

## Η οικογένεια HER: οι υποδοχείς της μεμβράνης που συνδέονται με την ενδοκυττάρια δράση της κινάσης της τυροσίνης

ΦΩΤΗΣ ΒΛΑΣΤΟΣ

Πνευμονολόγος, Επιμελητής Α', ΚΑΑ-ΝΘΑΑ

*Πολύχρονες έρευνες σχετικές με τη βιολογία του καρκίνου στον άνθρωπο και σε πειραματόζωα έδειξαν ότι η ανάπτυξη του όγκου εξελίσσεται με μια διαδικασία ανάλογη με την αρχή της επιλογής του Δαρβίνου, όπου μια αλληλουχία γενετικών μεταβολών παρέχουν πλεονέκτημα ως προς την ανάπτυξη και επιτρέπουν το σταδιακό μετασχηματισμό ενός φυσιολογικού κυττάρου σε καρκινικό.*

**Τ**α καρκινικά κύτταρα χαρακτηρίζονται από τροποποίηση ορισμένων κυκλωμάτων ρύθμισης που διέπουν τον πολλαπλασιασμό και την ομοιοστασία των φυσιολογικών κυττάρων.

Υπάρχουν περισσότεροι από 100 διακριτοί τύποι καρκίνου. Επιπλέον, στα πλαίσια καθενός από τα προσβαλλόμενα όργανα, μπορούν να διακριθούν περαιτέρω πολλοί υπότυποι.

Οι Hanahan et al έχουν εισηγηθεί ότι αυτή η εντυπωσιακή ποικιλία είναι αποτέλεσμα 6 μεταβολών θεμελιωδών λειτουργιών του κυττάρου<sup>1</sup>. Στο σύνολό τους, αυτές οι μεταβολές καθορίζουν την αύξηση του καρκινικού όγκου.

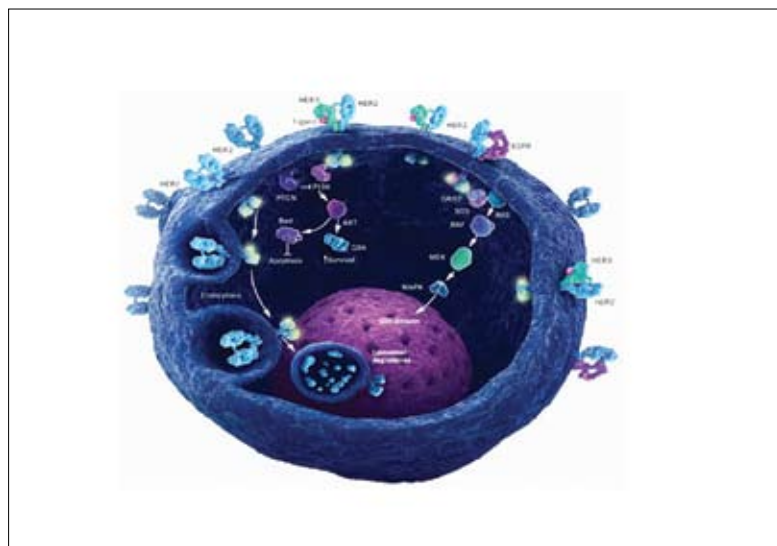
### Η επικοινωνία με μεταγωγή σήματος

Η μεταγωγή σήματος είναι ένας από τους τρόπους με τους οποίους τα κύτταρα επικοινωνούν μεταξύ τους. Ο «διάλογος» μεταξύ δύο κυττάρων χρειάζεται ένα μοριακό διαβιβαστή (ligand) από τον πομπό και έναν τόπο (receptor) στη μεμβράνη του κυττάρου-δέκτη του σήματος. Όταν λαμβάνεται το σήμα, περνά μέσα στο κύτταρο και φθάνει στον πυρήνα του κυττάρου.

