ΕΠΙΚΑΙΡΑ ΘΕΜΑΤΑ ΙΙ

ΣΥΝΤΟΝΙΣΤΡΙΑ: Χ. ΤΖΟΥΜΑΚΑ-ΜΠΑΚΟΥΛΑ

Επιγενετικοί μηχανισμοί και η σημασία τους στην παιδιατρική
Ε. ΚΑΡΑΒΙΤΑΚΗΣ

Κρυοθεραπεία στα νεογνά
Σ. ΣΙΑΧΑΝΙΔΟΥ

Ψωρίαση στα παιδιά: Πολυσυστηματικό νόσημα
Τ. ΤΣΙΒΙΤΑΝΙΔΟΥ-ΚΑΚΟΥΡΟΥ

Βιολογικοί παράγοντες στη θεραπεία του παιδικού καρκίνου
Ν. ΤΟΥΡΚΑΝΤΩΝΗ

ΕΠΙΓΕΝΕΤΙΚΟΙ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΚΑΙ Η ΣΗΜΑΣΙΑ ΤΟΥΣ ΣΤΗΝ ΠΑΙΔΙΑΤΡΙΚΗ

Ε. Καραβιτάκης: Η επιγενετική θεωρείται νέος τομέας της Γενετικής, μολονότι ο όρος αυτός χρησιμοποιήθηκε για πρώτη φορά περίπου πριν από 60 χρόνια. Ο βιολόγος Charles H. Waddington το 1942 χρησιμοποίησε τον όρο επιγενετική, για να εξηγήσει ότι η διαμόρφωση του φαινοτύπου, δηλαδή οι μορφολογικές και λειτουργικές ιδιότητες ενός οργανισμού, καθορίζεται από το γονιδίωμα υπό την επήρεια του περιβάλλοντος. Σήμερα, ο ευρύτερα αποδεκτός ορισμός αναφέρεται στη μελέτη των κληρονομήσιμων αλλαγών της λειτουργίας του γονιδιώματος, που συντελούνται χωρίς τροποποίηση της αλληλουχίας του DNA. Περιλαμβάνει τη διαδικασία της επίδρασης στη δράση ενός γονιδίου, χωρίς να αλλάζει το ίδιο το DNA του γονιδίου. Ο ορισμός αυτός υποδηλώνει, ότι η κυτταρική ταυτότητα διαμορφώνεται από κληρονομήσιμους παράγοντες, τα επιγενετικά γνωρίσματα, που καθορίζουν εάν, σε ποια χρονική στιγμή και με ποιον τρόπο θα ερμηνευτεί η γενετική πληροφορία. Συνοπτικά, η επιγενετική με την ευρεία έννοια του όρου αποτελεί τη γέφυρα μεταξύ γονοτύπου και φαινοτύπου, τροποποιώντας το τελικό προϊόν του γονιδίου χωρίς αλλαγή της ακολουθίας του DNA, προσφέροντας ένα είδος μεταγραφικού ελέγχου, που ρυθμίζει την έκφραση των γονιδίων. Τα κύτταρα ενός πολυκύτταρου οργανισμού έχουν κοινό γονότυπο, δηλαδή διαθέτουν ένα συγκεκριμένο κοινό αριθμό γονιδίων. Η ανάπτυξη του οργανισμού είναι συνέπεια της κυτταρικής διαφοροποίησης, της έκφρασης διαφορετικών γονιδίων σε κάθε κυτταρική σειρά και της μετάδοσης της ίδιας γενετικής πληροφορίας στα θυγατρικά κύτταρα. Οι επιγενετικοί μηχανισμοί, που διαμορφώνουν την επιγενετική κατάσταση ενός οργανισμού, είναι απαραίτητοι για την κυτταρική διαφοροποίηση, μεταφέροντας την επιγενετική πληροφορία κατά την κυτταρική διαίρεση. Η επιγενετική, όπως και η γενετική πληροφορία, κληρονομείται, αλλά σε αντίθεση με τη γενετική πληροφορία, είναι αναστρέψιμη (επιγενετική πλαστικότητα) και δύναται να επηρεαστεί από διάφορα ερεθίσματα ή περιβαλλοντικούς παράγοντες. Η αποκωδικοποίηση και η κατανόηση των επιγενετικών μηχανισμών, εκτός από το να αποσαφηνίσουν τους αιτιολογικούς και παθογενετικούς μηχανισμούς σύνθετων νοσημάτων, δύνανται να προσφέρουν νέες, υψηλότερου θεραπευτικού δυναμικού θεραπείες, με λιγότερες παρενέργειες σε σύγκριση με τη μέχρι σήμερα συμπτωματική αγωγή. Η δυνατότητα θεραπευτικής παρέμβασης στους επιγενετικούς μηχανισμούς βασίζεται στο γεγονός

ότι πρόκειται για μηχανισμούς που δεν προκαλούν μετάλλαξη στην αλληλουχία του DNA και κυρίως ότι είναι εξ ορισμού αναστρέψιμοι.

Επιγενετικοί μηχανισμοί

Η επιγενετική κατάσταση του γονιδιώματος (επιγονιδίωμα) μεταβάλλεται δυναμικά στα κύτταρα των διάφορων ιστών, σε αντίθεση με την ακολουθία του DNA, που παραμένει σταθερή, και χρησιμοποιώντας ένα μεγάλο αριθμό ενζύμων σε συντονισμό μεταξύ τους, ρυθμίζει την έκφραση των γονιδίων και διαμορφώνει διαφορετικούς φαινοτύπους σε διαφορετικά κύτταρα. Οι κύριοι επιγενετικοί μηχανισμοί που διαμορφώνουν την επιγενετική κατάσταση του γονιδιώματος περιλαμβάνουν:

- τη μεθυλίωση του DNA
- την τροποποίηση των ιστονών
- τα μη κωδικοποιούντα RNAs

Μεθυλίωση του DNA

Η μεθυλίωση του DNA, ο επιγενετικός μηχανισμός που έχει μελετηθεί πιο εκτεταμένα, περιλαμβάνει την προσθήκη μίας ομάδας μεθυλίου (CH_3) στο νουκλεοτίδιο κυτοσίνη. Συμβαίνει είτε σε δινουκλεοτιδικές αλληλουχίες κυτοσίνης - γουανίνης (CpGs) κατά μήκος του γονιδιώματος, είτε σε περιοχές πλούσιες σε CpGs (νησίδες CpGs), όπως στους υποκινητές των γονιδίων, χρησιμοποιώντας ένζυμα της ομάδας των μεθυλομεταφορασών και διατηρείται κατά την κυτταρική μιτωτική διαίρεση. Η μεθυλίωση του DNA κατά μήκος του γονιδιώματος εξασφαλίζει τη χρωμοσωμική σταθερότητα, την αποφυγή χρωμοσωμικών μεταθέσεων και τη καταστολή της κινητικότητας των μεταθετονίων (ακολουθίες DNA που μετακινούνται σε διαφορετικές θέσεις μέσα στο γονιδίωμα προκαλώντας μεταλλάξεις). Στους υποκινητές των γονιδίων (νησίδες CpGs) έχει ως αποτέλεσμα τη μεταγραφική τους σιγή και την αναστολή έκφρασης της γενετικής πληροφορίας, διαδραματίζοντας βασικό ρόλο στην κυτταρική διαφοροποίηση και την ανάπτυξη του εμβρύου, στην απενεργοποίηση του Χ χρωμοσώματος και στο μηχανισμό της γονιδιακής αποτύπωσης. Γονιδιακή αποτύπωση είναι το φαινόμενο σύμφωνα με το οποίο η έκφραση των δύο αλληλόμορφων ενός γονιδίου καθορίζεται από το φύλο του γονέα από το οποίο προέρχεται.

Τροποποίηση των ιστονών

Το νουκλεόσωμα είναι η βασική μονάδα οργάνωσης της χρωματίνης και αποτελείται από ένα οκταμερές πρωτεϊνών, των τεσσάρων πυρηνικών ιστονών (H3, H4, H2A, H2B), γύρω από το οποίο περιελίσσονται 147 ζεύγη βάσεων DNA. Οι ιστόνες έχουν σημαντικό ρόλο στη λειτουργία της χρωματίνης. Κάθε τύπος ιστονών υποβάλλεται σε διαφορετικές μετα-μεταφραστικές τροποποιήσεις, συμπεριλαμβάνοντας κυρίως την ακετυλίωση, τη μεθυλίωση και τη φωσφορυλίωση. Η ακετυλίωση και η μεθυλίωση συμβαίνουν στις αμινοτελικές ουρές των ιστονών με τη δράση των ενζύμων ακετυλομεταφοράσες - αποακετυλάσες και μεθυλομεταφοράσες αντίστοιχα. Έτσι, για παράδειγμα, η προσθήκη ακετυλικής ομάδας σε ιστόνες συσχετίζεται με μεταγραφική δραστηριότητα, ενώ η αποακετυλίωση οδηγεί σε μεταγραφική σιγή. Οι τροποποιήσεις των ιστονών ρυθμίζονται κατά τη διάρκεια του κυτταρικού κύκλου, την κυτταρική ανάπτυξη και διαφοροποίηση. Μεταβάλλοντας τη διάταξη της χρωματίνης, οδηγούν σε ενεργοποίηση ή αποσιώπηση της μεταγραφής, έτσι ώστε η ανοιχτή της δομή (ευχρωματίνη) ισοδυναμεί με ενεργό μεταγραφή, ενώ η συμπαγής χρωματίνη (ετεροχρωματίνη) ισοδυναμεί με καταστολή της γονιδιακής έκφρασης. Η συμπύκνωση της χρωματίνης, εκτός από την καταστολή της γονιδιακής έκφρασης, σταθεροποιεί τη δομή των χρωμοσωμάτων και καταστέλλει την κινητικότητα των μεταθετονίων. Οι συνδυασμοί των τροποποιήσεων των ιστονών στο σύνολό τους συγκροτούν τον «ιστονικό κώδικα», που αντιστοιχεί στη δυναμικά μεταβαλλόμενη, μεταγραφικά ενεργή ή ανενεργή χρωματινική κατάσταση, που μεταβιβάζεται από το μητρικό κύτταρο στα θυγατρικά του.

