

ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ

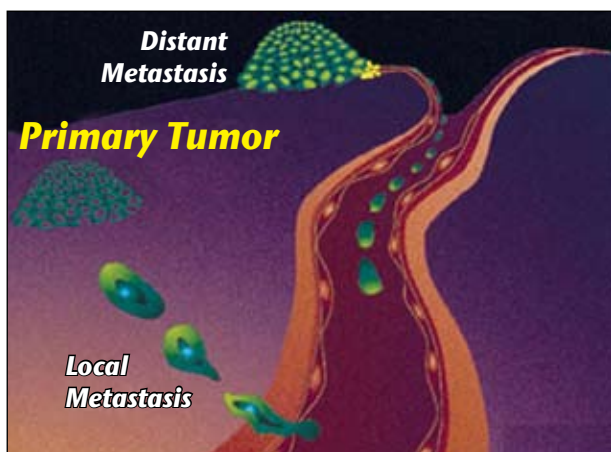
Διήθηση και μετάσταση στον καρκίνο**Φ. Τζωρτζάτου-Σταθοπούλου****ΠΕΡΙΛΗΨΗ**

Η διήθηση και μετάσταση στον καρκίνο είναι τα πλέον σοβαρά γεγονότα του καρκίνου. Αν έλειπε η διήθηση και η μετάσταση, ο καρκίνος θα ήταν ένα καλόηθες νόσημα. Η πορεία της διήθησης και μετάστασης είναι πολυσταδιακή, με διαδοχικά στάδια πολλαπλών αλληλεπιδράσεων μεταξύ όγκου και ξενιστή. Ο μηχανισμός που εμπλέκεται είναι πολύπλοκος. Ένα κύτταρο ή ομάδα κυττάρων πρέπει να είναι ικανά να αφήσουν τον πρωτοπαθή όγκο και να εισβάλλουν στον παρακείμενο ιστό, να επιβιώσουν σε δεύτερες θέσεις, για όσο χρόνο είναι υπό διακίνηση, να εισέλθουν στην αιματική ή λεμφική κυκλοφορία, να εγκλωβιστούν στα τριχοειδή του νέου οργάνου, να εξαγγειωθούν από την κυκλοφορία και τελικά να πολλαπλασιαστούν και να σχηματίσουν όγκους στις απομακρυσμένες θέσεις. Η επίτευξη κάθε σταδίου μετάστασης απαιτεί συντονισμένες δράσεις ποικίλων οδών και γονιδίων σχετιζόμενων με τη μετάσταση συμπεριλαμβανομένων και των πρωτεϊνικών τυροσινικών φωσφατασών. Η ανάπτυξη νέων αγγείων συμβάλλει στην αύξηση της μετάστασης και αποτελεί σημαντικό στόχο για αντιαγγειογενετικές θεραπείες. Πρόσφατα μερικές πρωτεϊνικές τυροσινικές φωσφατάσες έχει βρεθεί να παίζουν ένα αιτιολογικό παράγοντα στη μετάσταση του καρκίνου και να προσφέρουν ένα έξοχο στόχο για θεραπευτική-ιατρική παρέμβαση. **(Δελτ Α' Παιδιατρ Κλιν Πανεπ Αθηνών 2009, 56(1):48-65)**

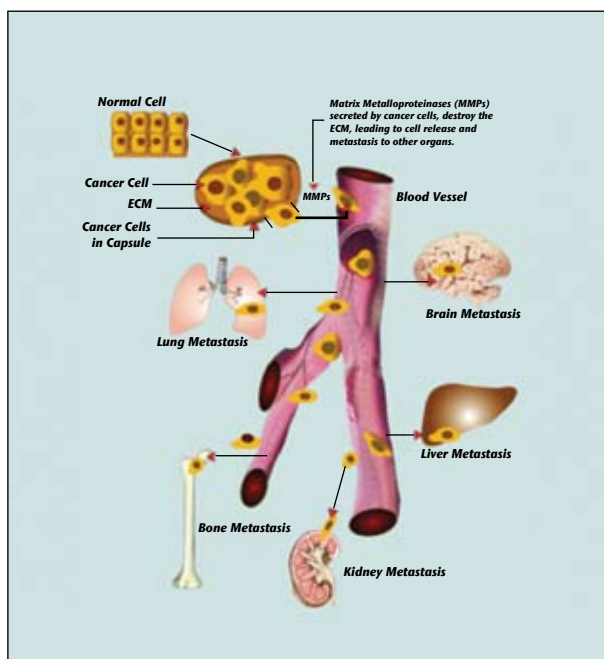
Λέξεις ευρετηριασμού: καρκινική διήθηση, μετάσταση.

Κατά την τελευταία δεκαετία, η ανάπτυξη της βιοτεχνολογίας και κυρίως της μοριακής βιολογίας συνέβαλε στην κατανόηση των μηχανισμών της διήθησης και μετάστασης του καρκίνου και η έρευνα στο πεδίο αυτό αποτελεί ένα σημαντικό παράγοντα για την επιβίωση των ασθενών. Είναι απαραίτητο να αναγνωριστούν γενετικοί και επιγενετικοί μηχανισμοί που συμβάλλουν στη διήθηση και μετάσταση ώστε να χρησιμοποιηθούν ως θεραπευτικοί στόχοι.

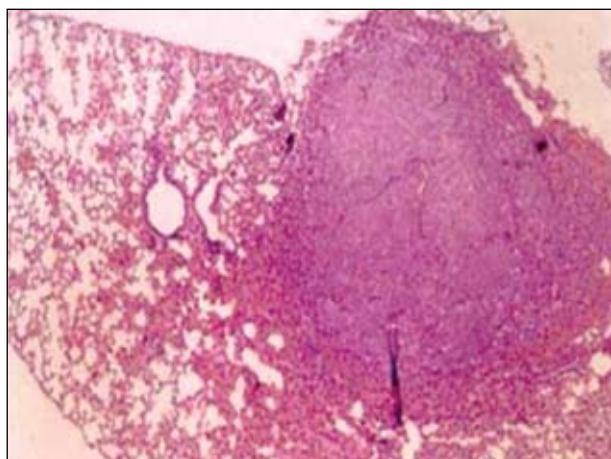
Η διήθηση και η μετάσταση είναι τα πιο επίβουλα και θανατηφόρα γεγονότα του καρκίνου και είναι υπεύθυνα για τους θανάτους που



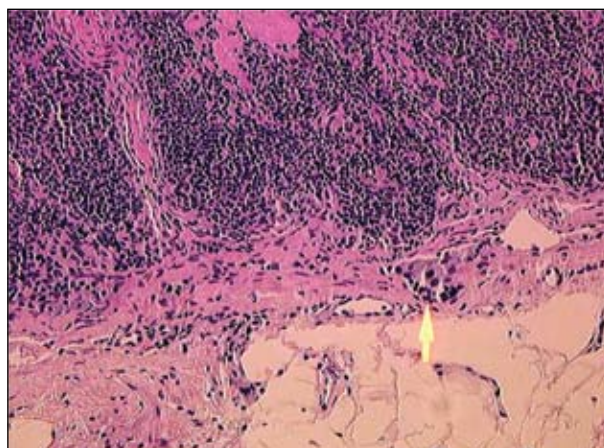
Εικόνα 1. Τοπική και απομακρυσμένη μετάσταση.



Εικόνα 2. Ποικίλες μεταστάσεις.



Εικόνα 3. Τοπική ανάπτυξη όγκου.



Εικόνα 4. Απομακρυσμένη μετάσταση όγκου.

οφείλονται σε αυτόν.

Μετάσταση είναι η νεοπλασματική πορεία κατά την οποία τα καρκινικά κύτταρα διασπείρονται από την πρωτοπαθή εστία και δημιουργούν νέους όγκους σε απομακρυσμένα όργανα.

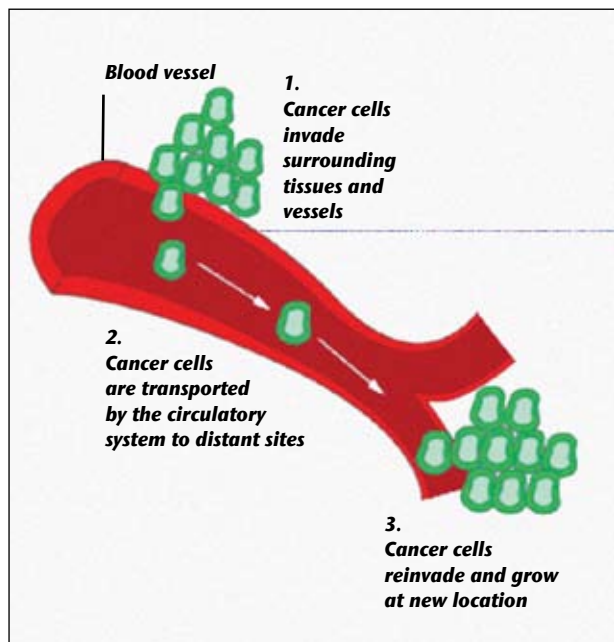
Για να επιτευχθεί επιτυχής μετάσταση σε διαφορετική θέση από τον πρωτοπαθή όγκο, νεοπλασματικά κύτταρα μεταναστεύουν από τον πρωτοπαθή όγκο και επιτυχώς διαπερνούν τους ιστικούς φραγμούς. Αυτό μπορεί να εμπλέκει απλή μετακίνηση από μια θέση σε άλλη, δηλαδή από τον πρωτοπαθή όγκο στο διάμεσο στρώμα ή πιθανόν να απαιτείται διεξόδυση και πρωτεόλυση των ιστών.

Οι μεταστάσεις ποικίλλουν στο μέγεθος, στις παραλλαγές, στις διασκορπισμένες ανατομικές θέσεις

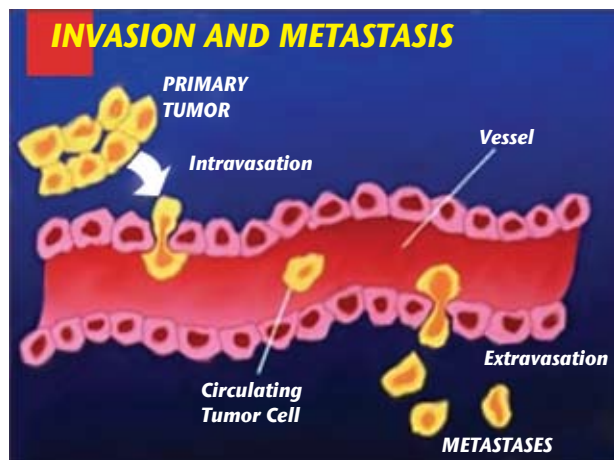
και στην ετερογενή σύνθεση.

Εάν δεν υπήρχε η διήθηση και η μετάσταση, ο καρκίνος θα ήταν μία καλοήθης νόσος, διότι ο πρωτοπαθής όγκος συνήθως αφαιρείται.

Η διήθηση και μετάσταση προκαλεί το θάνατο στο άτομο δια μέσου 2 λειτουργιών: τοπική διήθηση (βλάβη των οργάνων) και απομακρυσμένη διήθηση. Η τοπική διήθηση μπορεί να εμποδίζει τη λειτουργία των εμπλεκόμενων ιστών από τοπική συμπίεση, τοπική καταστροφή ή παρεμπόδιση της



Εικόνα 5. Αγγειακή πορεία μετάστασης.

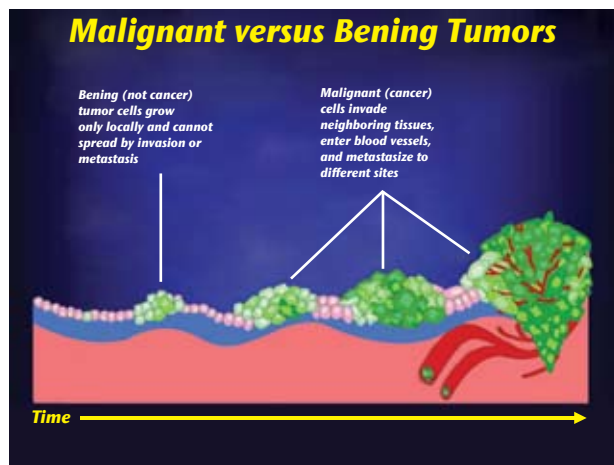


Εικόνα 7. Διήθηση και μετάσταση.

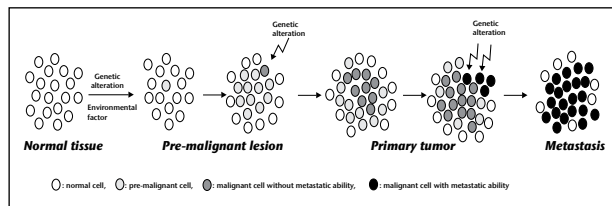
φυσιολογικής λειτουργικότητας του οργάνου.

Η απομακρυσμένη μετάσταση είναι το πιο σημαντικό και κρίσιμο σημείο της νόσου. Περισσότερο του 90% της νοσηρότητας και θνητότητας του καρκίνου σχετίζεται με την ανάπτυξη δεύτερου όγκου, δηλαδή τη μετάσταση σε άλλο όργανο. Ο ασθενής με μεταστατική νόσο συχνά υποκύπτει στη βλάβη που προκαλείται από τη διασπορά του καρκίνου (μετάσταση, μετάσταση από τη μετάσταση) ή λιγότερο συχνά από τις επιπλοκές που συνδέονται με τις κυτταροτοξικές θεραπείες.

