωτέρω, και τα δύο αλληλόμορφα πρέπει να αδρανοποιηθούν.

Λεπτομερέστερα, οι μηχανισμοί οι οποίοι δυνατόν να οδηγήσουν στην απώλεια της λειτουργίας και του δεύτερου αλληλόμορφου περιλαμβάνουν: α. Απώλεια του φυσιολογικού χρωμοσώματος 13. β. Απώλεια του φυσιολογικού χρωμοσώματος 13 και αναδιπλασιασμός του άλλου που φέρει το παθολογικό γονίδιο. γ. Μιτωτική χιαστή ανταλλαγή γενετικού υλικού μεταξύ των δύο ομολόγων χρωμοσωμάτων. δ. Ανεξάρτητη μετάλλαξη και του άλλου αλληλόμορφου γονιδίου. Αξίζει να σημειωθεί, ότι ενώ ο φαινότυπος του καρκίνου παρουσιάζει κληρονομικότητα στο 50% των περιπτώσεων (εικόνα 5), όπως συμβαίνει

στους επικρατούντες χαρακτήρες κληρονομικότητας, στην πραγματικότητα, σε κυτταρικό επίπεδο, ο χαρακτήρας είναι υπολειπόμενος. Στο σποραδικό ρετινοβλάστωμα απαιτούνται δύο επίκτητες σωματικές μεταλλάξεις για την ανάπτυξη του όγκου.

Σημαντική υπήρξε η παρατήρηση της σπάνιας ύπαρξης παιδιών με ρετινοβλάστωμα, τα οποία έφεραν παράλληλα και άλλες γενετικές δυσμορφίες ή διανοητική καθυστέρηση.



Εικόνα 5. Α, Β. Οικογενειακά δένδρα στο κληρονομικό και σποραδικό ρετινοβλάστωμα, αντίστοιχα.

Προσεκτική κυτταρογενετική ανάλυση αυτών των ασθενών απεκάλυψε μια κληρονομική εξάλειψη των μακρών σκελών του χρωμοσώματος 13, το μέγεθος της οποίας εποίκιλε από άτομο σε άτομο. Στο εξαλειφθέν αυτό τμήμα, υπήρχε η δυνατότητα να βρίσκεται το γονίδιο του ρετινοβλαστώματος, μαζί με πολλά άλλα γονίδια.

Πράγματι, στην περιοχή 13q14 εντοπίστηκε και απομονώθηκε το γονίδιο του ρετινοβλαστώματος το 1986. Μετά την ανεύρεση του γονιδίου του Rb έγιναν πολλές προσπάθειες για την πιθανή ανεύρεση γονιδίων υπεύθυνων για άλλα οικογενή καρκινικά σύνδρομα. Στην πλειονότητα των οικογενών καρκινικών συνδρόμων, τα γονίδια τα υπεύθυνα για την ανάπτυξη της νόσου ανήκουν στην κατηγορία των ογκοκατασταλτικών γονιδίων (πίνακας 2).

Ενίοτε όμως, μεταλλάξεις πρωτοογκογονιδίων δυνατόν να οδηγήσουν σε

ανάπτυξη ορισμένων συνδρόμων. Όλα τα οικογενή καρκινικά σύνδρομα κληρονομούνται με αυτόσωμο επικρατούντα χαρακτήρα, με εξαίρεση τα σύνδρομα τα οποία οφείλονται σε ανεπάρκεια επιδιόρθωσης βλάβης του DNA, τα οποία κληρονομούνται με αυτόσωμο υπολειπόμενο χαρακτήρα. Π.χ., διάφοροι τύποι του Xeroderma pigmentosum οφείλονται σε μεταλλάξεις γονιδίων υπεύθυνων για την επιδιόρθωση βλάβης του DNA από υπεριώδη ακτινοβολία. Οι ασθενείς αυτοί αναπτύσσουν διάφορους καρκίνους δέρματος^{1,3,5,27-32}.