Μη κωδικοποιούμενα RNAs (ncRNAs)

Τα μη κωδικοποιούμενα RNA είναι λειτουργικά μόρια RNA, τα οποία δε μεταφράζονται σε πρωτεΐνη. Έχουν σημαντικό ρόλο στην τροποποίηση της ακολουθίας, της δομής και της έκφρασης των αγγελιοφόρων RNA, επηρεάζοντας την έκφραση της πρωτεΐνης των αντίστοιχων γονιδίων. Ένα από τα σπουδαιότερα μη κωδικοποιούμενα RNA είναι το μικρομόριο RNA (miRNA), το οποίο μεταγράφεται από το γονιδίωμα του κυττάρου. Το μικρομόριο RNA έχει συμπληρωματική νουκλεοτιδική αλληλουχία με το στοχευόμενο αγγελιοφόρο RNA (mRNA), καταστέλλοντας τη μετάφρασή του. Αυτός ο βιολογικός μηχανισμός ονομάζεται RNA παρέμβαση (RNA interference - iRNA) και προκαλεί μετα - μεταγραφική καταστολή της γονιδιακής πληροφορίας. Τα λειτουργικά μικρομόρια RNA

(miRNAs) έχουν ιδιαίτερη σημασία στην κυτταρική διαφοροποίηση και ανάπτυξη, καθώς και στη διατήρηση της κυτταρικής ταυτότητας, ενώ από μελέτες σε πειραματόζωα φαίνεται ότι μέσω της μείωσης, μεταφέρουν την επιγενετική πληροφορία στο ζυγωτό και συνεπώς μπορούν να τη μεταβιβάσουν στις επόμενες γενιές. Επίσης, προκύπτει ότι τα 800 με 1000 μικρομόρια RNA (miRNAs), που έχουν μέχρι σήμερα αναγνωριστεί, ρυθμίζουν περίπου το ένα τρίτο του ανθρώπινου μεταγραφώματος (trancriptone), το οποίο περιλαμβάνει όλα τα μόρια ριβονουκλεϊκού οξέος (RNA).

Από τους επιγενετικούς μηχανισμούς, που περιγράφηκαν παραπάνω, κανένας δε λειτουργεί ανεξάρτητα, ενώ υπάρχει ουσιαστική αλληλεπίδραση, τόσο μεταξύ τους, όσο και με το περιβάλλον. Η μεθυλίωση του DNA, η τροποποίηση των ιστονών και τα μη κωδικοποιούμενα RNAs (miRNAs) λειτουργούν με αμοιβαία συνεργασία μεταξύ τους, με σκοπό την έκφραση ή τη σιγή της γενετικής πληροφορίας.

Η σημασία των επιγενετικών μηχανισμών στην παιδιατρική

Η δυσλειτουργία των πολύπλοκων και αλληλένδετων επιγενετικών μηχανισμών μπορεί να οδηγήσει στην ανάπτυξη σύνθετων νοσημάτων, δηλαδή παθολογικών καταστάσεων που προκαλούνται από το συνδυασμό επιγενετικών, γενετικών και περιβαλλοντικών παραγόντων και που δεν ακολουθούν τη Μενδέλεια ή μονογονιδιακή κληρονομικότητα. Διαταραχές των επιγενετικών μηχανισμών σχετίζονται με την καρκινογένεση, με νευροαναπτυξιακές και ψυχιατρικές διαταραχές, με νοσήματα του ανοσοποιητικού συστήματος και διάφορα παιδιατρικά σύνδρομα, τα οποία οφείλονται κυρίως σε δυσλειτουργία της γονιδιακής αποτύπωσης.

Επιγενετική και καρκινογένεση

Το πρώτο παράδειγμα ανθρώπινης νόσου, όπου μελετήθηκε διαταραχή των επιγενετικών μηχανισμών, είναι ο καρκίνος. Ο ανθρώπινος καρκίνος είναι στην ουσία γενετικό νόσημα και προϋποθέτει πολλαπλές μεταλλάξεις γονιδίων που ρυθμίζουν τον κυτταρικό κύκλο, την απόπτωση, τη διόρθωση του DNA, τη φλεγμονή, την κυτταρική προσκόλληση, με τελικό αποτέλεσμα την ενεργοποίηση ογκογονιδίων ή την απενεργοποίηση ογκοκατασταλτικών γονιδίων. Ωστόσο, αρκετές από τις ιδιότητες των καρκινικών κυττάρων, όπως η ετερογένεια, η διεισδυτικότητα, η μετάσταση και η αντοχή στη θεραπεία, δεν μπορούν να αποδοθούν μόνο σε γενετικές διαταραχές. Η πρόοδος στον τομέα της επιγενετικής δείχνει ότι τόσο γενετικές όσο και επιγενετικές ανωμαλίες αλληλεπιδρούν μεταξύ τους και προάγουν την ανάπτυξη του καρκίνου. Η πρώτη επιγενετική διαταραχή που παρατηρήθηκε είναι η υπομεθυλίωση επαναλαμβανόμενων ακολουθιών DNA κατά μήκος του γονιδιώματος, κωδικοποιών περιοχών και ιντρονίων, με αποτέλεσμα τη χρωμοσωμική αστάθεια, την ενεργοποίηση μεταθετονίων (transposons) και την έκφραση αποτυπωμένων γονιδίων, προωθώντας την ανάπτυξη του καρκινικού κυττάρου. Ο βαθμός υπομεθυλίωσης αυξάνεται, καθώς ο καρκίνος γίνεται περισσότερο διεισδυτικός. Διαφορετικά, η υπερμεθυλίωση νησιδίων CpGs στους υποκινητές γονιδίων, που εμπλέκονται στον κυτταρικό κύκλο, στη διόρθωση του DNA, στην αγγειογένεση, στο μηχανισμό της απόπτωσης, αλλά και ογκοκατασταλτικών γονιδίων, έχει σαν αποτέλεσμα την απενεργοποίησή τους, με συνέπεια τη νεοπλασματική κυτταρική μετατροπή. Σε συνδυασμό με τη δυσλειτουργία της μεθυλίωσης στην καρκινογένεση συμμετέχει και η ακετυλίωση, μεθυλίωση των ιστονών, με αποτέλεσμα τη διαταραχή στη μεταγραφική διαδικασία, τη διόρθωση και το διπλασιασμό του DNA. Παραδειγματικά, η υποακετυλίωση και η υπερμεθυλίωση των H3 και H4 ιστονών προκαλούν σιγή γονιδίων με ογκοκατασταλτικές ιδιότητες. Επίσης, στους περισσότερους καρκίνους παρατηρείται συνολικά μειωμένη έκφραση μη κωδικοποιούμενων RNAs (mi RNAs), τα οποία έχουν κυρίως ογκοκατασταλτική δράση, αναστέλλοντας τη μεταγραφική δραστηριότητα ογκογονιδίων και αντιαποπτωτικών γονιδίων. Η μελέτη των επιγενετικών μηχανισμών στην καρκινογένεση μπορεί να έχει κλινική εφαρμογή στη διάγνωση, αντιμετώπιση και θεραπεία της νεοπλασματικής νόσου. Στην καρκινογένεση, η υπερμεθυλίωση των CpGs νησίδων είναι πρώιμο γεγονός και η ανίχνευσή τους σε βιολογικά υγρά ή σε υλικό βιοψίας μπορεί να αποτελέσει έγκαιρο διαγνωστικό, αλλά και προγνωστικό δείκτη, ενώ η αναστρέψιμη δράση των επιγενετικών μηχανισμών δίνει τη δυνατότητα θεραπευτικής παρέμβασης. Έτσι, σήμερα χρησιμοποιούνται με ικανοποιητικά αποτελέσματα αναστολείς της μεθυλίωσης του DNA (5-azacytidine, 5-aza-2-deoxycytidine) και της αποακετυλάσης των ιστονών (suberoylanilide hydroxamic acid) στη λευχαιμία και το Τ-λέμφωμα δέρματος αντίστοιχα, ενώ γίνονται μελέτες για τη μεταφορά μη κωδικοποιούμενων RNA (miRNAs) με ογκοκατασταλτική δράση στο καρκινικό κύτταρο.

Επιγενετική και νευροαναπτυξιακές διαταραχές

Οι εγκεφαλικές λειτουργίες, όπως για παράδειγμα η μάθηση και η μνήμη, είναι βιολογικές διαδικασίες με εξαιρετικά σύνθετους τρόπους ρύθμισης. Απαιτούν πολλαπλούς αλληλοσυνδεόμενους μηχανισμούς, που η διαταραχή τους μπορεί να έχει σαν αποτέλεσμα την εμφάνιση νευροαναπτυξιακών και νευροεκφυλιστικών νοσημάτων, στα οποία φαίνεται να συμμετέχει άμεσα η δυσλειτουργία των επιγενετικών μηχανισμών.

Σύνδρομο Rett

Το σύνδρομο Rett είναι μία φυλοσύνδετη επικρατούσα νευροαναπτυξιακή διαταραχή, που οφείλεται στο 96% των περιπτώσεων σε ετερόζυγη μετάλλαξη του γονιδίου MeCP2 στο χρωμόσωμα Χ στην περιοχή Xq28 και κωδικοποιεί την πρωτεΐνη methyl-CpG binding protein 2 (MeCP2). Ο επιπολασμός υπολογίζεται σε 1 κορίτσι κάθε 10.000-15.000 ζώντα νεογνά. Τα συμπτώματα εμφανίζονται από την ηλικία περίπου των 6 με 18 μηνών και περιλαμβάνουν απώλεια των κινητικών και λεκτικών δεξιοτήτων, αυτιστική συμπεριφορά και στερεότυπες κινήσεις των χεριών. Η νόσος είναι εξελισσόμενη και οδηγεί σε σοβαρή πνευματική καθυστέρηση, μικροκεφαλία, αταξία, απραξία, τρόμο, επιληπτικές κρίσεις και διαταραχές της αναπνοής. Περιγράφονται μεταλλάξεις στο γονίδιο MeCP2 σε κορίτσια με φαινότυπο διαφορετικό από αυτόν του κλασικού συνδρόμου Rett. Αγόρια με μεταλλάξεις στο ίδιο γονίδιο παρουσιάζουν τον κλασικό φαινότυπο του συνδρόμου, σοβαρή εγκεφαλοπάθεια και θάνατο στη βρεφική ηλικία ή φαινότυπο με ηπιότερες νευρολογικές και ψυχιατρικές εκδηλώσεις. Πρόσφατες μελέτες αναφέρουν ότι μεταξύ αγοριών με πνευματική καθυστέρηση το 1,3 με 1,7% έχουν μεταλλάξεις στο γονίδιο MeCP2. Η πρωτεΐνη methyl CpG binding protein 2 (MeCP2) με την περιοχή πρόσδεσης του μεθυλίου (methyl binding domain MBD) δεσμεύεται στη μεθυλιωμένη δινουκλεοτιδική αλληλουχία CpG του DNA, αλληλεπιδρά με ένζυμα αποακετυλίωσης των ιστονών και προκαλεί επιγενετικές αλλαγές, με αποτέλεσμα τη μεταγραφική καταστολή γονιδίων. Επιπλέον, η φωσφορυλίωση της MeCP2 ελαττώνει τη μεθυλίωση του υποκινητή του γονιδίου BDNF (Brain Derived Neurotrophic Factor) επάγοντας την παραγωγή του νευροτροφικού παράγοντα BDNF, που σχετίζεται με την ανάπτυξη, τη διαφοροποίηση και λειτουργία των νευρώνων. Η μετάλλαξη του γονιδίου MeCP2 επηρεάζει τη σωστή λειτουργία της πρωτεΐνης MeCP2, η οποία με τους διάφορους επιγενετικούς μηχανισμούς προκαλεί τη μεταγραφική ενεργοποίηση και σιγή γονιδίων. Η ταυτοποίηση αυτών των γονιδίων και η διευκρίνιση του ρόλου της πρωτεΐνης MeCP2 σε αυτά ενδεχομένως να αποσαφηνίσει τον παθογενετικό μηχανισμό του συνδρόμου και ίσως να επιτρέψει τη φαρμακολογική παρέμβαση στους επιγενετικούς μηχανισμούς και τη μεταγραφική ρύθμιση των γονιδίων που δυσλειτουργούν στο σύνδρομο Rett.