Βελτίωση της θεραπείας και της ποιότητας ζωής των ασθενών εξαρτάται πρωταρχικώς από τον έλεγχο



Εικόνα 6. Διαφορές καλοήθους και κακοήθους όγκου.



Εικόνα 8. Πορεία ανάπτυξης κακοήθους φαινότυπου του κυττάρου.

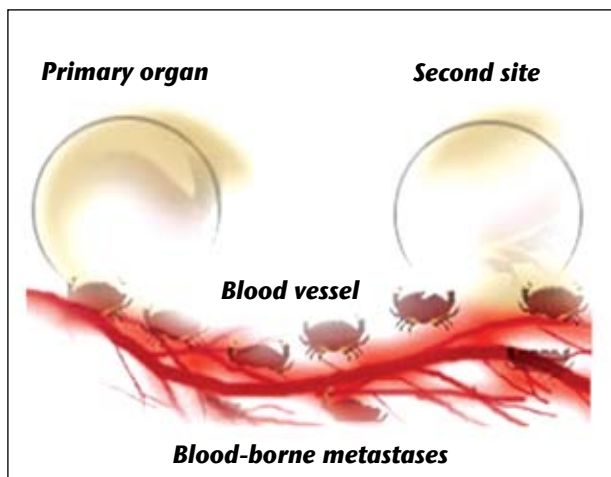
και την πρόληψη της διήθησης και μετάστασης.

Κατά την πορεία της ανάπτυξης του καρκίνου από την έναρξη έως και το προχωρημένο στάδιο, συσσωρεύονται πολλαπλές μεταβολές που συμβάλλουν στη διήθηση και μετάσταση. Η ανάπτυξη της μετάστασης εξαρτάται από την αλληλεπίδραση μεταξύ παραγόντων του ασθενούς και των εγγενών παραγόντων του καρκίνου, όπου διάφοροι μοριακοί μηχανισμοί επιτρέπουν στα καρκινικά κύτταρα να διηθήσουν τους πέριξ ιστούς να διαπεράσουν τα αγγεία και να εξαγγειωθούν σε διάφορες θέσεις.

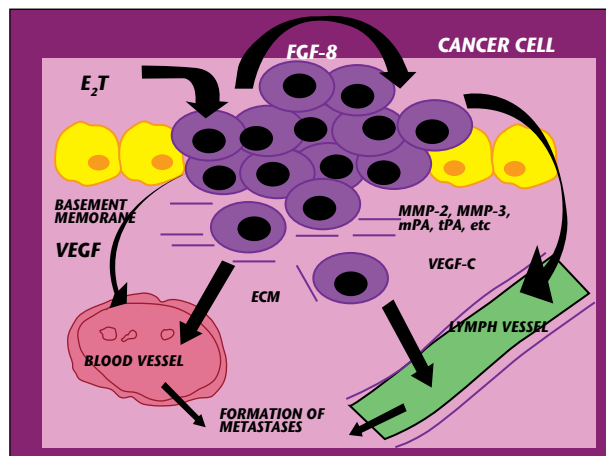
Η ικανότητα για διήθηση μπορεί να μην εκφραστεί αρχικά σε όλους τους όγκους, ως εκ τούτου είναι ικανοποιητικό να θεραπεύουμε τις περισσότερες in situ βλάβες με τοπική αντιμετώπιση μόνο.

Εν τούτοις, οι περισσότεροι καρκίνοι βαθμιαία αποκαλύπτουν τη διηθητική τους ικανότητα και έτσι εξελίσσονται σε αληθείς κακοήθειες από προϋπάρχοντες in situ καρκίνους, όπως π.χ. αδενώματα ή διαταραχές επιθηλιακού πολλαπλασιασμού κ.λπ.

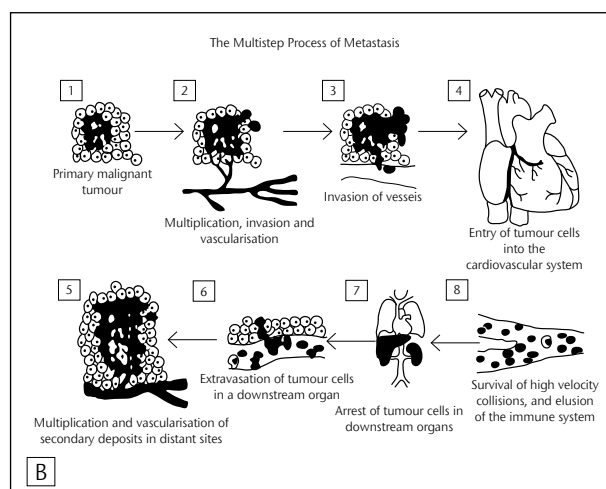
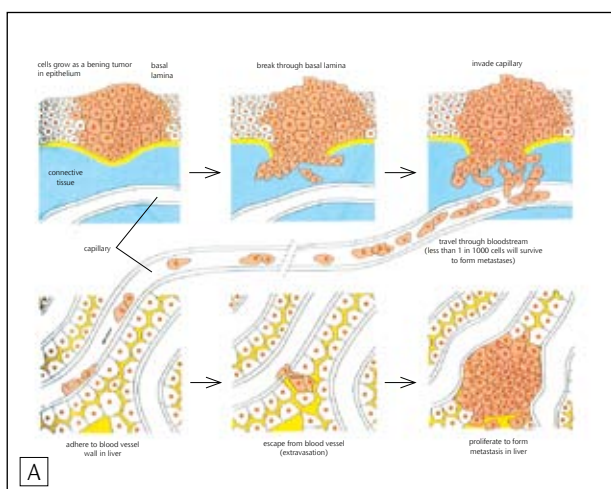
Υπάρχουν παραδείγματα όπου η διήθηση και η διασπορά αρχίζουν εξαιρετικά ενωρίς. Τοπική μικροδιήθηση έχει αποδειχθεί ότι συμβαίνει ακόμη και εάν δεν είναι εμφανής ο πρωτοπαθής όγκος ή



Εικόνα 9. Τα κύτταρα ακολουθούν την πορεία των αγγείων.



Εικόνα 10. Πολυσταδιακή πορεία διήθησης και μετάστασης (αιματική, λεμφική).



Εικόνα 11. A, B. Πορεία διήθησης και μετάστασης.

παραμένει πολύ μικρός ή ακόμη και μικροσκοπικός. Η διήθηση είναι περισσότερο δραστική από τη μετάσταση, με εκατομμύρια κύτταρα να περνούν στην κυκλοφορία κάθε μέρα, αλλά ένα μικρό ποσοστό να σχηματίζει αποικίες.

Καρκίνος του μαστού στο στάδιο I με νόσο μικρότερη του 1 εκατοστού έχει πιθανότητα υποτροπής 20-25% δείχνοντας ότι η δυνατότητα μετάστασης είναι ένα γεγονός που συμβαίνει πολύ ενωρίτερα από ότι πιστευόταν.

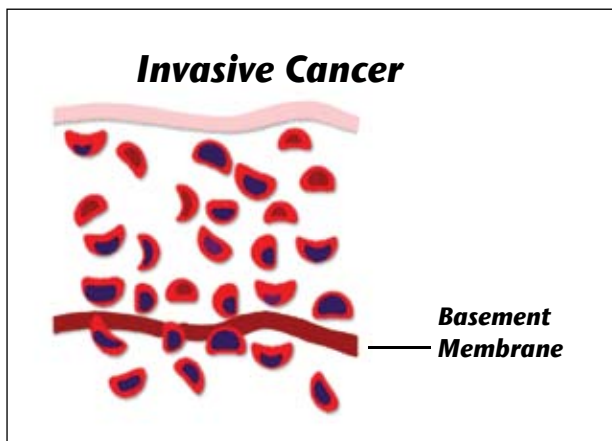
Περίπου 30% των ασθενών θα έχουν κλινικά ανιχνεύσιμες μεταστάσεις κατά την αρχική διάγνωση και επιπλέον 30-40% των ασθενών θα έχουν αδιάγνωστες-μη ανιχνεύσιμες μεταστάσεις, με τις

μεθόδους που χρησιμοποιούνται σήμερα.

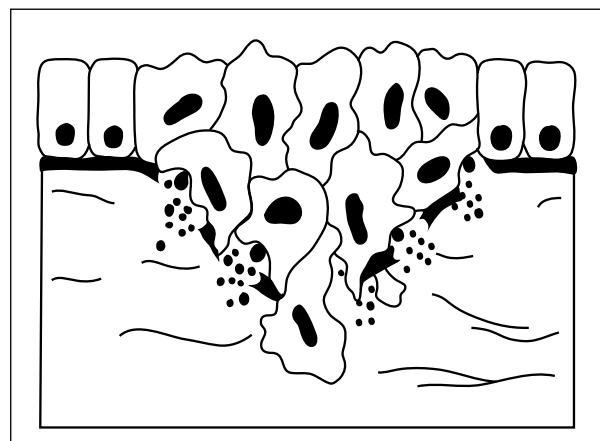
Όγκοι ίδιου μεγέθους και όμοιοι ιστολογικά μπορεί να έχουν μεγάλη διαφορά μεταστατικής ικανότητας, εξαρτώμενη από πολλούς παράγοντες, το γονότυπό τους και από το μοριακό τους φαινότυπο.

Ο κακοήθης φαινότυπος του καρκίνου κορυφώνεται μετά από μια σειρά γενετικών αλλαγών του πρωτοπαθούς όγκου που εμπλέκουν αμφότερα θετικά και αρνητικά ρυθμιστικά στοιχεία. Μελέτη της ενεργοποίησης, της ρύθμισης, της μετάλλαξης, ή των απωλειών γονιδίων που κωδικοποιούν αυτά τα ρυθμιστικά στοιχεία είναι βασικές προϋποθέσεις της έρευνας της μετάστασης.

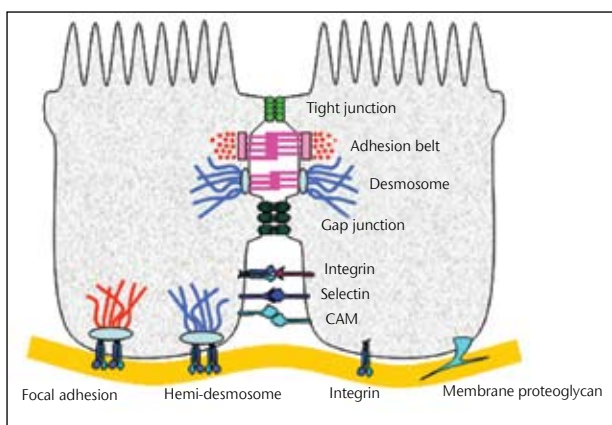
Αυτές οι διαταραχές ευθύνονται για το μεγαλύτερο



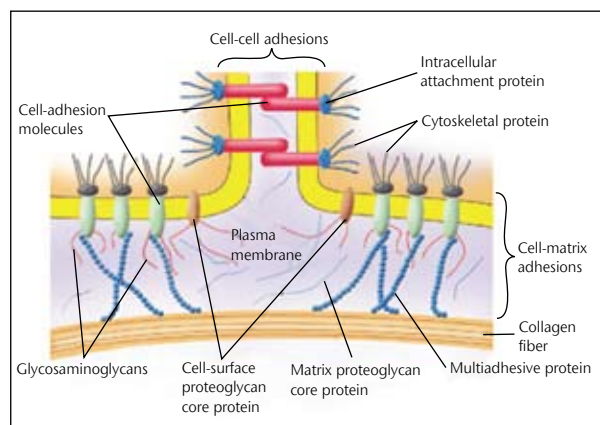
Εικόνα 12. Βασική μεμβράνη-διηθητικός καρκίνος διαπερνά τη βασική μεμβράνη.



Εικόνα 13. Διήθηση από καρκινικά κύτταρα-διάσπαση της βασικής μεμβράνης.



Εικόνα 14. Μόρια προσκόλλησης.



Εικόνα 15. Προσκόλληση κυτάρου προς κύτταρο και στο εξωκυττάριο στρώμα.

ποσοστό θανάτων των ασθενών.

Η μεταστατική δυνατότητα επηρεάζεται από την αλληλεπίδραση όγκου-ξενιστή και όγκου-στρώματος, την αγγειογένεση, την ανάπτυξη κυτοκινών από τον τοπικό ιστό και το τοπικό μικροπεριβάλλον.

Ευθύς ως το νεόπλασμα γίνει διηθητικό, μπορεί να διασπαρεί αμέσως δια μέσου οποιασδήποτε οδού προσίπής σε αυτό, είτε της λεμφικής είτε της αιματικής οδού.

Αρκετές αλληλοαντικρουόμενες θεωρίες υφίστανται προσπαθώντας να ερμηνεύσουν τη διηθητική και μεταστατική διεργασία.

