

## ΕΠΙΤΕΥΞΕΙΣ ΣΤΗ ΜΟΡΙΑΚΗ ΒΙΟΛΟΓΙΑ ΤΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΚΑΙ ΤΟΥ ΞΕΝΙΣΤΗ

ΟΜΙΛΙΑ ΤΟΥ ΑΝΤΕΠΙΣΤΕΛΛΟΝΤΟΣ ΜΕΛΟΥΣ κ. ΑΘΑΝΑΣΙΟΥ ΘΕΟΛΟΓΙΔΗ

Βρέθηκε καρκίνος. Έγινε ή διάγνωση καρκίνου σε 100 ασθενείς. Καρκίνου σπλάχνου. Ένός από τους συχνούς καρκίνους σπλάχνου και όχι καρκίνου δέρματος. Σ' αυτούς τους 100 ανθρώπους, ποῦ βρέθηκε καρκίνος, τί είναι ή πρόγνωση; Ποιές είναι οί προοπτικές του;

Μιά γενίκευση ποῦ μπορεῖ νά κάνει κανείς είναι ὅτι σε περίπου 30 από τους 100, από τήν ἀρχή θά ἀνευρεθοῦν μεταστάσεις. Σε ἄλλους 30 με 40 οί κλινικές και ἐργαστηριακές μας ἐξετάσεις δέν θά ἀνιχνεύσουν μεταστάσεις. Ἐν τούτοις οί μεταστάσεις ὑπάρχουν, ὡς μικροσκοπικές μεταστάσεις ποῦ θά ἐκδηλωθοῦν ἀργότερα. Συνεπῶς, ἀπό τους 100 μόνο περίπου 30 ἔχουν πιθανότητες νά ἰαθοῦν με τοπικά θεραπευτικά μέτρα, ὅπως ή χειρουργική ἀφαίρεση και ή ἀκτινοθεραπεία. Κι αὐτό ἀν στήν ἐγχείρηση δέν ἀνευρεθεῖ ἀπροσδόκητη τοπική ἐπέκταση.

Στους συχνότερους καρκίνους, ὅταν ὑπάρχουν μεταστάσεις, κατὰ κανόνα, οί ασθενεῖς δέν ἰῶνται με τίς σύγχρονες γενικευμένες θεραπευτικές ἀγωγές, ὅπως τή χημειοθεραπεία, τήν ἔνδοκρinoθεραπεία, τήν ἀνοσοβιοθεραπεία και τή χρήση παραγόντων ποῦ τροποποιοῦν τήν βιολογική ἀπάντηση τοῦ ξενιστῆ.

Πῶς ἀρχίζει ὁ καρκίνος; Πῶς αὐξάνει; Γιατί κάνει μεταστάσεις τόσο νωρίς, ἐνῶ κλινικῶς φαίνεται σχετικῶς μικρός σε μέγεθος και νομίζει κανείς ὅτι ή διάγνωση ἔγινε ἔγκαιρα; Γιατί ὁ ξενιστής, δηλ. τὸ ἄτομο με καρκίνο, δέν μπορεῖ νά ἀναστείλει τήν πρόδό του; Δίνει καμία μάχη ὁ ξενιστής ή ἀπό τήν ἀρχή παραδίδει τὰ ὅπλα;

Γιατί οί σημερινές θεραπευτικές ἀγωγές για τὸν προχωρημένο καρκίνο τελικά ἀποτυγχάνουν σε τόσο μεγάλο ποσοστό; Και ἀποτυγχάνουν ἰδίως σε συχνότερους καρκίνους, ὅπως οί καρκίνοι τοῦ πνεύμονος, μαστοῦ, προστάτου, γαστρεντερικοῦ σωλῆνος. Στὸ τέλος πῶς σκοτώνει ὁ καρκίνος;

Τὰ τελευταῖα χρόνια ἔγιναν σημαντικές ἀνακαλύψεις στή μοριακή βιολογία τοῦ καρκίνου και στή μοριακή βιολογία τοῦ ξενιστῆ, τοῦ ἀσθενοῦς. Οί ἐπιτεύξεις αὐτές ξεκαθάρισαν κατὰ πολὺ τίς ἀντιλήψεις μας στὸ μηχανισμό τῆς καρκινογένεσης, στήν πρόοδο τοῦ καρκίνου, στήν παθογένεση τῶν μεταστάσεων, στήν ἐπίδραση τοῦ καρκίνου ἐπὶ τοῦ ξενιστῆ και στήν ἀπάντηση τοῦ ξενιστῆ.

Στὰ ἐπόμενα 40 λεπτά θά ἀνασκοπήσω πρόσφατες ἐπιτεύξεις στή μοριακή βιολογία τοῦ καρκίνου καί τοῦ ξενιστῆ. Θά ἀναφερθῶ ἐπίσης σέ μερικές πρόσφατες ἐργαστηριακές καί κλινικές παρατηρήσεις μου σχετικά μέ τὸ μηχανισμό αὐτῆς τῆς βαθμιαίας καταστροφῆς τοῦ ξενιστῆ ἀπὸ τὸν καρκίνο. Εἰδικὰ τὴν παθογένεση τῆς καρκινικῆς καχεξίας. Ἡ καρκινικὴ καχεξία, πού εἶναι ἡ κύρια αἰτία θανάτου, τουλάχιστον στὸ 1/3 τῶν καρκινοπαθῶν.

Ἄπὸ τὸν 18ο αἰῶνα εἶναι γνωστὸ ὅτι παράγοντες περιβάλλοντος παίζουν σημαντικό ρόλο στὴν ἐμφάνιση καρκίνου. Νεαροὶ καπνοδοχοκαθαρισταὶ παρουσίαζαν ἠῤῥημένη συχνότητα καρκίνου τοῦ ὄσχεου, καί ἄτομα πού μασοῦσαν φύλλα καπνοῦ, ἠῤῥημένη συχνότητα καρκίνου τοῦ στόματος. Μὲ τὴν ἐκβιομηχανοποίηση στὸν 19ο αἰῶνα διεπιστώθη ὅτι οἱ ἐργάτες πού ἐξετίθεντο σὲ διάφορες χημικὲς οὐσίες πάθαιναν καρκίνο τοῦ δέρματος καί διαφόρων ὀργάνων πῶς συχνὰ ἀπὸ τὸν γενικὸ πληθυσμό.

Ἄλλὰ καί σὲ παρόμοια ἔκθεση στοὺς ἴδιους παράγοντες περιβάλλοντος, διεπιστώνετο μιὰ διαφορὰ στὴν εὐαισθησία καί στὴν ἐπιδεκτικότητα διαφόρων ἀτόμων στὴν ἐμφάνιση καρκίνου. Ὑπῆρχε ἡ θεωρία ὅτι ἡ διαφορὰ αὐτὴ ὀφείλετο σὲ γενετικούς, κληρονομικοὺς λόγους, ἀλλὰ στὸ παρελθὸν αὐτὸ δὲν ἦταν εὐκόλο νὰ ἀποδειχθεῖ.

Σήμερα ὅμως οἱ ἐνδείξεις ὀδηγοῦν στὸ συμπέρασμα ὅτι σὲ μεγάλο βαθμὸ ὁ καρκίνος εἶναι γενετικὴ νόσος. Κληρονομήσιμα στοιχεῖα διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στὴ γένεση τῶν περισσοτέρων καρκίνων.

