

ΜΕΤΑΒΟΛΕΣ ΓΟΝΙΔΙΩΝ ΣΤΗΝ ΚΑΡΚΙΝΟΓΕΝΕΣΗ ΤΟΥ ΕΝΔΟΜΗΤΡΙΟΥ

Διαμαντοπούλου Σταματούλα

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Τα μοριακά γεγονότα τα οποία χαρακτηρίζουν την παθογένεια του καρκίνου του ενδομητρίου και καθορίζουν τη δυναμική της μετάβασης από το στάδιο της άτυπης υπερπλασίας στον καρκίνο, και στο μεταστατικό καρκίνο δεν έχουν πλήρως κατανοηθεί και αποσαφηνισθεί. Οι μεταβολές στη δομή και λειτουργία γονιδίων σημαντικών για τη διατήρηση της γενωμικής σταθερότητας και της ομαλής πορείας και ολοκλήρωσης του κυτταρικού κύκλου αποτελούν κομβικά σημεία καρκινικής εξελλαγής. Μεταξύ αυτών η μικροδορυφορική αστάθεια, οι μεταλλαγές στα γονίδια PTEN, TP53, b-catenin, CDKN2A και οι μεταβολές στην έκφραση των γονιδίων E-catherin και MMP2 (metalloproteinase-2), χαρακτηριστικών της επιθετικότητας των όγκων, αποτελούν τα πλέον σημαντικά γεγονότα τα οποία θα μελετηθούν και θα συσχετισθούν στα πλαίσια του πρωτοκόλλου έρευνας.

Λέξεις κλειδιά: καρκίνος του ενδομητρίου, μικροδορυφορική αστάθεια, PTEN, TP53, b-catenin, CDKN2A, E-catherin, MMP2 (metalloproteinase-2)

Ο καρκίνος είναι νόσημα που προκαλείται από μεταλλαγμένα κύτταρα τα οποία ξεφεύγουν από τους φυσιολογικούς μηχανισμούς ελέγχου της κυτταρικής διαίρεσης, διεισδύουν και αποικίζουν τους ιστούς του σώματος³. Καρκίνος αποτελεί γενικό όρο που υποδηλώνει κάθε έναν από ποικίλους κακοήθεις όγκους, τα κύτταρα των οποίων μεγαλώνουν και διαιρούνται πιο γρήγορα από τα φυσιολογικά, διεισδύουν στους περιβάλλοντες ιστούς, και γενικά εξαπλώνονται (μεθίστανται) σε άλλα μέρη⁴.

Ο καρκίνος του ενδομητρίου είναι η πιο συχνή κακοήθης νόσος του γεννητικού συστήματος της γυναίκας, ευθύνεται δε για περίπου 50% των γυναικολογικών καρκίνων στις Η.Π.Α. Στις αναπτυγμένες χώρες όπου οι θάνατοι από καρκίνο του τραχήλου της μήτρας έχουν μειωθεί έως και 50% εξαιτίας εφαρμογής εκτεταμένων προγραμμάτων προσυμπτωματικού ελέγχου, ο καρκίνος του ενδομητρίου συναγωνίζεται τον καρκίνο των ωοθηκών σαν οι κυρίαρχοι τύποι γυναικολογικού καρκίνου. Η επίπτωση του καρκίνου του ενδομητρίου κυμαίνεται από 2 στις 100.000 γυναίκες περί την ηλικία των 40 ετών έως και 40-50 ανά 100.000 γυναίκες κατά την 6η, 7η και 8η δεκαετία της ζωής τους¹. Περίπου 34.000 νέες περιπτώσεις διαγιγνώσκονται κάθε χρόνο στις Η.Π.Α. με αποτέλεσμα πάνω από 6.000 θανάτους. Ο καρκίνος του ενδομητρίου είναι ο τέταρτος κατά σειρά πιο κοινός καρκίνος μετά από αυτόν του μαστού, του παχέος εντέρου και των πνευμόνων, και η έβδομη κύρια αιτία θανάτου από κακοήθεις παθήσεις σε γυναίκες.

Συνολικά περίπου το 2-3% των γυναικών θα αναπτύξουν καρκίνο του ενδομητρίου κατά τη διάρκεια της ζωής τους². Αξιοσημείωτο είναι το στοιχείο πως στις Η.Π.Α. οι θάνατοι από καρκίνο του ενδομητρίου διπλασιάστηκαν μεταξύ 1988 και 1998 ίσως εξαιτίας δύο παραγόντων που έδρασαν σε συνδυασμό: της αύξησης του προσδόκιμου επιβίωσης και της αύξησης του ποσοστού παχύσαρκων γυναικών¹. Η πενταετής επιβίωση 6.260 ασθενών όλων των σταδίων, παγκόσμια (όπως προκύπτει από τις ετήσιες αναφορές της FIGO) ήταν 76,5% το 2001 βελτιωμένη έναντι 73,4% το 1999 και 69,7% την προηγούμενη δεκαετία⁵.

Η επιβίωση εξαρτάται από τους προγνωστικούς παράγοντες της νόσου και είναι ανάλογη του σταδίου (88,9% στο στάδιο Ια, 80,7% στο Ιγ, 51,1% στο ΙΙΙγ) του βαθμού διαφοροποίησης (Grade I: 92%, Grade III: 74%) και του ιστολογικού τύπου (π.χ. ενδομητριοειδές αδενοκαρκίνωμα (ΕΑ) 79,7%, ορώδη αδενοκαρκινώματα (ΟΑ) 54,3%^{5,6}).