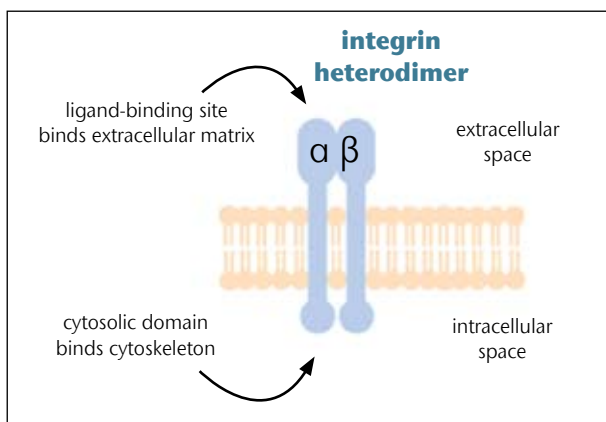
Η πορεία της μετάστασης είναι πολυσταδιακή, με διαδοχικά στάδια πολλαπλών αλληλεπιδράσεων μεταξύ όγκου και ξενιστή. Ο μηχανισμός που εμπλέκεται είναι πολύπλοκος. Ένα κύτταρο ή ομάδα κυττάρων πρέπει να είναι ικανά να αφήσουν τον πρωτοπαθή

όγκο και να εισβάλλουν στον παρακείμενο ιστό και να επιβιώσουν σε δεύτερες θέσεις για όσο χρόνο είναι υπό διακίνηση, να εισέλθουν στην αιματική ή λεμφική κυκλοφορία, να εγκλωβιστούν στα τριχοειδή του νέου οργάνου, να εξαγγειωθούν από την κυκλοφορία και τελικά να πολλαπλασιαστούν και να σχηματίσουν όγκους στις απομακρυσμένες θέσεις.

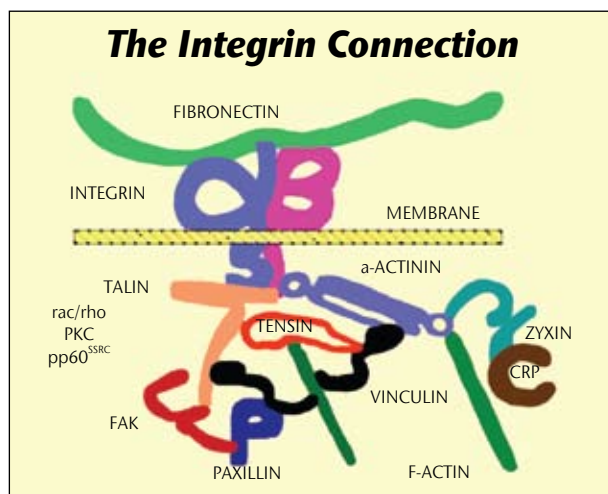
Η επίτευξη κάθε σταδίου μετάστασης απαιτεί συντονισμένες δράσεις ποικίλων οδών και γονιδίων σχετιζόμενων με τη μετάσταση.

Η κατανόηση της πορείας και του μηχανισμού της διήθησης και της μετάστασης έχει βελτιωθεί τα τελευταία χρόνια, αλλά η ικανότητά μας να ανιχνεύουμε την κρυμμένη (αδιάγνωστη) ή την υποτιθέμενη μετάσταση πριν την εμφάνιση της ακόμη υστερεί.

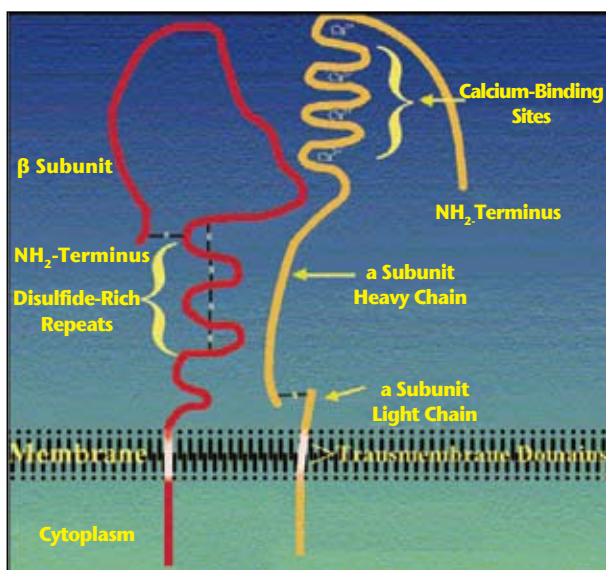
Θα πρέπει να τονιστεί η σπουδαιότητα της κα-



Εικόνα 16. Ιντεγκρίνες-εξωκυττάριο στρώμα.



Εικόνα 17. Σύνδεση της ιντεγκρίνης με την ινωδονεκτίνη του εξωκυττάρου στρώματος και τη μεμβράνη του κυττάρου.



Εικόνα 18. Ετεροδιμερή ιντεγκρινών, διαμεμβρανικές πρωτεΐνες, που προσδένονται στο εξωκυττάριο στρώμα και συμβάλλουν στη μετανάστευση των κυττάρων.

τανόησης της μοριακής μεταστατικής πορείας και η σημασία της ανάπτυξης ομάδας δεικτών που θα συμβάλει στην έγκαιρη πρόβλεψη, ανίχνευση και θέση ενεργού μεταστατικής νόσου και όπου είναι δυνατόν μη ανιχνεύσιμων μεταστάσεων. Από τις βασικές πειραματικές μελέτες που έχουν γίνει, πιστεύεται ότι κατά την πορεία κάθε σταδίου μόνο τα κύτταρα του όγκου που προσκολλώνται επιβιώνουν. Ένα μικρό ποσοστό (0.01%) των κυκλοφορούντων κυττάρων τελικά αρχίζουν επιτυχώς μεταστατικές αποικίες. Έτσι, η μετάσταση είναι πολύ εκλεκτικά συναγωνιστική ευνοώντας την επιβίωση ενός μικρού υποπληθυσμού μεταστατικών κυττάρων, τα οποία

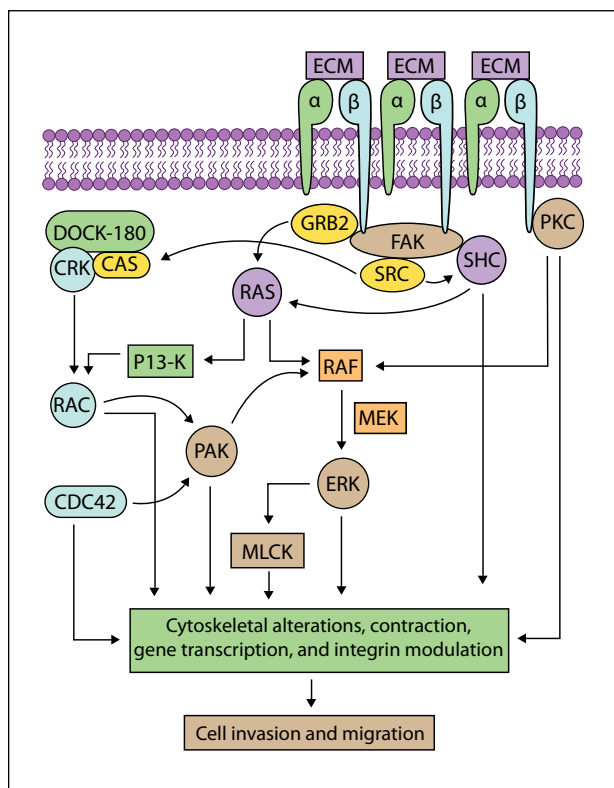
προϋπήρχαν εντός του πρωτοπαθούς όγκου.

Επιπλέον, τα καρκινικά κύτταρα πρέπει να επιβιώσουν κατά το στάδιο της αγγειακής μεταφοράς τους και τον εγκλωβισμό τους στο τριχοειδικό πεδίο του απομακρυσμένου οργάνου και να εμπλακούν σε ένα δεύτερο κύκλο διείσδυσης-εξαγγείωσης, όπου τα καρκινικά κύτταρα εξέρχονται από το αγγείο σε νέο περιβάλλον και αναπτύσσονται προοδευτικά σε όγκους.

Η κατανομή των μεταστάσεων ποικίλλει ευρέως, εξαρτώμενη από τον ιστολογικό τύπο και την ανατομική θέση της πρωτοπαθούς εστίας. Εν τούτοις, το συχνότερο όργανο μετάστασης σε πολλούς τύπους καρκίνου εμφανίζεται να είναι το πρώτο τριχοειδικό πεδίο ή λεμφικό δέντρο που συναντούν τα κυκλοφορούντα κύτταρα. Έτσι, εξηγείται γιατί οι πνευμονικές και ηπατικές μεταστάσεις είναι οι πρώτες παρεγχυματικές μεταστάσεις που βλέπουμε από τους περισσότερους συστηματικούς καρκίνους.

Από την άλλη μεριά, τα καρκινικά κύτταρα διασπείρονται ομοιόμορφα σε όλα τα όργανα, αλλά εκλεκτικά αναπτύσσονται μόνο σε ειδικά όργανα. Υπάρχουν πολλές μεταστατικές θέσεις που δεν μπορούν να προβλεφθούν με βάση την ανατομική μελέτη μόνο, αλλά θα πρέπει να υπολογιστεί και το παράδειγμα του τροπισμού σε ορισμένα όργανα.

Το καρκίνωμα του νεφρού από διαυγή κύτταρα συχνά μεθίσταται στο θυρεοειδή, ο καρκίνος του μαστού στις ωοθήκες, το οφθαλμικό μελάνωμα στο ήπαρ, το νευροβλάστωμα στο μυελό των οστών και στα οστά και σπανιότατα στον πνεύμονα. Ο μηχανισμός γι'αυτήν την προτίμηση δεν είναι κα-



Εικόνα 19. Ο ρόλος των ιντεγκρινών (ετεροδιμερή α και β) στη διήθηση και μετανάστευση.

τανοπτός.

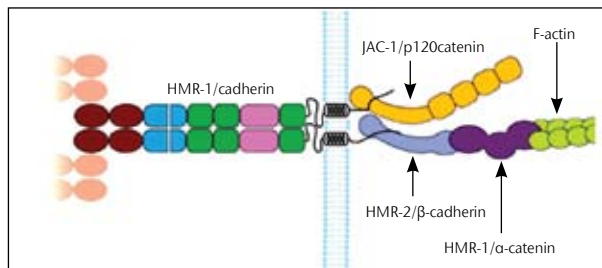
Εντούτοις, υπάρχουν πολλοί θεωρητικοί μηχανισμοί για τον τροπισμό των οργάνων. Κυκλοφορούντα καρκινικά κύτταρα μπορεί να προσκολλώνται ειδικά στη βασική μεμβράνη μόνο σε όργανα στόχους.

Η προτίμηση του καρκίνου του μαστού και του προστάτη για τα οστά πιθανόν να αντανακλά ένα βαθμό οργανικού τροπισμού και πιθανόν μερικώς να οφείλεται στην παραγωγή και απομόνωση της osteorontin από τα κύτταρα του όγκου που συμβάλλει στον τροπισμό των οστών και στην επιθετική και κακή συμπεριφορά.

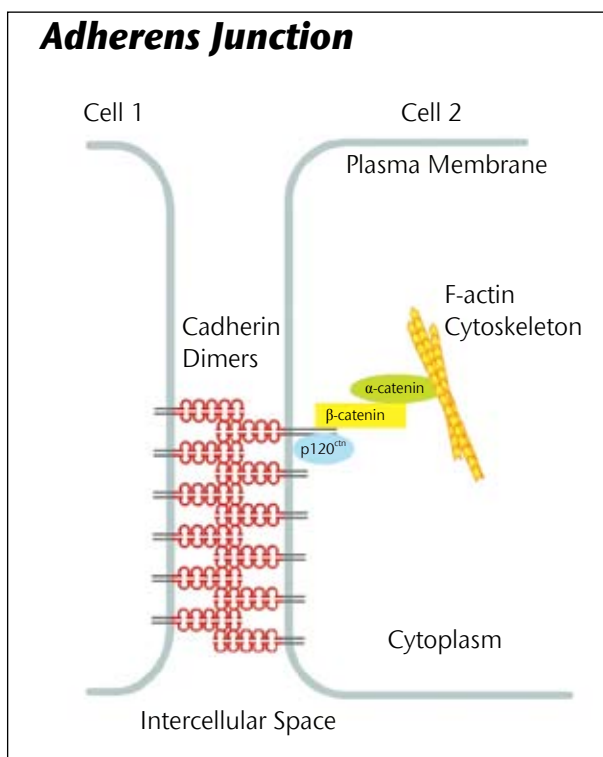
Τα κυκλοφορούντα καρκινικά κύτταρα μπορεί να ανταποκριθούν σε διαλυτούς παράγοντες που διαχέονται τοπικά έξω από τα όργανα στόχους. Τέτοιοι παράγοντες μπορούν να δρουν χημειοτακτικά, ώστε να προσελκύουν τα καρκινικά κύτταρα και να προδιαθέτουν στην εξαγγελίωση.

ΑΛΛΗΛΕΠΙΔΡΑΣΕΙΣ ΟΓΚΟΥ-ΞΕΝΙΣΤΗ ΚΑΙ ΟΓΚΟΥ-ΣΤΡΩΜΑΤΟΣ

Ο εξωκυττάριος χώρος είναι ουσιαστικό μέρος των ιστών. Η βασική μεμβράνη και το υποκείμενο διάμεσο στρώμα που γεμίζει από ένα περίπλοκο



Εικόνα 20. Σύμπλεγμα καντερίνης-κατενίνης.