Τα μηνύματα μπορεί να είναι ωφέλιμα ή επιβλαβή. Για παράδειγμα, μερικά μηνύματα μπορεί να λένε στο κύτταρο να αυξηθεί (γεγονός που μπορεί να οδηγήσει σε καρκινογένεση) ή ένα μήνυμα αύξησης μπορεί να χρησιμοποιηθεί από το ανοσοολογικό σύστημα ώστε να αυξηθεί ο αριθμός των λευκών αιμοσφαιρίων που χρειάζονται για να αντιμετωπισθεί μια λοίμωξη.

Σε άλλες περιπτώσεις, τα σήματα μπορεί να αναγκάζουν τα κύτταρα να αποθηκεύουν υλικά, όπως λιπαρά οξέα, γεγονός που αποτελεί σημάδι υγείας σε κανονικές συνθήκες, αλλά αν παραμείνει ανεξέλεγκτο, μπορεί να οδηγήσει στην παχυσαρκία. Η διαδικασία αυτή καλείται μεταγωγή σήματος.

Μερικές από τις κοινότερες οδούς μεταγωγής σήματος περιλαμβάνουν πρωτεΐνες που καλούνται κινάσες τυροσίνης του υποδοχέα και έχουν τρεις συνιστώσες: έναν εξωκυττάριο υποδοχέα για τη σύνδεση με το διαβιβαστή που λαμβάνει τα ει-



Εικόνα 1.

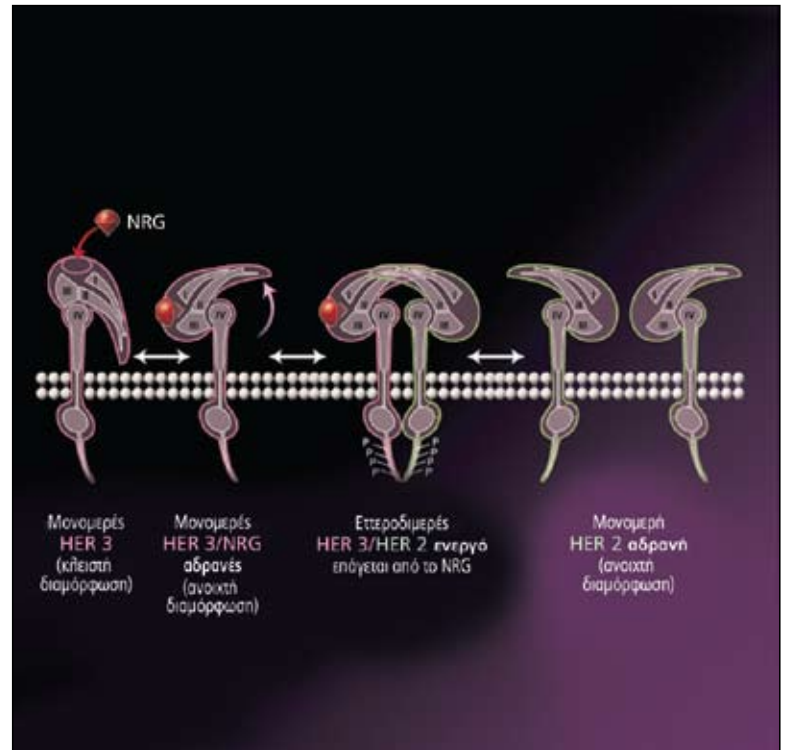
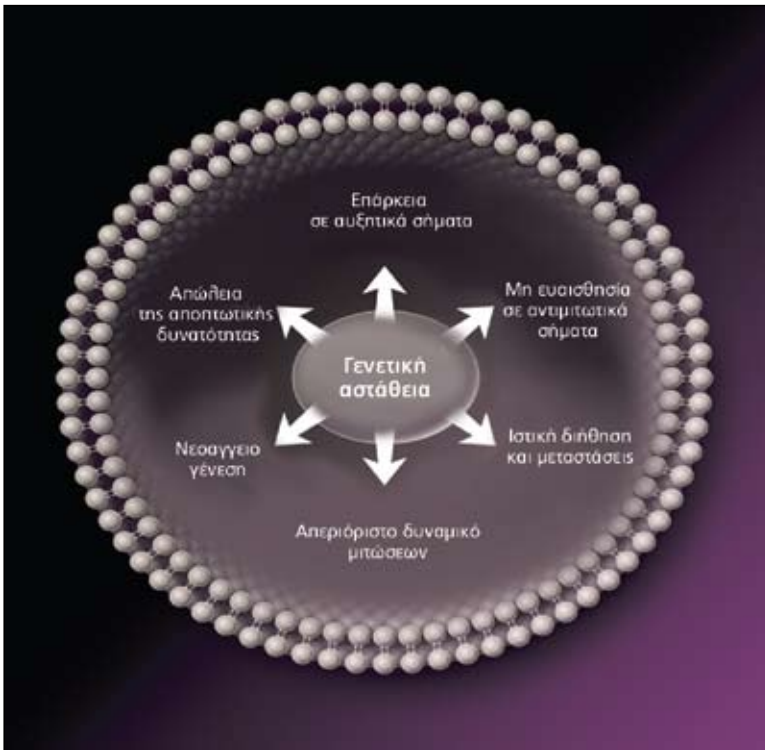
σερχόμενα μηνύματα, μια διαμεμβρανική περιοχή που διεισδύει την κυτταρική μεμβράνη και μεταφέρει τα μηνύματα από έξω προς τα μέσα και μια ενδοκυττάρια περιοχή κινάσης της τυροσίνης που προσθέτει ένα μόριο φωσφορικής ρίζας στην τυροσίνη, ένα είδος πρωτεΐνης.