Αξίζει να αναφερθεί ότι τα οικογενή καρκινικά σύνδρομα, τα οποία κληρονομούνται με αυτόσωμο επικρατούντα χαρακτήρα, ακολουθούν για τον καθορισμό τους ορισμένα σημεία-οδηγούς (guideline):

- α. Ανάπτυξη όγκου σ' ένα άτομο σε πολύ μικρότερη ηλικία απ' την παρατηρούμενη στο γενικό πληθυσμό για το συγκεκριμένο τύπο καρκίνου.
- β. Η παρουσία αμφοτερόπλευρου καρκίνου σ' ένα άτομο (π.χ. αμφοτερόπλευρος καρκίνος μαστού) ή πολλές εστίες καρκίνου σ' ένα όργανο (π.χ. καρκίνος εντέρου αναπτυσσόμενος από πολλούς πολύποδες).
- γ. Η παρουσία περισσότερων του ενός πρωτοπαθών όγκων διαφόρων οργάνων.
- δ. Η παρουσία καρκίνου σε άτομα φύλου με σπάνια πιθανότητα προσβολής από τη νόσο (π.χ. καρκίνος μαστού σε άρρενες παράλληλα με άλλα θήλεα άτομα μέλη της οικογένειας).
- ε. Παρουσία του ίδιου τύπου καρκίνου σε πολλά μέλη της οικογένειας.
- στ. Καρκίνος συνοδευόμενος με άλλες γενετικές διαταραχές, όπως διανοητική καθυστέρηση κ.λπ.

Κατωτέρω θα αναφερθούν μερικά από τα οικογενή καρκινικά σύνδρομα.

Η πολλαπλή ενδοκρινική νεοπλασία τύπου 2 (MEN2) υπήρξε το πρώτο από

τα κληρονομικά ενδοκρινικά σύνδρομα νεοπλασίας, το οποίο μελετήθηκε σε γενετική βάση.

Πίνακας 2. Κληρονομικά καρκινικά σύνδρομα κληρονομούμενα με αυτόσωμο επικρατούντα χαρακτήρα.

Σύνδρομο	Γονίδια	Είδος Νεοπλασματος	Εντόπιση Γονιδίων	Λειτουργία/ Προϊόν
Πολλαπλή ενδοκρινική νεοπλασία τύπου 1	MEN1	Πρωτοπαθής υπερπαραθυρεοειδισμός, καρκίνος παγκρέατος, υπόφυσης	11q13	Πιθανόν ρόλος στην οδό TGF-β μέσω Smad3
Πολλαπλή ενδοκρινική νεοπλασία τύπου 2	RET	Μυελοειδές καρκίνωμα θυρεοειδούς, καρκίνωμα παραθυρεοειδούς, φαιχρωμοκύττωμα	10q11	Διαμεμβρανικός υποδοχέας τυροσινο-κινάσης
Ρετινοβλάστωμα	RB	Όγκος αμφιβληστροειδούς	13q14	Ρύθμιση κυτταρικού κύκλου
Οικογενής αδενωματώδης πολυποδίαση εντέρου	APC	Αδενωματώδεις πολύποδες εντέρου	5q21	Αποστολή σήματος μέσω μορίων προσκόλλησης στον πυρήνα
Κληρονομικός μη-πολυποειδής καρκίνος εντέρου	hMSH2 hMSH6 hMLH1 hPMS1 hPMS2	Καρκίνος εντέρου, ενδομητρίου	2p22 2p16 3p21 2q31-33 7p21	Επιδιόρθωση DNA
Νεανική πολυποδίαση εντέρου	SMAD4/ DPC4 BMPR1A	Πολύποδες γαστρεντερικού, καρκίνος εντέρου	18q21 10q21-22	Κυτταροπλασμικός μεσολαβητής TGF-β
Peutz-Jeghers	STK11/ LKB1	Καρκίνος γαστρεντερικού, καρκίνος μαστού, όρχεος, γυναικολογικές κακοήθειες	19p13	Σερίνο-θρεονίνη κινάση
Von Hippel Lindau	VHL	Καρκίνωμα νεφρού, αιμαγγειοβλαστώματα ΚΝΣ	3p25	Ρύθμιση επιμήκυνσης μετεγγραφής
Wilms όγκος	WT	φαιχρωμοκύττωμα, όγκοι νεφρού	11p13	Ρύθμιση μετεγγραφής
Νευροινωμάτωση τύπου 1	NF1	Νευροινωμάτωση, αστροκύττωμα, ραβδομυοσάρκωμα, ΧΜΛ	17q11	Αρνητικός ρυθμιστής κυτταρικής ανάπτυξης μέσω RAS
Νευροινωμάτωση τύπου 2	NF2	Σβάνωμα, μηνιγγίωμα, όγκοι νωτιαίου σωλήνος, καρκίνος δέρματος	22q12	Αναστολή συγκόλλησης κυττάρων
Καρκίνος μαστού/ωοθήκης	BRCA1 BRCA2	Καρκίνος μαστού/ωοθήκης, καρκίνος μαστού θήλεος/άρρενος	17q21 13q12	Επιδιόρθωση DNA Επιδιόρθωση DNA
Σύνδρομο Cowden	PTEN/MM	Καρκίνος μαστού, θυρεο-	10q23	Πρωτεΐνη τυροσι-