Σύνδρομο του εύθραυστου Χ

Το σύνδρομο του εύθραυστου Χ είναι η κύρια αιτία κληρονομικής μορφής πνευματικής καθυστέρησης και η πιο γνωστή, γενετικής μορφής, διαταραχή στο φάσμα του αυτισμού, με συχνότητα 1 στα 2.500 άτομα, σύμφωνα με τις τελευταίες εκτιμήσεις. Χαρακτηρίζεται από ποικίλου βαθμού καθυστέρηση κινητικών, αλλά κυρίως λεκτικών δεξιοτήτων, γνωσιακές διαταραχές, αυτιστική συμπεριφορά, διαταραχές του θυμικού με υπερκινητικότητα, παρορμητισμό και επιθετική συμπεριφορά. Οι ασθενείς με το σύνδρομο του εύθραυστου Χ παρουσιάζουν ιδιόμορφο προσωπείο με μεγάλο μέτωπο, μακρύ και στενό πρόσωπο, προεξέχοντα μεγάλα αυτιά, προγναθισμό, υπερελαστικότητα αρθρώσεων, ενώ στα αγόρια παρατηρείται αυξημένο μέγεθος γονάδων (μακροορχιδισμός). Εξαιτίας της φυλοσύνδετης μορφής του, το σύνδρομο έχει ηπιότερο φαινότυπο στα κορίτσια, όπου κυριαρχούν οι γνωσιακές και οι διαταραχές του θυμικού και το οριακό πνευματικό πηλίκο. Το σύνδρομο του εύθραυστου Χ στο 99% των περιπτώσεων οφείλεται σε επέκταση της αλληλουχίας των τρινουκλεοτιδίων CGG στον υποκινητή του γονιδίου FMR1, ενώ στο 1% παρατηρούνται σημειακές μεταλλάξεις ή ελλείψεις. Το γονίδιο που βρίσκεται στο χρωμόσωμα Χ στην περιοχή Xq27.3 κωδικοποιεί την FMRP1, πρωτεΐνη που είναι mRNA δεσμευτική με ρυθμιστικό ρόλο στην πρωτεϊνοσύνθεση των δενδριτών των νευρώνων. Οι τρινουκλεοτιδικές επαναλήψεις CGG, όταν είναι περισσότερες από 200, αντιστοιχούν στην πλήρη μετάλλαξη του γονιδίου, που στις κυτταρικές καλλιέργειες παρουσιάζεται σαν ένα «σπάσιμο» (εύθραυστο σημείο). Στο φυσιολογικό πληθυσμό, η αλληλουχία τρινουκλεοτιδίων CGG επαναλαμβάνεται 6 με 54 φορές. Επαναλήψεις από 55 μέχρι 200 αφορούν το στάδιο της προμετάλλαξης και παρουσιάζοντας μειωτική αστάθεια κατά την ωογένεση επεκτείνονται σε πλήρη μετάλλαξη, όταν κληρονομούνται από τη μητέρα. Το φαινόμενο αυτό περιγράφεται ως

γενετική επίσπευση, όπου η εκφραστικότητα και η διεισδυτικότητα του νοσήματος αυξάνει, καθώς μεταβιβάζεται από γενιά σε γενιά. Στους ασθενείς με πλήρη μετάλλαξη (> 200 επαναλήψεις), οι κυτοσίνες των τρινουκλεοτιδίων CGG και των νησίδων CpG του υποκινητή του γονιδίου μεθυλιώνονται. Η μεθυλίωση των νησίδων CpG αναγνωρίζεται από πρωτεΐνες πρόσδεσης του μεθυλίου (methyl binding proteins, MeCP2, MDP1-4), ενεργοποιείται η αποακετυλίωση των ιστονών H3 και H4, η απομεθυλίωση της ιστόνης H3-K4 και η μεθυλίωση της ιστόνης H3-K9, με αποτέλεσμα το σχηματισμό ετεροχρωματίνης, τη μεταγραφική σιγή και την απουσία της FMRP1 πρωτεΐνης. Σε πειραματικές μελέτες σε κυτταρικές σειρές ασθενών με το σύνδρομο του εύθραυστου Χ, η τροποποίηση αυτών των επιγενετικών μηχανισμών χρησιμοποιώντας αναστολείς της μεθυλίωσης του DNA (5-aza-2-deoxycytidine) και της αποακετυλάσης των ιστονών (sodium butyrate, 4-phenylbutyrate), ενίσχυσε με συνεργική δράση την επανενεργοποίηση του FMR1 γονιδίου. Προκύπτει, έτσι, ότι η κατανόηση των επιγενετικών μηχανισμών της μεταγραφικής ρύθμισης του γονιδίου θα μπορούσε να προσφέρει αποτελεσματική θεραπεία στο σύνδρομο του εύθραυστου Χ.

Διαταραχές στο φάσμα του αυτισμού

Οι διαταραχές στο φάσμα του αυτισμού παρουσιάζουν μεγάλη κλινική ετερογένεια νευροαναπτυξιακών διαταραχών, που χαρακτηρίζονται από έκπτωση στην κοινωνική συναλλαγή και επικοινωνία, καθώς και επαναληπτικά, στερεότυπα πρότυπα συμπεριφοράς. Περιλαμβάνουν την αυτιστική διαταραχή, το σύνδρομο Asperger, τη διάχυτη αναπτυξιακή διαταραχή μη προσδιοριζόμενη αλλιώς, την παιδική αποδιοργανωτική διαταραχή και το σύνδρομο Rett. Η συχνότητα των διαταραχών στο φάσμα του αυτισμού παρουσιάζει σημαντική αύξηση τις τέσσερις τελευταίες δεκαετίες (από 4 σε 30-60 ανά 10.000 παιδιά), ενδεχομένως λόγω των ευρύτερων διαγνωστικών κριτηρίων που χρησιμοποιούνται και της ευαισθητοποίησης της ιατρικής κοινότητας. Στην πλειονότητα των περιπτώσεων, η αιτιολογία είναι γενετική, παρουσιάζοντας μεγάλη ετερογένεια και πολυγονιδιακή κληρονομικότητα, ενώ σε ποσοστό περίπου 15% συσχετίζεται με γνωστά γενετικά νοσήματα ή χρωμοσωμικές ανωμαλίες. Επιπλέον, φαίνεται ότι τόσο περιβαλλοντικοί όσο και επιγενετικοί παράγοντες συμβάλλουν στην παθογένεση του αυτισμού. Από μελέτες προκύπτει ότι μπορεί να οφείλεται σε διαταραχή της μορφολογίας των νευρώνων, της διασύνδεσης των συνάψεων και της κυτταρικής μετανάστευσης. Το σύνδρομο Rett και το σύνδρομο εύθραυστου Χ αποτελούν μονογονιδιακά νοσήματα συσχετιζόμενα με διαταραχές στο φάσμα του αυτισμού. Η διαταραχή των επιγενετικών μηχανισμών στην παθογένεσή τους επιβεβαιώνει τη συμμετοχή αυτών των μηχανισμών στις διαταραχές στο φάσμα του αυτισμού. Το σύνδρομο Rett χαρακτηρίζεται από αυτισμό, ενώ το σύνδρομο του εύθραυστου Χ απαντάται στο 2 με 3% των αγοριών με αυτιστική συμπεριφορά. Επίσης, το 20 με 40% των ασθενών με σύνδρομο του εύθραυστου Χ πληρούν τα κριτήρια των διαταραχών του φάσματος του αυτισμού. Η μετάλλαξη του MeCP2 γονιδίου στο σύνδρομο Rett προκαλώντας επιγενετικές αλλαγές επηρεάζει τη μεταγραφική ρύθμιση του νευροτροφικού παράγοντα BDNF, του μεταγραφικού παράγοντα DLX5 (distal less homeobox 5), της E3A λιγάσης ουβικουϊτίνης (UBE3A) και της υπομονάδας του υποδοχέα GABA (GABAR3), που έχουν ρυθμιστικό ρόλο στη διατήρηση και διαμόρφωση των συνάψεων. Στο σύνδρομο του εύθραυστου Χ με τη μεθυλίωση και μεταγραφική σιγή του FMR1 γονιδίου, δεν παράγεται η πρωτεΐνη FMRP1, η οποία εμπλέκεται στη μεταφορά και μετάφραση του mRNA στις συνάψεις των νευρώνων.

Ο διπλασιασμός στο χρωμόσωμα 15 στην περιοχή 15q11-13 είναι η συχνότερη κυτταρογενετική ανωμαλία που παρατηρείται σε ασθενείς με διαταραχές στο φάσμα του αυτισμού σε ποσοστό που φτάνει το 5%. Περιλαμβάνει την περιοχή του χρωμοσώματος 15, που με το μηχανισμό της γονιδιακής αποτύπωσης η έκφραση των γονιδίων εξαρτάται από τη μητρική ή πατρική τους προέλευση. Ο προερχόμενος από τη μητέρα διπλασιασμός αυξάνει κατά 85% περισσότερο τον κίνδυνο εμφάνισης διαταραχών στο φάσμα του αυτισμού. Η επιπλέον παραγωγή των προϊόντων των διπλασιασμένων μητρικής προέλευσης μη αποτυπωμένων γονιδίων φαίνεται ότι συμμετέχει στην παθογένεση των διαταραχών στο φάσμα του αυτισμού. Γονίδια που βρίσκονται σε αυτήν την περιοχή περιλαμβάνουν την ομάδα των γονιδίων του υποδοχέα του γ-αμινο βουτυρικού οξέος (GABRB3, GABRA5, GABRG3), που εμπλέκονται στην αναστολή των διεγερτικών νευρικών ερεθισμάτων και την E3A λιγάση ουβικουϊτίνης (UBE3A), που εκφράζεται κυρίως στον εγκέφαλο. Όλα τα παραπάνω στοιχεία δείχνουν ότι η ρύθμιση της γονιδιακής έκφρασης με επιγενετικούς μηχανισμούς έχει σημαντικό ρόλο στην ανάπτυξη των νευρικών οδών που εμπλέκονται

στην κοινωνική συμπεριφορά, την ομιλία και τις γνωστικές λειτουργίες, καθώς και τη συμμετοχή των αποτυπωμένων γονιδίων στην ανάπτυξη των διαταραχών στο φάσμα του αυτισμού.