Ός προς τη Γεωγραφική κατανομή: Το νεόπλασμα είναι πιο συχνό στις βιομηχανικά αναπτυγμένες χώρες (ΗΠΑ, Ευρώπη) με εξαίρεση την Ιαπωνία⁷.

Ός προς τη Φυλετική κατανομή: Η συχνότητα είναι διπλάσια στη λευκή φυλή συγκριτικά με τη μαύρη, ενώ αντίθετα η θνησιμότητα κατά 30% υψηλότερη στις μαύρες γυναίκες^{7,8,9}.

Ός προς την Ηλικία: Τα αδενοκαρκινώματα του ενδομητρίου εμφανίζονται συνήθως (75%) στην εμμηνόπαυση και

είναι πιο σπάνια η εμφάνισή τους σε γυναίκες μικρότερες των 40 ετών⁷ χωρίς να αποκλείεται η εμφάνισή του και σε πολύ νεαρές γυναίκες, δυστυχώς. Η αιτιολογία του καρκίνου του ενδομητρίου είναι ακόμη υπό διερεύνηση. Σε μεγάλο ποσοστό περιπτώσεων το ενδομητριοειδές αδενοκαρκίνωμα είναι το αποτέλεσμα μιας εξελικτικής διαδικασίας από το στάδιο της ενδοεπιθηλιακής νεοπλασίας (EIN). Άλλες πιο σπάνιες μορφές όμως όπως το ορώδες θηλώδες προκύπτει σαν αποτέλεσμα μιας αλληλουχίας γενετικών μεταλλάξεων όπως για παράδειγμα του πολυμελετημένου και συχνά αναφερόμενου γονιδίου ρ53.

Στους παράγοντες κινδύνου ανάπτυξης της νόσου αναφέρονται:

1. Αναπαγωγικοί και Εμμηνορρυσιακοί παράγοντες.
2. Ενδογενής Υπερέκκριση ή Εξωγενής Χορήγηση Οιστρογόνων.
3. Αντιοιστρογόνα
4. Παχυσαρκία
5. Διαιτητικοί παράγοντες
6. Γενετικοί παράγοντες

Όσον αφορά την αιτιοπαθογένεια της νόσου πρέπει να σημειωθεί πως όπως συζητείται για όλα τα κακοήθη νεοπλασμάτα, η δημιουργία καρκίνου του ενδομητρίου οφείλεται σε γενετικές μεταβολές. Η έρευνα για τη διευκρίνηση της αιτιολογίας αυτού στρέφεται σε 3 κύριους τομείς.

α) Γενετικά: για τη διευκρίνηση γενετικών ανωμαλιών π.χ. μεταλλάξεις κ.ά.

β) Μοριακά: με τη μελέτη της διαφοροποίησης και έκφρασης γονιδίων σχετιζόμενων με το κυτταρικό πολλαπλασιασμό και το παραγραμματοποιημένο κυτταρικό θάνατο.

γ) Ενδοκρινικά: με τη μέτρηση οιστρογόνων στο πλάσμα και τους ιστούς.

Τα αποτελέσματα των μελετών αυτών μέχρι σήμερα συντείνουν στη διαμόρφωση δυο μοντέλων ιστοπαθολογικής εξέλιξης και σταδίου καρκινικής εξαλλαγής στο ενδομήτριο και ανάπτυξης δυο διαφορετικών τύπων καρκίνου:

Τύπος I: Ενδομητριοειδή

Τύπος II: Ορώδη

Οι βιολογικοί καθοριστικοί παράγοντες μετάβασης μεταξύ των διαφορετικών σταδίων δεν έχουν πλήρως αποσαφηνιστεί και επιβεβαιωθεί. Η διαταραχή της ισορροπίας μεταξύ κυτταρικού πολλαπλασιασμού και κυτταρικής αύξησης είναι το βασικό μοριακό αίτιο καρκινικής εξαλλαγής. Οι μηχανισμοί οι οποίοι διέπουν το φαινόμενο αυτό περιλαμβάνουν διαταραχές α. σε γονίδια σχετιζόμενα με την απόπτωση, β. σε ογκογονίδια και γ. σε γονίδια τα οποία συνδέονται με την ομαλή πορεία του κυτταρικού κύκλου.

Μέχρι πρόσφατα η έρευνα πάνω στον καρκίνο του ενδομητρίου δεν ήταν ιδιαίτερα αναπτυγμένη και μόνο τα τελευταία 15 χρόνια μελετάται επισταμένως και εν συνεχεία διατυπώνονται και νέες κατευθυντήριες γραμμές. Παρά το γεγονός ότι η πρόωμη παρουσία συμπτωμάτων με την μετεμμηνοπαυσιακή κολπική αιμόρροια σχετίζεται με έγκαιρη αντιμετώπιση και καλή πρόγνωση, η άποψη ότι ο καρκίνος του ενδομητρίου είναι μια σαφής και συγκεκριμένη νόσος είναι λανθασμένη. Στάδιο με στάδιο δεν κρύβει λιγότερους κινδύνους ακόμα και από τον καρκίνο των ωθηκών. Σαν τέτοιος πρέπει να αντιμετωπίζεται με καλά οργανωμένα πλάνα θεραπείας και κυρίως από ομάδες ειδικών.

Μέχρι τώρα δεν υπήρχαν κοινά αποδεκτά μέσα και μέθοδοι για την εφαρμογή προσυμπτωματικού ελέγχου. Μόνο για εξαιρετικές περιπτώσεις όπως οι ομάδες υψηλού κινδύνου που πάσχουν από σύνδρομο Lynch τύπου 2 υποβάλλονταν σε υστεροσκόπηση και βιοψία. Σήμερα γίνονται προσπάθειες για ανάπτυξη τεχνικών προσυμπτωματικού ελέγχου.