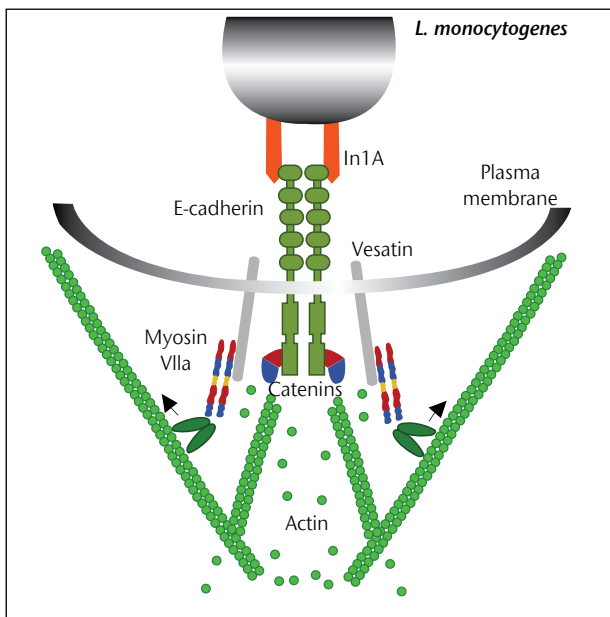


Εικόνα 21. Σύνδεση καντερίνης-κατενίνης μεταξύ δύο κυττάρων.

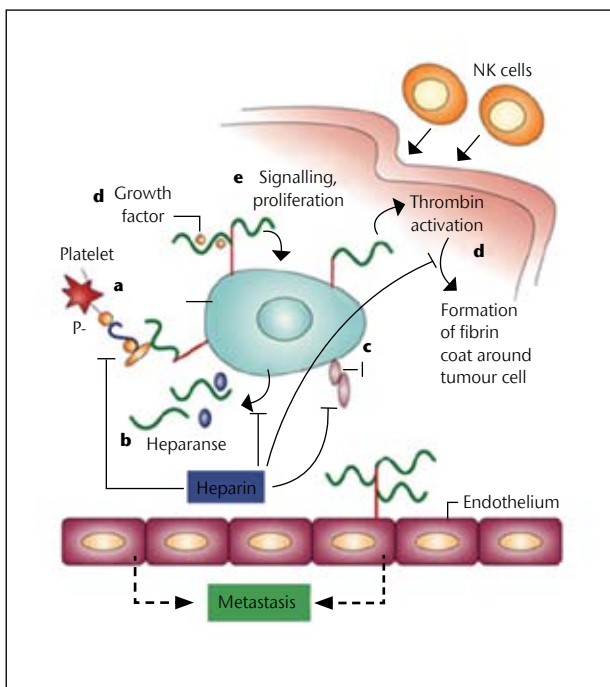
δίκτυο μακρομορίων συγκροτούν το εξωκυττάριο στρώμα. Το στρώμα αυτό αποτελείται από πρωτεογλυκάνες (ποικιλία πρωτεϊνών) και από ινώδεις πρωτεΐνες, όπως κολλαγόνο, ελαστίνη, ινωδονεκτίνη και λαμινίνη, όπου έχουν δομικές και προσκολλητικές λειτουργίες, απαραίτητες για τη μετάσταση. Τα στοιχεία αυτά εκκρίνονται τοπικά και συναρμολογούνται σε οργανωμένο δίκτυο.

Τα συστατικά του στρώματος επηρεάζουν τη συμπεριφορά των κυττάρων στη διήθηση και μετάσταση.

Το εξωκυττάριο στρώμα και το μεταστατικό κύτταρο φαίνεται να έχουν μία σοβαρή αλληλεπίδραση



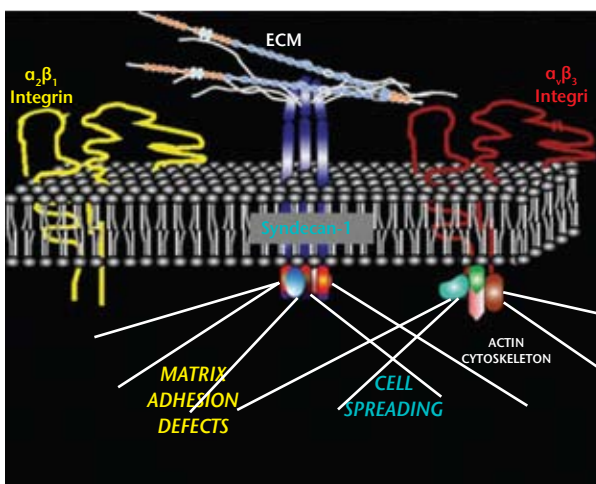
Εικόνα 22. Σύνδεση E-cadherin με Catenins.



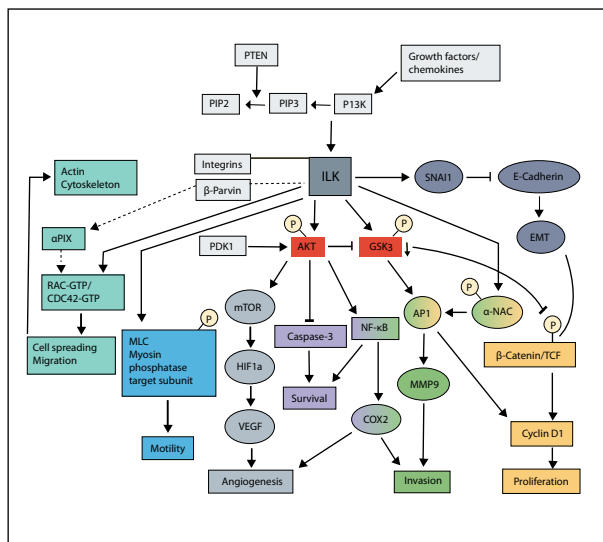
Εικόνα 24. Ο ρόλος των heparan-sulphate glycosaminoglycans στη μετάσταση.

μεταξύ τους για να μπορέσει να επιβιώσει το καρκινικό κύτταρο.

Η βασική μεμβράνη είναι ιδιαίτερη μορφή εξωκυττάριου στρώματος. Η βασική μεμβράνη είναι ένα πυκνό πλέγμα από κολλαγόνα τύπου IV, γλυκοπρωτεΐνες, όπως λαμινίνη, φιμπρονεκτίνη, πρωτεογλυκάνες



Εικόνα 23. Ρύθμιση της ανβ3 ιντεγκρίνης από syndecan-1 σε καρκινικά κύτταρα.

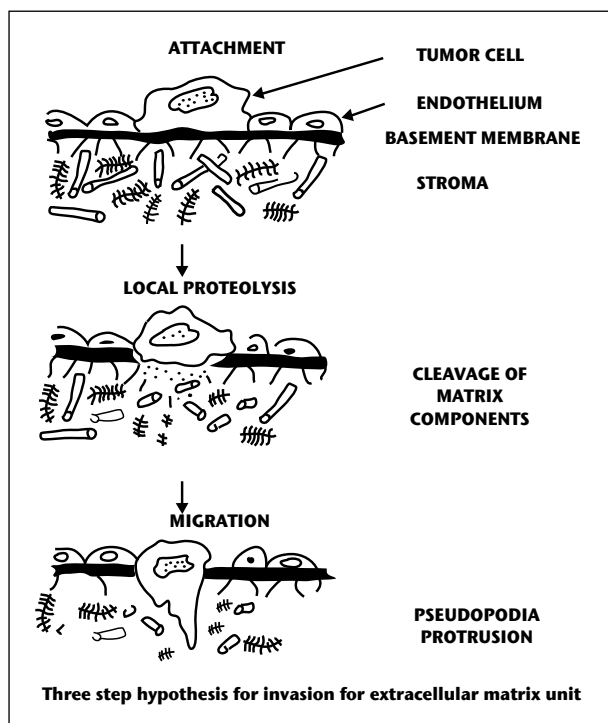


Εικόνα 25. Σηματοδοτικές οδοί διήθησης και αγγειογένεσης.

και εγκλωβισμένους αυξητικούς παράγοντες.

Γενικά, ευρείες αλλαγές συμβαίνουν στην οργάνωση, κατανομή και το μέγεθος της βασικής μεμβράνης κατά τη διάρκεια της μετατροπής του in situ καρκινώματος σε διηθητικό, όπου τα καρκινικά κύτταρα διεισδύουν στη βασική μεμβράνη και εισέρχονται στο υποκείμενο διάμεσο στρώμα. Η διήθηση αυτή γίνεται με ενεργό τρόπο.

Απώλεια της συνοχής της βασικής μεμβράνης είναι το πλέον σημαντικό στοιχείο της κακοήθειας, π.χ. καλοήθεις υπερπλαστικές ανωμαλίες του μαστού όπως ινοκυστική νόσος, σκληρυντική αδένωση, ενδοπορική υπερπλασία, όλα αυτά έχουν ανωμαλία



Εικόνα 26. Βασική μεμβράνη, προσκόλληση, πρωτεόλυση, μετανάστευση, ψευδοπόδια καρκινικών κυττάρων.

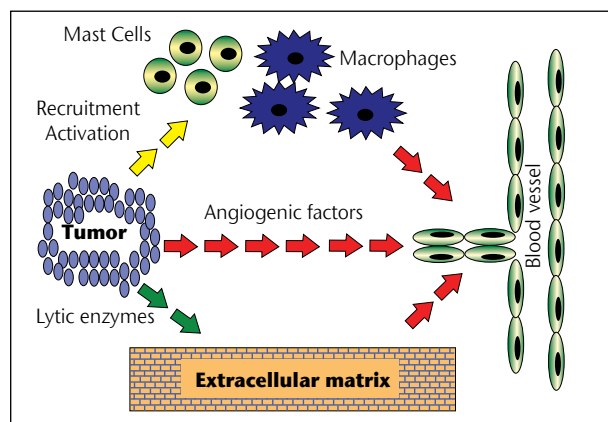
στο επιθηλιακό στοιχείο. Αυτές οι καλοήθειες μορφές έχουν μία άθικτη συνεχή βασική μεμβράνη διαχωρίζοντας το επιθήλιο από το στρώμα. Αντιθέτως, το διηθητικό καρκίνωμα έχει σταθερά ελαττωματικά εξωκυττάρια βασική μεμβράνη. Έτσι, το χαρακτηριστικό του καρκίνου είναι η διήθηση και όχι ο πολλαπλασιασμός.

Το πρώτο γεγονός του καρκινικού διηθητικού κυττάρου είναι να αλλάξει την προσκολλητική αλληλεπίδραση με τη βασική μεμβράνη και επίσης, το καρκινικό κύτταρο να αλληλεπιδράσει με την απροφύλακτη αγγειακή ή λεμφική βασική μεμβράνη. Έτσι, τα κύτταρα δημιουργούν σχισμή στη βασική μεμβράνη δια μέσου της οποίας μετακινούνται κύτταρα, πρωτεϊνικά παράγωγα ή τοπικές κυτοκίνες ή ιστικά μόρια.

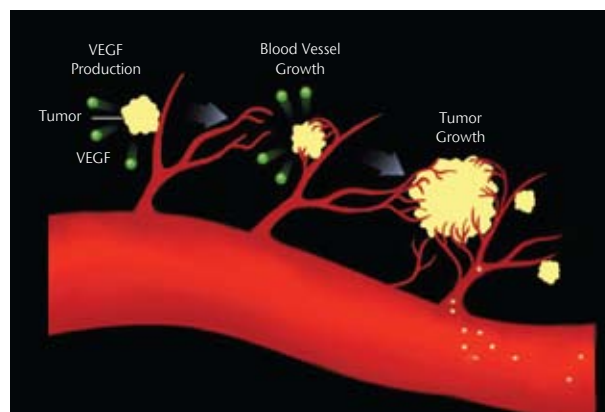
Ευθύς ως τα καρκινικά κύτταρα διεισδύσουν στο υποκείμενο στρώμα, κερδίζουν πρόσβαση στα λεμφικά και αιματικά αγγεία για απομακρυσμένη διασπορά.

ΜΟΡΙΑ ΠΡΟΣΚΟΛΛΗΣΗΣ

Αρκετές ομάδες πρωτεϊνών συμμετέχουν στο διηθητικό και μεταστατικό φαινότυπο του κυττάρου. Σε αυτές περιλαμβάνονται προσκολλητικά μόρια όπως



Εικόνα 27. Αγγειογενετική πορεία.

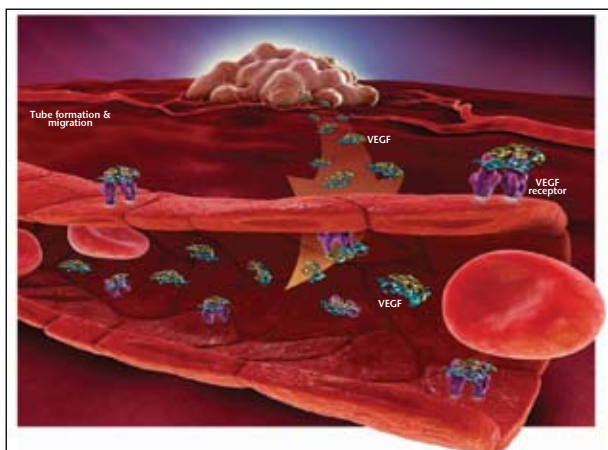


Εικόνα 28. Γένεση αγγείων.

μέλη της υπεροικογένειας των ανοσοσφαιρινών, των καντερινών και της οικογένειας των ιντεγκρινών, της λαμινίνης κ.λπ. Η λαμινίνη είναι ένα από τα σπουδαιότερα μόρια προσκόλλησης της βασικής μεμβράνης.