Επιγενετική και γονιδιακή αποτύπωση

Η γονιδιακή αποτύπωση ρυθμίζεται από τον επιγενετικό μηχανισμό μεθυλίωσης των βάσεων κυτοσίνης των CpG νησίδων του ενός εκ των δύο αλληλόμορφων του γονιδίου και την αναστολή έκφρασής του. Το αλληλόμορφο του γονιδίου που εκφράζει τη γενετική πληροφορία εξαρτάται από τη γονεϊκή του προέλευση. Ο μηχανισμός της γονιδιακής αποτύπωσης είναι αναστρέψιμος, έτσι ώστε διαγράφεται (απομεθυλίωση) και εγκαθίσταται εκ νέου (μεθυλίωση) κατά τη γαμετογένεση και διατηρείται κατά τον ίδιο τρόπο μετά τη γονιμοποίηση. Τα αποτυπωμένα γονίδια αντιπροσωπεύουν περίπου το 1% των γονιδίων του ανθρώπινου γονιδιώματος. Συγκεντρώνονται κατά ομάδες σε συγκεκριμένες χρωμοσωμικές περιοχές και η έκφρασή τους βρίσκεται υπό τον έλεγχο του κέντρου μεθυλίωσης (imprinting center, IC). Έχουν σημαντικό ρόλο στην αύξηση, ανάπτυξη και βιωσιμότητα του οργανισμού. Διαταραχές του μηχανισμού της γονιδιακής αποτύπωσης δεν ακολουθούν τη μενδέλεια κληρονομικότητα και σχετίζονται με αναπτυξιακές και νευροαναπτυξιακές διαταραχές, καθώς και με την καρκινογένεση.

Τα πρώτα νοσήματα στα οποία παρατηρήθηκε διαταραχή του μηχανισμού της γονιδιακής αποτύπωσης στον άνθρωπο περιλαμβάνουν το σύνδρομο Prader-Willi και το σύνδρομο Angelman. Στην ίδια κατηγορία περιλαμβάνονται επίσης τα σύνδρομα Beckwith-Weidemann και Silver-Russell.

Το σύνδρομο Prader-Willi (PWS) και το σύνδρομο Angelman (AS) προκαλούνται από γενετικές και επιγενετικές διαταραχές στο χρωμόσωμα 15 στην περιοχή 15q11-q13 (περιοχή PWS/AS). Η περιοχή 15q11-13 περιέχει αποτυπωμένα γονίδια που εμπλέκονται στην ανάπτυξη και λειτουργία του εγκεφάλου, των οποίων η έκφραση εξαρτάται από τη γονεϊκή τους προέλευση. Στο πατρικό χρωμόσωμα εκφράζονται τα γονίδια MKRN3, MAGEL2, NDN, SNURF-SNRPN, μία ομάδα SnoRNA γονιδίων και του αντικωδικού μεταγράφου UBE3A, τα οποία είναι αποτυπωμένα στο μητρικό. Στο μητρικό χρωμόσωμα εκφράζονται τα γονίδια UBE3A και ATP10A, τα οποία είναι αποτυπωμένα στο πατρικό. Η γονιδιακή αποτύπωση αυτών των γονιδίων ρυθμίζεται από τη λειτουργία του κέντρου μεθυλίωσης, που βρίσκεται μέσα στην περιοχή 15q11-13.

Το σύνδρομο Prader-Willi υπολογίζεται σε 1 περίπτωση κάθε 10.000-30.000 γεννήσεις. Χαρακτηρίζεται κατά τη βρεφική ηλικία από κεντρικού τύπου υποτονία, με συνέπεια τις διαταραχές σίτισης και μειωμένη πρόσληψη βάρους. Στην παιδική ηλικία (1-4 ετών) παρουσιάζεται παχυσαρκία, λόγω υπερφαγίας υποθαλαμικής προέλευσης, με συνέπεια την εμφάνιση καρδιοαναπνευστικών διαταραχών και την ανάπτυξη σακχαρώδη διαβήτη τύπου ΙΙ. Οι ασθενείς έχουν κοντό ανάστημα, λόγω ανεπάρκειας αυξητικής ορμόνης, υποπλασία των γεννητικών οργάνων, λόγω υπογοναδοτροπικού υπογοναδισμού και σε μερικές περιπτώσεις, κεντρικού τύπου επινεφριδιακή ανεπάρκεια. Επιπλέον, έχουν ήπια πνευματική καθυστέρηση, μαθησιακές δυσκολίες και διαταραχές στο φάσμα του αυτισμού. Ο φαινότυπος χαρακτηρίζεται εκτός από το κοντό ανάστημα, από στενό μέτωπο, προς τα πάνω φορά των βλεφαρικών σχισμών, στενή ρινική γέφυρα, λεπτό άνω χείλος και κοντά χέρια και πόδια. Το σύνδρομο Prader-Willi στο 70% περίπου των περιπτώσεων οφείλεται σε έλλειμμα στην περιοχή 15q11.2-q13 του πατρικής προέλευσης χρωμοσώματος 15. Στο 20 με 30% οφείλεται σε μητρική μονογονεϊκή δισωμία, όπου και τα δύο χρωμοσώματα 15 κληρονομούνται από τη μητέρα και απουσιάζουν τα αλληλόμορφα του πατρικού χρωμοσώματος. Σε ένα ποσοστό περίπου 2 με 5% συμβαίνουν διαταραχές γονιδιακής αποτύπωσης. Το πατρικής προέλευσης χρωμόσωμα 15 με επιγενετικές τροποποιήσεις, εμφανίζει το πρότυπο μεθυλίωσης του μητρικού χρωμοσώματος ή παρουσιάζει μικρό έλλειμμα του κέντρου μεθυλίωσης, με αποτέλεσμα την αναστολή της έκφρασης των γονιδίων.

Το σύνδρομο Angelman υπολογίζεται σε 1 περίπτωση κάθε 10.000-20.000 γεννήσεις. Χαρακτηρίζεται κατά τη βρεφική ηλικία από υποτονία, με συνέπεια τις διαταραχές σίτισης και ασταθείς κινήσεις. Από την ηλικία του έτους εμφανίζονται τα τυπικά χαρακτηριστικά του συνδρόμου, με σοβαρή πνευματική καθυστέρηση, απουσία λόγου, αταξία και επιληπτικές κρίσεις με χαρακτηριστικό ηλεκτροεγκεφαλογράφημα. Ο φαινότυπος χαρακτηρίζεται από μικροκεφαλία, μακροστομία, υποπλασία άνω και προέχουσα κάτω γνάθο και χαρούμενη υπερδραστήρια προσωπικότητα με ξεσπάσματα γέλιου και διαταραχές του ύπνου. Το σύνδρομο Angelman στο 60 με 75% περίπου των περιπτώσεων οφείλεται σε έλλειμμα στην περιοχή 15q11.2-q13 του μητρικής προέλευσης χρωμοσώματος 15, ενώ στο 2 με 5% οφείλεται σε πατρική μονογονεϊκή δισωμία και απώλεια έκφρασης των μητρικών αλληλόμορφων. Σε ποσοστό 2 με 5% πα-

ρουσιάζονται μεταλλάξεις του κέντρου μεθυλίωσης και στο 10% περίπου παρατηρούνται μεταλλάξεις του γονιδίου UBE3A, με συνέπεια την αναστολή της έκφρασής του και στις δύο περιπτώσεις. Το γονίδιο UBE3A εκφράζεται στους περισσότερους ιστούς και από τα δύο αλληλόμορφα, ενώ στον ανθρώπινο εγκέφαλο με το μηχανισμό της γονιδιακής αποτύπωσης εκφράζεται κατά προτίμηση από το μητρικό. Έχει σημαντικό ρόλο στην κυτταρική πρωτεϊνική ομοιόσταση και η δυσλειτουργία του προκαλεί πνευματική καθυστέρηση και σπασμούς.

Το Beckwith-Weidemann είναι ένα σύνδρομο υπερανάπτυξης, με μεγάλη κλινική ετερογένεια και προδιάθεση για την εμφάνιση εμβρυϊκών όγκων. Η συχνότητα υπολογίζεται σε 1 περίπτωση ανά 13.700 ζώντα νεογνά. Η αύξηση του ρυθμού ανάπτυξης παρατηρείται από το δεύτερο ήμισυ της κύησης, με το σωματικό βάρος και ύψος να βρίσκονται πάνω από την 97η εκατοστιαία θέση και η περίμετρος κεφαλής στην 50ή. Στα μείζονα χαρακτηριστικά του συνδρόμου, εκτός από τη μακροσωμία, περιλαμβάνεται η μακρογλωσσία και η υπερωιοσχιστία, οι πτυχές της πρόσθιας επιφάνειας των λοβίων και τα βοθρία της οπίσθιας επιφάνειας της έλικας του αυτιού, τα ελλείμματα του κοιλιακού τοιχώματος (ομφαλοκήλη), η οργανομεγαλία των ενδοκοιλιακών οργάνων, οι νεφρικές ανωμαλίες, οι εμβρυϊκοί όγκοι και η ημιϋπερπλασία. Λόγω υπερπλασίας των νησίδων του παγκρέατος και υπερινσουλιναιμίας, το 30 με 50% των νεογνών εμφανίζουν υπογλυκαιμία. Το σύνδρομο Beckwith-Weidemann, όπως και σε ορισμένες περιπτώσεις μεμονωμένης ημιυπερπλασίας ή όγκου Wilms, οφείλεται σε διάφορες επιγενετικές ή γενετικές διαταραχές, που απορρυθμίζουν τα αποτυπωμένα γονίδια που βρίσκονται στο χρωμόσωμα 11 στην περιοχή 11p15.5. Η ρύθμιση των αποτυπωμένων γονιδίων αυτής της περιοχής εξαρτάται από δύο κέντρα μεθυλίωσης. Το πρώτο κέντρο μεθυλίωσης (IC1) ρυθμίζει τα γονίδια IGF2 και H19, τα οποία εκφράζουν αντίστοιχα τον εμβρυϊκό αυξητικό παράγοντα IGF2 που προάγει την ανάπτυξη και ένα μη κωδικοποιούμενο RNA. Το δεύτερο κέντρο μεθυλίωσης (IC2) ρυθμίζει τα γονίδια CDK1C, που ανήκουν στους αναστολείς του κυτταρικού κύκλου, KCNQ1 και KCNQ1OT1, που εκφράζουν ένα μη κωδικοποιούμενο RNA. Το IC1 είναι μεθυλιωμένο στο πατρικό χρωμόσωμα, με αποτέλεσμα την αποτύπωση του H19 και την έκφραση του IGF2 αλληλόμορφου. Το IC2 είναι μεθυλιωμένο στο μητρικό χρωμόσωμα, με αποτέλεσμα την καταστολή του KCNQ1OT1 και την έκφραση του CDK1C αλληλόμορφου, το οποίο δεν προάγει την ανάπτυξη του οργανισμού. Στο 5% περίπου των περιπτώσεων συνδρόμου Beckwith-Weidemann, επιγενετικές διαταραχές προκαλούν την υπερμεθυλίωση του IC1 με αποτέλεσμα την έκφραση και των δύο IGF2 αλληλόμορφων, ενώ στο 50% η υπομεθυλίωση του IC2 έχει σαν συνέπεια την αναστολή της έκφρασης και των δύο CDK1C αλληλόμορφων. Μηχανισμοί που οδηγούν σε αύξηση του IGF2 και την εμφάνιση του συνδρόμου περιλαμβάνουν επίσης την πατρική μονογονεϊκή δισωμία (20%), διπλασιασμούς της πατρικής χρωμοσωμικής περιοχής 11p15, καθώς και μητρικής προέλευσης μεταθέσεις και αναστροφές της ίδιας περιοχής. Το ίδιο αποτέλεσμα έχει και η μετάλλαξη του CDK1C γονιδίου. Σημειώνεται ότι ο κίνδυνος εμφάνισης του συνδρόμου Beckwith-Weidemann αυξάνεται κατά 6 με 9 φορές στις κυήσεις με τεχνικές υποβοηθούμενης αναπαραγωγής (IVF/ICSI). Ενδεχομένως οι τεχνικές που εφαρμόζονται στην υποβοηθούμενη αναπαραγωγή να δημιουργούν επιγενετικές αλλαγές στα αποτυπωμένα γονίδια, αν και δεν αποκλείεται σε ορισμένες περιπτώσεις η υποσπερματογένεση να είναι συνέπεια διαταραχής γονιδιακής αποτύπωσης στα γεννητικά κύτταρα.