Για να μελετήσουμε τις γονιδιακές μεταβολές που επισυμβαίνουν κατά τον καρκίνο, είναι σημαντικό να ξεκινήσουμε από πρωταρχικά σημεία στο επίπεδο του κυττάρου. Διότι σύμφωνα με το αξίωμα που διατύπωσε ο Rudolf Virchow το 1858 «Εκεί όπου εμφανίζεται ένα κύτταρο πρέπει να προϋπάρχει ένα άλλο κύτταρο, όπως ακριβώς τα ζώα προέρχονται από άλλα ζώα και τα φυτά από άλλα φυτά» (omni cellula e cellula).

Κατά τη διάρκεια του κυτταρικού κύκλου, το κύτταρο αναπαράγεται διεκπεραιώνοντας μία ιεραρχική ακολουθία γεγονότων κατά την οποία διπλασιάζεται το περιεχόμενο του και κατόπιν διαιρείται στα δύο. Πρόκειται λοιπόν για κύκλο διπλασιασμού και διαίρεσης. Ο κυτταρικός κύκλος αποτελείται από τη φάση G₀ της κυτταρικής ανάπαυσης, τη φάση G₁ οπότε το κύτταρο αναπτύσσεται σε μέγεθος, τη φάση S οπότε επισυμβαίνει ο αναδιπλασιασμός του DNA, τη φάση G₂ και τη φάση M, το στάδιο δηλαδή της μίτωσης με επιμέρους στάδια την πρόφαση, τη μετάφαση, την ανάφαση και την τελόφαση. Εναλλακτικά το κύτταρο μπορεί να ακολουθήσει την οδό του προγραμματισμένου κυτταρικού θανάτου που ονομάζεται απόπτωση.

Κατά τη διάρκεια των σταδίων αυτών του κυτταρικού κύκλου, μοναδικά και συγκεκριμένα γεγονότα λαμβάνουν χώρα με συγκεκριμένη αλληλουχία και χρονική διαδοχή. Το κύτταρο παρολαυτά διαθέτει σύστημα ελέγχου το οποίο ενεργοποιεί και απενεργοποιεί τα εξαρτήματα του κύκλου τον κατάλληλο χρόνο και συντονίζει διεργασίες που παράγουν το τελικό προϊόν. Με τον τρόπο αυτό επιτυγχάνεται:

1. Ενεργοποίηση ενζύμων που ελέγχουν τη διαδικασία της ακολουθίας των φάσεων

2. Ολοκλήρωση προηγούμενης φάσης πριν την έναρξη επόμενης
3. Συνεκτίμηση συνθηκών περιβάλλοντος – μηνυμάτων
4. Έλεγχος επιλογής μεταξύ στατικότητας (Go) – επανενεργοποίησης – πολλαπλασιασμού – απόπτωσης
5. Ανατροφοδότηση από μηνύματα του ίδιου του κυττάρου (π.χ. ολοκλήρωση προηγούμενης φάσης, κατάλληλο μέγεθος κ.λπ.).

Επομένως, τα σημεία ελέγχου είναι αυτά στα οποία πυροδοτούνται μοριακά φρένα, ούτως ώστε να μη ξεκινά το επόμενο στάδιο πριν ολοκληρωθεί το προηγούμενο, και τελικά αυτά αποτελούν βασικούς σταθμούς μοριακής ρύθμισης. Στη μελέτη των μοριακών μεταβολών σημαντικό στοιχείο αποτελεί η αποσαφήνιση ορισμένων όρων που αφορούν το γονιδίωμα. Έτσι λοιπόν τα γονίδια πολλαπλασιασμού είναι αυτά που κωδικοποιούν πρωτεΐνες που προάγουν την κυτταρική διαίρεση (πρωτο-ογκογονίδια). Πρόκειται δηλαδή για γονίδια τα οποία δρουν θετικά στην ανάπτυξη, στη διαφοροποίηση και στον πολλαπλασιασμό των φυσιολογικών κυττάρων, ρυθμίζοντας τις λειτουργίες του κυτταρικού κύκλου. Τα πρωτοογκογονίδια μεταλλάσσονται υπό την επίδραση διαφόρων παραγόντων, δίνοντας γένεση στα ογκογονίδια. Αυτά είναι τα γονίδια τα οποία διεγείρουν συνεχώς τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό. Αρκεί η μεταλλαγή του ενός αλληλίου ώστε να αυξηθεί η παραγωγή ή η δράση της αντίστοιχης πρωτεΐνης που επάγει τον υπέρμετρο πολλαπλασιασμό. Παράδειγμα αποτελεί το γονίδιο *c-myc* που επάγει την απόπτωση ή σε περίπτωση που συνυπάρχουν και άλλοι παράγοντες βιωσιμότητας προκαλεί ενεργοποίηση του κυτταρικού πολλαπλασιασμού και αυξάνει την ευαισθησία του κυττάρου στην ακτινοθεραπεία και χημειοθεραπεία¹⁰.