Αυτή η διαδικασία πυροδοτεί έναν καταρράκτη εσωτερικής μεταφοράς του μηνύματος και ονομάζεται επίσης «φωσφορυλίωση».

### Εισαγωγή στο μονοπάτι HER

Στην ογκολογία, ένα από τα σημαντικότερα μονοπάτια της κινάσης της τυροσίνης είναι μια ομάδα από υποδοχείς γνωστοί σαν οικογένεια «HER», ή ακόμη σαν μεταγωγικό δίκτυο ErbB.

Οι υποδοχείς ErbB καλούνται έτσι λόγω του ιού Avian erythroblastosis tumor virus, που κωδικοποιεί μια ανώμαλη μορφή από τον ανθρώπινο επιδερμικό υποδοχέα του αυξη-



Εικόνα 2.

Εικόνα 3.

τικού παράγοντα (human epidermal growth factor receptor, εξού και «HER»). Η οικογένεια υποδοχέων HER αποτελείται από τέσσερα κύρια μέλη που συνήθως αναφέρονται σαν HER1/EGFR, HER2, HER3 και HER4. Καθένας από αυτούς τους υποδοχείς ενέχεται στην ανάπτυξη των κακοήθων όγκων, αν και ορισμένοι εμπλέκονται περισσότερο από άλλους. Υπάρχει ένας σημαντικός αριθμός από «αλληλεπιδράσεις» μεταξύ των υποδοχέων, που σημαίνει ότι η ενεργοποίηση ή η αναστολή του ενός μπορεί να έχει παράπλευρες επιδράσεις στους υπόλοιπους.

Η κατανόηση του βιολογικού ρόλου της οικογένειας HER οδήγησε στην ανακάλυψη και άλλων σημαντικών συστημάτων μεταγωγής σήματος, όπως υποδοχείς που διαφέρουν από την οικογένεια HER αλλά έχουν τη δυνατότητα να «ηρεμούν» τα εκπεμπόμενα από τους HER σήματα καρκινογένεσης.

Μία από τις πολλές ανακαλύψεις των τελευταίων ετών αφορά στην έρευνα των μονοπατιών που περιλαμβάνουν τους υποδοχείς HER και ιδιαίτερα το γονίδιο PTEN, που εμφανίζεται με ανωμαλίες σε περισσότερο από το 50-60% των προχωρημένων όγκων του προστάτη. Το PTEN θεωρήθηκε σαν γονίδιο κατασταλτικό του όγκου και λειτουργεί σε απόλυτη αντίθεση με τα γονίδια HER, αν και χρησιμοποιεί τα ίδια μονοπάτια μεταγωγής σήματος.