Το σύνδρομο Silver-Russell έχει τον αντίθετο φαινότυπο από το σύνδρομο Beckwith-Weidemann, με καθυστέρηση της ανάπτυξης, που εμφανίζεται από την εμβρυϊκή περίοδο. Παρουσιάζει μεγάλη κλινική ετερογένεια και η συχνότητα υπολογίζεται σε 1 περίπτωση ανά 75.000 ζώντα νεογνά. Εκτός από τη μικροσωμία, ο φαινότυπος του συνδρόμου περιλαμβάνει φυσιολογική περίμετρο κεφαλής με προέχον μέτωπο, τριγωνικό πρόσωπο και μικρή κάτω γνάθο, κλινοδακτυλία του 5ου δακτύλου του χεριού και ασυμμετρία των άκρων. Στο 10% περίπου των περιπτώσεων, παρατηρείται μητρική μονογονεϊκή δισωμία του χρωμοσώματος 7. Η περιοχή 7p11.2-p13 περιλαμβάνει αποτυπωμένα γονίδια, μεταξύ των οποίων το μητρικής έκφρασης GRB10 (growth factor receptor-bound protein 10), που καταστέλλει την ανάπτυξη, αλληλεπιδρώντας με τους υποδοχείς του αυξητικού παράγοντα IGF1 και της αυξητικής ορμόνης, και τα πατρικής έκφρασης MEST (mesoderm specific transcript) και PEG1 (paternally expressed gene 1), που προάγουν την ανάπτυξη. Η υπεροχή του μητρικού GRB10 και η απουσία των πατρικών MEST/PEG1 αλληλόμορφων στη μητρική μονογονεϊκή δισωμία καθορίζουν την εμφάνιση του συνδρόμου. Επίσης, στο 38 με 63% των περιπτώσεων, το σύνδρομο Silver-Russell οφείλεται σε υπομεθυλίωση του IC1 στην περιοχή 11p15, που σε αντίθεση με

το σύνδρομο Beckwith-Weidemann, αναστέλλει την έκφραση των IGF2 αλληλόμορφων.

Τα σύνδρομα που σχετίζονται με διαταραχές της γονιδιακής αποτύπωσης αναδεικνύουν την επίδραση των αποτυπωμένων γονιδίων στις εγκεφαλικές λειτουργίες, τη συμπεριφορά, όπως και το ρυθμιστικό τους ρόλο στην αύξηση και ανάπτυξη. Τα περισσότερα μητρικά αποτυπωμένα γονίδια προωθούν, ενώ τα περισσότερα πατρικά αποτυπωμένα γονίδια μειώνουν ή καταστέλλουν την εμβρυϊκή ανάπτυξη. Τα πατρικής έκφρασης γονίδια προωθούν την πλακουντιακή ανάπτυξη, που αναστέλλεται από τα μητρικής. Έτσι, η δυσλειτουργία της έκφρασης των πατρικών IGF2, MEST/PEG1 και μητρικών H19, GRB10 αλληλόμορφων, που καθορίζουν την εμβρυοπλακουντιακή ανάπτυξη, σχετίζεται σε ορισμένες περιπτώσεις με την ενδομήτρια καθυστέρηση της ανάπτυξης ή τις διαταραχές υπερανάπτυξης, όπως προκύπτει και από τα σύνδρομα Beckwith-Weidemann και Silver-Russell.

Συμπεράσματα

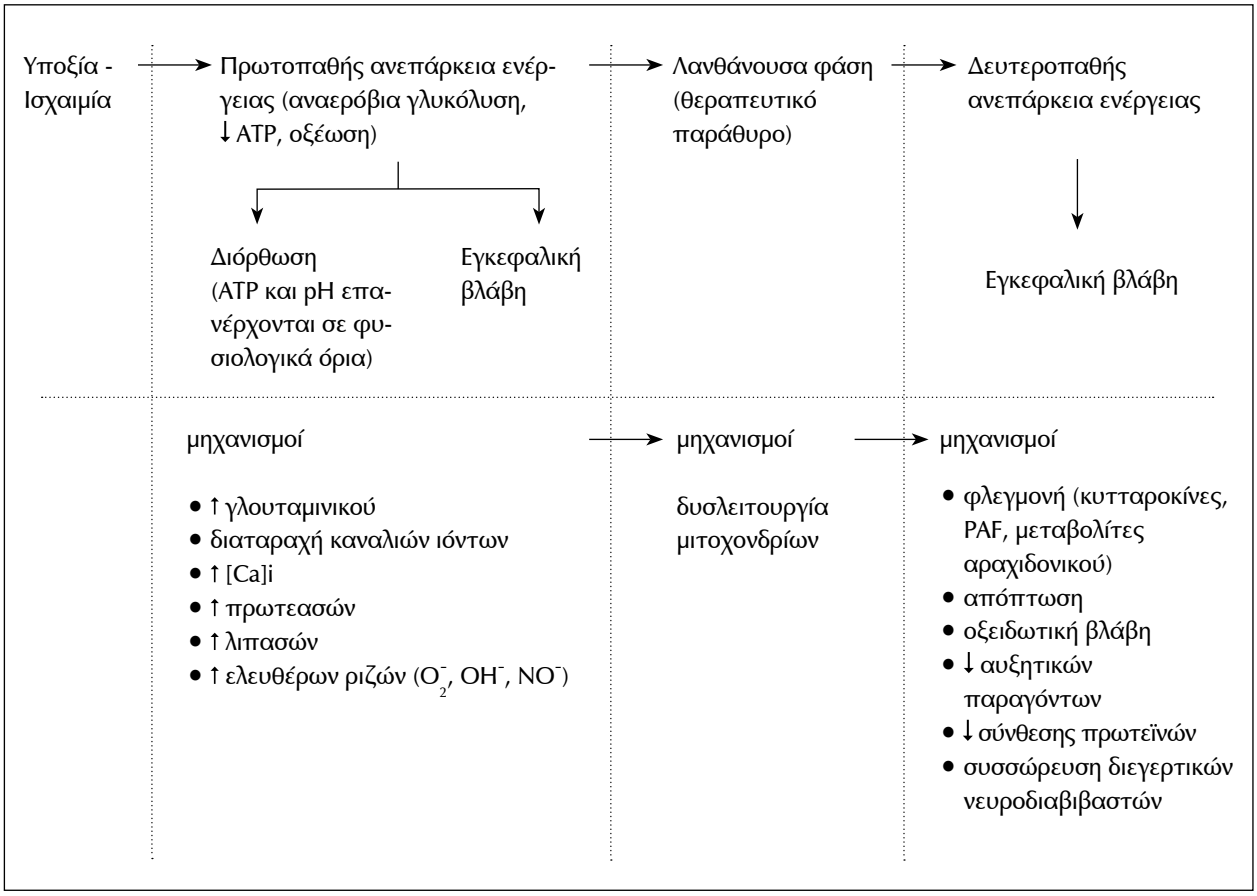
Η ρύθμιση της γονιδιακής έκφρασης από τους επιγενετικούς μηχανισμούς χωρίς την αλλαγή της ακολουθίας του DNA έχει ιδιαίτερη σημασία στη διαφοροποίηση και ανάπτυξη του οργανισμού, στη λειτουργία του εγκεφάλου, όπως και στην παθοφυσιολογία σύνθετων νοσημάτων, πολυπαραγοντικών διαταραχών και στην καρκινογένεση. Οι επιγενετικοί μηχανισμοί είναι κληρονομήσιμοι, αλλά σε αντίθεση με τη γενετική πληροφορία είναι αναστρέψιμοι, προσφέροντας τη δυνατότητα θεραπευτικής παρέμβασης. Τροποποιούνται από διάφορους περιβαλλοντικούς παράγοντες, όπως για παράδειγμα η διατροφή, οι ενδοκρινικοί διαταράκτες, τα στρεσογόνα ερεθίσματα, αλλάζοντας την επιγενετική κατάσταση του οργανισμού. Αποτελούν το συνδετικό κρίκο μεταξύ γονιδιώματος και περιβάλλοντος. Η αποκωδικοποίηση της δράσης των επιγενετικών μηχανισμών (Human Epigenome Project), που ξεκίνησε μετά τη χαρτογράφηση του ανθρώπινου γονιδιώματος το 2003, φιλοδοξεί να αναγνωρίσει και να κατανοήσει το πρότυπο μεθυλίωσης του ανθρώπινου γονιδιώματος σε όλους τους ιστούς. Η μεθυλίωση, που ελέγχει τη γονιδιακή έκφραση, θεωρητικά σχετίζεται με την εμφάνιση όλων των ανθρώπινων παθολογικών καταστάσεων. Η χαρτογράφηση του ανθρώπινου επιγονιδιώματος υπόσχεται να επιλύσει τους παθογενετικούς μηχανισμούς των νοσημάτων και να προσφέρει νέες διαγνωστικές μεθόδους αλλά και επιγενετικές θεραπείες.