Αντίθετα τα γονίδια αντιπολλαπλασιασμού κωδικοποιούν πρωτεΐνες που αναστέλλουν την πρόοδο του κυτταρικού κύκλου στα σημεία ελέγχου. Πρόκειται για τα ογκοκατασταλτικά γονίδια που φυσιολογικά βρίσκονται στα κύτταρα μας. Ο ρόλος τους είναι η παρεμπόδιση της ανεξέλεγκτης δράσης των ογκογονιδίων και της επαγωγής όγκων που προάγεται από αυτά. Για να δράσει ένα ογκογονίδιο πρέπει να χαθούν ή να απενεργοποιηθούν και τα δύο του αντίγραφα. Εν αντιθέσει με τα ογκογονίδια, τα οποία είναι επικρατή έστω και με την παρουσία στο κύτταρο ενός αλληλομόρφου, τα ογκοκατασταλτικά χαρακτηρίζονται ως υπολειπόμενα. Με την ίδια λογική διατυπώνονται και τα αποπτωτικά γονίδια που προάγουν την απόπτωση και τα αντιαποπτωτικά τα οποία την αναστέλλουν.

Η σημασία της μελέτης του κυτταρικού κύκλου έγκειται στο γεγονός ότι για κάθε πρωτεΐνη κάθε μονοπατιού του κυτταρικού κύκλου μπορεί να υπάρξει ογκογονίδιο ή ογκοκατασταλτικό με ανωμαλία, έτσι ώστε η πρωτεΐνη η οποία τελικά προκύπτει να παράγεται από κύτταρα που δεν την παράγουν φυσιολογικά, ή παράγεται μεν αλλά σε υπερβολική ποσότητα, ή σε μορφή με δράση ανεξέλεγκτη από τους μηχανισμούς του κυττάρου.

Ξεκινώντας την ανάλυση των επιμέρους στοιχείων που μελετώνται στο συγκεκριμένο πρωτόκολλο, θα αναπτύξουμε ορισμένα κομβικά σημεία καρκινικής εξάλλαξης. Οι μικροδορυφόροι είναι πολυμορφικές περιοχές γονιδίων που βρίσκονται στο DNA και αποτελούνται από επαναλαμβανόμενες μονάδες 1-5 βάσεων σε μήκος. Τυπικά είναι ουδέτερα και χρησιμοποιούνται σαν μοριακοί δείκτες με ευρύ φάσμα εφαρμογών στα πεδία της γενετικής π.χ. μελέτες πληθυσμών. Ένα σύνθητες παράδειγμα μικροδορυφόρου είναι η αλληλουχία (CA)_n με το n να μεταβάλλεται μεταξύ των αλληλίων. Η επαναλαμβανόμενη αλληλουχία συχνά είναι απλή αποτελούμενη από δύο, τρία ή τέσσερα νουκλεοτίδια και μπορεί να επαναλαμβάνεται 10 έως 100 φορές. Οι αλληλουχίες του τύπου CA είναι πολύ συχνές στο ανθρώπινο γονιδίωμα και είναι παρούσες κάθε λίγες εκατοντάδες ζεύγη βάσεων¹¹. Πρόκειται για αλληλουχίες νουκλεοτιδίων επιρρεπείς σε λάθη κατά τη διάρκεια αναδιπλασιασμού του γενετικού υλικού. Εάν όντως επισυμβούν μεταλλάξεις στα γονίδια επιδιόρθωσης κακού συντηριασμού των βάσεων κατά τον αναδιπλασιασμό του DNA (και συνήθως βρίσκουμε υπερμεθυλίωση), τότε προκύπτει η μικροδορυφορική αστάθεια. Αυτό αποτελεί αλλαγή του μήκους κάθε τέτοιας αλυσίδας, εξαιτίας προσθηκών ή διαγραφών, σε συγκεκριμένες όμως περιοχές και θέσεις εντός του μικροδορυφόρου, στο DNA κυττάρων του όγκου έναντι κυττάρων φυσιολογικών ιστών.

Το φαινόμενο αυτό αποτελεί και τη βάση του HNPCC, του συνδρόμου κληρονομούμενου μη-πολυποειδούς καρκίνου του κόλου και του ορθού, που αφορά ποσοστό 5% των καρκίνων του ενδομητρίου, και στο οποίο εμφανίζονται καρκίνοι στο κόλον και στο ενδομήτριο σε ποσοστό που υπολογίζεται γύρω στο 71% και είναι ίσο με αυτό του κόλου, και αλλού. Η μικροδορυφορική αστάθεια εκδηλώνεται σε ποσοστό 40-75% των ενδομητρικών καρκίνων στα πλαίσια του προαναφερθέντος συνδρόμου ανάλογα με τον αριθμό των περιοχών του μικροδορυφόρου που εξετάζονται κάθε φορά.

Στο υπερπλαστικό ενδομήτριο επίσης εμφανίζεται μικροδορυφορική αστάθεια προφητεύοντας έτσι την πιθανότητα εξέλιξης σε καρκίνο. Ομοίως η αστάθεια παρατηρείται και σε ποσοστό 25% σε σποραδικές μορφές καρκίνου.

Ιδιαίτερος σημαντικές θεωρούνται οι μεταλλαγές στο γονίδιο PTEN/MMAC1 το οποίο κατατάσσεται στη κατηγορία των ογκοκατασταλτικών γονιδίων. Είναι συνδεδεμένο με την απώλεια ετεροζυγωτίας στο μακρύ σκέλος του χρωμοσώματος 10 στη θέση 23^{23,24}. Έχει αναφερθεί ότι είναι σημαντικός αναστολέας της κυτταρικής μετανάστευσης και εγκαθίδρυσης σε άλλο ιστό²⁵. Συγκεκριμένα, το γονίδιο αυτό συμμετέχει α. στο βιοχημικό μονοπάτι που σταματά τη διαίρεση του κυττάρου και οδηγεί στον προγραμματισμένο κυτταρικό θάνατο (απόπτωση), β. στη μετανάστευση του κυττάρου, γ. στην προσκόλληση και σύνδεση του κυττάρου με το περιβάλλον στρώμα και δ. στην αγγειογένεση.