	AC1/TP1	ειδούς, ενδομητρίου, πολύποδες εντέρου		νο-φωσφατάση
Οικογενές μελάνωμα	CDKN2A CDK4	Δερματικό κακόηθες μελάνωμα, καρκίνος παγκρέατος	9p21 12q14	Ρύθμιση κυτταρικού κύκλου
Κληρονομικό θηλώδες καρκίνωμα νεφρού	MET	Θηλώδες καρκίνωμα νεφρού	7q31	Διαμεμβρανικός υποδοχέας τυροσινο-κινάσης
Κληρονομικό παραγαγγλίωμα και φαιοχρωμοκύττωμα	SDHD SDHC SDHB	Παραγαγγλίωμα και φαιοχρωμοκύττωμα	11q23 1q21 1p36	Όχι απόλυτα γνωστή
Σύνδρομο Li-Fraumeni	TP53	Καρκίνος μαστού, σαρκώματα, όγκοι εγκεφάλου, λευχαιμία	17p13	Ρύθμιση κυτταρικού κύκλου, απόπτωση

Στο MEN2 το πρωτο-ογκογονίδιο RET φέρει μία κληρονομούμενη μετάλλαξη. Το RET εντοπίζεται στο χρωμόσωμα 10q11 και κωδικοποιεί για την παραγωγή ενός διαμεμβρανικού υποδοχέως τυροσινο-κινάσης. Ασθενείς με MEN₂ αναπτύσσουν μυελοειδές καρκίνωμα θυρεοειδούς, καρκίνωμα παραθυρεοειδών και φαιοχρωμοκύττωμα.

Πλην του πρωτο-ογκογονιδίου RET, τα πρωτο-ογκογονίδια MET και CDK4 εθύνονται για το κληρονομικό θηλώδες καρκίνωμα του νεφρού και το οικογενές κακόηθες μελάνωμα, αντίστοιχα.

Το γονίδιο TP53 εντοπίζεται σε χρωμόσωμα 17p13 και δρα κυρίως ως ογκοκατασταλτικό γονίδιο. Το πρωτεϊνικό προϊόν του είναι ένας παράγοντας μεταγραφής παίζοντας σημαντικό ρόλο στην ρύθμιση της ανάπτυξης των κυττάρων μέσω του κυτταρικού κύκλου, καθώς και στην απόπτωση. Απώλεια της λειτουργίας του φυσιολογικού TP53 επιτρέπει την ανάπτυξη των κυττάρων, ενώ δεν επισυμβαίνει απόπτωση. Μετάλλαξη του TP53 στα γεννητικά κύτταρα καταλήγει στην ανάπτυξη του συνδρόμου Li-Fraumeni, το οποίο ανήκει στα οικογενή σύνδρομα καρκίνου. Ασθενείς με σύνδρομο Li-Fraumeni αναπτύσσουν

σαρκώματα, καρκίνο μαστού, λευχαιμίες και άλλους τύπους καρκίνου.