Οι συνδέσεις μεταξύ των μορίων προσκόλλησης, των ιντεγκρινών και των καντερινών σταθεροποιεί την ακεραιότητα των ιστών, ενώ απώλεια ή μεταβολή αυτών των πρωτεϊνών επιφανείας έχει αποδειχθεί ότι συνδέεται με αυξημένη μεταστατική δυνατότητα.

Οι ιντεγκρίνες είναι μία υπεροικογένεια διαμεμβρανικών γλυκοπρωτεϊνών που εμπλέκονται σε πρόσδεση συστατικών του εξωκυττάρου στρώματος και αναγνωρίζονται ως σηματοδοτικά μόρια για τη ρύθμιση της απόπτωσης, της γονιδιακής έκφρασης, του κυτταρικού πολλαπλασιασμού, της μετανάστευσης, της διήθησης και μετάστασης του καρκίνου και της αγγειογένεσης. Τα συνδετικά μόρια του εξωκυττάρου στρώματος για τις ιντεγκρίνες συμπεριλαμβάνουν ποικιλία μορίων όπως κολλαγόνα, λαμινίνη, ινωδονεκτίνη, βιτρονεκτίνη, παράγοντα



Εικόνα 29. Πορεία της αγγειογένεσης.

του von Willebrand, θρομβοσπονδίνη κ.λπ.

Η ιντεγκρίνη ανβ3 παίζει σημαντικό ρόλο στη διήθηση και αγγειογένεση. Ενεργοποιεί σηματοδοτικές οδούς που οδηγούν στην κινητικότητα του κυττάρου και στην πρωτεόλυση. Η ανβ3 εκφράζεται σε φυσιολογικά ή ήρεμα αιμοφόρα αγγεία, αλλά απορρυθμίζεται σημαντικά στο ενδοθήλιο των νεοκυττάρων. Ανταγωνιστές της ανβ3, όπως το μονοκλωνικό αντίσωμα LM609, προκαλεί απόπτωση των κυττάρων των αγγείων και αναστέλλει την αγγειογένεση. Πολλές μελέτες έχουν αποδείξει δραματικές διαφορές στην έκφραση και κατανομή των ιντεγκρινών στα κακοήγη κύτταρα συγκρινόμενα με προνεοπλασματικά κύτταρα του ίδιου τύπου.

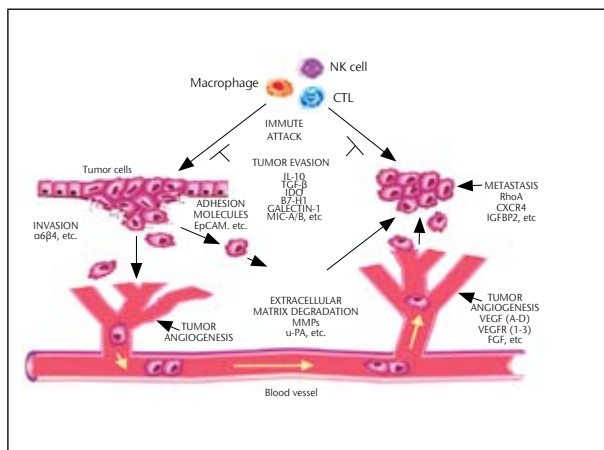
Οι ιντεγκρίνες εμπλέκονται στη ρύθμιση της δραστηριότητας πρωτεολυτικών ενζύμων που αποδομούν τη βασική μεμβράνη.

Οι ιντεγκρίνες είναι απαραίτητες για τη μετανάστευση και διήθηση, όχι μόνο επειδή ρυθμίζουν άμεσα την προσκόλληση στο εξωκυττάριο στρώμα, αλλά επίσης επειδή ρυθμίζουν ενδοκυττάριας σηματοδοτικές οδούς που ελέγχουν την οργάνωση του κυτταροσκελετού (για τη διαίρεση και επιβίωση).

Τα τελευταία χρόνια η έρευνα έχει αναπτύξει αναστολείς των ιντεγκρινών και των πρωτεασών που βρίσκονται σε κλινικές δοκιμές.

Μελέτες έδειξαν ότι η διακυττάρια προσκόλληση ρυθμιζόμενη από το σύμπλεγμα καντερίνη-κατενίνη παίζει ρόλο στη διήθηση και μετάσταση. Οποιαδήποτε απώλεια στον έλεγχο του μηχανισμού αυτού προάγει τη διηθητική πορεία του καρκίνου.

Η καντερίνη E (επιθηλιακή) είναι η περισσότερο μελετημένη και έχει αποδειχθεί ότι λειτουργεί ως κατασταλτικός παράγοντας της μετάστασης σε μερικές κυτταρικές σειρές. Σε αυτές τις μελέτες, απώλεια της

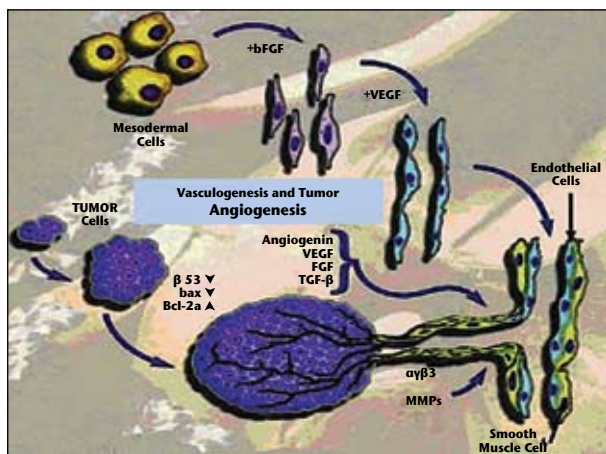


Εικόνα 30. Πορεία διήθησης-μετάστασης-αγγειογένεσης.

έκφρασης του γονιδίου έχει συσχετιστεί με αυξημένη διηθητική και μεταστατική δυνατότητα, ενώ κανονική ή αυξημένη γονιδιακή έκφραση έχει ως αποτέλεσμα την καταστολή της διήθησης. Απώλεια της E-καντερίνης των επιθηλιακών κυττάρων της επιφανείας των ωθηκών είναι συνδυασμένη με απώλεια της επαφής κυττάρου-κύτταρο και αυξημένη μεταστατική δυνατότητα κατά την προοδευτική μετατροπή του επιθηλίου σε καρκινικό. Μη διηθητικά κύτταρα αποκτούν διηθητικό φαινότυπο μετά από θεραπεία με αντισώματα που μπλοκάρουν την E-καντερίνη.

ΠΡΩΤΕΟΛΥΣΗ

Η πορεία της διήθησης δεν είναι παθητική οφειλόμενη σε πίεση από την πληθώρα των κυττάρων που πολλαπλασιάζονται, αλλά είναι μία ενεργός δυναμική πορεία που απαιτεί σύνθεση και αποδόμηση πρωτεϊνών. Τα καρκινικά κύτταρα διηθούν τους ιστούς δια μέσου μιας ενεργούς και εξελικτικής πορείας εκκρίνοντας ένζυμα για να αποδομήσουν το εξωκυττάριο στρώμα και να μπορέσουν να διεισδύσουν επιτυχώς. Σχεδόν όλα τα κύτταρα του όγκου και το περιβάλλον του ξενιστή υπερεκφράζουν ένα ή περισσότερα από αυτά τα ένζυμα. Ένα σημαντικό πρωτεολυτικό γεγονός στον καταράκτη της μετάστασης είναι η αποδόμηση του κολλαγόνου (κολλαγόνο VI) της βασικής μεμβράνης. Η αποδόμηση της βασικής μεμβράνης δεν εξαρτάται μόνο από την παρουσία πρωτεολυτικών ενζύμων αλλά από την ισορροπία ενεργοποιημένων πρωτεασών και των φυσικών αναστολέων τους. Μία θετική συσχέτιση με την επιθετικότητα του όγκου έχει αποδειχθεί για μια ποικιλία ενζύμων αποδόμησης



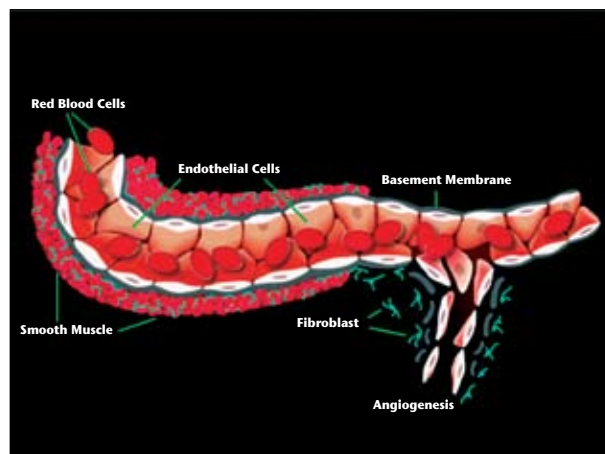
Εικόνα 31. Αγγειογένεση.

συμπεριλαμβανομένων ηπαρυνασών που είναι γλυκοζαμινάσες (συστατικό των πρωτεογλυκανών που αλληλεπιδρούν με τη μεμβράνη), καθεψίνες και ένζυμα με προσδεμένα μέταλλα απαραίτητα για τη δράση τους. Άλλο παράδειγμα αποτελεί ο παγκρεατικός καρκίνος όπου ορισμένα κύτταρα εκκρίνουν ουροκινάση.

ΜΕΤΑΛΛΟΠΡΩΤΕΪΝΑΣΕΣ ΤΟΥ ΣΤΡΩΜΑΤΟΣ

Οι μεταλλοπρωτεΐνάσες (MMP) του στρώματος είναι πρωτεολυτικά ένζυμα που αποδομούν το εξωκυττάριο στρώμα. Τουλάχιστον 15 δομικά όμοια μέλη με πρωτεολυτική δράση εναντίον στοιχείων του εξωκυττάριου στρώματος έχουν αναγνωρισθεί. Βασιζόμενες στις ειδικότητες του υποστρώματος, οι MMP έχουν ταξινομηθεί σε 5 ομάδες όπως κολλαγνάσες, ζελατινάσες, ελαστάσες, στρωμελυσίνες και η προσφάτως αναγνωριζόμενη μεμβρανικού τύπου MMP. Εκκρίνονται ως προένζυμα και χρειάζονται ενεργοποίηση. Οι αναστολείς τους είναι επωφελείς για την πρόληψη των μεταστάσεων. Αυξημένη δραστηριότητα των MMP σχετίζεται με τη διήθηση και μετάσταση στον καρκίνο. Ο τύπος VI του κολλαγόνου είναι ένα κρίσιμο στοιχείο της αρχιτεκτονικής κατασκευής της βασικής μεμβράνης, στο οποίο συγκεντρώνονται η λαμινίνη, η θειική ηπαράνη (γλυκοζαμινογλυκάνη, συστατικό πρωτεογλυκανών που αλληλεπιδρούν με τη μεμβράνη), οι πρωτεογλυκάνες και μικρότερα στοιχεία της βασικής μεμβράνης. Δύο MMP, ζελατινάσες, αποδομούν το κολλαγόνο τύπου VI (ζελατινάση A και B). Επίσης και άλλες MMP (stromelysin, matrilysin) είναι σημαντικές στη μετάσταση, διότι προκαλούν πρωτεόλυση σε άλλες πρωτεΐνες του στρώματος.

Οι μεταλλοπρωτεΐνάσες του στρώματος αναστέλ-



Εικόνα 32. Αγγειογένεση.

ονται από μέλη των ενδογενών αναστολέων των MMP. Υπάρχουν 5 μέλη τέτοιων αναστολέων. Η σχέση μεταξύ των επιπέδων ενεργοποιημένων MMP και των ελεύθερων αναστολέων καθορίζει την ισορροπία μεταξύ της αποδόμησης του στρώματος και της σταθερότητας ή του σχηματισμού του στρώματος. Υπάρχουν εκλεκτικές και ειδικές αλληλεπιδράσεις μεταξύ των αναστολέων και των MMP. Αμφότερα MMP και οι αναστολείς τους βρίσκονται στον ίδιο ιστό ή στον ίδιο ορό. Μπορούν να παραχθούν από τον ίδιο όγκο ή κύτταρα του στρώματος ή και ως λειτουργία του τοπικού μικροπεριβάλλοντος. Μια θετική σχέση έχει βρεθεί μεταξύ δραστηριότητας MMP, των αναστολέων τους και διήθησης των καρκινικών κυττάρων. Έχει βρεθεί ότι οι αναστολείς των MMP αναστέλλουν την αγγειογένεση *in vivo* και τον πολλαπλασιασμό των ενδοθηλιακών κυττάρων των τριχοειδών και τη μετανάστευση των κυττάρων *in vitro*.

Χαμηλά επίπεδα MMP (MMP-2) έχει αποδειχθεί ότι παράγονται από φυσιολογικά κύτταρα, από μη μεταστατικά κύτταρα και από μη κακοήθη κύτταρα του μαστού.

Αύξηση της MMP-2 συνδυάζεται με δυσπλαστικά ή νεοπλασματικά κύτταρα και με προοδευτική αυξητική πορεία, καθώς μετατρέπονται τα κύτταρα από *in situ* καρκίνο σε διηθητικό καρκίνο. Το ίδιο παρατηρήθηκε και σε νεοπλασίες του εντέρου και του στομάχου.

Πρόσφατες μελέτες δείχνουν ότι μέλη των MMP επίσης αυξάνουν την αγγειογένεση του όγκου.