Πίνακας 1. Ποσοστό μεταλλάξεων του γονιδίου PTEN σε δείγματα ενδομητρίου ιστού σε σχέση με την ιστολογική έκθεση www.endometrium.org (PTEN introduction)

Διάγνωση σε ενδομητρικό ιστό

	Μεταλλάξεις PTEN Αρ. δειγμάτων	Μεταλλαγμένα
Ενδομητριοειδές αδενοκαρκίνωμα	30	83%
Προκαρκινικό (EIN)	29	55%

2,5% από αυτές τις γυναίκες αναπτύσσουν καρκίνο άρα υπάρχει αυξημένη εξάρτηση από α. το ορμονικό περιβάλλον και β. καταστάσεις που μεταβάλλουν το βασικό ρυθμό μεταλλάξεων. Έχει παρατηρηθεί πως αποτελεί την πιο συχνή μετάλλαξη σε αδενοκαρκίνωμα του ενδομητρίου. Σημαντικό στοιχείο είναι το ότι η μετάλλαξη παρατηρείται και σε προκαρκινικές αλλοιώσεις. Σε ποσοστό 83% σε καρκίνο του ενδομητρίου ανιχνεύεται μετάλλαξη του PTEN όταν προηγείται στάδιο EIN και 34% όταν δεν προηγείται. Η παρατήρηση αυτή αφορά κυρίως το ενδομητριοειδές έναντι του ορώδους θηλώδους και του διανυγοκυτταρικού (Πίνακας 1)⁴⁶. Οι μεταλλαγές του γονιδίου PTEN ανιχνεύονται σε μεγαλύτερο ποσοστό σε MSI (μικροδορυφορικής αστάθειας) όγκους, και συγκεκριμένα ποσοστό 77-88%, εν αντιθέσει με MSS (μικροδορυφορικής σταθερότητας) όγκους του ενδομητρίου που ανιχνεύεται σε ποσοστό μόνο 30%^{20,21}.

Σημαντικό μόριο που μελετούμε αποτελεί επίσης και η b-catenin της οποίας το όνομα προέρχεται από το λατινικό catena που σημαίνει αλυσίδα, λόγω της δομής της. Αρχικά χαρακτηρίστηκε σαν το βασικό συστατικό του συστήματος προσκόλλησης των κατχερινών, συνδεόμενη τόσο με την E-cadherin κυτταροπλασματικά όσο και με τις αμινοτελικές περιοχές της a-catenin²⁶. Συμμετέχει επίσης σε ένα πολύ σημαντικό βιοχημικό μονοπάτι του κυττάρου το Wnt signaling pathway.

Η ρύθμιση της β-catenin αποτρέπει τα γονίδια που ρυθμίζουν την κυτταρική διαίρεση από το να ενεργοποιούνται πολύ συχνά και έτσι αποτρέπει την κυτταρική υπερανάπτυξη.

Τα κυτταροπλασματικά επίπεδα της b-catenin ρυθμίζονται από τον εκφυλιστικό μηχανισμό της ουβικιίνης. Οι αλλαγές στα επίπεδα έκφρασης και υποκυτταρικής διάχυσης αυτής, συμβαίνουν κατά τη διάρκεια των μορφολογικών αλλαγών οι οποίες συντελούνται στο στάδιο της κυτταρικής διαφοροποίησης. Όπως έχει αποδειχθεί οι μεταβολές αυτές παίζουν σημαντικό ρόλο στα πρώιμα στάδια της ενδομητριοειδούς καρκινογένεσης^{27,28,29,30}. Μεταλλαγές στο γονίδιο της b-catenin^{31,32} έχουν αναφερθεί σε ποσοστό 11-14% στο καρκίνο του ενδομητρίου και σε αντίθεση με το καρκίνο του παχέος εντέρου δεν συνδέονται με την ύπαρξη ή μη της μικροδορυφορικής αστάθειας^{33,34}.

Το TP53 αποτελεί ένα ογκοκατασταλτικό γονίδιο που κωδικοποιεί την πρωτεΐνη 53 του όγκου, η οποία είναι επίσης γνωστή και ως P53. Η πρωτεΐνη αυτή βρίσκεται στον πυρήνα κάθε κυττάρου και μπορεί να συνδεθεί άμεσα με το DNA. Σε περίπτωση κατά την οποία προκληθεί βλάβη του DNA από παράγοντες όπως τοξικά χημικά ή υπερώδη ακτινοβολία, αυτή η πρωτεΐνη παίζει σημαντικό ρόλο στο να καθοριστεί εν τέλει κατά πόσο το DNA θα επιδιορθωθεί ή η βλάβη είναι τόσο εκτεταμένη ώστε το κύτταρο να ακολουθήσει την οδό του προγραμματισμένου κυτταρικού θανάτου. Εάν το DNA είναι επιδιορθώσιμο, το P53 ενεργοποιεί άλλα γονίδια ώστε να αποκατασταθεί η βλάβη. Εάν όμως δεν είναι, τότε η πρωτεΐνη του όγκου P53 εμποδίζει τη διαίρεση του κυττάρου και πυροδοτεί τη διαδικασία της απόπτωσης. Η διαδικασία αυτή εμποδίζει το κύτταρο με μεταλλάξεις ή με κατεστραμμένο DNA να διαιρεθεί και έτσι βοηθά στην παρεμπόδιση της ανάπτυξης όγκων.