Μὲ τίς πληροφορίες γιὰ τὸ ρόλο τῆς κληρονομικότητος πού παρουσιάζονται ἀπὸ τὰ μέσα ἐνημέρωσης, κατὰ κανόνα παιδιὰ καί ἀδέλφια τοῦ καρκινοπαθῆ μᾶς ἐρωτοῦν: Γιατρέ, ἔχω φόβο κι ἐγὼ νὰ πάθω τὸν ἴδιο καρκίνο;

Ὅλα τὰ καρκινογόνα ἐξασκοῦν τὴ δράση τους προκαλώντας ἀλλαγές στὸ DNA, στὴ γενετικὴ οὐσία τοῦ κυττάρου, στὸ δεοξυριβονουκλεϊκὸ ὀξύ. Προκαλοῦν τίς ἀλλαγές μέ μιὰ πολυσταδιακὴ πορεία. Μιὰ πορεία ἐτῶν πού ἀθροιστικά προκαλεῖ σημαντικὲς ἀλλοιώσεις στὸν πληροφοριακὸ μηχανισμό τοῦ κυττάρου. Εἶναι ἀποδεκτὸ σήμερα ὅτι ὁ καρκίνος τελικὰ προκαλεῖται ἀπὸ μιὰ σειρά μεταλλάξεων σὲ γονίδια. Γονίδια τὰ ὁποῖα στὸ φυσιολογικὸ κύτταρο ρυθμίζουν τὴν διαφοροποίηση καί τὴν διαίρεση τοῦ κυττάρου.

Ἡ ἀνακάλυψη τῶν ὀγκογονιδίων, τῶν ἀνασταλτικῶν ὄγκου γονιδίων καί τῶν πρωτεϊνῶν πού κωδικοποιοῦν, διευκρίνησε κατὰ πολὺ τὴν συμβολὴ τῆς κληρονομικότητος καί τὴ συμβολὴ τοῦ περιβάλλοντος στὴν καρκινογένεση.

Θά καλύψω πρῶτα τὸ ρόλο τῆς κληρονομικότητος.

Γιὰ τὴ συμβολὴ τῆς κληρονομικότητος θά χρησιμοποιήσω ἓνα παράδειγμα ἐνὸς σπανίου ὄγκου, πού τὰ χρησιμοποιῶ στὰ μαθήματά μου ὀγκολογίας. Ὁ ὄγκος

αυτός είναι το άμφιβληστροειδοβλάστωμα. Ο όγκος αυτός εμφανίζεται είτε σποραδικά, είτε σε πολλά μέλη τῆς ἴδιας οἰκογένειας, ἔχει δηλαδή σποραδική και οἰκογενή μορφή, ὅπως λέμε.

Στὴν σποραδική του ἐμφάνιση κανείς συγγενῆς τοῦ ἀσθενῆ δὲν ἐμφανίζει τὸν ὄγκο. Στὴν οἰκογενή μορφή τὰ 50%, τὰ μισὰ ἀπὸ τὰ παιδιά τοῦ ἀσθενῆ μπορεῖ νὰ ἐμφανίσουν αὐτὸν τὸν ὄγκο. Αὐτὸ εἶναι σὰν ἡ προδιάθεσή τους στὸν ὄγκο νὰ ἔχει κληρονομηθεῖ ὡς αὐτόσωμο ἐπικρατοῦν χαρακτηριστικὸ.

Τὸ 1971 ὁ Alfred Knutson ἐπρότεινε μιὰ ἀπλή θεωρία γιὰ τὶς δύο μορφές. Γιὰ νὰ παρουσιασθεῖ ὁ ὄγκος αὐτὸς πρέπει νὰ γίνουν τουλάχιστον δύο μεταλλάξεις, στὴ γενώμη τῶν κυττάρων τοῦ ἀμφιβληστροειδοῦς. Στὴ σποραδική μορφή και οἱ δύο μεταλλάξεις εἶναι σωματικές, δηλαδή ἔγιναν μετὰ τὴ σύλληψη, μετὰ τὴ γονιμοποίηση τοῦ ὠαρίου, μετὰ τὴ γέννα.

Σὲ ἀντίθεση, στὴν οἰκογενή μορφή ἡ μία μετάλλαξη ἦταν παρούσα στὸ γονιμοποιημένο ὠάριο προερχόμενη ἀπὸ τὸ σπερματοζωάριο τοῦ πατέρα ἢ ἀπὸ τὸ ὠάριο τῆς μητέρας. Ὅποτε γιὰ νὰ ἐμφανισθεῖ ὁ ὄγκος σὲ ἓνα τέτοιο ἄτομο, χρειάζεται νὰ γίνει μία ἀκόμη μετάλλαξη. Ἡ δεύτερη μετάλλαξη εἶναι ἀποτέλεσμα περιβαλλοντικοῦ καρκινογόνου.

Παρατηρήσεις πού ἔγιναν τὶς τελευταῖες τρεῖς δεκαετίες σὲ συχνούς καρκίνους, ὑποστήριξαν τὸ σημαντικὸ ρόλο τῆς κληρονομικότητας και τῆς ἀλλοίωσης τῆς γενετικῆς συνιστώσας τοῦ ἀτόμου στὴν ἐμφάνιση τοῦ καρκίνου. Θὰ ἀναφερθῶ σὲ δύο παραδείγματα: ἓνα κλινικὸ και ἓνα ἐργαστηριακὸ.

Μετὰ ἀπὸ ἐκτεταμένους ἐπιδημιολογικὲς μελέτες ἀναγνωρίσθηκε τὸ σύνδρομο τοῦ οἰκογενοῦς καρκίνου ὡς κλινικὴ ὄντοτης. Π.χ. σὲ καρκίνο μαστοῦ περιγράφησαν πολλές οἰκογένειες πού τὰ μέλη τους ἔπαθαν καρκίνο μὲ μιὰ συχνότητα πού ἦταν ὑψηλότερη ἀπὸ αὐτὴν πού χαρακτηρίζει τὸν καρκίνο στὸ γενικὸ πληθυσμὸ. Ἀρχικὰ ἐπιστεῦετο ὅτι αὐτὴ ἡ ἠῦξημένη συχνότης ἦταν συνέπεια τῆς ἔκθεσης στοὺς ἴδιους παράγοντες περιβάλλοντος και ἐπίσης τοῦ ἰδιαίτερου τρόπου ζωῆς—διαιτολογία, κάπνισμα τσιγάρου και ἄλλες συνήθειες.

Σὺν τῷ χρόνῳ ὁμως διεπιστώθη ὅτι στὶς οἰκογένειες αὐτὲς ὁ καρκίνος ἐνεφάνιζε ἓνα κλασσικὸ τύπο μενδελικῆς κληρονόμησης. Ἐφαίνετο νὰ κληρονομεῖται ὡς αὐτόσωμο ἐπικρατοῦν χαρακτηριστικὸ. Ἐπιπλέον διεπιστώθη ὅτι ὁ οἰκογενῆς καρκίνος εἶχε ὀρισμένα κλινικὰ χαρακτηριστικὰ πού τὸν ἔκαναν κάπως διαφορετικὸ ἀπὸ τὰ σποραδικὰ περιστατικὰ τοῦ ἰδίου καρκίνου. Δύο ἀπὸ αὐτὰ τὰ χαρακτηριστικὰ εἶναι ἡ ἐμφάνιση τοῦ καρκίνου σὲ νεώτερη ἡλικία και ἐπίσης ἡ ἐμφάνιση τοῦ ἀμφοτερό-

πλευρου σέ διπλά ὄργανα, δηλαδή και στούς δύο μαστούς, και στίς δύο ὠθηθῆκες και στά δύο νεφρά.

Τὸ συμπέρασμα ἦταν ὅτι τὰ μέλη αὐτῶν τῶν οἰκογενειῶν κληρονομοῦν μία προδιάθεση για καρκίνο. Ἔχουν τὸ ἴδιο περιβάλλον, τίς ἴδιες συνήθειες ἀλλά και παρόμοια κληρονομικὴ προδιάθεση.

Μὲ τὴν κληρονομίση μεταλλαγμένων ἀνασταλτικῶν ὄγκων γονιδίων στίς οἰκογένειες αὐτὲς τὸ φαινόμενο σήμερα ἐξηγεῖται. Στούς συχνότερους καρκίνους περίπου ὡς τὰ 5% εἶναι τῆς οἰκογενεῶς μορφῆς, ἐνῶ τὸ 95% σποραδικά. Ὅταν παρουσιασθεῖ σποραδικὸς καρκίνος σὲ ἓνα μέλος μίας οἰκογένειας: οἱ πρώτου βαθμοῦ συγγανεῖς τοῦ καρκινοπαθῆ ἔχουν μεγαλύτερες πιθανότητες νὰ ἐμφανίσουν τὸν ἴδιο καρκίνο ἀπ' ὅ,τι τὰ μέλη οἰκογενειῶν στίς ὁποῖες κανεὶς δὲν εἶχε καρκίνο; Ἡ ἀπάντησις εἶναι ναί. Καὶ τώρα τελευταῖα ἀρχίσαμε νὰ καταλαβαίνουμε τὸ γιατί.