Αντίθετα από τις κινάσες, που συμβάλλουν στην ανάπτυξη των κυττάρων, το γονίδιο PTEN παράγει ένα ένζυμο που ονομάζεται φωσφατάση, το οποίο αναστέλλει την κυτταρική ανάπτυξη.

Η φωσφατάση PTEN ρυθμίζει την ανάπτυξη επιδρώντας σε ένα κοινό μονοπάτι που ενεργοποιείται από τους υποδοχείς των κινασών της τυροσίνης.

### Ανακαλύπτοντας την πηγή της δυσλειτουργίας

Σε όλα τα κύτταρα, θεωρείται φυσιολογικός κάποιος βαθμός μεταγωγής σήματος για αύξηση. Αποτελεί μέρος του κύκλου της φυσιολογικής ανάπτυξης. Ωστόσο, η υπερέκφραση

ή η ενεργοποίηση αυτών των σημάτων -ή η αποτυχία της ισοστάθμισης ή της αναστολής αυτών των σημάτων- οδηγεί σε ανεξέλεγκτη ανάπτυξη.

Στην περίπτωση των υποδοχέων HER2, για παράδειγμα, η υπερέκφραση είναι αποτέλεσμα της γενετικής μεταβολής που επάγει την παραγωγή πολυαρίθμων αντιγράφων ενός γονιδίου που κωδικοποιεί έναν υποδοχέα ανάπτυξης. Λόγω των γονιδίων των υποδοχέων ανάπτυξης στο κύτταρο, δημιουργείται ένας υπερβολικός αριθμός από υποδοχείς ανάπτυξης, οι οποίοι, όταν ενεργοποιούνται, αυξάνουν τον αριθμό των σημάτων αύξησης που διεγείρουν το κύτταρο, επιταχύνοντας την κυτταρική μίτωση και την ανάπτυξη του όγκου.

### Παράγοντες κλειδιά στο μονοπάτι HER

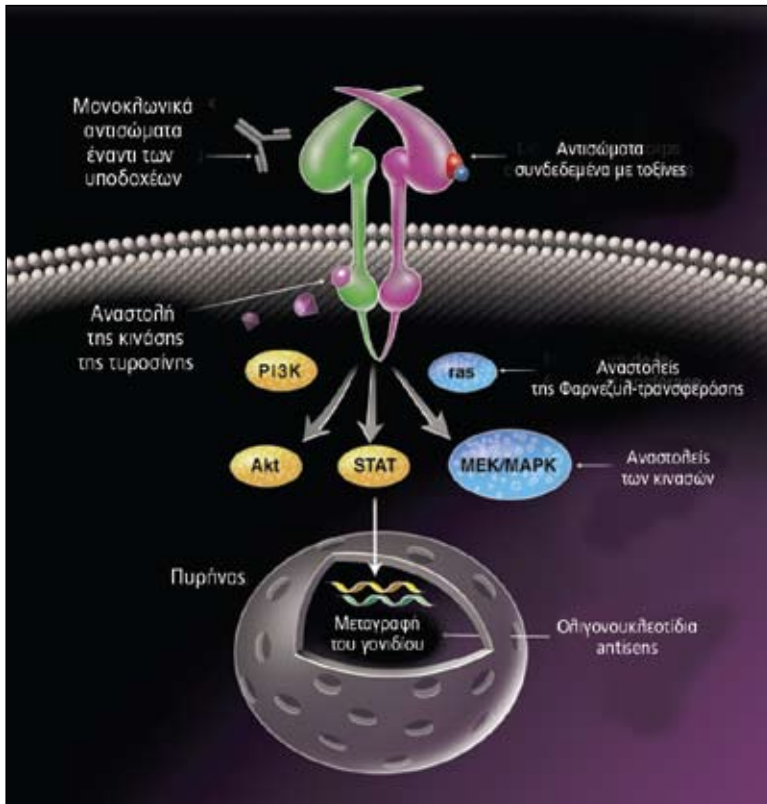
Τα τέσσερα μέλη της οικογένειας HER καλούνται HER1, HER2, HER3 και HER4. Καθένα εμπλέκεται στην καρκινογένεση, αν και ο βαθμός εμπλοκής του ποικίλλει.