ΕΝΕΡΓΟΠΟΙΗΤΕΣ ΠΛΑΣΜΙΝΟΓΟΝΟΥ

Τα κακοήθη κύτταρα έχουν αυξημένα επίπεδα ενεργοποιητών του πλασμινογόνου.

Οι ενεργοποιητές πλασμινογόνου είναι πρωτεάσες που μετατρέπουν το ανενεργό πλασμινογόνο σε ενεργό πλασμίνη, ένζυμο που αποδομεί ποικιλία πρωτεϊνών συμπεριλαμβανομένων της ινωδονεκτίνης, της λαμινίνης, του κολλαγόνου τύπου VI και της βιτρονεκτίνης και εμπλέκονται στην πρωτεόλυση κατά τη διάρκεια διήθησης και μετάστασης. Οι ενεργοποιητές πλασμινογόνου υπάρχουν στους ιστούς και έχουν άμεσο και έμμεσο ρόλο στη διαμόρφωση και αποδόμηση του εξωκυττάρου στρώματος, αλλά και στη μετανάστευση των καρκινικών κυττάρων και στον πολλαπλασιασμό. Αυξημένα επίπεδα βρέθηκαν σε διάφορες μορφές καρκίνου με φτωχή πρόγνωση.

ΜΕΤΑΝΑΣΤΕΥΣΗ ΚΑΡΚΙΝΙΚΩΝ ΚΥΤΤΑΡΩΝ

Η μετανάστευση των καρκινικών κυττάρων είναι απαραίτητη σαν αρχικό γεγονός κατά τη διαδικασία της μεταστατικής πορείας, κατά την οποία τα καρκινικά κύτταρα αφήνουν την πρωτοπαθή εστία τους εισέρχονται στην κυκλοφορία και τέλος, εισέρχονται σε δευτεροπαθή εστία. Για να επιτευχθεί η μετακίνηση, το εισδύον κύτταρο συνδυάζει τοπική πρωτεόλυση με παροδική περιορισμένη προσκόλληση και αποκόλληση.

Τα καρκινικά κύτταρα ανταποκρίνονται σε μια ποικιλία παραγόντων στα οποία συμπεριλαμβάνονται αυξητικοί παράγοντες, παράγοντες εκκρινόμενοι από τον όγκο κ.λπ. Αυτοί οι παράγοντες μπορεί να διεγείρουν την έναρξη και διατήρηση της κυτταρικής κινητικότητας και την κατεύθυνση της μετανάστευσης.

Ψευδοπόδια προεκβαλλόμενα λόγω χημειοταξίας μπορεί να εξυπηρετούν πολλαπλές λειτουργίες, δρώντας σαν αισθητήρια όργανα για το μεταναστεύον κύτταρο με κατευθυντήρια σήματα, να εκκρίνουν κινητικούς-διεγερτικούς παράγοντες, να παράγουν προωθητικούς-ελκυστικούς παράγοντες για τη μετακίνηση και να προάγουν πρωτεόλυση του στρώματος για να βοηθήσει τη διείσδυση του στρώματος.

Η περιπλοκότητα της μετανάστευσης του κυττάρου δείχνει ότι πολλοί παράγοντες εμπλέκονται στην κατεύθυνση, στον τόπο και στο μέγεθος της μεταναστευτικής ανταπόκρισης. Η σπουδαιότητα εστιάζεται στις προερχόμενες από τον όγκο χημειοελκτικές ουσίες.

Η αποδεδειγμένη σπουδαιότητα των αυτοκρινών αυξητικών παραγόντων οδηγεί στην υπόθεση ότι τα κύτταρα του όγκου εκκρίνουν παράγοντες κινητικούς-διεγερτικούς. Ο πρώτος αυτοκρινής κινητικός παράγοντας που περιγράφηκε χαρακτηρίστηκε ως μία εκτοκινάση επιφανείας. Οι αυξητικοί παρά-

γοντες μεταξύ πολλών άλλων που διεγείρουν την κινητικότητα είναι IGF, HGF, FGF και TGF-β. Ο IGF-I έχει βρεθεί να παράγει χημειοτακτική απάντηση σε πολλούς καρκίνους.

Η ανταπόκριση του καρκινικού κυττάρου στην αυτοκρινή κινητική διέγερση και στην ενδοκρινή ή παρακρινή διέγερση από στοιχεία του στρώματος και των αυξητικών παραγόντων που προέρχονται από την πρωτοπαθή εστία είναι σημαντικά για την έναρξη της μετακίνησης και κατεύθυνσης και δυνητικά του καθορισμού του τόπου της μετάστασης.

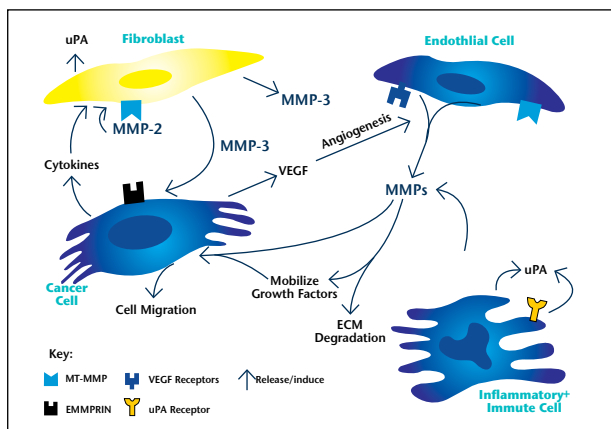
ΓΕΝΕΤΙΚΗ ΡΥΘΜΙΣΗ ΤΗΣ ΔΙΗΘΗΣΗΣ ΚΑΙ ΤΗΣ ΜΕΤΑΣΤΑΣΗΣ

Η διήθηση και η μετάσταση είναι πολύ περίπλοκες και πολυσταδιακές διαδοχικές διαδικασίες. Επομένως, το προϊόν ενός γονιδίου δεν είναι αρκετό για τη μετάσταση. Ο μεταστατικός φαινότυπος του κυττάρου απαιτεί γενετικές αλλαγές. Έχουν αναγνωριστεί δύο τάξεις προϊόντων των κατασταλτικών γονιδίων της μετάστασης: 1) αυτά που δρουν εξωκυτταρίως και μπλοκάρουν σημαντικά στοιχεία της μετάστασης π.χ. πρωτεόλυση και 2) αυτά που έχουν τη δράση τους ενδοκυτταρίως σε ρυθμιστικές οδούς.

Η ύπαρξη κατασταλτικών γονιδίων της μετάστασης έχει περιγραφεί από το 1986, όπου παρουσία διαφορετικών γονιδίων υπάρχει διαφορετική μεταστατική δυνατότητα του ίδιου τύπου καρκίνου. Γονίδια καταστέλλουν τη δραστηριότητα ενεργοποιημένων γονιδίων που προκαλούν μετάσταση π.χ. το E1A γονίδιο μπλοκάρει το ενεργοποιημένο ras γονίδιο.

Η απώλεια της ετεροζυγωτίας ογκοκατασταλτικών γονιδίων -ένδειξη αδρανοποίησης γονιδίων- συμβαίνει συχνά σε πολλαπλές χρωμοσωμικές θέσεις σε ποικιλία καρκίνων. Η συσσώρευση τέτοιων μεταβολών σε αρχικά και προχωρημένα στάδια του καρκίνου οδηγεί στην υπόθεση ότι η μεταστατική δραστηριότητα των καρκινικών κυττάρων καθορίζεται από αυτά τα γονίδια των οποίων οι μεταβολές συσσωρεύονται κυρίως σε τελικά στάδια. Μερικά γονίδια που μπορούν να εμπλακούν στη μετάσταση είναι p9ka/mtal, KAI1, KiSS, Tiam 1 κ.λπ. Το περισσότερο ενδιαφέρον που ίσως μπορεί να χρησιμοποιηθεί σαν δείκτης για την πιθανότητα διήθησης και μετάστασης σε αρκετούς καρκίνους είναι η ελάττωση της έκφρασης του KAI1.

Ένας μεγάλος αριθμός ογκογονιδίων έχει περιγραφεί, τα οποία είτε μόνα τους είτε σε συνδυασμούς προκαλούν ανάπτυξη και επέκταση του καρκίνου και μερικά ανεξάρτητα μπορούν να προκαλέσουν διήθηση και μετάσταση. Οι καλύτερες μελέτες ογκογο-



Εικόνα 33. Καρκινική αγγειογένεση-οδοί αντιαγγειογενετικής θεραπείας.

νιδίων που προκαλούν μεταστατικό φαινότυπο στον καρκίνο είναι του γονιδίου H-ras. Ενεργοποιημένο H-ras παράγει μεταστάσεις σε πειραματόζωα.

ΑΓΓΕΙΟΓΕΝΕΣΗ

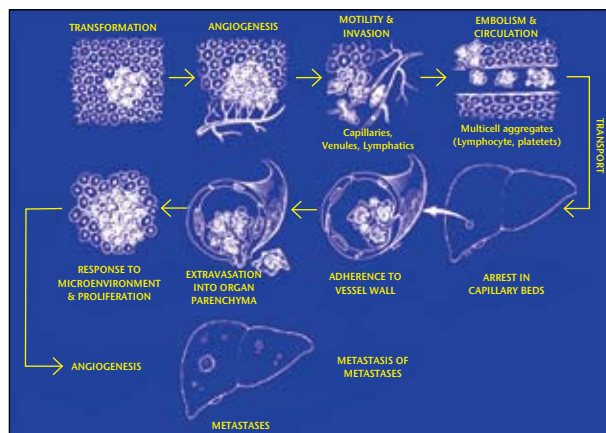
Το οξυγόνο και τα διατροφικά στοιχεία που παρέχονται δια μέσου της κυκλοφορίας του αίματος είναι απαραίτητα για τη λειτουργικότητα και την επιβίωση των καρκινικών κυττάρων. Έτσι, ο σχηματισμός νέων αγγείων (νεοαγγειογένεση) επιτρέπει την τοπική και συστηματική επέκταση της μάζας του όγκου και αναπτύσσεται από πολλαπλά μόρια που απελευθερώνονται από τα καρκινικά κύτταρα και τα κύτταρα του στρώματος.

Άρα, η ανάπτυξη του όγκου εξαρτάται από την αγγειογένεση και είναι η αρχή και το τέλος της μεταστατικής πορείας.

Υποτίθεται ότι πρωτοπαθείς όγκοι χωρίς αγγείωση μπορούν να παραμείνουν σε νάρκη διατηρώντας το μέγεθός τους σταθερό με την ισορροπία του πολλαπλασιασμού και της απόπτωσης.

Μία μάζα μπορεί να ικανοποιεί τις ανάγκες της σε τροφή με απλή διάχυση σε μέγεθος μερικών χιλιοστών και για να αναπτυχθεί περαιτέρω πρέπει να αποκτήσει αγγειογενετική ικανότητα και να αρχίσει νεοαγγειογένεση. Τα αρχικά σήματα για την αγγειογένεση ξεκινούν από τον VEGF (αγγειακός αυξητικός παράγοντας των ενδοθηλίων) και από τους a, b, FGF (αυξητικός παράγοντας ινοβλαστών) (FGF1, FGF2).

Αναφέρονται αρκετά πειραματικά δεδομένα για την αγγείωση και την αύξηση του όγκου, όπως ότι όγκοι εμφυτευόμενοι υποδορίως αυξάνονται βραδέως πριν



Εικόνα 34. Η σταδιακή πολυπλοκότητα των μηχανισμών της ανάπτυξης του όγκου και της μετάστασης που είναι στόχοι θεραπευτικών παρεμβάσεων.

την αγγείωση, η ανάπτυξη ενός όγκου είναι βραδεία σε περιοχή χωρίς αγγεία π.χ. κερατοειδή κ.λπ.

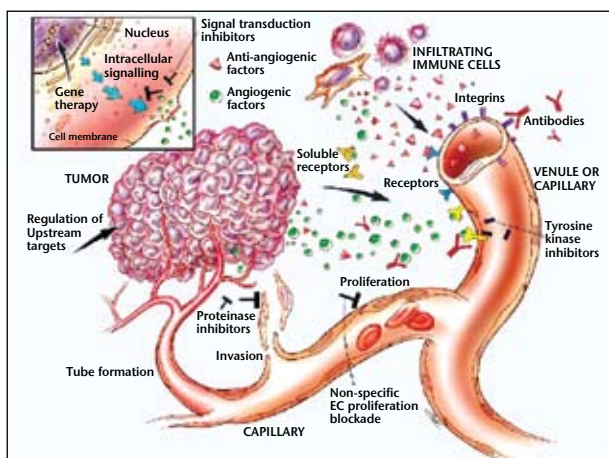
Η αγγειογένεση επιτρέπει τη διήθηση και μετάσταση του καρκίνου και ευνοεί την ανάπτυξη της μετάστασης, ειδάλως η μετάσταση θα μπορούσε να παραμείνει σε λανθάνουσα κατάσταση.