Μὲ τὴ βελτίωσι τῆς τεχνολογίας για τὴ μελέτη τῶν χρωμοσωμάτων, ἡ χρωμοσωμῶν, εὐρέθη ὅτι τὸ κύτταρο πολλῶν κακοήθων νεοπλασματικῶν διεργασιῶν παρουσιάζουν πολλὲς χαρακτηριστικὲς ἀνωμαλίες. Μὲ τὸ συνάδελφο Jurge Yunis δεῖξαμε ὅτι ὅλα σχεδὸν τὰ κύτταρα ἑνὸς τύπου ὀζώδους λεμφώματος ἡπίας μορφῆς ἔχουν κλινικὲς χρωμοσωμικὲς ἀνωμαλίες. Χαρακτηριστικὲς χρωμοσωμικὲς ἀλλαγὲς ἔχουν περιγραφεῖ στά κύτταρα λευχαιμιῶν, λεμφωμάτων και γενικὰ τῶν περισσοτέρων καρκίνων.

Ἐπροτάθη ὅτι οἱ χρωμοσωμικὲς αὐτὲς ἀλλαγὲς συμβάλλουν στὴ γένεσι τοῦ καρκίνου γιατί δίνουν στά κύτταρα μὲ τέτοιες ἀλλαγὲς ἓνα ἐκλεκτικὸ πλεονέκτημα για πολλαπλασιασμό.

Μὲ τίς ἀυξανόμενες ἐνδείξεις ὅτι μία ἀλλοίωσι τῆς γενετικῆς οὐσίας, τοῦ γονότυπου, εἶναι ἀπαραίτητη για νὰ γίνεῖ ἡ ἐξαλλαγή ἑνὸς φυσιολογικοῦ κυττάρου σὲ καρκινικό, ἐνετάθη ἡ ἔρευνα για τὸ πῶς δροῦν τὰ καρκινογόνα και τὸ πῶς προκαλοῦν τίς ἀλλοιώσεις στὴ γενόμη, τὸ γονιδιακὸ ὕλικό.

Τί εἶναι ὅμως τὰ καρκινογόνα και πῶς ἐπενεργοῦν;

Καρκινογόνα εἶναι παράγοντες ποὺ προκαλοῦν ἀλλοιώσεις στὴ δομὴ και στὴ λειτουργία τοῦ κυττάρου ποὺ τὸ ὀδηγοῦν στὴν καρκινικὴ ἐξαλλαγή. Τὰ κύρια καρκινογόνα εἶναι χημικὲς οὐσίες, φυσικοὶ παράγοντες, ὅπως κάθε τύπος ἀκτινοβολίας και ὀρισμένοι ἰοί.

Ἐδείχθη ὅτι χημικὰ καρκινογόνα συνήθως προκαλοῦν ἀλλαγὲς στὴν ἀλληλουχία νουκλεοτιδίων. Ἡ ἀκτινοβολία προκαλεῖ θραύσεις και μετατοπίσεις γονιδίων στὸ χρωμόσωμα. Οἱ καρκινογόνοι ἰοί συνήθως εἰσάγουν ἓνα τμήμα τοῦ δικοῦ του DNA, τοῦ δικοῦ τους γονότυπου στὸ κύτταρο στόχος, στὸ κύτταρο θύμα.

Ἐπιδημιολογικές και πειραματικές μελέτες δείχνουν ὅτι τὸ εἶδος καὶ ἡ σύνθεση τῆς τροφῆς ἐπηρεάζουν τὴ συχνότητα ἐμφάνισης διαφόρων καρκίνων. Προωθεῖται τὸ ἐπιχειρήμα ὅτι ὀξειδωτικές οὐσίες καὶ ἐλεύθερες ρίζες ποὺ παράγονται κατὰ τὴ διάρκεια τοῦ μεταβολισμοῦ τροφῶν προκαλοῦν μιὰ ὀξειδωτικὴ βλάβη τοῦ DNA τοῦ κυττάρου. Ἡ βλάβη ποικίλλει μὲ τὴ σύνθεση τοῦ διαιτολογίου καὶ τὴν ποσότητα τῶν ὀξειδωτικῶν καὶ ἀντιοξειδωτικῶν παραγόντων στὴν τροφή. Εἶναι ἐπίσης γνωστὸ ὅτι τροφές μπορεῖ νὰ περιέχουν χημικὲς οὐσίες ποὺ εἶναι καρκινογονικές, ἢ καρκινογόνα μποροῦν νὰ ἀναπτυχθοῦν κατὰ τὴν παραγωγή τῆς τροφῆς.

Ἐρχόμεθα τώρα στὸ ἐρώτημα γιατί ὀρισμένα ἄτομα, παρόλο ποὺ ἐκτίθενται στὰ ἴδια περιβαλλοντικὰ καρκινογόνα, δὲν παθαίνουν καρκίνο;

Πρόσφατες παρατηρήσεις δείχνουν ὅτι αὐτὰ τὰ ἄτομα ἔχουν κληρονομήσει γονίδια ποὺ τὰ προϊόντα τους ἔχουν τὴν ἱκανότητα νὰ ἀπαλλάσσουν τὰ κύτταρα ἀπὸ καρκινογόνα. Ἐνα παράδειγμα: Ἄτομα ποὺ ἔχουν κληρονομήσει ἱκανότητα νὰ παράγουν σὲ μεγαλύτερο βαθμὸ ὀρισμένα ἐνζυμα στὸ βρογχικὸ τους ἐπιθήλιο, ἀπενεργοποιοῦν τὰ καρκινογόνα τοῦ καπνοῦ τοῦ τσιγάρου καὶ δὲν παθαίνουν καρκίνο τοῦ πνεύμονος. Οἱ παρατηρήσεις εἶναι πρόσφατες καὶ ἡ ἔρευνα συνεχίζεται.

Ἡ ὅλη καρκινογένεση, ποὺ εἶναι μιὰ πολυδιάστατη πορεία, διαιρεῖται σὲ 3 κύριες φάσεις: στὴν ἐναρξη, στὴν προαγωγή καὶ στὴν πρόοδο τοῦ καρκίνου. Εἶναι μιὰ παρατεταμένη διαδικασία ποὺ ἐμπλέκει πολλαπλὲς καὶ συνεχεῖς ἀλλαγές στὴν γενώμη. Παίρνει χρόνια καὶ γι' αὐτὸ ὁ καρκίνος εἶναι πιὸ συχνὸς σὲ προχωρημένη ἡλικία.

Τί εἶναι ὅμως αὐτὲς οἱ ἀλλαγές στὴν γενώμη, στὸ γονότυπο τοῦ κυττάρου ποὺ τὸ ὠθοῦν σὲ καρκινικὴ ἐξέλαση;

Ἄς πάρουμε τὸ παράδειγμα τῶν χρωμοσωμικῶν ἀνωμαλιῶν στὰ καρκινικὰ κύτταρα. Οἱ πλέον ἐμφανεῖς ἀλλαγές εἶναι μιὰ μετατόπιση γενετικοῦ ὕλικου ἀπὸ ἓνα χρωμόσωμο σὲ ἄλλο, ἢ ἄλλη ἀπαλλαγὴ ὅπως ἀπώλεια ἢ ἀπάλειψη γενετικῆς οὐσίας. Ἡ μετατόπιση μπορεῖ νὰ φέρει ἓνα γονίδιο στὴ γειτονιά ἐνὸς ἄλλου γονιδίου ποὺ εἶναι ὑπεύθυνο γιὰ τὴ ρύθμιση τῆς διαίρεσης τοῦ κυττάρου. Ἡ μετατόπιση τοῦ ἐνὸς στὴ γειτονιά τοῦ ἄλλου ἐνεργοποιεῖ τὸ δεύτερο.

