

Οι «απορυθμισμένες» πρωτεΐνες στη διάγνωση και θεραπεία του καρκίνου



ΑΘΑΝΑΣΙΟΣ Γ. ΠΑΠΑΒΑΣΙΛΕΙΟΥ
Καθηγητής – Διευθυντής Εργαστηρίου Βιολογικής Χημείας
Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Αθηνών

Καθώς το ιατρικό ενδιαφέρον μετατοπίζεται από το γονιδίωμα προς το πρωτέωμα (το σύνολο των πρωτεϊνών που εκφράζονται από το γονιδίωμα ενός ορισμένου κυτταρικού πληθυσμού), οι διαβεβαιώσεις για δραστηρότερες θεραπευτικές παρεμβάσεις μεταβάλλονται κι αυτές και οι «δόσεις» γονιδίων γίνονται «δόσεις» πρωτεϊνών.

Η λειτουργία των πρωτεϊνών είναι συνυφασμένη με το μικροπεριβάλλον των κυττάρων, των ιστών και των οργάνων. Οι πρωτεϊνικές αλληλεπιδράσεις, οι «ιμάντες» των βιολογικών διεργασιών, μπορούν να χαρακτηριστούν ως μια ενδοκυτταρική ιστική οργανισμική ροή πληροφορίας με χρονική διακύμανση, διαμέσου πολυδαίδαλων μονοπατιών και κυτταρικών κυκλωμάτων.

Τα αποσυντονισμένα μονοπάτια μεταγωγής σήματος στις νεοπλασίες δεν περιορίζονται στο πάσχον (επιθηλιακό) κύτταρο, αλλά επηρεάζουν και τους περιβάλλοντες σχηματισμούς (στρώμα και αγγειακό δίκτυο). Η αναγνώριση ότι ο καρκίνος είναι προϊόν του πρωτεομικού μικροπεριβάλλοντος του ιστού έχει σημαντικές κλινικές επιπτώσεις. Η στρατηγική της μονοεστιασμένης θεραπευτικής στόχευσης για την αντιμετώπιση της νόσου παραχώρησε τη θέση της στη στόχευση ολόκληρων πρωτεϊνικών δικτύων, τόσο μέσα όσο κι έξω από το καρκινικό κύτταρο. Τελικά, η εκτίμηση της θεραπευτικής απόκρισης θα εξατομικευθεί και θα αντανakλά λεπτές διαφορές μεταξύ των ασθενών στο πρωτεομικό επίπεδο και σε συστήματα «καταρακτών» πρωτεϊνικής σηματοδότησης.

Η δυνατότητα να χαρτογραφήσουμε αυτές τις περίπλοκες διασυνδέσεις μέσα κι έξω από το κύτταρο θα βοηθήσει να αντιληφθούμε την έμφαση που δίνεται τελευταία στην εξατομικευμένη μοριακή ιατρική. Πρόσφατα ευρήματα υποδηλώνουν ότι το μικροπεριβάλλον όγκου-ξενιστή πυροδοτεί αλυσιδωτές ενζυμικές αντιδράσεις που οδηγούν σε σχάση/κατακερματισμό του μορίου αυξητικών παραγόντων (πρωτεϊνών που συντηρούν τον άναρχο κυτταρικό πολλαπλασιασμό).

Ο χώρος αυτός αποτελεί, συνεπώς, πηγή βιοδεικτών-θραυσμάτων μικρής μοριακής μάζας, που στη συνέχεια διαχέονται στο μικροπεριβάλλον του πλάσματος «γαντζωμένοι» σε μεταφορικές πρωτεΐνες, καθιστώντας, έτσι, εύκολη την

ανίχνευση/ταξινόμηση του όγκου σε πρώιμο στάδιο και επιτρέποντας τον καθορισμό του βαθμού κινδύνου και της απόκρισης στη θεραπεία.

Τα δυο βασικά εργαλεία της πρωτεομικής τεχνολογίας - δισδιάστατη ηλεκτροφόρηση ακολουθούμενη από φασματογραφία μάζας - επιτρέπουν τη σύγκριση φυσιολογικών με παθολογικά πρωτεϊνικά δείγματα και, κατ' αυτόν τον τρόπο, την απομόνωση και το χαρακτηρισμό πρωτεϊνών που εντοπίζονται ή απουσιάζουν στην κατάσταση της νόσου.

Για παράδειγμα, έχουν αναγνωριστεί πρωτεΐνες που μπορεί να χρησιμοποιηθούν στη διάγνωση του καρκίνου του μαστού, του παχέος εντέρου και της ουροδόχου κύστεως. Στην τελευταία, μάλιστα, περίπτωση έχουν ταυτοποιηθεί διαφορετικές πρωτεΐνες για κάθε φάση της νόσου, επιτρέποντας, έτσι, ακριβή σταδιοποίηση και εκλογή του κατάλληλου θεραπευτικού σχήματος, καθώς η νεοπλασία εξελίσσεται από την πρώιμη φάση του μεταβατικού επιθηλίου στον επιθετικότερο καρκίνο από πλακώδη κύτταρα.

Οι πρωτεομικές τεχνικές θα εφοδιάσουν τον μελλοντικό ογκολόγο με νέα κλινικά εργαλεία. Μετά την εντόπιση του όγκου, το καρκινικό «προφίλ» κάθε ασθενούς θα αναδεικνύεται μέσα από ανάλυση πρωτεϊνικών δικτύων σε μικροσκοπικά τεμάχια βιοψίας και/ή ανάλυση του πρωτεομικού προτύπου του ορού. Με βάση το συσχετισμό των γονιδιωματικών και πρωτεομικών «προσωπογραφιών» του όγκου, θα γίνεται εξατομικευμένη επιλογή και χρήση του φαρμακευτικού σχήματος που στοχεύει αποτελεσματικότερα - και χωρίς παρενέργειες - στο ελαττωματικό πρωτεϊνικό δίκτυο.

Με τέτοιες θεραπευτικές προσεγγίσεις, ο ογκολόγος θα είναι σε θέση να παρακολουθεί την πορεία του ασθενούς καθ' όλη τη διάρκεια της θεραπείας. ■