ΚΡΥΟΘΕΡΑΠΕΙΑ ΣΕ ΝΕΟΓΝΑ

Τ. Σιαχανίδου: Η υποξική - ισχαιμική εγκεφαλοπάθεια, ως αποτέλεσμα περιγεννητικής ασφυξίας, εξακολουθεί να αποτελεί σοβαρή αιτία θανάτου ή απώτερης νευροαναπτυξιακής αναπηρίας σε τελειόμηνα νεογνά. Ποσοστό 10% περίπου των νεογνών με μέτριας βαρύτητας υποξική - ισχαιμική εγκεφαλοπάθεια πεθαίνουν, ενώ το 30% αυτών που επιβιώνουν εμφανίζουν αργότερα νευροαναπτυξιακές βλάβες. Τα ποσοστά είναι πολύ υψηλότερα σε νεογνά με σοβαρή υποξική - ισχαιμική εγκεφαλοπάθεια, στα οποία η θνητότητα είναι 60%, ενώ σχεδόν όλα όσα επιβιώνουν εμφανίζουν αναπηρία αργότερα.

Η εξέλιξη της εγκεφαλικής βλάβης μετά από περιγεννητική υποξία - ισχαιμία είναι μια εξαιρετικά σύνθετη διαδικασία (σχήμα 1). Αρχικά, η ελάττωση της εγκεφαλικής ροής και της παροχής οξυγόνου είναι δυνατόν να οδηγήσει σε πρωτοπαθή ανεπάρκεια ενέργειας των εγκεφαλικών κυττάρων, κατά την οποία παρατηρείται επικράτηση του αναερόβιου μεταβολισμού γλυκόζης, ταχεία ελάττωση των αποθεμάτων ATP, συσσώρευση γαλακτικού οξέος και οξέωση. Η πρωτοπαθής ανεπάρκεια ενέργειας των εγκεφαλικών κυττάρων είναι δυνατόν να διορθωθεί μετά από την αποκατάσταση της αιμάτωσης και της οξυγόνωσης του εγκεφάλου, είτε αυτόματα ενδομητρίως ή μετά από έγκαιρη και επιτυχή ανάνηψη στην αίθουσα τοκετού, και η συγκέντρωση του ATP και το ενδοκυττάριο pH να επανέλθουν σε φυσιολογικά όρια. Όμως, εάν η υποξία - ισχαιμία είναι σοβαρή ή παρατεταμένη, μπορεί να προκληθεί εξάντληση των ενεργειακών αποθεμάτων των εγκεφαλικών κυττάρων, με αποτέλεσμα εγκεφαλική βλάβη. Ιδιαίτερα σημαντικό ρόλο στην πρόκληση εγκεφαλικής βλάβης έχουν:

1) η αύξηση της συγκέντρωσης νευροδιεγερτών και ιδιαίτερα γλουταμινικού οξέος στο εξωκυττάριο υγρό, λόγω αυξημένης απελευθέρωσης και ελαττωμένης επαναπρόσληψης από τα κύτταρα του εγκεφάλου,
2) η διαταραχή των διαμεμβρανικών καναλιών ιόντων, που οδηγεί σε αύξηση της ενδοκυττάριας συγκέντρωσης ασβεστίου, νατρίου και ύδατος, με αποτέλεσμα κυτταροτοξικό οίδημα,
3) η ενεργοποίηση πρωτεασών και λιπασών, που προκαλεί, μεταξύ άλλων, αύξηση του μεταβολισμού των φωσφολιπιδίων της μεμβράνης και συσσώρευση στο κυτταρόπλασμα ελεύθερων λιπαρών οξέων, τα οποία ως γνωστόν είναι επιρρεπή σε υπεροξείδωση, και



ΣΧΗΜΑ 1. Μηχανισμοί πρόκλησης εγκεφαλικής βλάβης μετά απο περιγεννητική υποξία - ισχαιμία.

4) η ενδοκυττάρια παραγωγή ελευθέρων ριζών οξυγόνου, υδροξυλίου και μονοξειδίου του αζώτου, τα οποία δυνητικά προκαλούν νευροτοξική και οξειδωτική βλάβη.

Μετά από κάποιο χρονικό διάστημα από την πρωτοπαθή ανεπάρκεια ενέργειας (περίπου 6-12 ώρες) (λανθάνουσα φάση), το οποίο χαρακτηρίζεται από δυσλειτουργία των μιτοχονδρίων, μπορεί να ακολουθήσει μια δεύτερη φάση ενεργειακής ανεπάρκειας των εγκεφαλικών κυττάρων χωρίς οξέωση ή μεταβολή της αρτηριακής πίεσης ή της μερικής πίεσης του οξυγόνου (δευτεροπαθής ανεπάρκεια ενέργειας), η οποία σταθερά οδηγεί σε πρόκληση ή περαιτέρω επιδείνωση εγκεφαλικής βλάβης και κυτταρικό θάνατο μέσω ποικίλων μηχανισμών, όπως ενεργοποίηση της φλεγμονώδους αντίδρασης, ενεργοποίηση της κυτταρικής απόπτωσης, οξειδωτικό stress, ελάττωση αυξητικών παραγόντων και πρωτεϊνοσύνθεσης, και περαιτέρω συσσώρευση διεγερτικών νευροδιαβιβαστών (σχήμα 1). Η σύγχρονη άποψη είναι ότι σε νεογνά με υποξική - ισχαιμική εγκεφαλοπάθεια, η πλειονότητα των βλαβών που οδηγούν σε θάνατο των εγκεφαλικών κυττάρων συμβαίνει κατά τη φάση της δευτεροπαθούς ανεπάρκειας ενέργειας. Όσο σοβαρότερη είναι η δευτεροπαθής ανεπάρκεια ενέργειας των εγκεφαλικών κυττάρων, τόσο δυσμενέστερη είναι η νευροαναπτυξιακή έκβαση των παιδιών αυτών σε ηλικία 1 και 4 χρόνων.

Η ελάττωση της θερμοκρασίας του εγκεφάλου κατά 2-6°C με ψύξη, γνωστή ως θεραπευτική υποθερμία ή κρυοθεραπεία, αποτελεί μια ενδιαφέρουσα νευροπροστατευτική θεραπεία, καθώς αναστέλλει πολλούς από τους μηχανισμούς που μετέχουν στην πρωτοπαθή και δευτεροπαθή ανεπάρκεια ενέργειας και οδηγούν σε εγκεφαλική βλάβη μετά από περιγεννητική υποξία - ισχαιμία. Η υποθερμία ελαττώνει το ρυθμό κατανάλωσης ενέργειας στα εγκεφαλικά κύτταρα και έτσι συμβάλλει στη διατήρηση της ενέργειας, εμποδίζει την απελευθέρωση γλουταμινικού οξέος και μονοξειδίου του αζώτου, αναστέλλει την

απελευθέρωση φλεγμονωδών μεσολαβητών και έτσι ελαττώνει τη φλεγμονώδη αντίδραση, ελαττώνει την απόπτωση και περιορίζει την ελάττωση της πρωτεϊνοσύνθεσης.

Οι πρώτες κλινικές μελέτες που έδειξαν τον προστατευτικό ρόλο της θεραπευτικής υποθερμίας σε νεογνά με περιγεννητική ασφυξία δημοσιεύτηκαν πριν από 50 χρόνια περίπου. Επρόκειτο, όμως, για μη τυχαιοποιημένες μελέτες, που βασίστηκαν στην κλινική εμπειρία των ερευνητών, οι οποίοι ως ομάδα ελέγχου χρησιμοποίησαν ιστορικά controls. Η υποθερμία επιτυγχάνονταν με εμβύθιση του νεογνού, εκτός από τη μύτη και το στόμα του, σε κρύο νερό θερμοκρασίας 10-15°C. Το ενδιαφέρον για την εφαρμογή της θεραπευτικής υποθερμίας σε νεογνά με περιγεννητική ασφυξία έπαψε λίγα χρόνια αργότερα (δεκαετία 1970), ενώ αντίθετα επικεντρώθηκε στην πρόληψη της απώλειας θερμότητας μετά τον τοκετό, για τη φυσιολογική μετάβαση από την ενδομήτρια στην εξωμήτρια ζωή, και στη διατήρηση του ουδέτερου θερμικού περιβάλλοντος του νεογνού. Το θέμα επανήλθε την τελευταία δεκαετία, αρχικά με πιλοτικές μελέτες, στις οποίες ελέγχθηκε η πρακτική εφαρμογή της υποθερμίας και η βραχυχρόνια ασφάλειά της σε νεογνά με περιγεννητική ασφυξία και στη συνέχεια με τυχαιοποιημένες μελέτες σε αρκετά μεγάλο αριθμό τελειόμηνων ή σχεδόν τελειόμηνων νεογνών (ηλικία κύησης ≥ 36 εβδομάδων). Οι μεγαλύτερες από αυτές τις μελέτες (η προερχόμενη από το National Institute of Child Health and Human Development [NICHD] Body Cooling trial, η CoolCap και η Total Body Cooling trial [TOBY]) είναι πολυκεντρικές και συμμετείχαν σε αυτές 208, 234, και 325 νεογνά, αντίστοιχα, ηλικίας ≤ 6 ωρών ζωής, με υποξική-ισχαιμική εγκεφαλοπάθεια. Κριτήρια εισαγωγής των νεογνών στις μελέτες αυτές αποτέλεσαν η ύπαρξη οξέωσης (pH < 7.0 ή έλλειμμα βάσης ≥ 16mmol/L) σε αίμα που λήφθηκε από τον ομφάλιο λώρο ή εντός της πρώτης ώρας μετά τη γέννηση, το χαμηλό Apgar score (≤ 5 ή ≤ 6 στα 10΄) ή η συνεχιζόμενη ανάγκη για ανάνηψη ή για μηχανικό αερισμό 10 λεπτά μετά τη γέννηση, καθώς και η κλινική εικόνα μέτριας ή σοβαρής εγκεφαλοπάθειας, βάσει των τροποποιημένων κριτηρίων κατά Sarnat. Επιπλέον κριτήριο εισαγωγής των νεογνών στις μελέτες Cool-Cap και TOBY, αλλά όχι στη μελέτη NICHD, ήταν η ύπαρξη παθολογικού ηλεκτροεγκεφαλογραφήματος (amplitude-integrated EEG - aEEG). Όλα τα νεογνά αντιμετωπίστηκαν με εντατική φροντίδα σε Μονάδες Εντατικής Νοσηλείας Νεογνών (ΜΕΝΝ). Στα νεογνά που κατετάγησαν, με τυχαία επιλογή, στην ομάδα της κρυοθεραπείας προκλήθηκε επιπλέον ήπια υποθερμία (θερμοκρασία ορθού ή οισοφάγου 33-35°C), είτε με την εφαρμογή στο κεφάλι των νεογνών ενός ειδικού ψυχόμενου σκούφου, εντός του οποίου κυκλοφορούσε κρύο νερό τελικής θερμοκρασίας 33,5°C (μελέτη CoolCap) ή με τη χρησιμοποίηση ανάλογης ψυχόμενης κουβέρτας για την ψύξη ολόκληρου του σώματος (μελέτες NICHD και TOBY). Η διάρκεια της κρυοθεραπείας ήταν 72 ώρες και ακολουθούσε επαναθέρμανση με σταδιακή αύξηση της θερμοκρασίας κατά 0,5°C ανά ώρα. Συγκρίθηκε η έκβαση των νεογνών που υποβλήθηκαν σε κρυοθεραπεία με αυτή των νεογνών που έλαβαν μόνο εντατική φροντίδα (ομάδα ελέγχου). Διαπιστώθηκε ότι το ποσοστό των νεογνών που κατέληξαν ή εμφάνισαν μέτριες/σοβαρές νευροαναπτυξιακές βλάβες (σε συνδυασμό) σε ηλικία 18-22 μηνών ήταν μικρότερο στην ομάδα της κρυοθεραπείας συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου και στις 3 μελέτες, αλλά η διαφορά μεταξύ των ομάδων ήταν στατιστικά σημαντική μόνο στη μελέτη NICHD (Πίνακας 1). Η σύγκριση ξεχωριστά μόνο της θνητότητας ή μόνο της συχνότητας εμφάνισης νευροαναπτυξιακών βλαβών δεν ανέδειξε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των δύο ομάδων νεογνών σε καμία από τις 3 μελέτες, αν και τα ποσοστά ήταν μικρότερα στην ομάδα της κρυοθεραπείας συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου. Η απουσία στατιστικά σημαντικής διαφοράς μεταξύ των ομάδων αποδόθηκε στην έλλειψη αρκετά μεγάλης στατιστικής ισχύος των μελετών αυτών για την ανάδειξη των επιμέρους διαφορών μεταξύ των ομάδων.