Ἡ ἀπώλεια γενετικῆς οὐσίας μπορεῖ νὰ συνεπάγεται ἀπώλεια γονιδίου ποὺ ἔχει ἀνασταλτικὴ ἐνέργεια γιὰ τὴ διαίρεση τοῦ κυττάρου. Καὶ ὅταν ἐκλείψει ἢ ἀναστολή, ὅταν ἐκλείψει τὸ φρένο, τὸ κύτταρο ἀρχίζει νὰ διαιρεῖται, νὰ πολλαπλασιάζεται ἀνεξέλεγκτα.

Στὸ παράδειγμα τοῦ ἀμφιβληστροειδοβλαστώματος ποὺ ἀνέφερα: ὑπάρχει ἀπώλεια γενετικοῦ ὕλικου καὶ ἡ ἀπώλεια εἶναι ἀπὸ τὸ μακρὸ βραχίονα τοῦ χρωμοσώματος

13. Είναι απώλεια ανασταλτικού όγκου γονιδίου και στα δύο αλληλόμορφα. Τότε σύμφωνα με τη θεωρία του Knutson, στην οικογενή μορφή του όγκου στο γονιμοποιημένο ώριο υπάρχει ήδη η απώλεια στο ένα αλληλόμορφο, στο ένα αντίτυπο του χρωμοσώματος. Η δεύτερη απώλεια, ή απώλεια του άλλου αλληλόμορφου, του άλλου αντίγραφου, γίνεται μετά τη γονιμοποίηση του ωαρίου, υπό την επίδραση καρκινογόνων. Στη σποραδική μορφή του όγκου ή απώλεια και των δύο αλληλόμορφων γίνεται μετά τη γέννα, υπό την επίδραση καρκινογόνων.

Οι παρατηρήσεις αυτές προήγαγαν τη θεωρία ότι τα γονίδια που πλήττονται με μεταλλάξεις από τη δράση καρκινογόνων, είναι γονίδια σημαντικά για τη διαφοροποίηση και πολλαπλασιασμό του κυττάρου. Γονίδια που κωδικοποιούν ειδικές πρωτεΐνες που διεγείρουν ή που αναστέλλουν κυτταρική ανάπτυξη.

Η ανακάλυψη και η μελέτη των πρωτοογκογονιδίων και όγκογονιδίων, των ανασταλτικών όγκου γονιδίων, και των πρωτεϊνών που κωδικοποιούν προχώρησε τις γνώσεις μας για το πώς μεταλλαγμένα γονίδια οδηγούν σε μία κακοήθη εξαλλαγή του κυττάρου. Όταν ανακαλύφθηκαν τα όγκογονίδια, έθεωρήθησαν ως μεταλλαγμένες μορφές των φυσιολογικών γονιδίων του κυττάρου, που είχαν ονομασθεί πρωτοογκογονίδια.

Τα φυσιολογικά πρωτοογκογονίδια - όγκογονίδια ανήκουν σε διάφορες κατηγορίες γονιδίων που συμμετέχουν στη ρύθμιση και αύξηση των κυττάρων. Ένεργοποίηση όγκογονιδίων μπορεί να γίνει με διάφορες δομικές και ρυθμιστικές εξαλλαγές που μπορούν να τα μετατρέψουν, θα έλεγε κανείς, σε παθολογική κατάσταση ικανή να συμβάλει σε όγκογένεση. Η φύση της ενεργοποίησης διαφέρει στις διάφορες ομάδες όγκογονιδίων. Μία χρωμοσωμική μετατόπιση π.χ. όπως ανέφερα, μπορεί να τοποθετήσει ένα όγκογονίδιο κοντά σε ένα άλλο και να το ενεργοποιήσει.

Η εμφάνιση όμως ενός αυτόνομου όγκου δεν είναι τόσο απλή. Δεν γίνεται με την ενεργοποίηση ενός και μόνο όγκογονιδίου. Προϋποθέτει πολλές και αλληλεπάλληλες γενετικές μεταλλάξεις όγκογονιδίων. Η αλληλεπάλληλη και συνεχής συρροή μεταλλαγμένων ενεργοποιηθέντων όγκογονιδίων προωθεί βαθμηδόν τη διαδικασία της καρκινογένεσης.

Εξ ίσου σημαντική όμως για την καρκινική εξαλλαγή είναι και η συμβολή των ανασταλτικών όγκου γονιδίων ή αντιγονιδίων όπως ονομάστηκαν αρχικά. Και αυτά όμως πρέπει να υποστούν χαρακτηριστικές μεταλλάξεις και να εμφανίσουν δυσλειτουργία ή απώλεια της λειτουργίας τους.

Ἐνδείξεις για τὴν ὕπαρξη ἀνασταλτικῶν ὄγκου γονιδίων ἐπήγασαν ἀπὸ πειράματα σύζευξης, συγχώνευσης καὶ σύντηξης καρκινικῶν καὶ φυσιολογικῶν κυττάρων. Τὰ ὑβρίδια, τὰ νέα κύτταρα ἀπὸ τὴ σύντηξη, δὲν ἦταν πλέον καρκινικά.

Τὰ προϊόντα αὐτῶν τῶν ἀνασταλτικῶν ὄγκου γονιδίων, οἱ πρωτεΐνες ποὺ κωδικοποιοῦν δροῦν σὰν φρένα στὸ κύτταρο. Λένε στὸ κύτταρο νὰ σταματήσει νὰ διαιρεῖται. Ὄταν γίνει μετάλλαξη ἢ ὅταν ἀπαλειφθεῖ ἓνα τέτοιο ἀνασταλτικὸ ὄγκου γονίδιο τὸ προϊόν του εἶτε δυσλειτουργεῖ ἢ δὲν παράγεται καὶ τὸ φρένο δὲν ὑπάρχει. Τὰ καρκινικά κύτταρα μὴ ἔχοντας πλέον τέτοια φρένα ἐμφανίζουν μίαν ἀνεξέλεγκτη αὐξηση.

Ἐπανερχόμεθα στὸ παράδειγμα τοῦ ἀμφιβληστροειδοβλαστώματος. Καὶ τὰ δύο ἀντίγραφα τοῦ ἀνασταλτικοῦ ὄγκου γονιδίου Rh, πρέπει νὰ ἀδρανοποιηθοῦν γιὰ ν' ἀρχίσει ὁ ὄγκος. Ὄταν ὑπάρχει καὶ μόνο τὸ ἓνα ἀντίγραφο ἀλληλόμορφο καὶ λειτουργεῖ φυσιολογικά, εἶναι ἐπαρκὲς γιὰ ἀνασταλτικὴ δράση, γιὰ φρένο καὶ ὁ ὄγκος δὲν ἐμφανίζεται.

Εἶναι δεκτὸ σήμερα ὅτι ἡ παράλληλη συμβολὴ τῶν ὄγκογονιδίων καὶ ἀνασταλτικῶν ὄγκου γονιδίων εἶναι σημαντικὴ γιὰ τὴ δημιουργία καρκίνου στὸν ἄνθρωπο. Αὐτὸ ἐδείχθη πειστικά στὴν πορεία ἐνὸς ἀδενωματώδους πολύποδος τοῦ παχέος ἐντέρου, σὲ καρκίνο. Ἐνα παράδειγμα ἀνασταλτικὸ ὄγκου γονιδίου εἶναι τὸ p53 ποὺ ἡ ἀπώλειά του ἢ ἡ ἐξαλλαγή του ἀνευρίσκεται στὰ 50% τῶν ὄγκων τοῦ ἀνθρώπου.