Η οικογενής ευαισθησία για ανάπτυξη καρκίνου του εντέρου διακρίνεται σε υποομάδες, οι οποίες στηρίζονται στην παρουσία ή μη πολυπόδων του εντέρου. Τα υπεύθυνα γονίδια για ορισμένα τέτοια σύνδρομα έχουν πρόσφατα καθορισθεί, όπως στο σύνδρομο νεανικής πολυποδίασης, το Peutz-Jeghers σύνδρομο και το Cowden σύνδρομο.

Το γονίδιο της οικογενούς πολυποδίασης του εντέρου, το APC, εντοπίστηκε το 1987 στο χρωμόσωμα 5 και το 1991 καθορίστηκε η θέση του στη χρωμοσωματική περιοχή 5q21. Το APC είναι ένα ογκοσταλτικό γονίδιο και η δεύτερη γενετική αλλαγή στην οικογενή πολυποδίαση καταλήγει στην αδρανοποίηση του άλλου αλληλομόρφου γονιδίου. Το APC γονίδιο κωδικοποιεί για την παραγωγή μιας πρωτεΐνης 310 KDa. Έχουν περιγραφεί πολλές μεταλλάξεις του γονιδίου, οι περισσότερες των οποίων επισυμβαίνουν στα κωδικόνια 1286-1513. Σε ασθενείς με μετάλλαξη κοντά στο κωδικόνιο 1300, η δεύτερη γενετική αλλαγή συνήθως αφορά απώλεια του αλληλομόρφου γονιδίου, καταλήγοντας στην εκδήλωση μιας πιο σοβαρής νόσου. Εί-

να επίσης ενδιαφέρον, ότι ορισμένες μορφές οικογενούς πολυποδίασης, οι οποίες χαρακτηρίζονται από την ύπαρξη λίγων πολυπόδων, φέρουν μεταλλάξεις στα ακραία τμήματα του γονιδίου. Απώλεια στην έκφραση του APC γονιδίου δεν είναι αρκετή από μόνη της να προκαλέσει καρκίνο, αποτελεί όμως το πρώτο στάδιο προδιαθέτοντας το κύτταρο να υποστή και άλλες γενετικές αλλαγές, οι οποίες αθροιζόμενες οδηγούν στην ανάπτυξη του καρκίνου. Ο μηχανισμός αυτός φαίνεται να υπάρχει και στον σποραδικό καρκίνο του εντέρου, δεδομένου ότι περίπου 80% των όγκων έχουν σωματικές μεταλλάξεις του APC γονιδίου.

Μοριακές μελέτες καρκίνου εντέρου καθόρισαν μετάλλαξη του ογκογονιδίου K-ras και μία διαδοχική απώλεια γενετικού υλικού των χρωμοσωμάτων 5q, 17p και 18q με αντίστοιχη διαταραχή των γονιδίων APC, TP53 και Smad4. Επιπρόσθετα, τα καρκινικά κύτταρα του εντέρου υφίστανται και άλλου τύπου αλλαγές, ως μεθυλίωση του DNA, οι οποίες δυνατόν να συνεισφέρουν στην εκδήλωση του φαινοτύπου του καρκίνου.

Ο κληρονομικός μη πολυποειδής καρκίνος του εντέρου, γνωστός και ως σύνδρομο Lynch, χαρακτηρίζεται από μεταλλάξεις 5 γονιδίων, τα οποία λειτουργούν ως «φροντιστές» του γονιδιώματος, ελέγχοντας την επιδιόρθωση βλάβης του DNA. Τα γονίδια αυτά είναι hMSH2, hMSH6, hMLH1, hPMS1 και hPMS2. Οι μεταλλάξεις αφορούν συχνότερα το γονίδιο hMLH1 και hMSH2. Ασθενείς με κληρονομικό μη πολυποειδή καρκίνο του εντέρου συνήθως έχουν αδρανοποιημένο το ένα εκ των ανωτέρω 5 γονιδίων, με αντίστοιχη απώλεια της λειτουργίας του άλλου αλληλόμορφου γο-

νιδίου. Οι μεταλλάξεις των γονιδίων αυτών αυξάνουν την επίπτωση επιπρόσθετων σωματικών μεταλλάξεων σε άλλα γονίδια, συνεισφέροντας στην πολυσταδιακή εξέλιξη ενός φυσιολογικού κυττάρου σε καρκινικό.