Η πορεία της δημιουργίας νεόπλαστων αγγείων είναι πολύπλοκη και είναι λειτουργικά όμοια με τη διήθηση του κυττάρου και μπορεί να θεωρηθεί σαν μια μορφή ρυθμιζόμενης διήθησης-μετάστασης με ανεξάρτητα γεγονότα προσκόλλησης, πρωτεόλυσης και μετανάστευσης που χαρακτηρίζει τη μετάσταση των καρκινικών κυττάρων και την εμφάνιση ενεργοποιημένων ενδοθηλιακών κυττάρων. Τα διάφορα στάδια της αγγειογένεσης που είναι παρόμοια με τα στάδια της διήθησης και μετάστασης είναι:

- Προσκόλληση
- Πρωτεόλυση
- Διείσδυση
- Κινητικότητα-μετανάστευση
- Πολλαπλασιασμός
- Ανάπτυξη
- Αγγειογενετικοί παράγοντες
- Πρωτεΐνες του στρώματος
- Διέγερση των ενδογενών αναστολέων

Ειδικά μηνύματα επικοινωνίας έχουν αναγνωριστεί (ειδικά σηματοδοτικά μόρια) στα ενδοθηλιακά κύτταρα που καθορίζουν την ειδικότητα των οργάνων. Διαφορετική έκφραση παραγόντων σύνδεσης και προσκόλλησης έχει περιγραφεί και τα ενδοθήλια έχουν διαφορετικές ικανότητες σε διαφορετικά όργανα.

Πολλοί αυτοκρινείς αυξητικοί παράγοντες του όγκου δρουν ως αγγειογενετικοί παράγοντες, προκαλώντας πλειότροπο απάντηση σε παραγωγή ενζύμων,



Εικόνα 35. Μοριακοί μηχανισμοί της ανάπτυξης του όγκου και της μετάστασης που είναι στόχοι θεραπείας.

μετανάστευση και πολλαπλασιασμό ενδοθηλιακών κυττάρων.

Όταν αποκτηθεί, η νεοαγγείωση γίνεται διήθηση των γειτονικών ιστών και τα κύτταρα ακολουθούν την οδό των νεοσχηματισμένων αγγείων.

ΕΝΕΡΓΟΠΟΙΗΣΗ ΤΗΣ ΑΓΓΕΙΟΓΕΝΕΣΗΣ

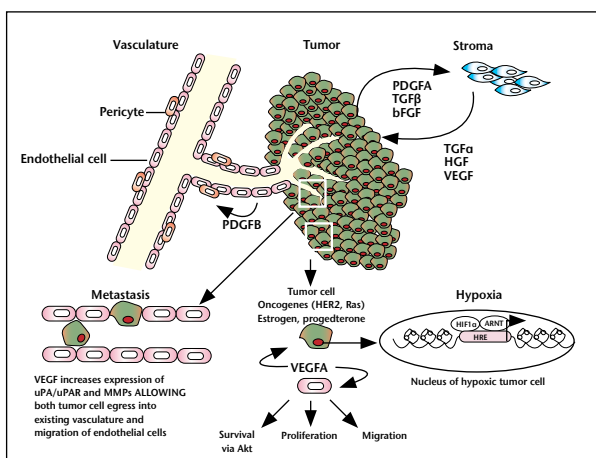
Η αγγειογένεση μπορεί να ενεργοποιηθεί από παράγοντες που προκαλούν τη μετανάστευση και τον πολλαπλασιασμό των ενδοθηλιακών κυττάρων.

Τα ενδοθηλιακά κύτταρα είναι πολύ εξειδικευμένα κύτταρα που διαθέτουν ενδοκρινικές, εξωκρινικές, κυτταροπροσκολλητικές, πηκτικές και μεταφορικές λειτουργίες. Είναι από τα πιο ήρεμα κύτταρα του σώματος.

Η παραγωγή αγγειογενετικών παραγόντων γίνεται από πολλούς τύπους κυττάρων, όπως ινοβλάστες, μακροφάγα, αιμοπετάλια, μαστοκύτταρα, καρκινικά κύτταρα κ.λπ.

Οι σημαντικότεροι αγγειογενετικοί παράγοντες είναι:

- 1) Αυξητικός παράγοντας των ινοβλαστών: όξινος (a-FGF) και βασικός(b-FGF)
- 2) Αγγειακός ενδοθηλιακός αυξητικός παράγοντας (VEGF)
- 3) Αυξητικός παράγοντας α και β μετασχηματισμού (TGfα, TGfβ)
- 4) Αγγειογενίνη
- 5) Ηπατοκυτταρικός αυξητικός παράγοντας
- 6) Ιντερλευκίνη
- 7) Αιμοπεταλιακός αυξητικός παράγοντας των ενδοθηλιακών κυττάρων (PD-EGF)



Εικόνα 36. Παράγοντες επηρεάζοντες την καρκινική αγγειογένεση. Ο VEGF έχει σημαντικό ρόλο στην αγγειογένεση του όγκου και στη μετάσταση. Η σύνθεσή του επηρεάζεται από πολλούς παράγοντες, συμπεριλαμβανομένης και της έκφρασης ογκογονιδίων. Ο VEGF δρα σε αμφότερα τα καρκινικά κύτταρα και στα ενδοθηλιακά κύτταρα προάγοντας την επιβίωση, τη μετανάστευση και τον πολλαπλασιασμό (Abbreviations: Akt, protein kinase B; ARNT, aryl hydrocarbon receptor nuclear translocator; bFGF, basic fibroblast growth factor; HER2, human epidermal growth factor receptor 2; HGF, hepatocyte growth factor; HIF1, hypoxia inducible factor 1; HRE, hypoxia-response element; MMP, matrix metalloproteinase; PDGF, platelet-derived growth factor; uPA/PAR, urokinase plasminogen activator/uPA receptor; TGF, transforming growth factor).

- 8) Πλειοτροπίνη
- 9) Προλιφερίνη
- 10) Φολιστατίνη
- 11) Μεσοκίνη
- 12) Αυξητικός παράγοντας των πολυμορφοκυττάρων
- 13) Προσταγλαδίνη E

Οι περισσότεροι αυξητικοί παράγοντες είναι ισχυροί μιτογόνοι και χημειοτακτικοί παράγοντες, δρουν στα αγγειακά ενδοθηλιακά κύτταρα, διεγείρουν την ανάπτυξη και την κινητικότητα των ενδοθηλιακών κυττάρων, αυξάνουν την έκκριση πρωτεασών και ανιχνεύονται σε ελάχιστες ποσότητες σε φυσιολογικούς ιστούς, ενώ παράγονται σε μεγάλες ποσότητες από τα καρκινικά κύτταρα.

Οι διαφορές μεταξύ φυσιολογικής και καρκινικής αγγειογένεσης είναι σημαντικές. Τα αγγεία του όγκου συγκρινόμενα με τα φυσιολογικά αγγεία φυσιολογικών ιστών έχουν σημαντικές διαφορές, όπως διαφορετική κυτταρική σύνθεση των αγγείων του όγκου, διαφορετική σύνθεση της βασικής μεμβράνης, της

ακεραιότητας και διαπερατότητα της, με διαφορά στις οπές της, που εύκολα διαπερνώνται από τα καρκινικά κύτταρα.

Μερικές από αυτές τις διαφορές είναι εμφανείς, όπως π.χ. τα αγγεία του όγκου είναι διασταλμένα, σακκοειδή, γιγαντιαία με αρτηριοφλεβώδεις επικοινωνίες, με καρκινικά κύτταρα στην ενδοθηλιακή στιβάδα. Τα αγγεία του όγκου παρουσιάζουν διαρροή με εύκολη διαπερατότητα από τα καρκινικά κύτταρα που εισέρχονται στην κυκλοφορία σε υψηλά επίπεδα λόγω της λύσης της συνέχειας της βασικής μεμβράνης. Η οργάνωση των αγγείων διαφέρει από θέση σε θέση και η ανάπτυξη του τριχοειδούς κυμαίνεται από 0,23-0,8mm ημερησίως εξαρτώμενη από το είδος του όγκου. Το φυσιολογικό τριχοειδές αγγείο περιέχει 1-2 ενδοθηλιακά κύτταρα ανά αγκύλη, ενώ του όγκου περιέχει 5-10.

Ο πολλαπλασιασμός των ενδοθηλιακών κυττάρων του όγκου είναι περίπου 100 φορές μεγαλύτερος από των φυσιολογικών ιστών. Μία επιπλέον βασική διαφορά είναι η συνεχής και ανεξέλεκτη εστιακή νεοαγγειογένεση.

Η αγγειακή φάση επιτρέπει την ανάπτυξη του όγκου και αυξάνει τον αριθμό των κυττάρων που πολλαπλασιάζονται. Τα κύτταρα έχουν τη δυνατότητα έντονης διεισδυτικότητας και καταπίεσης των φυσιολογικών ιστών και αυξημένη δυνατότητα μετάστασης.

Με την έναρξη της αγγειογένεσης, προκαλούνται συμπτώματα στον ασθενή π.χ. άλγη οστών, καχεξία, παράδοση έκκριση αντιδιουρητικής ορμόνης.

Τα καρκινικά κύτταρα διασπείρονται δια μέσου και του λεμφικού συστήματος στους επικύριους λεμφαδένες και τελικά σε μεγάλα λεμφαγγεία και επανεισέρχονται στην αιματική κυκλοφορία. Τα λεμφαγγεία του καρκίνου δεν έχουν μελετηθεί εμπεριστατωμένα πιθανόν λόγω έλλειψης μοριακών δεικτών. Εν τούτοις, η λεμφαγγειογένεση φαίνεται να είναι σημαντική στη μετάσταση του καρκίνου. Μορφολογικές μελέτες δεικνύουν διατακτικές και διαπερατές μεταβολές των λεμφαγγείων στην περιφέρεια ανάλογες με των αιμοφόρων αγγείων, αλλά εντός του όγκου, τα λεμφαγγεία φαίνονται συμπιεσμένα και μη λειτουργικά.

Η ΑΓΓΕΙΟΓΕΝΕΣΗ-ΔΙΗΘΗΣΗ-ΜΕΤΑΣΤΑΣΗ ΣΑΝ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΟΣ ΣΤΟΧΟΣ

Η αναγνώριση ότι η διήθηση και η μετάσταση αρχίζει πολύ νωρίς οδήγησαν στη λογική εφαρμογή έρευνας για αναστολείς αυτών των συμβάντων στην κλινική πράξη. Έτσι, η ρύθμιση της προσκόλλησης, της πρωτεόλυσης, της μετανάστευσης και των σηματοδοτικών οδών άρχισαν να κατευθύνουν την κλινική

εφαρμογή αναστολέων. Τα διάφορα αυτά στάδια προσφέρονται για την ανάπτυξη θεραπειών, όπως είναι οι αναστολείς της αγγειογένεσης π.χ.

- IFN-a-2A
- AGM-1470 (TNP-470)
- Carboxyaminotriazole
- BB94 (British Biotechnology 94)
- Tecogalen (DS4152)
- Linomide
- Thalidomide
- Minocycline
- IL-12
- Αιμοπεταλιακός παράγων 4

και συνεχώς δοκιμάζονται νέοι αντιαγγειογενετικοί παράγοντες σε κλινικές μελέτες.

Επειδή υπάρχει επικάλυψη των μηχανισμών νεοαγγειογένεσης, διήθησης και μετάστασης, πολλοί παράγοντες που χρησιμοποιούνται έχουν αντιαγγειογενετική και αντιδιηθητική δράση π.χ. TNP-470 που έχει ανασταλτική δράση στον πολλαπλασιασμό των ενδοθηλιακών κυττάρων, στη μετανάστευση και στον κυτταρικό κύκλο. Η θαλιδομίδη χρησιμοποιείται σαν αντιαγγειογενετικός παράγοντας. Επίσης, ο αντι-VEGF και το typhostin (SU5416) εναντίον του υποδοχέα του VEGF μόνα τους ή σε συνδυασμούς δίνουν καλά αποτελέσματα.

Η αγγειογενετική δραστηριότητα είναι ανεπαρκής, αν δεν υπερνικηθούν οι τοπικοί αναστολείς.

Η έκταση της αγγειογένεσης καθορίζεται από την ισορροπία μεταξύ των παραγόντων που διεγείρουν και εκείνων που αναστέλλουν την ανάπτυξη νέων αιμοφόρων αγγείων.

Ενδογενείς αναστολείς είναι:

- Θρομβοσπονδίνη
- Αιμοπεταλιακός παράγων 4
- Ιστικός αναστολείς των μεταλλοπρωτεϊνών
- Αγγειοστατικά στεροειδή (τετραυδροκορτιζόνη)
- Αγγειοστατίνη
- Ενδοστατίνη
- TGF-β, περικύτταρα
- IFN-a

ΔΙΑΦΟΡΕΣ ΑΝΤΙ-ΑΓΓΕΙΟΓΕΝΕΤΙΚΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΚΑΙ ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΙΑΣ (ΧΜΘ)

Η αντιαγγειογενετική θεραπεία δεν προκαλεί τις επιπλοκές της ΧΜΘ, δεν προκαλεί ανθεκτικότητα των κυττάρων, δύναται να χορηγείται επί μακρόν. Ο συνδυασμός και των δύο δίνει καλύτερα αποτελέσματα, όπως και ο συνδυασμός ΧΜΘ και ακτινοθεραπείας. Επιπλέον, η αντιαγγειογενετική θεραπεία δύναται να συντηρήσει τις μεταστάσεις σε λανθάνουσα μορφή,

μετά τη συμπλήρωση της ΧΜΘ και δεν προκαλεί μετάλλαξη.

Ενίοτε δύνата να παρατηρηθεί ανάπτυξη ειδικών αντισωμάτων αδρανοποίησης των αγγειογενετικών παραγόντων.