Ἄν ἡ ἔλλειψη ἐνὸς ἀνασταλτικοῦ ὄγκου γονιδίου εἶναι τόσο σημαντικὴ στὴν ἐμφάνιση καὶ πρόοδο τοῦ καρκίνου, τί θὰ γινόνταν ἂν πειραματικῶς εἰσήγαγε κανεὶς στὰ καρκινικά κύτταρα αὐτὸ τὸ ἀνασταλτικὸ γονίδιο ποὺ τοὺς λείπει. Αὐτὴ εἶναι ἡ λεγόμενη θεραπεία εἰσαγωγῆς γονιδίων ποὺ δοκιμάζεται σήμερα στὸ ἐργαστήριο καὶ στὴν κλινικὴ. Ὁ στόχος τῆς θεραπείας εἶναι νὰ εἰσαχθεῖ τὸ γονίδιο μὲ τὴν κατάλληλη γενετικὴ πληροφορία στὰ καρκινικά κύτταρα γιὰ νὰ ἐλέγχει τὴν αὐξησή τους.

Δυστυχῶς ὅμως τὸ φαινόμενο τοῦ καρκίνου εἶναι πλέον πολύπλοκο ἀπὸ μίαν ἀνεξέλεγκτη αὐξηση μιᾶς μάζας. Θὰ τὸ ἀναλύσω αὐτὸ ὅταν περιγράψω τὰ χαρακτηριστικὰ τῆς εἰσβολῆς καὶ τῆς μετάστασης, ποὺ εἶναι οἱ πλέον κακοήθεις ἐκδηλώσεις τοῦ καρκίνου.

Ἐγινε διάγνωση καρκίνου σὲ 100 ἀσθενεῖς. Πῶς ἔγινε ἡ διάγνωση; Δόθηκε ἡ βιοψία στὸν παθολογοανατόμο, ὁ ὁποῖος μετὰ τὴν ἱστολογικὴ του ἐξέταση δίνει ἓνα ὄνομα στὸν καρκίνο. Τὸ ὄνομα βασίζεται στὰ μορφολογικά χαρακτηριστικὰ τῶν κυττάρων, στὴν ὅλη ἀρχιτεκτονικὴ καὶ στὸ ὄργανο ἀπὸ τὸ ὁποῖο ἀφηρέθη ὁ καρκινικὸς ὄγκος. Π.χ. ἀδενοκαρκίνωμα τοῦ πνεύμονος.

Αυτό τὸ ὄνομα εἶναι ἀρκετὴ πληροφορία γιὰ τὸν κλινικὸ γιὰ νὰ κάνει τὴ σταδιοποίηση καὶ μετὰ νὰ ἀποφασίσει θεραπεία καὶ νὰ δώσει πρόγνωση. Δὲν ἀντιπροσωπεύει ὅμως τὴν πραγματικότητα. Παρόλο ποὺ ὁ καρκίνος εἶναι κλωνοποιημένος καὶ τὰ κύτταρά του στὸ ἱστολογικὸ παρασκευάσμα φαίνονται σχεδὸν παρόμοια, κατὰ κανόνα εἶναι ἓνα μείγμα ἀπὸ διάφορους πληθυσμοὺς κυττάρων. Πληθυσμοὶ κυττάρων ποὺ ἐκδηλώνουν διαφορετικὰ βιολογικὰ χαρακτηριστικὰ. Διαφέρουν βιοχημικῶς, ἀνοσολογικῶς, χρωμοσωμικῶς, διαφέρουν στοὺς ὑποδοχεῖς ἐπιφάνειας, στὴν ἱκανότητα νὰ εἰσβάλλουν καὶ νὰ κάνουν μεταστάσεις καὶ στὴν ἀπάντηση καὶ ἀνθεκτικότητα σὲ διάφορα φάρμακα. Ὁ μηχανισμὸς τῆς ἑτερογένειας τῶν καρκινικῶν κυττάρων στὸν ἀρχικὸ ἔγκο εἶναι πολὺπλοκος. Ὅσο δὲν προχωρεῖ ὁ καρκίνος, κυτταρολογικὰ γίνεται καὶ πιὸ ἀνάμεικτος, πιὸ κακοήθης καὶ πιὸ ἐπιθετικὸς.

Πῶς μεγαλώνει, πῶς προχωρεῖ ὁ καρκίνος;

Ὅπως κάθε φυσιολογικὸ κύτταρο ἔτσι καὶ τὸ καρκινικὸ κύτταρο διαιρεῖται συμπληρώνοντας τὶς 4 φάσεις διαίρεσης. Οἱ φάσεις εἶναι ἡ G1, S, G2 καὶ ἡ μίτωση. Μὲ τὴ μίτωση γεννιοῦνται δύο θυγατρικὰ κύτταρα. Οἱ 4 φάσεις ἀποτελοῦν τὸν κυτταρικὸ κύκλο, ποὺ διαρκεῖ περίπου 22 ὥρες. Ἡ διάρκεια στὰ περισσότερα καρκινικὰ κύτταρα εἶναι περίπου ἡ ἴδια ὅπως καὶ στὰ φυσιολογικὰ.

Ἐκεῖνο ὅμως ποὺ εἶναι σημαντικὸ στὰ καρκινικὰ κύτταρα εἶναι ὅτι, κυρίως στὴν G1, φάση μέρος τοῦ πληθυσμοῦ τῶν κυττάρων σταματᾷ νὰ προχωρεῖ στὸν κύκλο καὶ εἰσέρχεται στὴν G0 φάση. Ἡ G0 φάση εἶναι μιὰ φάση ἀνάπαυλας, ἀπραξίας. Τὰ κύτταρα στὴν G0 φάση διατηροῦν τὴν ἱκανότητα νὰ ξαναμποῦν στὸν κύκλο. Ποικιλία ἐξωτερικῶν ἐρεθισμάτων, ὅπως π.χ. παράγοντες αὐξησης μποροῦν νὰ παροτρύνουν αὐτὰ τὰ κύτταρα νὰ εἰσέλθουν στὸν κύκλο καὶ νὰ διαιρεθοῦν.

Πολλὰ ἀπὸ τὰ ὀγκογονίδια καὶ τὰ ἀνασταλτικὰ ἔγκου γονίδια ἐξασκοῦν τὴ δράση του στὸν κυτταρικὸ κύκλο. Ὡς παράδειγμα τὸ ἀνασταλτικὸ ἔγκου γονίδιο p53 κωδικοποιεῖ μιὰ πρωτεΐνη ποὺ ἐμποδίζει τὴ διαίρεση τοῦ κυττάρου. Ὅταν λείψει αὐτὸ τὸ φρένο, λείπει δηλαδὴ ἡ ἀναστολή, τὸ κύτταρο πολλαπλασιάζεται ἀχαλίνωτα.

Τί κάνει ὅμως τὰ φυσιολογικὰ κύτταρα νὰ ἀποφασίσουν νὰ διαιρεθοῦν;

Ὁ πολλαπλασιασμὸς τῶν φυσιολογικῶν κυττάρων ρυθμίζεται μὲ μηνύματα, μὲ σήματα ποὺ λαμβάνουν ἀπὸ ἄλλα κύτταρα τοῦ σώματος. Ὁρμόνες, κυτοκίνες καὶ παράγοντες αὐξησης εἶναι τέτοιοι ἀγγελιοφόροι, ποὺ φέρνουν μηνύματα στὸ κύτταρο. Στὴν ἐπιφάνεια κάθε κυττάρου ὑπάρχουν ὑποδοχεῖς γιὰ τὸν ἀγγελιοφόρο. Ὅταν συνδεθεῖ ὁ ἀγγελιοφόρος μὲ τὸν εἰδικὸ ὑποδοχέα, τίθεται σὲ κίνηση μιὰ ἀλυσίδα μοριακῶν καὶ βιοχημικῶν γεγονότων ποὺ ὀδηγοῦν σὲ ἐνδοκυτταρικὲς βιολογικὲς ἀπαντήσεις.



Οι υποδοχείς για πολλούς αύξητικούς παράγοντες είναι κινήσεις τής τυροσίνης που εξαπολύουν δευτερεύοντες άγγελιοφόρους. Πολλοί υποδοχείς συνδέονται με πρωτεΐνες G.

Στο καρκινικό κύτταρο ενεργοποιηθέντα όγκογονίδια συμμετέχουν στην άλυσιδα μηνυμάτων αλλά οι πληροφορίες που δίνουν στο κύτταρο είναι παθολογικές. Με αυτόν τον τρόπο πολλοί έξωτεικοί παράγοντες αύξησης επενεργούν ως προαγωγείς όγκου.