Στο σύνδρομο von Hippel-Lindau τα άτομα εμφανίζουν αμφοτερόπλευρο πολυεστιακό καρκίνο νεφρού από διαυγή κύτταρα, αιμαγγειοβλατώματα ΚΝΣ, αμφοτερόπλευρο φαιχρωμοκύττωμα, κακοήθεις νευροενδοκρινικούς όγκους καθώς και άλλες νεοπλασίες. Το ανωτέρω σύνδρομο οφείλεται σε διαταραχή του γονιδίου VHL, το οποίο καθορίστηκε το 1993 και εντοπίζεται στο χρωμόσωμα 3p25. Ένα μεγάλο φάσμα μεταλλάξεων έχει παρατηρηθεί στο γονίδιο VHL

Περίπου 5-10% θηλέων ατόμων με καρκίνο μαστού πιστεύεται ότι έχουν μια κληρονομική βάση. Ο κληρονομικός καρκίνος μαστού μπορεί να εκδηλωθεί ή ως η μόνη κακοήθη νόσος ή σε συνδυασμό με άλλα νεοπλάσματα, όπως καρκίνο ωθήκης, σύνδρομο Li-Fraumeni, αταξία-τηλεαγγειεκτασία κ.ά. Άτομα με καρκίνο μαστού σε νέα σχετικά ηλικία και καρκίνο ωθήκης στα ίδια ή σε στενά άτομα της οικογένειάς τους, είναι δυνατόν να έχουν διαταραχές του γονιδίου BRCA1. Τα άτομα αυτά έχουν όγκο αρνητικό σε υποδοχείς οιστρογόνων, φέρουν συγχρόνως μεταλλάξεις του γονιδίου TP53 και γενικά έχουν ένα επιθετικό καρκίνο.

Το γονίδιο BRCA1 εντοπίστηκε στο χρωμόσωμα 17q21 το 1990, ενώ τούτο καθορίστηκε το 1994. Άτομα με μετάλλαξη του BRCA1 μέχρι την ηλικία των 70 ετών παρουσιάζουν κίνδυνο 80% για ανάπτυξη καρκίνου μαστού και 40% για ανάπτυξη καρκίνου ωθήκης. Το γονίδιο BRCA1 φαίνεται να δρα ως γονίδιο φρο-

ντιστής, συμμετέχοντας στους μηχανισμούς επιδιόρθωσης του DNA.

Το δεύτερο γονίδιο το οποίο ευθύνεται για τον κληρονομικό καρκίνο του μαστού είναι το BRCA2, το οποίο εντοπίστηκε το 1994 στο χρωμόσωμα 13q12-13, ενώ απομονώθηκε τούτο το 1995. Άτομα με μεταλλάξεις του BRCA2 έχουν κίνδυνο 84% μέχρι την ηλικία των 70 ετών να αναπτύξουν καρκίνο μαστού, ενώ ο κίνδυνος για ανάπτυξη καρκίνου ωθητικής είναι μικρός. Οι περισσότερες οικογένειες με οικογενή καρκίνο μαστού, που αφορά θήλεα και άρρενα άτομα συγχρόνως, φέρουν μεταλλάξεις του BRCA2.

Η ακριβής γνώση των μοριακών αλλαγών στα κληρονομούμενα καρκινικά σύνδρομα θεωρείται υψίστης κλινικής σημασίας δια την αναζήτηση φορέων της νόσου και την έγκαιρη προληπτική/θεραπευτική αντιμετώπιση αυτών³¹⁻³⁸.

Διάφορα σύνδρομα τα οποία κληρονομούνται με αυτόσωμο υπολειπόμενο χαρακτήρα, οφείλονται σε μεταλλάξεις γονιδίων επιδιόρθωσης του DNA με αποτέλεσμα ανεπάρκεια στους μηχανισμούς επιδιόρθωσης βλάβης του DNA, η οποία οδηγεί σε αυξημένο κίνδυνο για ανάπτυξη νεοπλασιών. Δεδομένου, ότι ο ρόλος πολλών γονιδίων τα οποία συνδέονται με τα σύνδρομα αυτά, σχετίζονται με την επιδιόρθωση DNA, φαίνεται ότι αυτά λειτουργούν ως γονίδια φροντιστές.