Οι υποδοχείς HER1 μπορεί να εμφανίσουν υπερδραστικότητα των EGFR, ενώ οι σχετικές μεταλλάξεις του συνδέονται με δομική υπερλειτουργία. Αυτές οι μοριακές μεταβολές έχουν παρατηρηθεί σε καρκίνους του στοματοφάρυγγα, της ουροδόχου κύστης, των νεφρών, του προστάτη, σε μη μικροκυτταρικούς καρκίνους του πνεύμονα, σε όγκους ωοθηκών, παγκρέατος και σε γλιιοβλαστώματα.

Οι υποδοχείς HER2 (c-erbB-2, ErbB2) μπορεί να εμφανίσουν υπερέκφραση, η οποία σε συνδυασμό με αντίστοιχη υπερέκφραση των HER-1 βελτιώνει την προγνωστική δυνατότητα που αφορά τον καρκίνο του μαστού. Η υπερέκφραση έχει βρεθεί σε καρκίνους του μαστού και των ωοθηκών.

Η υπερέκφραση των υποδοχέων HER3 (ErbB3) σε συνδυασμό με υπερέκφραση των HER-2 βελτιώνει την προγνωστική δυνατότητα που αφορά την πορεία του καρκίνου του μαστού. Η υπερέκφραση αυτή εμφανίζεται και σε καρκίνους του παχέος εντέρου, του προστάτη, του στομάχου και άλλους.

Η μειωμένη έκφραση HER4 (ErbB4) προκαλεί την εμφάνιση ⇨



Εικόνα 4.

**Ένα φυσικό χαρακτηριστικό του μονοπατιού HER είναι ότι το σύστημα μεταγωγής σημάτων περιέχει πάντοτε δύο υποδοχείς σε συνδυασμό, σε ένα σχηματισμό που καλείται «διμερές». Τα ομοιοδιμερή είναι συνδυασμοί από δύο όμοιους τύπους υποδοχέων, όπως HER1/HER1 και HER3/HER3. Τα ετεροδιμερή περιέχουν δύο διαφορετικούς τύπους υποδοχέων, όπως HER1/HER2, HER1/HER3 ή HER4/HER3. Τα διάφορα ετερο- ή ομοιοδιμερή ζεύγη επηρεάζουν την ισχύ του σήματος μέσα στο κύτταρο**

διαφοροποιημένων φαινοτύπων. Η ταυτόχρονη έκφραση και των HER-2 διαθέτει προγνωστική αξία σε ασθενείς με καρκίνο του μαστού, του προστάτη και με μυελοβλάστωμα παιδικής ηλικίας.

### Μια κοντινή ματιά στους παράγοντες των μονοπατιών HER

Ένα φυσικό χαρακτηριστικό του μονοπατιού HER είναι ότι το σύστημα μεταγωγής σημάτων περιέχει πάντοτε δύο υποδοχείς σε συνδυασμό, σε ένα σχηματισμό που καλείται «διμερές».

Τα ομοιοδιμερή είναι συνδυασμοί από δύο όμοιους τύπους υποδοχέων, όπως HER1/HER1 και HER3/HER3. Τα ετεροδιμερή περιέχουν δύο διαφορετικούς τύπους υποδοχέων, όπως HER1/HER2, HER1/HER3 ή HER4/HER3. Τα διάφορα ετερο- ή ομοιοδιμερή ζεύγη επηρεάζουν την ισχύ του σήματος μέσα στο κύτταρο. Για παράδειγμα, η συν-έκφραση ορισμένων ζευ-

γών (όπως τα HER3/HER2) είναι ισχυρότερη από άλλα, όπως τα ομοιοδιμερή HER3/HER3, που είναι αδρανή. Η έρευνα συνεχίζεται ώστε να διαλευκανθεί το γιατί ορισμένα ζεύγη εμφανίζουν διαφορετική δράση από άλλα.

**HER1/EGFR:** Μια άλλη συντομογραφία για τον υποδοχέα του ανθρώπινου αυξητικού παράγοντα είναι EGFR, μια ονομασία που χρησιμοποιείται συχνά λόγω της διαπίστωσης των κλινικών οφελών που προκύπτουν από την αναστολή του.