Είναι γνωστό και ευρέως αποδεκτό ότι διαταραχές στην έκφραση και τη γενωμική σύσταση του γονιδίου της TP53 εμφανίζονται σε όλα σχεδόν τα είδη καρκίνου και συνήθως συνδέονται με κακή πρόγνωση της νόσου. Ιδιαίτερα στον καρκίνο του ενδομητρίου έχουν παρατηρηθεί μεταλλαγές οι οποίες συνδέονται με την άτυπη υπερπλασία και την ταυτόχρονη πιστοποίηση μεταλλαγών στο γονίδιο PTEN^{9,35}.

Μεταλλαγές στο γονίδιο CDKN2A το οποίο κωδικοποιεί την πρωτεΐνη p16 του κυτταρικού κύκλου έχουν αναφερθεί σε πολλές περιπτώσεις καρκίνου του ενδομητρίου, αλλά η διεξοδική μελέτη και συσχέτισή τους με την ύπαρξη μικροδορυφορικής αστάθειας και διάφορα ιστοπαθολογικά χαρακτηριστικά δεν έχει πραγματοποιηθεί^{36,37,38}.

Όσον αφορά τη διήθηση και την επιθετική έκφραση των ενδομητριοειδών όγκων, οι μοριακοί μηχανισμοί που σχετίζονται με την εξέλιξη του νεοπλασματος και τη διήθηση του μυομητρίου δεν έχουν μελετηθεί επαρκώς. Η διαδικασία περιλαμβάνει α. την απώλεια ορμονικών υποδοχέων, β. την ανάπτυξη μεταλλάξεων σε γονίδια και γ. την τροποποίηση των πρωτεϊνικών συστημάτων που σχετίζονται με την ακεραιότητα του κυτταρικού σκελετού. Η διήθηση όμως του στρώματος και η μετάσταση συνδέονται με τη πρόγνωση. Ένζυμα που συμμετέχουν στη πρωτεόλυση και διάσπαση της βασικής μεμβράνης *matrix metalloproteinases* (MMPs) υποδηλώνουν μεταστατική νόσο και προσφέρουν μελλοντικούς στόχους θεραπείας^{41,42,43,44}.

Οι *matrix metalloproteinases* (MMPs) είναι ενδοπεπτιδάσες με δράση εξαρτώμενη από την παρουσία ψευδαργύρου. Πιστεύεται γενικά πως διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στη συμπεριφορά του κυττάρου όπως ο κυτταρικός πολλαπλασια-

Μεταλλαγμένοι κλώνοι PTEN κυττάρων παρατηρούνται και στο φυσιολογικό ενδομήτριο. Ποσοστό της τάξης του 43% του ιστολογικά κατά φύση ενδομητρίου στην παραγωγική φάση παρουσιάζει μειωμένη ποσότητα πρωτεΐνης PTEN λόγω μετάλλαξης ή διαγραφής. Οι μεταλλαγμένοι κλώνοι παραμένουν μεταξύ των κύκλων χωρίς να αποπίπτουν κατά την έμμηνου ρύση και αποτελούν δεξαμενή κυττάρων στα οποία πρώτα θα επιδράσουν παράγοντες που μπορεί να προκαλέσουν καρκίνο. Όμως μόνο

ασμός, η μετανάστευση, η διαφοροποίηση, η αγγειογένεση, η απόπτωση και η άμυνα του ξενιστού.

Η διαταραχή της ισορροπίας μεταξύ κυτταρικού πολλαπλασιασμού και κυτταρικής αύξησης είναι το βασικό μοριακό αίτιο καρκινικής εξάλλαξης. Οι μηχανισμοί οι οποίοι διέπουν το φαινόμενο αυτό περιλαμβάνουν διαταραχές σε γονίδια σχετιζόμενα με την απόπτωση, ογκογονίδια και γονίδια τα οποία συνδέονται με την ομαλή πορεία του κυτταρικού κύκλου. Η μελέτη των επιμέρους αυτών στοιχείων μεμονωμένα και συνθετικά ενδεχομένως να μπορέσουν μελλοντικά να προτείνουν νέα μοντέλα καρκινογένεσης στο ενδομήτριο, συμβάλλοντας έτσι στην προσέγγιση νέων μεθόδων αντικαρκινικής θεραπείας.

ABSTRACT

The molecular events which characterize the pathogenesis of endometrial cancer and determine the dynamics of development from the stage of atypical hyperplasia to cancer and then to metastatic cancer, have not yet been fully understood and clarified. The alteration of structure and function of genes important of maintaining the genomic stability and normal pathways and completion of cell cycle are critical points of the cancer transformation. While working on our protocol, we expect to explore and connect some of these events, that take place earlier or later in carcinogenesis. Among them, micro satellite instability, mutations of PTEN gene and moreover of TP53, b-catenin, CDKN2A and the alterations of expression of E-catherin and MMPs (metalloproteinase-2), which determine the aggressiveness of tumors.

Key words: endometrial cancer, micro satellite instability, PTEN, TP53, b-catenin, CDKN2A, E-catherin, MMPs (metalloproteinase-2).