Μεταξύ των συνδρόμων αυτών συγκαταλέγονται το σύνδρομο Bloom, η αναιμία Fanconi, η αταξία-τηλεαγγειεκτασία, το Xeroderma pigmentosum (διάφοροι τύποι του οποίου προκαλούνται από μεταλλάξεις γονιδίων υπεύθυνων για την επιδιόρθωση βλάβης του DNA

από υπεριώδη ακτινοβολία) κά. Τα σύνδρομα αυτά χαρακτηρίζονται από γενετική αστάθεια, θραύση χρωμοσωμάτων και ανάπτυξη διαφόρων τύπων νεοπλασμάτων. Η αυξημένη τάση θραύσης των χρωμοσωμάτων μπορεί να προδιαθέτει σε ογκογένεση μέσω ενεργοποίησης ογκογονιδίων με μεταλλάξεις ή με χρωμοσωματικές μεταθέσεις καθώς και μέσω απώλειας της λειτουργίας ογκοκατασταλτικών γονιδίων με χρωμοσωματικές εξαλείψεις.

Στην αταξία-τηλεαγγειεκτασία εμπλέκεται το γονίδιο ATM, το οποίο εντοπίζεται στο χρωμόσωμα 11q22-23 και το οποίο κωδικοποιεί ένα πρωτεϊνικό προϊόν όμοιο με την p110 υπομονάδα της PI-3 κινάσης. Η προδιάθεση για νεοπλασματά στην αταξία-τηλεαγγειεκτασία πιστεύεται ότι προκαλείται από πολλαπλές λειτουργίες του ATM καθώς και από υπομεθυλίωση του DNA³⁹.

Η καρκινογένεση είναι πολυσταδιακή νόσος χαρακτηριζόμενη από μια σειρά γενετικών αλλαγών, οι οποίες αρχίζουν με μια απλή κυτταρική ανάπτυξη και στην συνέχεια ακολουθεί η κακοήθης μετατροπή και οι μεταστάσεις. Οι αλλαγές ποικίλουν από όγκο σε όγκο, ενώ τα ίδια γονίδια μπορεί να προσβάλλονται σε διαφορετικούς όγκους.

Στις γενετικές αυτές αλλαγές συμμετέχουν ογκογονίδια αλλά παράλληλα και ογκοσταλτικά γονίδια με απώλεια της ετεροζυγωτίας. Παραμένει όμως σκοτεινό ποια από τις γενετικές αλλαγές αποτελεί την αιτία της έναρξης της νεοπλασίας καθώς και η σειρά των γενετικών αλλαγών, η οποία ακολουθείται για την πλήρη εκδήλωση του φαινοτύπου του καρκίνου.

Δεν υπάρχει καμμία αμφιβολία, ότι η κυτταρογενετική και η μοριακή γενετική

έχουν κάνει τεράστια βήματα στην διερεύνηση των μηχανισμών καρκινογένεσης με την εισαγωγή των νέων τεχνικών. Στην κυτταρογενετική του καρκίνου η ανάπτυξη και εφαρμογή του φθορίζοντος *in situ* υβριδισμού (FISH) και άλλων σχετικών τεχνικών (πολυχρωματική FISH, συγκριτικός γονιδιακός υβριδισμός) έφεραν σημαντικά αποτελέσματα, τα οποία αλλιώς δεν θα ήταν δυνατόν να γίνουν γνωστά.