Άπο ποϋ όμως έρχονται αυτοί οι αύξητικοί παράγοντες; Μπορεί να έρχονται με την κυκλοφορία, με το αίμα από μακρινά κύτταρα, όπως οι όρμόνες, όποτε ή έκκρισή τους και δράση ονομάζεται ένδοκρινής. Μπορεί να έρχονται από κύτταρα γειτονικά του καρκίνου, όποτε ή ενέργειά τους ονομάζεται παρακρινής.

Η πλέον σημαντική όμως ανακάλυψη είναι ότι κύτταρα πολλών καρκίνων παράγουν και έκκρίνουν δικούς τους αύξητικούς παράγοντες και άπαιτούν και διεγείρονται από αυτούς. Αυτό που λέει ή λαϊκή έκφραση: «Γιάννης κερνά, Γιάννης πίνει». Αυτοί οι αύξητικοί παράγοντες ονομάζονται αυτοκρινείς. Γίνεται μεγάλη έρευνητική προσπάθεια για τη δημιουργία θεραπευτικών μεθόδων που να δροϋν μπλοκάροντας τη δράση αυτών των αυτοκρινών παραγόντων.

Δέν γερνοϋν ποτέ τα καρκινικά κύτταρα ώστε να σταματήσουν να πολλαπλασιάζονται; Τα φυσιολογικά κύτταρα γερνοϋν και ένας τρόπος που εκδηλώνεται ή γήρανσή τους είναι με μιá προοδευτική βράχυνση των άκρων των βραχιόνων των χρωμοσωμάτων τους. Μία σημαντική παρατήρηση που έγινε περίσου από τον Kim και τους συνεργάτες του, είναι ότι τα καρκινικά κύτταρα παράγουν ένα ένζυμο, την τελομεράση, που είναι ικανό να έμποδίζει αυτήν τη βράχυνση στα τελικά τμήματα των χρωμοσωμάτων. Με αυτόν τον τρόπο καρκινικά κύτταρα άποφεϋγουν τη γήρανση.

Για να μεγαλώσει όμως ένας όγκος χρειάζεται δομικά υλικά: άμινοξέα, υδατάνθρακες, λίπη, ίχνοστοιχειά. Χρειάζεται αίμα που τα μεταφέρει όλα αυτά. Το αίμα κυκλοφορεί μέσα στα αίμοφόρα άγγεία. Ο καρκίνος έχει την ικανότητα να δημιουργεί τα δικά του αίμοφόρα άγγεία που του φέρουν αίμα και τον τροφοδοτούν. Αυτό λέγεται καρκινική άγγειογένεση. Το έπιτυγχάνει αυτό ο καρκίνος με παράγοντες άγγειογένεσης που έκκρίνει. Κι έδω γίνεται μεγάλη έρευνητική προσπάθεια για θεραπευτικές μεθόδους που να άναστέλλουν την άγγειογένεση και να οδηγούν τα καρκινικά κύτταρα σε θάνατο από έλλειψη όξυγόνου και τροφής.

Για την ώρα όμως, ή χημειοθεραπεία παραμένει ή κύρια θεραπεία του προχωρημένου καρκίνου. Φάρμακα να έξολοθρεύσουν τα καρκινικά κύτταρα χωρίς να κάνουν μεγάλη ζημιά στον ξενιστή. Τα φάρμακα αυτά έξασκοϋν τη δράση τους σε μιá ή περισσότερες φάσεις του κυτταρικού κύκλου. Έχουν όμως μηδαμινή επίδραση

στά κύτταρα που βρίσκονται στην G0 φάση, στη φάση τῆς ἀπραξίας. Ὅποτε, σ' ἓναν καρκίνο, ὅσο πιὸ πολλὰ κύτταρα εἶναι σὲ G0 φάση τόσο λιγότερο ἀποτελεσματικὸ θὰ εἶναι ἓνα φάρμακο.

Σὺν τῷ χρόνῳ ὅμως καὶ διαιρούμενα καρκινικὰ κύτταρα ποὺ ἀρχικὰ ἦταν εὐαίσθητα σὲ ἓνα φάρμακο ἀναπτύσσουν ἀνθεκτικότητα. Ἡ ἀνθεκτικότητα ἀναπτύσσεται μὲ πολλοὺς καὶ ποικίλους μηχανισμούς. Ἐνας σημαντικὸς μηχανισμὸς γιὰ τὴν ἀνάπτυξη ἀνθεκτικότητας σὲ πολλαπλὰ φάρμακα εἶναι ἡ ἐνεργοποίηση ἑνὸς συστήματος κυτταρικῆς ἀπέκκρισης. Τὸ σύστημα τῆς μεμβρανικῆς γλυκοπρωτεΐνης Ρ λειτουργεῖ ὡς ἀντλία ποὺ ἀπεκκρίνει κάθε φάρμακο ποὺ ἔχει εἰσέλθει στὸ κύτταρο. Ἐτσι φάρμακα χάνουν τὴν θεραπευτικὴ δρᾶση τους.

Μιὰ νέα προσπάθεια σήμερα εἶναι ἡ θεραπεία κυτταροδιαφοροποίησης. Ἀντὶ νὰ προσπαθεῖ κανεὶς νὰ φονεύσει τὰ καρκινικὰ κύτταρα, νὰ ἐπιχειρεῖ νὰ τὰ μεταμορφώσει σὲ νομοταγεῖς πολίτες, νὰ ὑπακούουν στοὺς κανόνες καὶ στοὺς νόμους. Αὐτὸς ὁ τρόπος εἶχε καταπληκτικὰ ἀποτελέσματα στὴν ὀξεία προμυελοκυτταρική λευχαιμία μὲ τὴ χρήση τοῦ all trans-retinoic acid. Παράγοντες διαφοροποίησης μελετῶνται ὄχι μόνο γιὰ τὴν θεραπεία, ἀλλὰ καὶ γιὰ τὴν πρόληψη τοῦ καρκίνου.

Μέχρι τώρα ἡ ἔμφασή μου ἦταν ἡ συμπεριφορὰ τοῦ καθενὸς καρκινικοῦ κυττάρου. Πῶς ὅμως συμπεριφέρονται τὰ κύτταρα ὡς σύνολο; ὡς πληθυσμὸς κυττάρων; Καὶ εἶναι ἓνας σημαντικὸς πληθυσμὸς γιατί, ὅταν τὸν διαγιγνώσκουμε, συνήθως ἡ μάζα του ἀποτελεῖται ἀπὸ τουλάχιστον ἓνα δισεκατομμύριο κύτταρα.

Ἡ κινητικὴ τῶν κυττάρων τοῦ καρκίνου, δηλαδή ἡ συμπεριφορὰ τους ὡς σύνολο ἔχει πολὺ πρακτικὸ ἐνδιαφέρον. Ἡ αὔξηση τῶν κυττάρων δὲν εἶναι ἐκθετικὴ, δηλαδή ὁ χρόνος διπλασιασμοῦ τοῦ ἀριθμοῦ τους δὲν παραμένει σταθερὸς. Δηλαδή ὁ χρόνος ποὺ ἀπαιτεῖται τὰ δύο κύτταρα νὰ γίνουν 4, τὰ 4—8 κ.ο.κ. Ἡ αὔξησή τους ἀκολουθεῖ μία γκομπερτζιανὴ συνάρτηση, ἔχει μιὰ σιγμοειδῆ καμπύλη. Αὐτὸ σημαίνει ὅτι μετὰ ἀπὸ ὀρισμένο μέγεθος, ὅσο μεγαλώνει ἡ μάζα, τόσο αὐξάνει καὶ ὁ χρόνος ποὺ ἀπαιτεῖται γιὰ τὸν διπλασιασμὸ τῆς μάζας.