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. J.L. Benedet, H. Bender, H. Jones III, H.Y.S. Ngan, S. Pecorelli. *Staging classifications and clinical practice guidelines of gynaecologic cancers, FIGO Committee on Gynaecologic Oncology, Int J Gynecol Obstet, 70 (2000) 207-312*
2. Jonathan S. Berek, Eli Y. Adashi, Paula A. Hillard: *Γυναικολογία Novak's, τόμος III, κεφάλαιο 31, Ιατρικές εκδόσεις Π.Χ. Πασχαλίδης, Αθήνα, 2002.*
3. Alberts, Bray, Johnson, Lewis, Raff, Roberts, Walter: *Βασικές Αρχές κυτταρικής Βιολογίας, Ιατρικές εκδόσεις Π.Χ. Πασχαλίδης, Αθήνα, 2000.*
4. H. Lodish, A. Berk: *Molecular cell Biology, 5th edition, W.H. Freeman and Co. New York, 2006*
5. Creasman W et al (2001), *Carcinoma of the corpus uteri. In: Boyle P, La Vecchia C, Walker A. eds. Journal of epidemiology and biostatistics. FIGO Annual Report on the results of treatment in gynecological cancer: 6(1); 45*
6. Boyle P, Leon ME, Maisonneuve P, Autier P. (2003), *Cancer control in women, Int. J.Gynaecol.Obstet. Oct; 83 Suppl 1:179-202*
7. Brinton LA, Hoover RN. (2000), *Epidemiology of gynecologic cancers in: Hoskins W, Perez C. Young R, eds. Principles and Practice of Gynecologic.3rd Edition.Lipincott Williams and Wilkins: 4*
8. *Adenocarcinoma of the uterus in: Di Saia P, Creasman W, eds. Clinical Gynecologic Oncology 6th Edition. Mosby Inc, 2002: 137*
9. Sherman ME. (2000) *Theories of endometrial carcinogenesis. A multidisciplinary approach, Mod. Pathol; 13(3):295-308*
10. *Πορεία Ουρανία, Μεταπτυχιακή Διπλωματική Εργασία, «Διαφορική έκφραση γονιδίων σχετικών με την απόπτωση στον καρκίνο του ενδομητρίου», Αθήνα 2004.*
11. M.J. Hewitt, N. Wood (2006) *The detection of microsatellite instability in blind endometrial samples-a potential novel screening tool for endometrial cancer in women from hereditary non polyposis colorectal cancer families? Int J Gynecol Cancer 2006, 16, 1393-1400.*
12. Y. Wang, V.W.S. Liu, (2006) *Microsatellite instability in mitochondrial genome of common female cancers. Int J Gynecol Cancer 2006, 16(Suppl. 1), 259-266.*
13. Boland CR, Thibodeau SN, Harnilton SR, et al.(1998), *National Cancer Institute Workshop on Microsatellite Instability for cancer detection and familial predisposition: development of international criteria for the determination of microsatellite instability in colorectal cancer. Cancer Res.; 58: 5248-5257.*
14. Helga B. Salvesen, Nicola MacDonald, Andy Ryan, Ian J. Jacobs, Eric D. Lynch, Lars A. Akslen and Soma Das.(2001) *PTEN methylation is associated with advanced stage and microsatellite instability in endometrial carcinoma. Int. J. Cancer: 91, 22-26*
15. Kong D, Suzuki A, Zou H, et al.(1997), *PTEN1 is frequently mutated in primary endometrial carcinomas [letter]. Nat Genet.; 17:143-144*
16. Kurose K, Bando K, Fuldno K, Sugisaki Y, Araki T, Emi M. (1998), *Somatic mutations of the PTEN/MMAC1 gene in fifteen Japanese endometrial cancers: evidence for inactivation of both alleles. Jpn. J. Cancer Res.;89:842-848.*
17. Risinger JI, Hayes K, Maxwell GL, et al. (1998), *PTEN mutation in endometrial cancers is associated with favorable clinical and pathologic characteristics. Clin. Cancer Res.; 4:3005-3010.*
18. Ali IU, Schriml LM, Dean M. (1999), *Mutational spectra of PTEN/ MMAC1 gene: a tumor suppressor with lipid phosphate activity.J.Natl. Cancer Inst.; 91:1922-1932*
19. Bussaglia E, Del Rio E, Matias-Guiu X, Prat I. (200), *PTEN mutations in endometrial carcinomas: a molecular and clinico-pathologic analysis of 38 cases. Hum Pathol.;31:312-317*
20. Yaginuma Y, Yamashita T, Ishiya T, et al. (2000), *Abnormal structure and expression of PTEN/MMAC1 gene in human uterine cancers. Mol Carcinog; 27:110-116.*
21. Sun H, Enomoto T, Fujita M, et al. (2001), *Mutational analysis of the PTEN gene in endometrial carcinoma and hyperplasia. Am J Clin Pathol.;115:32-38.*
22. Oehler MK, Brand A, Wain GV. (2003), *Molecular genetics and endometrial cancer. J Br Menopause Soc.Mar;9(1):27-31*