Πράγματι, σε μια μετα-ανάλυση που δημοσιεύτηκε το 2007, στην οποία περιελήφθησαν οι δύο από τις 3 μεγάλες τυχαιοποιημένες μελέτες (η CoolCap και NICHD), καθώς και μερικές άλλες μικρότερες (συνολικά 8 μελέτες), σε συνολικό αριθμό 638 τελειομήνων ή σχεδόν τελειομήνων νεογνών με μέτρια ή σοβαρή υποξική - ισχαιμική εγκεφαλοπάθεια, διαπιστώθηκε στατιστικά σημαντική ελάττωση του κινδύνου θανάτου ή εμφάνισης σοβαρών νευροαναπτυξιακών βλαβών (σε συνδυασμό) σε ηλικία 18 μηνών στην ομάδα της κρυοθεραπείας (σχετικός κίνδυνος 0,76, 95% CI 0,65-0,89) συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου. Η σύγκριση ξεχωριστά μόνο της θνητότητας ή μόνο της νευροαναπτυξιακής έκβασης μεταξύ των ομάδων έδειξε ότι ελαττώθηκε στατιστικά σημαντικά όχι μόνο η θνητότητα (σχετικός κίνδυνος 0,74, 95% CI 0,58-0,94), αλλά και η συχνότητα σοβαρών νευροαναπτυξιακών βλαβών στα νεογνά που επιβίωσαν στην ομάδα της κρυοθεραπείας (σχετικός κίνδυνος 0,68, 95% CI 0,51-0,92), διαψεύδοντας, έτσι, τον

ΠΙΝΑΚΑΣ 1.
ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΗΣ ΚΡΥΟΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΣΤΗΝ ΕΚΒΑΣΗ ΝΕΟΓΝΩΝ
ΜΕ ΠΕΡΙΓΕΝΝΗΤΙΚΗ ΥΠΟΞΙΚΗ - ΙΣΧΑΙΜΙΚΗ ΕΓΚΕΦΑΛΟΠΑΘΕΙΑ

	Μελέτη CoolCap		**Μελέτη NICHD**		**Μελέτη TOBY**	
	ΟΥ (N=116)	**ΟΕ (N=118)**	**ΟΥ (N=102)**	**ΟΕ (N=106)**	**ΟΥ (N=163)**	**ΟΕ (N=162)**
Θνητότητα ή μέτριες/σοβαρές* νευροαναπτυξιακές βλάβες σε ηλικία 18 μηνών	55%	66%	44%	62%	45%	53%
	p = 0.10		p = 0.01		p = 0.17	
Θνητότητα (μόνο)	33%	38%	24%	37%	26%	27%
	p = 0.48		p = 0.08		p = 0.78	
Σοβαρές νευρο-αναπτυξιακές βλάβες σε ηλικία 18 μηνών	30%	39%	25%	39%	27%	36%
	p = 0.27		p = 0.18		p = 0.13	

(ΟΥ = ομάδα υποθερμίας, ΟΕ = ομάδα ελέγχου)

**Σοβαρές νευροαναπτυξιακές βλάβες, αν score < 70 στην κλίμακα Bayley Mental Development Index (BSID-II), ή score 3-5 στην κλίμακα Gross Motor Function Classification System (GMFCS), ή αμφοτερόπλευρη τύφλωση (ή επιπλέον στη μελέτη NICHD, κώφωση με ανάγκη για ακουστικά). Μέτριες νευροαναπτυξιακές βλάβες, αν score 70-84 στην BSID-II και ένα ή περισσότερα από τα ακόλουθα: score 2 στην GMFCS, διαταραχή ακοής χωρίς ανάγκη για ακουστικά, επιληπτική διαταραχή.*

αρχικό φόβο ότι η ελάττωση της θνητότητας ως αποτέλεσμα της κρυοθεραπείας θα οδηγήσει σε αύξηση της συχνότητας νευροαναπτυξιακών βλαβών σε όσα νεογνά επιβιώσουν. Αλλά και στη μελέτη TOBY, η οποία δεν περιλήφθηκε στη μεταανάλυση, καθώς δημοσιεύτηκε το 2009, διαπιστώθηκε ότι ήταν σημαντικά υψηλότερο το ποσοστό των νεογνών που επιβίωσαν χωρίς καμία νευρολογική βλάβη σε ηλικία 18 μηνών στην ομάδα της κρυοθεραπείας συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου. Εντούτοις, επειδή ήπιες διαταραχές στη νευροαναπτυξιακή εξέλιξη είναι δύσκολο να αναγνωριστούν στην ηλικία των 18 μηνών, χρειάζεται μακροχρόνια παρακολούθηση των παιδιών και αξιολόγηση της αντίληψής τους, της συμπεριφοράς, της μάθησης, της λεπτής κινητικότητας, της προσοχής και της ψυχικής τους υγείας κατά τη σχολική ηλικία ή και αργότερα. Τέτοιες μελέτες είναι σε εξέλιξη.

Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της μεταανάλυσης, χρειάζεται να υποβληθούν σε κρυοθεραπεία 7 νεογνά με περιγεννητική υποξική - ισχαιμική εγκεφαλοπάθεια για να αποφευχθεί ο θάνατος ή οι σοβαρές νευροαναπτυξιακές βλάβες σε 1 νεογνό. Δεν έχει, ωστόσο, διευκρινιστεί μέχρι σήμερα ποιοι παράγοντες επηρεάζουν την ανταπόκριση των νεογνών στην κρυοθεραπεία. Υποστηρίζεται ότι η βαρύτητα των ηλεκτροεγκεφαλογραφικών διαταραχών και επομένως η βαρύτητα της εγκεφαλοπάθειας πριν από την έναρξη της θεραπευτικής υποθερμίας σχετίζεται με την ανταπόκριση στη θεραπεία. Σε νεογνά με σοβαρή διαταραχή στο aEEG, δε διαπιστώθηκε όφελος από την κρυοθεραπεία, καθώς δεν ελαττώθηκε η θνητότητα ή η συχνότητα νευροαναπτυξιακών βλαβών συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου. Αντίθετα, όφελος από την κρυοθεραπεία διαπιστώθηκε σε νεογνά με ηπιότερες διαταραχές στο aEEG, αν και τούτο αμφισβητήθηκε σε άλλες μελέτες. Ο χρόνος έναρξης της κρυοθεραπείας, ο βαθμός της υποθερμίας και η διάρκειά της, καθώς και πρακτικές που αφορούν την επαναθέρμανση των νεογνών αποτελούν άλλα θέματα προς μελέτη. Επίσης, δεν έχει διευκρινιστεί ποια είναι η καλύτερη μέθοδος κρυοθεραπείας (π.χ. ψύξη μόνο του κεφαλιού ή ολόκληρου του σώματος), ούτε έχει μελετηθεί μέχρι σήμερα αν μπορεί να εφαρμοστεί η κρυοθεραπεία σε πρόωρα νεογνά, για τα οποία εύλογα τίθεται θέμα ασφάλειας, καθώς, ως γνωστόν, είναι πιο επιρρεπή από τα τελειόμηνα σε βλάβες από ψύξη. Αντίθετα, σε τελειόμηνα νεογνά,

υποστηρίζεται ότι τα οφέλη από τη θεραπευτική υποθερμία αντισταθμίζουν τους πιθανούς κινδύνους. Ως παρενέργειες της κρυοθεραπείας αναφέρονται βραδυκαρδία, αύξηση της ανάγκης για χρήση ινότροπων φαρμάκων και θρομβοπενία, αν και τούτα αμφισβητούνται σε άλλες μελέτες.

Το 2006 η Αμερικανική Ακαδημία Παιδιατρικής συνέστησε ότι «σε περίπτωση εφαρμογής της υποθερμίας πέραν των κλινικών μελετών σε νεογνά με περιγεννητική υποξική - ισχαιμική εγκεφαλοπάθεια, πρέπει να χρησιμοποιούνται τα ήδη δημοσιευμένα κλινικά πρωτόκολλα, να ενημερώνονται οι γονείς και να εντάσσονται τα νεογνά σε πρόγραμμα διαχρονικής παρακολούθησης (follow-up)». Έκτοτε, μέχρι σήμερα, δεν έχουν δημοσιευτεί άλλες επίσημες συστάσεις. Ήδη, όμως, η κρυοθεραπεία εφαρμόζεται, στην κλινική πράξη, σε αρκετές ΜΕΝΝ στη Μ. Βρετανία και την Αμερική και αποτελεί μια ελπίδα για την καλύτερη πρόγνωση των νεογνών με εγκεφαλοπάθεια από περιγεννητική ασφυξία. Οι μελέτες που θα ακολουθήσουν θα την επιβεβαιώσουν ή θα τη διαψεύσουν.