Στην μοριακή γενετική η εφαρμογή διαφόρων τεχνικών PCR και πιο πρόσφατα των τεχνικών microarrays στο ανθρώπινο γονιδίωμα θα εξακολουθούν να διαφωτίζουν τις γενετικές αλλαγές σε πιο λεπτομερειακό επίπεδο. Αξίζει να σημειωθεί, ότι εκτός από τις αναφερθείσες ανωτέρω ειδικές χρωμοσωματικές μεταθέσεις με την αντίστοιχη διαταραχή των γονιδίων, τα οποία εντοπίζονται στα σημεία θραύσης των χρωμοσωμάτων (επιτεύγματα των νέων τεχνικών), μοριακές μελέτες έχουν δείξει ειδικές αλλαγές σε γονίδια χωρίς να υπάρχουν μεταθέσεις. Χαρακτηριστικό παράδειγμα αποτελεί το γονίδιο K17 σε εντερικούς στρωματικούς όγκους (Gastrointestinal stromal tumors-GIST), του οποίου υπερέκφραση ή μεταλλάξεις είναι διαγνωστικές για τον όγκο αυτό. Είναι πολύ σημαντικό, ότι η δράση του γονιδίου αυτού λόγω του πρωτεϊνικού προϊόντος τυροσινο-κινάσης δυνατόν να ανασταλεί με το φάρμακο Gleevec ή με άλλα παρόμοια φάρμακα^{5,40}.

Η εντόπιση των γενετικών αλλαγών στον καρκίνο είναι υψίστης κλινικής σημασίας. Ήδη στα κακοήθη αιματολογικά νοσήματα η συμβολή της γενετικής για την διάγνωση της νόσου, την πρόγνωση, την ταξινόμηση και την εφαρμογή των κατάλληλων θεραπευτικών

χειρισμών είναι μεγίστη. Η περαιτέρω γενετική διερεύνηση του καρκίνου με τον καθορισμό ειδικών γονιδίων και την αποσαφήνιση του ρόλου αυτών στην πολυσταδιακή ανάπτυξη του καρκίνου πιθανότατα θα αποδειχθούν εξαιρετικής σημασίας στην κλινική πράξη. Νέα ταξινόμηση του καρκίνου στηριζόμενη σε μοριακά δεδομένα και νέες θεραπείες είναι οι μελλοντικές προσδοκίες μας.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Gelehrter TD, Collins FS, and Ginsburg D. Principles of medical genetics. Second Edition, Williams and Wilkins, 1998, pp. 245-272
2. Heim S and Mitelman F. Cancer Cytogenetics. 2nd ed. Wiley-Liss New York, 1995
3. Pearson PL, van der Luijt RB. The genetic analysis of cancer. J Int Med 243:413-417, 1998
4. Weinberg RA. How cancer arises. Sci Am 275:62-70, 1996
5. Baak JPA, Path FRC, Hermsen MAJA, Meijer G, Schmidt J, Janssen EAM. Genomics and proteomics in cancer. Eur J Cancer 39:1199-1215, 2003
6. Kinzler KW, Vogelstein B. Cancer-susceptibility genes. Gatekeepers and caretakers. Nature 386:761-763, 1997
7. Bishop JM. Enemies within: the genesis of retrovirus oncogenes. Cell, 23,5-6, 1981.
8. Cooper GM. Cellular transforming genes. Science 217:801-806, 1982
9. Talbot SJ, Crawford DH. Viruses and tumors. Eur J Cancer 40:1998-2005, 2004
10. Seth A, Watson DK. ETS transcription factors and their emerging roles in human cancer. Eur J Cancer 41:2462-2478, 2005
11. Forastiere A, Koch W, Trotti A, Sidransky D. Head and neck cancer. N Engl J Med 345:1890-1900, 2001
12. Arzimanoglou I, Gilbert F, Barber H. Microsatellite instability in human solid tumors. Cancer 82:1808-1820, 1998
13. Seeger RC, Brodeur GM, Sather H et al. Association of multiple copies of the N-