Δύο εἶναι οἱ κύριοι λόγοι τῆς γκομπερτζιανῆς αὔξεσης: 1ον, ὅσο μεγαλώνει ὁ ὄγκος, ἓνα μεγαλύτερο ποσοστὸ κυττάρων εἰσέρχεται στὴν G0 φάση, σὲ ἀνάπαυλα. Αὐτὰ τὰ κύτταρα δὲν διαιροῦνται καὶ 2ον ὅσο μεγαλώνει ὁ ὄγκος, περισσότερα κύτταρα πεθαίνουν.

Γιατί πεθαίνουν;

Ἐπάρχουν δύο τρόποι θανάτου κυττάρων. Νέκρωση καὶ ἀπόπτωση. Ἡ νέκρωση εἶναι ὁ κλασσικὸς τρόπος θανάτου, ἀδιακρίτου θανάτου ὁμάδας κυττάρων ὅπως π.χ. ἀπὸ ἰσχαιμία. Ἡ ἀπόπτωση εἶναι τελείως διαφορετικὸς τρόπος θανάτου.

Είναι ένας προγραμματισμένος θάνατος, μία μορφή αυτοκτονίας του κυττάρου. Κάτι ανάλογο με αυτό που παρατηρείται κάθε φθινόπωρο στα φύλλα των δέντρων. Κάθε φθινόπωρο τα φύλλα των δέντρων παίρνουν ένα μήνυμα από το περιβάλλον. Τέρμα στη ζωή σας. Έκπληρώσατε τον προορισμό σας — ήρθε η ώρα σας. Ίπακούουν στο μήνυμα, κιτρινίζουν και πέφτουν.

Η απόπτωση παίζει πρωταρχικό ρόλο στη διατήρηση σταθεράς κυτταρικής μάζας στο σώμα μας. Αν δεν υπήρχε η απόπτωση, ο αριθμός των κυττάρων στο σώμα μας και γενικά το βάρος μας θα διπλασιαζόνταν κάθε χρόνο. Η απόπτωση ως προγραμματισμένος θάνατος ρυθμίζεται από γονίδια όπως το Bcl-2.

Με την περιγραφή της απόπτωσης προωθήθηκε και μια νέα θεωρία για τον καρκίνο. Η παραδοσιακή άποψη ήταν ότι ο καρκίνος αντιπροσωπεύει αρρυθμιστο, ανεξέλεγκτο πολλαπλασιασμό κυττάρων. Η νέα θεωρία προσθέτει ότι είναι και αποτέλεσμα μείωσης της απόπτωσης. Δηλαδή λιγότερα καρκινικά κύτταρα πεθαίνουν απ' ό,τι έπρεπε. Αυτό γιατί στα καρκινικά κύτταρα γονίδια θανάτου, γονίδια που προάγουν απόπτωση, έχουν αδρανοποιηθεί. Συγχρόνως, άλλα γονίδια που μπλοκάρουν απόπτωση έχουν ενεργοποιηθεί. Έρευνα γίνεται για τρόπους ενεργοποίησης των γονιδίων θανάτου που να οδηγούν τα καρκινικά κύτταρα σε αυτοκτονία.

Τα χαρακτηριστικά όμως του καρκίνου που κυρίως απειλούν τον άσθενη είναι η εισβολή και η μετάστασή του. Και οι δύο αυτές εκδηλώσεις του δεν είναι συμβάματα τύχης. Δηλαδή από τύχη, να συμπίσει να αναπτυχθεί ο καρκίνος κοντά σε άγγείο, να το εισβάλει και να εισέλθει στην κυκλοφορία. Και τα δύο φαινόμενα είναι αποτέλεσμα μιας ενεργού διαδικασίας. Μια σειρά καθορισμένων διαδοχικών βημάτων που ρυθμίζονται από γονίδια.

Η εμφάνιση και η συρροή κυττάρων με μεταστατικό δυναμικό παρατηρείται από την αρχή, με την έναρξη του καρκίνου και όταν τα κύτταρα είναι λίγα και αυξάνει με το χρόνο όσο μεγαλώνει ο καρκίνος. Η διαδικασία όμως αυτή επηρεάζεται επίσης και από την αντίδραση του ξενιστή.

Αρχίσαμε και κάνουμε μελέτη μεταλλαγμένων γονιδίων στην αρχική βιοψία του καρκίνου. Μία τέτοια μελέτη μάς δίνει πληροφορίες για τις δυνατότητες και τις πιθανότητες για μετάσταση. Μας βοηθά στην πρόγνωση και στην απόφαση χορήγησης προφυλακτικής χημειοθεραπείας για πιθανές μικρομεταστάσεις.

Στη μετάσταση όμως, υπάρχει και ένας τροπισμός οργάνου. Καρκινικά κύτταρα που κυκλοφορούν δεν εγκαθίστανται όπου - όπου. Έγκαθίστανται μόνο σε ένα ή περισσότερα από ένα όργανα, όπου βρούν τους κατάλληλους υποδοχείς. Δηλαδή δεν εξαρτάται μόνο από το σπόρο αλλά και από το κατάλληλο έδαφος για να φυτρώσει ο σπόρος.

Στόν υπόλοιπο χρόνο πού μου μένει γυρνῶ τώρα στόν ξενιστή. Στό θύμα. Τò θύμα, πού ἕνας κακοήθης εισβολέας ἀπειλεῖ τή ζωή του.

“Όταν εισβάλλουν μικρόβια στό σῶμα μας, ὁ ὄργανισμός μας τὰ ἀναγνωρίζει ὡς εισβολεῖς, ὡς ξένα καί ἀμύνεται μέ μία ἀνοσολογική ἀπάντηση. Μία ἀνοσολογική ἀντεπίθεση μέ ἀντισώματα καί φαγοκύτταρα κ.τ.λ. πού μπορεῖ νά καταστρέψουν τὰ μικρόβια καί νά κερδίσουν τή μάχη.

“Όταν δημιουργηθοῦν καρκινικά κύτταρα στό σῶμα μας, θά περίμενε κανεῖς ὅτι τò ἀνοσοβιολογικό σύστημά μας θά τὰ ἀναγνώριζε ὡς ξένα, μὴ δικά του, ὅχι μέρους τοῦ ἑαυτοῦ του, καί θά ἀπαντοῦσε κατά τὸν ἴδιο τρόπο ὅπως ἀπαντᾷ στά μικρόβια. Σέ ἕνα βαθμὸ αὐτὸ συμβαίνει. Μία ἐξαλλαγή κυττάρων σέ καρκινικά, λαμβάνει χώρα συνεχῶς στό σῶμα μας. Ἐχουμε ὅμως ἕνα ἀνοσοβιολογικό μηχανισμό ἐπίβλεψης πού τὰ ἀναγνωρίζει καί τὰ καταστρέφει. Για πολλοὺς ὅμως καί διάφορους λόγους κάποτε δὲν τὸ ἐπιτυγχάνει αὐτὸ καί τότε κλινικῶς ἐμφανίζεται ὁ καρκίνος.

“Ἐνας ἀπὸ τοὺς λόγους εἶναι ὅτι πολλὰ ἀπὸ τὰ καρκινικά κύτταρα ἀνοσολογικῶς δὲν διαφέρουν καί πολὺ ἀπὸ τὰ ἀντίστοιχα φυσιολογικά. Ἔτσι ὁ ὄργανισμός δὲν τὰ ἀναγνωρίζει ὡς ξένα. Ὑπάρχουν καί ἄλλοι γνωστοὶ λόγοι, ἀλλὰ καί πολλοὶ λόγοι παραμένουν ἄγνωστοι.

“Όταν τὸ ἀνοσολογικὸ σύστημά μας ἀναγνωρίσει ἕνα καρκινικὸ κύτταρο ὡς ξένο, μὴ δικό του, πῶς ἐπιχειρεῖ νά τὸ καταστρέψει;

Τὸ σῶμα μας ἔχει στὴ διάθεσή του ἀρκετοὺς μηχανισμούς δράσης. Παραδείγματα τέτοιων μηχανισμῶν εἶναι κυτταροτοξικότης πού ἐξαρτᾶται ἀπὸ τὸ σύστημα συμπληρώματος, ἀντίσωμα ἐξαρτώμενης κυτταροτοξικότης καί λεμφοκύτταρα τύπου Τ μέ κυτταροτοξικὴ ικανότητα. Τὰ λεμφοκύτταρα τύπου Τ ἐνεργοποιοῦνται ἀπὸ λεμφοκίνες καί ἰντερλευκίνες.