Η υπερέκφραση του HER1 επάγει την κινητικότητα των καρκινικών κυττάρων, την προσκόλλησή τους και το μεταστατικό δυναμικό τους, ενώ η φυσιολογική μεταγωγή σήματος μέσω των HER1 διαταράσσει τον έλεγχο του κυτταρικού κύκλου (οδηγώντας σε μίτωση) και της απόπτωσης (του προγραμματισμένου κυτταρικού θανάτου).

**HER2:** Ίσως το περισσότερο γνωστό μέλος της οικογένειας HER. Η υπερέκφραση του γονιδίου HER2 συσχετίζεται θετικά με έναν ιδιαίτερα επιθετικό τύπο καρκίνου του μαστού που εμφανίζεται στο 25% των γυναικών με τη νόσο. Το γονίδιο HER2 υπερεκφράζεται επίσης σε μια ποικιλία άλλων συμπαγών όγκων και μπορεί να αλληλεπιδρά με ορισμένες στεροειδείς ορμόνες, γεγονός που υποδηλώνει ότι μπορεί να επηρεάζει την απόκριση των ασθενών σε θεραπείες με αντι-οιστρογόνα.

**HER3:** Η έκφραση των HER-3, όταν ενεργοποιούνται σε συνάρτηση με τους HER-2, σχετίζεται με αυξημένη επιθετικότητα των όγκων.

**HER4:** Μερικές μελέτες έδειξαν μειωμένη έκφραση των HER-4 σε καρκίνους του μαστού και του προστάτη σε σύγκριση με τους φυσιολογικούς ιστούς. Η ενδοκυττάρια μεταγωγή σήματος μέσω των HER εγκαινιάζεται όταν δύο μόρια υποδοχέων ενώνονται στα πλαίσια μιας μοριακής διαδικασίας που καλείται διμεροποίηση (dimerization). Η διαδικασία αυτή εμφανίζεται σαν απόκριση στην παρουσία ενός μορίου αυξητικού παράγοντα.

Υπάρχουν τέσσερις γνωστές πρωτεΐνες HER: HER1, 2, 3 και 4. Οι HER2 μπορούν να διμεροποιούνται μεταξύ τους (ομοιοδιμεροποίηση) και ενώ δεν υπάρχουν γνωστά μόρια που συνδέονται με τους HER2, αυτός ο τύπος υποδοχέα διαδραματίζει έναν κεντρικό ρόλο στη μεταγωγή σήματος μέσω των HER σαν ο προτιμώμενος «σύντροφος» για διμεροποίηση με τους HER1, 3 και 4 (ετεροδιμεροποίηση). Ο ισχυρότερος συνδυασμός φαίνεται ότι είναι το διμερές HER2/HER3.

Η διμεροποίηση διαφορετικών μελών αυτής της οικογένειας, συμπεριλαμβανομένων των HER1, HER2, HER3 και HER4, μπορεί να οδηγήσει σε ενεργοποίηση διαφορετικών ενδοκυττάρων καταρρακτών που χρησιμοποιούν την ενζυματική διαμεσολάβση των κινασών, όπως τα μονοπάτια PI3K και MAPK, αν και μέχρι σήμερα δεν έχει διαπιστωθεί δραστηριότητα κίνησης σχετιζόμενη με το HER3.

Λανθασμένη μεταγωγή σήματος μπορεί να προκύψει σαν αποτέλεσμα υπερέκφρασης των πρωτεϊνικών υποδοχέων ή όταν οι υποδοχείς εκφράζονται σε φυσιολογικά επίπεδα αλλά δεν είναι κατάλληλα ενεργοποιημένοι.

Η υπερέκφραση ή/και η απορρύθμιση των HER μπορεί να οδηγήσουν σε αυξημένη/ανεξέλεγκτη μίτωση, μειωμένη κυτταρική απόπτωση, αυξημένη κινητικότητα των καρκινικών κυττάρων και αγγειογένεση.

### Βιβλιογραφία

1. Hanahan D, Weinberg RA. The hallmarks of cancer. Cell 2000; 100:57-70.