- myc oncogene with rapid progression of neuroblastomas. *N Engl J Med* 313:1111-1116,1985
14. Brodeur GM, Seeger RC, Schwarz M. Amplification of N- myc in untreated human neuroblastomas correlates with advanced disease stage. *Science* 224:1121-1124, 1984
 15. Slamon DJ, Clark GM, Wong SG et al. Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2 new oncogene. *Science* 235:177-182, 1987
 16. Sandberg AA, Chen Z. Cytogenetics and molecular genetics of human cancer. *Am J Med Genet (Semin Med Genet)* 115:111-112, 2002
 17. Sandberg AA Cytogenetics and molecular genetics of bone and soft-tissue tumors. *Am J Med Genet (Semin Med Genet)* 115:189-193, 2002
 18. Kurzrock R, Gutterman JU, and Talpaz M. The molecular genetics of Philadelphia chromosome-positive leukemias *N Engl J Med* 319:990-98, 1988
 19. Cline MJ The molecular basis of leukemia *N Engl J Med* 330:328-336, 1994
 20. Enright H, Mc Glave Chronic myelogenous leukemia. *Curr Opin Hematol* 3:303-309,1996
 21. Lo Coco F, Diverio D, Falini B, Biondi A, Nerri C, Pelicci PG. Genetic diagnosis and molecular monitoring in the management of acute promyelocytic leukemia *Blood*, 94:12-22, 1999
 22. Chen Z. and Sandberg AA. Molecular cytogenetics aspects of hematological malignancies. Clinical implications. *Am J Med Genet (Semin Med Genet)* 115:130-141, 2002
 23. Melnick A, Licht JD, Deconstructing a disease RARa, its fusion partners and their roles in pathogenesis of acute promyelocytic leukemia *Blood*, 93:3167-3215, 1999
 24. Felser DW. Reversibility of oncogene-induced cancer. *Curr Opin Genet Devel* 14:37-42, 2004
 25. Sandberg AA. Updates on the Cytogenetics and molecular genetics of bone and soft tissue tumors: liposarcoma. *Cancer Genet Cytogenet* 155:1-24, 2004
 26. Bodmer D, van den Hurk W, van Groningen JJM, Eleveld MJ, Martens GJM, Weterman MAJ, van Kessel AG. Understanding familial and non familial renal cell cancer. *Hum Mol Genet* 11:2489-2498,2002
 27. Knudson AG Jr. Mutation and cancer. Statistical study of retinoblastoma. *Proc Natl Acad Sci USA* 68:820-823,1971
 28. Knudson AG JR. Hereditary cancer. Oncogenes and antioncogenes. *Cancer Res* 45:1437-43, 1985
 29. Cowell JK and Hogg A Genetics and Cytogenetics of Retinoblastoma *Cancer Genet Cytogenetic* 64:1-11,1992
 30. Cavenee WK, Dryja TP, Phillips RA, Benedict WF, Godbout R, Gallie BL et al. Expression of recessive alleles by chromosomal mechanisms in retinoblastoma. *Nature* 305:779-784,1983
 31. March DJ, Zori RT. Genetics insights into familial cancer. *Cancer Letters* 181:125-164, 2002
 32. Lee WH, Bookstein R, Hong F, Young LJ, Shew JY, Lee EY. Human retinoblastoma susceptibility gene: cloning, identification and sequence. *Science* 235:1394-1399,1987
 33. Kinzler KW, Nilbert MC, Su LK, Vogelstein B. Bryan TM, Levy DB et al. Identification of FAP locus genes from chromosome 5q21. *Science* 253:661-665, 1991
 34. Steele RJC, Thompson AM, Hall PA, Lane DP. The p53 tumor suppressor gene. *Br J Surg* 85:1460-1467,1998
 35. Midgley R, Kerr D. Colorectal cancer. *Lancet*, 353:391-397,1999
 36. Kinzler KW, Vogelstein B. Colorectal tumors. In *The genetic basis of human cancer*. New York Mc Graw Hill, 1998, p. 565
 37. Bresinger JD, Laken SJ, Luce MC et al. Variable phenotype of familial adenomatous polyposis in pedigrees with 3' mutation in the APC gene. *Gut*, 43:548, 1998
 38. Soravia C, Berk T, Madlensky L et al. Genotype-phenotype correlation in attenuated adenomatous polyposis coli. *Am*

- J Hum Genet, 62:1290, 1998
39. Duker NJ. Chromosome breakage syndromes and cancer. Am J Med Genet (Semin Med Genet) 115:125-129, 2002
 40. Wang N. Methodologies in cancer cytogenetics and molecular cytogenetics. Am J Med Genet (Semin Med Genet) 115:118-124, 2002