Δύο ἄλλοι τύποι λεμφοκυττάρων πού μποροῦν νά καταστρέψουν καρκινικά κύτταρα εἶναι οἱ ἐξῆς: Ἐνα εἶδος λεμφοκυττάρου πού ὀνομάζεται φυσικὸς φονιάς, natural killer, πού εἶναι φονιάς ἀπὸ τὴν φύση του. Καί μιὰ ἄλλη κατηγορία λεμφοκυττάρων πού ὀνομάζονται διηθοῦντα τὸν ὄγκο λεμφοκύτταρα.

Παραδείγματα: ἡ χρήση ἰντερλευκινῶν καί ἡ κυτταρική ἀνοσοθεραπεία. Ἡ κυτταρική ἀνοσοθεραπεία εἶναι ἡ ἀπομόνωση ἀπὸ τὸν ξενιστὴ καρκινοτοξικῶν καί καρκινοκτόνων λεμφοκυττάρων, ἡ καλλιέργειά τους στό ἐργαστήριο καί ἐν συνεχείᾳ ἡ ἔνεση μεγάλου ἀριθμοῦ αὐτῶν στόν καρκινοπαθῆ.

Γίνεται ἐπίσης μία μεγάλη προσπάθεια γιὰ τὴν παραγωγή νέων μονοκλωνικῶν ἀντισωμάτων κατὰ καρκινικῶν ἀντιγόνων, ἰδίως προΐόντων ὄγκογονιδίων. Μονοκλωνικά ἀντισώματα τὰ ὁποῖα εἴτε γυμνὰ ἢ συνδεδεμένα μέ τοξικὲς οὐσίες, μέ

φάρμακα ή με ραδιοϊσότοπα να προσβάλλουν και να επιφέρουν καταστροφή καρκινικών κυττάρων.

Τελικά πώς σκοτώνει ο καρκίνος;

Οι πλέον γνωστοί τρόποι θανάτου του ξενιστή είναι από αιμορραγία, από λοιμώξη, από θρομβοεμβολικά επεισόδια ή από καταστροφή ὄργάνου. Σε περίπου όμως 30% των καρκινοπαθών η κύρια αιτία θανάτου είναι η καρκινική καχεξία. Η φθίση, το λιώσιμο του καρκινοπαθῆ, που στο τέλος μένει πετσί και κόκκαλο.

Η παθογένεση του συνδρόμου αυτού ήταν και είναι το κύριο θέμα τῆς ἐργαστηριακῆς και κλινικῆς μου ἔρευνας.

Οι ἐμφανεῖς κλινικῆς ἐκδηλώσεως του συνδρόμου τῆς καρκινικῆς καχεξίας, είναι μία προϋούσα ἐξασθένηση και ἀδυναμία, μία σημαντικὴ ἀνορεξία, μία ἀδυσώπητη ἀπώλεια βάρους και μία κατάπτωση με ἀνωμαλίες τῆς λειτουργίας διαφόρων ὀργάνων και ἰστών που ὀδηγοῦν στο θάνατο. Η ἀνορεξία με τὴ μείωση τῆς λήψης τροφῆς συνεισφέρει στὴ γένεση του συνδρόμου ἀλλὰ δὲν ἀποτελεῖ τὴν κύρια αἰτία τῆς ἀπώλειας βάρους.

Τὸ 1972 εἰσῆγαγα μία νέα θεωρία για τὸν παθογενετικὸ μηχανισμό αὐτοῦ του συνδρόμου που και σήμερα ἀκόμη παραμένει ἡ ἐπικρατοῦσα. Σύμφωνα με τὴ θεωρία αὐτὴ τὸ σύνδρομο προκαλεῖται ἀπὸ πολυπεπτίδια που ἐκκρίνουν τὰ καρκινικὰ κύτταρα. Τὰ πολυπεπτίδια αὐτὰ δροῦν ὡς φορεῖς βιολογικῶν παραγγελιῶν στὸν ξενιστῆ.

Τὰ πολυπεπτίδια αὐτά, ἀπ' εὐθείας ἢ ἐμμέσως, μέσω ἄλλων πεπτιδίων που ἐκκρίνονται ἀπὸ κύτταρα του ξενιστῆ σὲ ἀπάντηση καρκινικῶν προϊόντων, ἀλλοιώνουν τὴν μοριακὴ βιολογία και βιοχημεία ἀπομεμακρυσμένων ἰστών του ξενιστῆ. Ἰστών και ὀργάνων που εἶναι ἐλεύθερα μεταστάσεων. Ὡς ἀποτέλεσμα ἀλλοιοῦται ὁ ὅλος μεταβολισμὸς και ἡ μοριακὴ βιολογία φυσιολογικῶν κυττάρων του ξενιστῆ. Μία ἐκδήλωση τῆς ἀλλοίωσης τῆς βιοχημείας του ξενιστῆ εἶναι ἓνα ἀρνητικὸ ἰσολόγιο μεταβολικῆς ἐνέργειας.

Τὰ τελευταῖα χρόνια ἄρχισαν νὰ ἀπομονώνονται τὰ πρῶν ἀγνωστα και ὑποθετικὰ πολυπεπτίδια που κυκλοφοροῦν στο αἷμα του καρκινοπαθῆ και προκαλοῦν τὴν καχεξία. Ὁ παράγων νέκρωσης ὕγκου, ἡ καχεκτίνη, ἄλλες κυτοκίνες ὅπως οἱ ἰντερλευκίνες 1 και 6 παράγοντες αὔξεσης ὕγκου και ἄλλοι παράγοντες ἐδείχθη ὅτι συμβάλλουν στὴ γένεση τῆς καρκινικῆς καχεξίας.

Τὸν τελευταῖο χρόνο, με τοὺς συνεργάτες μου, δημοσιεύσαμε ὀρισμένα σημαντικὰ εὐρήματα ἀπὸ τὸ ἐργαστήριό μου. Παρατηρήσαμε ὅτι ὁ παράγων νέκρωσης ὕγκου-καχεκτίνη ἐπιδρᾷ ἐπὶ δξιδωτικῶν και ἐπὶ ἀναγωγικῶν ἐνζύμων του ἥπατος.

Δείξαμε ότι η καχεκτική αύξάνει τη δράση όξειδωτικών και μειώνει τη δράση αντιοξειδωτικών ενζύμων στο ήπαρ. Το τελικό αποτέλεσμα αυτής τής επενέργειας είναι μιá αύξηση ελευθέρων ριζών, ιδίως όξυγόνου, που έχουν ισχυρή βιοχημική αντιδραστική ικανότητα και προκαλούν μοριακές βλάβες. Αυτές οι ελεύθερες ρίζες συμβάλλουν στη γένεση τής καχεξίας και ιδίως τής μεγάλης αδυναμίας του καρδιοπαθῆ.

Συνοψίζοντας:

Οί κρίσιμες διαφορές μεταξύ φυσιολογικών και καρκινικών κυττάρων πηγάζουν από χαρακτηριστικές μεταλλάξεις και απώλειες ειδικών γονιδίων. Γονίδια που ρυθμίζουν διαφοροποίηση, πολλαπλασιασμό και απόπτωση κυττάρων. Οί αλλαγές είναι κυρίως στον πληροφοριακό μηχανισμό του κυττάρου που οδηγούν σε μιá απώλεια έλέγχου των καρκινικών κυττάρων.

Ό ξενιστής συνεχώς παλεύει με τον εισβολέα. Άλλά ό καρκίνος, όσο προχωρεῖ γίνεται και πιο κακοήθης και πιο επιθετικός. Δημιουργεῖ μεταστάσεις, καταστρέφει όργανα, προκαλεῖ τήν καχεξία και πολλές άλλες επιπλοκές και τελικά καταβάλλει τον ξενιστή.