23. Li J. ET, al. (1997), PTEN. A putative protein tyrosine phosphatase gene mutated in human brain. Breast. and prostate cancer. *Science*; 275: 1943-1947
24. Steck PA. et al (1997), Identification of a candidate tumour suppressor gene, MMAC1. at chromosome 10q23.3 that is mutated in multiple advanced cancers. *Nature (Genet)*; 15:356-362.
25. Sun H, Enomoto T, Fujita M, et al. (2001), Mutational analysis of the PTEN gene in endometrial carcinoma and hyperplasia. *Am J Clin Pathol.*; 115:32-38.
26. Aberle H, Schwartz H, Kemler R. (1996), Cadherin-catenin complex: protein interactions and their implications for cadherin function, *J.Cell Biochem.*61:514-23→
27. Polakis P. (1997), The adenomatous polyposis coli (APC) tumor suppressor, *Biochim Biophys Acta*; 1332: F27-47.
28. Mariadason IM, Bordonaro M, Aslam P, Shi L, Kuraguchi M, Velcich A, MickeP, Hengstler JG, Ros R, Bittinger P, Metz T, Gebhard S, Beeh KM, Oesch F and Buhl R (2001), C-erbB-2 expression in small cell lung cancer is associated with poor prognosis. *Int J Cancer* 92:474-479
29. Naishiro Y, Yamada T, Takaoka AS, Hayashi R, Hasegawa F, Imai K, Hirohashi S. (2001), Restoration of b-catenin T-cell factor 4-mediated gene transactivation. *Cancer Res.*; 61:2751-8
30. Saegusa M, Hathimuta M, Yoshida T, Okayasu I (2001), β-Catenin mutations and aberrant nuclear expression during endometrial tumorigenesis. *Br J Cancer*; 84: 209-17.
31. Makoto Saegusa, Mieko Hamano, Takeshi Kuwata, Tsutomu Yoshida, Miki Hashimura, Fumiyuki Akino, Jun Watanabe, Hiroyuki Kuramoto and Isao Okayasu. (2003), Up-regulation and nuclear localization of β-catenin in endometrial carcinoma in response to progesterone therapy. *Cancer Sci. Jan. Vol.94.No1 pp103-111*
32. Augenlicht LH. (2001), Down-regulation of β-catenin TCF signaling in linked to colonic epithelial cell differentiation. *Cancer Res*; 61: 3465-71.
33. Mirabelli-Phmdahl L, Gryfe R, Kirn H, et al. (1999), Beta-catenin mutations are specific for colorectal carcinomas with microsatellite instability but occur in endometrial carcinomas in respective of mutator pathway. *Cancer Res.*;59:3346-3351
34. Ashihara K, Saito T, Mizumoto H, Nishimura M, Tanaka R, Kudo R. (2002), Mutation of beta-catenin gene in endometrial cancer but not associated hyperplasia. *Med electron Microsc. Mar*;35(1):9-15
35. Esteller M, Xercavins J, Reventos J. (1999), Advances in the molecular genetics of endometrial cancer (Review), *Oncol. Rep.*, Nov-Dec;6(6):1377-82
36. Hatta Y, Hirama T, Takeuchi S, et al. (1995), Alterations of the p16 (MTS1J gene in testicular, ovarian, and endometrial malignancies. *J Urol.*;154:1954-1957.
37. Buttin BM, Powell MA, Mutch DG, Rader JS, Herzog TJ, Gibb RK, Huettnner P, Edmonston TB, Goodfellow PJ (2004), Increased risk for hereditary nonpolyposis colorectal cancer-associated synchronous and metachronous malignancies with microsatellite instability-positive endometrial carcinoma lacking MLH1 promoter methylation, *Clin. Cancer Res. Jan 15*;10(2):481-90
38. Fujita M, Enomoto T, Haba T, et al. (1997), Alteration of P16 and P15 genes in common epithelial ovarian tumors. *Int. J. Cancer.*;74:148-155
39. Vogel HP, Mendelson G. Laminin immunostaining in hyperplastic, dysplastic and neoplastic lesions of the endometrium and uterine cervix. *Obstet Gynecol* 1987; 69:794-9
40. Hirohashi S. (2001), Restoration of β-catenin/T-cell factor 4-mediated gene transactivation. *Cancer Res* ; 61: 275-8.
41. Brown M, et al, (2000), Tumor angiogenesis and metastasis. in: Hoskins W, Perez, C. Young R, eds. *Principles and Practice of Gynecologic Oncology*. 3rd Edition. Lippincott Williams and Wilkins 1988
42. Mizumoto H et al (2002), Acceleration of invasive activity via matrix metalloproteinases by transfection of the estrogen receptor-alpha gene in endometrial carcinoma cells *Int J Cancer*;100:401
43. Torng PL, Mao TL, Chao WY, Huang SC, Lin CT, (2004) Prognostic significance of stromal metalloproteinase-2 in ovarian adenocarcinoma and its relation to carcinoma progression, *Gynecol. Oncol.*, Feb;92(2):559-67
44. Tunuguntla R, Ripley D, Sang QX, Chegini N (2003), Expression of matrix metalloproteinase-26 and tissue inhibitors of metalloproteinases TIMP-3 and -4 in benign endometrium and endometrial cancer, *Gynecol. Oncol.*, Jun;89(3):453-9
45. Inoue M, Ogawa H, Miyata M, Shiozaki H, Tanizawa O. (1992) Expression of E-cadherin in normal benign and malignant tissues of female genital organs. *Am. J. Pathol* ;98:76-80.
46. www.endometrium.org (PTEN introduction)

Ιατρός, Υποψήφια Διδάκτωρ Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Αθηνών, Γ' Μαιευτική και Γυναικολογική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών, Π.Γ.Ν. «ΑΤΤΙΚΟΝ» Εργαστήριο Ιολογίας, ΚΟΕΠΧ «Γ. ΠΑΠΑΝΙΚΟΛΑΟΥ», ΑΟΝΑ «Ο Άγιος Σάββας»

Διαμαντοπούλου Σταματούλα Καλαβρύτων 45, Δάσος Χαϊδαρίου, Τ.Κ. 12462, Αθήνα
e-mail: Matoula_Diam@yahoo.com, τηλ.: 210-5810432, 6977312832