

Καρκινογένεση και ανοσολογική επαγρύπνηση



ΑΘΑΝΑΣΙΟΣ Γ. ΠΑΠΑΒΑΣΙΛΕΙΟΥ, MD, PHD

Καθηγητής – Διευθυντής
Εργαστήριο Βιολογικής Χημείας
Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Αθηνών

Η καρκινογένεση εμπλέκει μια σειρά από γενετικές και επιγενετικές μεταβολές στο DNA του γονιδιώματος. Οι μεταβολές αυτές περιλαμβάνουν χρωμοσωμικές μεταθέσεις (μετατοπίσεις γονιδιακού υλικού), απαλοιφές και μεταλλάξεις γονιδιακών τμημάτων, που οδηγούν σε αποσυντονισμό των ρυθμιστικών κυκλωμάτων του κυττάρου.



Η κατάρρευση των δικτύων ελέγχου της κυτταρικής λειτουργίας δρομολογεί την έκφραση νεο-ανιγόνων (ογκοπροσδιοριστικών μορίων που αναγνωρίζονται ως ξένα από τον οργανισμό), την υπερπαραγωγή πρωτεϊνών οι οποίες προϋπάρχουν στο φυσιολογικό ιστό και τροποποιήσεις στα πρότυπα χημικής «διακόσμησης» πρωτεϊνών που συνδέονται με την κυτταρική επιφάνεια-μεμβράνη.

Οι παραπάνω πρωτεϊνικές αλλαγές, που συνοδεύουν την ανάπτυξη του όγκου, ανιχνεύονται από το ανοσοποιητικό σύστημα και πυροδοτούν μια αλυσίδα γεγονότων που συνοψίζονται στον όρο ανοσοαπάντηση. Δυστυχώς για την πορεία του ασθενούς, η ανοσολογική αντίδραση του οργανισμού -η οποία κατά τα άλλα μπορεί να «δαμάσει» τον προκαρκινικό φαινότυπο- υπερσκελίζεται από το ξέφρενο δυναμικό των νεοπλασματικών κυττάρων να πολλαπλασιάζονται και να διασπείρονται σε διάφορα όργανα (μετάσταση).

Ένα ειδικό παράδειγμα καρκινικού αντιγόνου με άμεσο κλινικό αντίκτυπο αποτελεί η Ρ-γλυκοπρωτεΐνη (p170), η έκφραση της οποίας σχετίζεται με την εμφάνιση αντίστασης στη δράση πολλών φαρμάκων. Η παρουσία της p170 (μιας μεμβρανικής πρωτεΐνης) στα καρκινικά κύτταρα έχει σοβαρές κλινικές συνέπειες, επειδή αρκετά κυτταροτοξικά φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη στόχευση ταχέως πολλαπλασιαζόμενων κυττάρων σε καρκινοπαθείς,

προσδένονται πάνω της και ακολούθως «εξοστρακίζονται» από το κύτταρο. Η Ρ-γλυκοπρωτεΐνη λειτουργεί ως αντλία μεταφοράς φαρμάκων στον εξωκυττάριο χώρο και είναι συχνά υπεύθυνη για τις υποτροπές (επανάκαμψη όγκων) μετά από μια αρχικά ευοδωτική χημειοθεραπεία.

Η ανοσοθεραπεία του καρκίνου επιδιώκει την προαγωγή της φυσιολογικής ανοσοαπόκρισης σ' ένα επίπεδο που θα καταφέρει να υπερκεράσει την ικανότητα των νεοπλασματικών κυττάρων να παρακάμπτουν την επίθεση του ανοσοποιητικού συστήματος. Μετά από 25 χρόνια εντατικής έρευνας και πολυάριθμων κλινικών δοκιμών αρχίζουν να ξεθωριάζουν οι μηχανισμοί της ογκογένεσης, της ενεργοποίησης και στη συνέχεια της «εξοικείωσης» με την ανοσολογική επιδρομή καθώς και των αμοιβαίων επιδράσεων ανοσοποιητικού συστήματος-κακοηθειών.

Ο καρκίνος δεν είναι μονήρες νόσημα και, έτσι, οι τρόποι που «μηχανεύονται» τα νεοπλασματικά κύτταρα για διαφυγή από την ανοσολογική επιτήρηση μπορεί να διαφέρουν. Ωστόσο, όλες οι νεοπλασίες συμμερίζονται ορισμένα

βασικά βιολογικά χαρακτηριστικά, και το ίδιο ισχύει για την ικανότητά τους να «παραπλανούν» τον εκτελεστικό βραχίονα της ανοσοαπάντησης. Βασισμένοι στην καινούρια γνώση οφείλουμε να καταστρώσουμε νέες στρατηγικές που θα κατευθύνονται αποτελεσματικότερα στην ενίσχυση της ανοσοαντίδρασης, επαναφέροντας τα «ξεστρατημένα» καρκινικά κύτταρα στο πεδίο βολής της τελευταίας.

Μετά από 25 χρόνια εντατικής έρευνας και πολυάριθμων κλινικών δοκιμών αρχίζουν να ξεθωριάζουν οι μηχανισμοί της ογκογένεσης, της ενεργοποίησης και στη συνέχεια της «εξοικείωσης» με την ανοσολογική επιδρομή καθώς και των αμοιβαίων επιδράσεων ανοσοποιητικού συστήματος-κακοηθειών.