Ο χρόνος ημισείας ζωής της αγγειοστατίνης είναι 2.5 ημέρες και του VEGF 3 λεπτά.

Το μέλλον των αγγειογενετικών αναστολέων είναι ότι θα αποτελέσουν τα αντιβιοτικά του 21ου αιώνα.

ΑΥΞΗΤΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΤΗΣ ΜΕΤΑΣΤΑΣΗΣ ΣΑΝ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΟΣ ΣΤΟΧΟΣ

Πολλοί αυξητικοί παράγοντες διεγείρουν τα κύτταρα του όγκου και τα ενδοθηλιακά κύτταρα σε πολλαπλασιασμό, προσκόλληση, κινητικότητα και πρωτεόλυση και χρησιμοποιούνται σαν θεραπευτικοί στόχοι. Παράγοντες όπως VEGF, EGF, PDGF και οι υποδοχείς τους έχουν αποτελέσει βασικούς στόχους ανάπτυξης θεραπειών για τον καρκίνο. Μικρά μόρια αναστέλλουν ή μπλοκάρουν τους υποδοχείς των παραγόντων αυτών και επιπλέον αντισώματα χρησιμοποιούνται ευρέως ως θεραπείες κυρίως εναντίον των κινασών για να εμποδιστεί η μεταφορά του μηνύματος στον πυρήνα. Σκοπός είναι να χορηγούνται σε συνδυασμούς. Μόρια τα οποία έχουν σαν στόχο τους υποδοχείς χρησιμοποιούνται στην κλινική πράξη, όπως π.χ. το SU101 είναι ειδικό για τον PDGF υποδοχέα. Αντίσωμα εναντίον του VEGF χρησιμοποιείται σήμερα στην κλινική πράξη και έχει αποδειχθεί η αντιαγγειογενετική όπως και η αντικαρκινική του δράση. Ο συνδυασμός τους με ΧΜΘ έχει δείξει καλύτερα αποτελέσματα.

ΑΝΤΙΠΡΟΣΚΟΛΛΗΤΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ

Περιορισμένοι παράγοντες εναντίον της προσκόλλησης των κυττάρων του όγκου ή των ενδοθηλιακών κυττάρων εφαρμόζονται στην κλινική πράξη, αλλά πολλοί άλλοι βρίσκονται σε ανάπτυξη είτε με τη μορφή μορίων είτε ως αντισώματα. Στόχοι κυρίως είναι οι υποδοχείς των ιντεγκρινών. Ανταγωνιστές του ανβ3 όπως είναι το μονοκλωνικό αντίσωμα LM 609 προκαλεί απόπτωση και δρα σαν αντιαγγειογενετικός παράγοντας.

ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ ΤΩΝ ΜΕΤΑΛΛΟΠΡΩΤΕΪΝΑΣΩΝ ΤΟΥ ΣΤΡΩΜΑΤΟΣ

Ρύθμιση της ισορροπίας των TIMP/MMP (ιστικών αναστολέων/μεταλλοπρωτεϊνών) είναι κρίσιμη για την τοπική αναστολή της πρωτεόλυσης του στρώματος για τη διήθηση και μετάσταση. Το κλειδί

στη λειτουργία του ιστικού TIMP-2 είναι η τοπική πρωτεόλυση. Η θέση λειτουργίας του TIMP-2 και η θέση δέσμευσης του μετάλλου στην MMP έχουν αναγνωριστεί σαν κλειδιά στόχοι για θεραπευτικές παρεμβάσεις (drug-Marimastat σε φάση III κλινικές μελέτες στον καρκίνο της ωοθήκης) με αντιδιηθητικές και αντιαγγειογενετικές δράσεις.

ΑΝΤΙΜΕΤΑΣΤΑΤΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΩΝ ΣΗΜΑΤΟΔΟΤΙΚΩΝ ΟΔΩΝ

Η απώλεια της ισορροπίας της κυτταρικής επικοινωνίας ενδέχεται να οδηγεί σε δυσλειτουργία με αποτέλεσμα ογκογένεση, διήθηση και μετάσταση. Θεραπευτικές προσπάθειες πρόληψης και θεραπείας του καρκίνου έχουν εντοπιστεί σε επίπεδο σηματοδοτικών οδών ή σε εκλεκτικές ρυθμιστικές πρωτεΐνες. Η δραστηριότητα πρωτεϊνικών κινασών ομοιοστάσης του Ca και η ενεργοποίηση του ras είναι σπουδαία σηματοδοτικά μόρια και επομένως κλειδιά για θεραπευτικές παρεμβάσεις. Αρκετά φυσικά προϊόντα έχουν βρεθεί να αναστέλλουν τη δραστηριότητα της πρωτεϊνικής τυροσινικής κινάσης και έχουν αντιπλασμαστική ή αντιδιηθητική δράση. Τέτοια είναι η genistein, herbimycin, lavendustin Α κ.λπ.

Η genistein είναι ισοφλαβονοειδές που αναστέλλει τον πολλαπλασιασμό των ενδοθηλιακών κυττάρων και την αγγειογένεση πιθανόν μέσω της αναστολής της τυροσινικής φωσφορυλίωσης και του ATP-επαγωγή εισόδου του Ca. Τα tyrohostins είναι συνθετικά μόρια που έχουν φτιαχτεί για να μπλοκάρουν τη φωσφορυλίωση των τυροσινικών παραγώγων και είναι ισχυροί ανασταλτές του πολλαπλασιασμού των κυττάρων in vitro με ειδικότητα τους διάφορους υποδοχείς των τυροσινικών κινασών. Προϊόντα εναντίον των υποδοχέων των EGF, PDGF, VEGF βρίσκονται σε κλινικές μελέτες.

Η ενδοκυττάρια ομοιοστάση του Ca είναι ένας κοινός ρυθμιστής των διαμεμβρανικών σηματοδοτικών οδών και της πορείας της διήθησης, της μετάστασης και της αγγειογένεσης. Αναστολέας της κινητικότητας του ασβεστίου (CAI- carboxyamino-triazole) έχει ανευρεθεί να αναστέλλει την είσοδο του ασβεστίου και τις σηματοδοτικές οδούς τις εξαρτώμενες από τη διείσδυση του ασβεστίου.

Το CAI αναστέλλει τον πολλαπλασιασμό, την παραγωγή των MMP-2, την κινητικότητα και τα σήματα των ενδοθηλιακών κυττάρων και βρίσκονται σε κλινικές μελέτες II και III. Η σηματοδοτική οδός της ras ογκοπρωτεΐνης είναι θεραπευτικός στόχος για τη μετάσταση. Η lovostatin είναι αναστολέας της οδού αυτής.

Invasion and metastasis in cancer
F. Tzortzotou-Stathopoulou
(Ann Clin Paediatr 2009, 56(1):48-65)

The process of cancer initiation, progression and metastasis is still not understood well. Cancer invasion and metastasis is considered to be a multifactorial and multi-step process involving a complex interaction of a variety of factors.

Tumor cell invasion and metastasis are closely related and both occur within a tumor-host microenvironment where stroma and tumor cells exchange enzymes and cytokines that modify the local extracellular matrix, stimulate cell migration and promote cell proliferation and tumor cell survival. Different molecular mechanisms enable tumor cells to infiltrate the surrounding tissue, invade blood vessels and leave the blood stream at a different site. Proteolytic activity of various types of proteinases and angiogenesis are important factors in invasion and metastasis. The administration of their inhibitors prevents the invasion and metastasis of cancer cells. During the last decade considerable progress has been made in understanding genetic alterations of genes involved in local and systemic tumor growth.

Key words: *invasion in cancer, metastasis in cancer.*

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Bauer W, Igot JP, Le Gal Y. Chronologie du cancer mammaire utilisant un modele de croissance Competz. Ann Anat Pathol (Paris) 1980; 25:39-56.
- Bremnes RM, Veve R, Hirsch FR, Franklin WA. The E-cadherin cell-cell adhesion complex and lung cancer invasion, metastasis and prognosis. Lung Cancer 2002; 36: 115-24.
- Caruso DJ, Carmack AJ, Lokeshwar VB, et al. Osteopontin and Interleukin-8 Expression is Independently Associated with Prostate Cancer Recurrence. Clin Cancer Res 2008; 14:4111-8.
- Cruz-Munoz W, Khokha R. The role of tissue inhibitors of metalloproteinases in tumorigenesis and metastasis. Crit Rev Clin Lab Sci 2008; 45:291-338.
- Eck SM, Hoopes PJ, Petrella BL, Coon CI, Brinckerhoff CE. Matrix metalloproteinase-1 promotes breast cancer angiogenesis and osteolysis in a novel in vivo model. Breast Cancer Res Treat 2008 Jul 3 (Epub ahead of print).
- Foda HD, Zucker S. Matrix metalloproteinases in cancer invasion, metastasis and angiogenesis. Drug Discov Today 2001; 6:478-482.
- Holland JF, Bast RC Jr, Morton DL, et al. Cancer Medicine 1997, Williams & Wilkins, Baltimore, Maryland, USA.
- Kahn HJ, Hanna WM, Chapman JA, et al. Biological significance of occult micrometastases in histologically negative axillary lymph nodes in breast cancer patients using the recent American Joint Committee on Cancer breast cancer staging system. Breast J 2006; 12:294-301.
- Keleg S, Büchler P, Ludwig R, Büchler M, Friess H. Invasion and metastasis in pancreatic cancer. Molecular Cancer 2003; 2:14-21.
- Kogure T, Iwasaki T, Ueno Y. Complete remission of a case of hepatocellular carcinoma with tumor invasion in inferior vena cava and with pulmonary metastasis successfully treated with repeated arterial infusion chemotherapy. Hepatogastroenterology 2007; 54:2113-6.
- Kohn EC, Allessadro R, Spoonster J, Wersto R, Liotta LA. Angiogenesis role of calcium-mediated signal transduction. Proc Natl Acad Sci USA 1995; 92:1307-11.
- Kohn EC, Liotta LA. Molecular insights into cancer invasion strategies for prevention and intervention. Cancer Res 1995; 55:1856-62.
- Koscielny S, Tubiana M, Valleron AJ. A simulation model of the natural history of human breast cancer. Br J Cancer 1985; 52:515-24.
- Liao CF, Luo SF, Li LT, Lin CY, Chen YC, Jiang MC. CSE1L/CAS, the cellular apoptosis susceptibility protein, enhances invasion and metastasis but not proliferation of cancer cells. J Exp Clin Cancer Res 2008; 27:15-27.
- Liotta LA, Tryggvason K, Garbisa S, Hart I, Foltz CM, Shafie S. Metastatic potential correlates with enzymatic degradation of basement membrane collagen. Nature 1980; 284:67-8.
- Liotta LA. Tumor invasion and metastasis-role of the extracellular matrix. Cancer Res 1986; 46:1-7.
- Liotta LA, Steeg PS, Stetler-Stevenson WG. Cancer metastasis and angiogenesis; an imbalance of positive and negative regulation. Cell 1991; 64:327-336.
- Ma L, Teruya-Feldstein J, Weinberg RA. Tumor invasion and metastasis initiated by microRNA-10b in breast cancer. Nature 2007; 449:682-688.
- Oshiro H, Miyagi Y, Kawagushi Y. Endometrial adenocarcinoma without myometrial invasion metastasizing to the pancreas and masquerading as primary pancreatic neoplasm. Pathol Int 2008; 58:456-61.

20. Nicolson GL. Differential organ tissue adhesion, invasion and growth properties of metastatic rat mammary adenocarcinoma cells. *Breast Cancer Res Treat* 1988; 12:167-76.
21. Nicolson GL, Dulski K, Basson C, Welch DR. Preferential organ attachment and invasion in vitro by B16 melanoma cells selected for differing metastatic colonization and invasive properties. *Invas Met* 1985; 5:144-58.
22. Ray JM, Stetler-Stevenson WG. The role of matrix metalloproteases and their inhibitors in tumour invasion, metastasis and angiogenesis. *Eur Respir J* 1994; 7:2062-2072.
23. Sugarbaker EV. The complex clinical model of metastasis. *Adv Exp Med Biol* 1988; 233:405-13.
24. Sun Q, Xu Q, Dong X, et al. A hybrid protein comprising ATF domain of pro-UK and VAS, an angiogenesis inhibitor, is a potent candidate for targeted cancer therapy. *Int J Cancer* 2008; 123:942-950.
25. Tu G, Xu W, Huang H, Li S. Progress in the development of matrix metalloproteinase inhibitors. *Curr Med Chem* 2008; 15:1388-95.
26. Ursini-Siegel J, Muller WJ. The ShcA adaptor protein is a critical regulator of breast cancer progression. *Cell Cycle* 2008; 7:1936-43.
27. Yang XR, Xu Y, Shi GM, et al. Cytokeratin 10 and Cytokeratin 19: Predictive Markers for Poor Prognosis in Hepatocellular Carcinoma Patients after Curative Resection. *Clin Cancer Res* 2008; 14:3850-3859.
28. Wells Alan. *Cell Motility in Cancer Invasion and Metastasis*. Springer Heidelberg, 2006.
29. Wittekind C, Neid M. *Cancer Invasion and Metastasis*. *Oncology* 2005; 69 (suppl 1):14-16.
30. Zhang H, Zhang Y, Duan HO, et al. TIP30 is associated with progression and metastasis of prostate cancer. *Int J Cancer* 2008; 123:810-816.