ΨΩΡΙΑΣΗ ΣΤΑ ΠΑΙΔΙΑ: ΠΟΛΥΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΟ ΝΟΣΗΜΑ

Τ. Τσιβιτανίδου - Κάκουρου: Η ψωρίαση είναι χρόνια φλεγμονώδης συστηματική νόσος που προσβάλλει κυρίως το δέρμα ή και τις αρθρώσεις. Η επίπτωση της νόσου κυμαίνεται διεθνώς από 0,6%-4,8%. Η διακύμανση αυτή έγκειται στο διαφορετικό υλικό και μεθοδολογία που χρησιμοποιείται σε κάθε μελέτη, όπως για παράδειγμα στην ηλικία των συμμετεχόντων, στην προέλευση του υλικού (νοσοκομείο, γενικός πληθυσμός), στον ορισμό της ψωρίασης (βάσει ιατρικής γνωμάτευσης ή εκτίμησης του ίδιου του ασθενούς) στον ορισμό της επίπτωσης (ύπαρξη ευρημάτων της νόσου κατά τη διάρκεια της μελέτης, τον τελευταίο χρόνο ή στη διάρκεια ζωής του πάσχοντος). Σε σχετική επιδημιολογική μελέτη που δημοσιεύθηκε πρόσφατα, η δια βίου επίπτωση της ψωρίασης σε άτομα ηλικίας 20-59 χρονών στις ΗΠΑ βρέθηκε 3,5%. Στο ένα τρίτο των περιπτώσεων, η ψωρίαση εμφανίζεται πριν την ηλικία των 16 ετών. Σημειώνεται ότι παιδιά και έφηβοι με ψωρίαση αποτελούν το 3,8% των ασθενών παιδοδερματολογικού ιατρείου. Ανάλογη είναι και η προσωπική μας εμπειρία (3,9%). Η ψωρίαση στα παιδιά αφορά εξίσου και τα δύο φύλα. Σε ορισμένες μελέτες, υπερτερούν ελαφρά τα κορίτσια, όπως και στους ενήλικες, αλλά όχι στατιστικά σημαντικά. Η μέση ηλικία έναρξης της νόσου στην παιδική ηλικία είναι τα 7-10 έτη.

Η ψωρίαση στα παιδιά είναι γενετικά προκαθορισμένη και στην εμφάνιση και πορεία της συμβάλλουν ενδογενείς και εξωγενείς παράγοντες. Ενδείξεις γενετικής προδιάθεσης αποτελεί το γεγονός ότι 23,4-71% των παιδιών με ψωρίαση έχουν θετικό οικογενειακό ιστορικό της νόσου, ότι είναι συχνότερη σε μονοωογενή σε σχέση με διωογενή δίδυμα (65-72% και 15-30% αντίστοιχα) και ότι σε αυξημένο ποσοστό, σε σχέση με τον κοινό πληθυσμό, ανιχνεύονται συγκεκριμένα γονίδια (Cw6, B13, B17). Εκλυτικοί παράγοντες ψωρίασης είναι το stress, τραύμα, λοίμωξη, φάρμακα (π.χ. μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη, τετρακυκλίνες, λίθιο, ανθελονοσιακά, beta-blockers). Ο συνηθέστερος εκλυτικός παράγοντας ψωρίασης στα παιδιά είναι η λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος, ιδιαίτερα από β-αιμολυτικό στρεπτόκοκκο της ομάδας Α. Σε δύο στις τρεις περιπτώσεις επεισοδίου σταγονοειδούς ψωρίασης, προηγείται στρεπτοκοκκική αμυγδαλίτιδα. Σε σχετικές μελέτες, απομονώθηκαν στον ορό πασχόντων από σταγονοειδή ψωρίαση αντισώματα κατά κερατινοκυττάρων των ψωριασικών βλαβών και οι οροί αυτοί αποκαθαίρονταν από τα αντισώματα, όταν γινόταν προσθήκη αντιγόνου στρεπτοκόκκου. Φαίνεται, επομένως, ότι ο β-αιμολυτικός στρεπτόκοκκος της ομάδας Α και τα κερατινοκύτταρα έχουν κοινά αντιγόνα και η έναρξη της ψωριασικής βλάβης είναι αποτέλεσμα διασταυρούμενης αντίδρασης των κοινών αυτών αντιγόνων. Σε ψωριασικές βλάβες έχουν επίσης απομονωθεί υπεραντιγόνο σταφυλοκόκκου και DNA HPV ιού.

Η ψωρίαση χαρακτηρίζεται από διαμεσολαβούμενη από το Τ λεμφοκύτταρο φλεγμονή, που οδηγεί σε αυξημένο πολλαπλασιασμό και ατελή διαφοροποίηση των κερατινοκυττάρων, όπως επίσης σε νεοαγγειογένεση και αγγειοδιαστολή, με αποτέλεσμα άλλοτε άλλου βαθμού ερυθρότητα και υπερκεράτωση. Το εύρος των δερματικών βλαβών ποικίλλει από ήπια ξηροδερμία περιοφθαλμικά έως διάχυτη ερυθροδερμία.

Οι κλινικοί τύποι των δερματικών βλαβών είναι ανάλογοι των ενηλίκων, διαφέρουν, όμως, ως προς τη συχνότητα ή/και την προβολή τους (πίνακας 1). Για παράδειγμα, ο συνηθέστερος τύπος ψωρίασης στα παιδιά είναι η κατά πλάκας, όπως και στους ενήλικες. Οι βλάβες έχουν την ίδια εντόπιση όπως στους ενήλικες, δηλαδή στο τριχωτό κεφαλής, πίσω από τα αυτιά, στους αγκώνες, τα γόνατα, όμως σε αντίθεση με τους ενήλικες, οι βλάβες είναι μικρότερες, πιο λεπτές και λιγότερο λεπιδώδεις. Η σταγονοειδής ψωρίαση είναι συχνότερη στα παιδιά

ΠΙΝΑΚΑΣ 1.
ΚΛΙΝΙΚΟΙ ΤΥΠΟΙ ΨΩΡΙΑΣΗΣ

- Κατά πλάκας
- Σταγονοειδής
- Καμπτικών επιφανειών (ανάστροφη)
- Φλυκταινώδης
- Ερυθροδερμική
- Ονύχων

ΕΙΚΟΝΑ 1. Κατά πλάκας ψωρίαση.

σε σχέση με τους ενήλικες. Σε σχετική μελέτη που αφορούσε 277 παιδιά με ψωρίαση, η σταγονοειδής μορφή αποτελούσε το 28,9% των περιπτώσεων. Η ερυθροδερμική ψωρίαση, η φλυκταίνωση των παλαμών - πελμάτων, η γενικευμένη φλυκταίνωση και η ψωρίαση καμπτικών επιφανειών ή ανάστροφη ψωρίαση απαντούν σπανιότερα στα παιδιά σε σχέση με τους ενήλικες (περίπου 5-7% των περιπτώσεων). Επίσης, σπάνια απαντά η ψωρίαση στα βρέφη, με συχνότερη εντόπιση στην περιγεννητική περιοχή (εικόνες 1-6).

Ανάλογα με την έκταση των βλαβών, η ψωρίαση διακρίνεται σε ήπια, μέτρια και βαριά, όταν οι βλάβες καταλαμβάνουν < 3% της επιφάνειας του σώματος, 3-10% και >10% αντίστοιχα. Σημειώνεται ότι το 1% της επιφάνειας του σώματος έχει το μέγεθος της παλάμης. Με το δείκτη PASI (Psoriasis Area and Severity Index) υπολογίζεται όχι μόνο η έκταση, αλλά και η βαρύτητα των βλαβών, υπάρχει όμως πολυπλοκότητα στον προσδιορισμό και έτσι η χρήση του περιορίζεται σε πρωτόκολλα και μελέτες. Όπως και στους ενήλικες, στην πλειονότητα των περιπτώσεων (> 80%), η ψωρίαση έχει ήπια μορφή.

Τα ψωριασικά νύχια χαρακτηρίζονται από βοθρία, ονυχόλυση, υπονύχιο υπερκεράτωση (εικόνες 7-8). Απαντούν στο 7-13% των παιδιών με ψωρίαση. Συχνά, συνδυάζονται με κατά πλάκας ψωρίαση, ψωριασική αρθρίτιδα ή αποτελούν το μόνο εύρημα της νόσου. Σημειώνεται ότι ως βοθρία ορίζονται τα αβαθή στρογγυλά μικρά εντυπώματα διαμέτρου 0.5-1mm, που εντοπίζονται συνήθως στα νύχια των χεριών.

Η νεανική ψωριασική αρθρίτιδα δεν είναι σπάνια στα παιδιά, δεδομένου ότι αποτελεί το 8-20% των ασθενών με νεανική ιδιοπαθή αρθρίτιδα. Τονίζεται ότι στα μικρά παιδιά η άρθρωση συχνά είναι διογκωμένη, αλλά ανώδυνη, γεγονός που διαλάθει της προσοχής και καθυστερεί η διάγνωση. Ως νεανική

ΕΙΚΟΝΑ 2. Σταγονοειδής ψωρίαση.

ΕΙΚΟΝΑ 3. Ψωρίαση καμπτικών επιφανειών ή ανάστροφη.

ψωριασική αρθρίτιδα ορίζεται η χρόνια αρθρίτιδα παιδιών και εφήβων έως 16 χρονών που πάσχουν από ψωρίαση ή πέραν της αρθρίτιδας παρουσιάζουν δύο από τα παρακάτω κριτήρια: ανωμαλίες νυχιών (≥ 2 βοθρία ή ονυχόλυση), δακτυλίτιδα, ιστορικό ψωρίασης διαγνωσμένης από γιατρό σε

ΕΙΚΟΝΑ 4. Ψωρίαση παλαμών (ακροφλυκταίνωση).

ΕΙΚΟΝΑ 5. Ερυθροδερμική ψωρίαση.

πρώτου βαθμού συγγενή. Η δακτυλίτιδα χαρακτηρίζεται από διόγκωση του δακτύλου πέραν των ορίων των αρθρώσεων, λόγω της συνύπαρξης αρθρίτιδας και τενοντοελυτρίτιδας. Εργαστηριακά, τα ΑΝΑ είναι θετικά σε 30-60% των περιπτώσεων, ενώ ο ρευματοειδής παράγων εξ ορισμού είναι αρνητικός. Σε αντίθεση με τους ενήλικες που η αρθρίτιδα έπεται της ψωρίασης, σε 50% των περιπτώσεων στα παιδιά προηγείται της ψωρίασης (περίπου 2 χρόνια), ενώ στο 10% εμφανίζεται ταυτόχρονα. Η νεανική ψωριασική αρθρίτιδα είναι ελαφρά συχνότερη στα κορίτσια. Η μέση ηλικία έναρξης της νόσου είναι τα 4,5 χρόνια στα κορίτσια και τα 10 στα αγόρια. Σε αντίθεση με τους ενήλικες που περιλαμβάνεται στις σπονδυλαρθροπάθειες, η ψωριασική αρθρίτιδα στα παιδιά προβάλλει συνήθως ως ασύμμετρη ολιγαρθρική (< 5 αρθρώσεις), με προσβολή μικρών και μεγάλων αρθρώσεων, συχνά ως μονοαρθρίτιδα κυρίως του γόνατος, και στη συνέχεια μεταπίπτει ως ασύμμετρη πολυαρθρίτιδα των άνω και κάτω άκρων. Κατά σειρά συχνότητας προσβάλλονται οι μεγάλες αρθρώσεις (γόνατο, ποδοκνημική, καρπός, αγκώνας), οι μετακαρπιοφαλαγγικές, οι εγγύς και άπω μεσοφαλαγγικές. Στα παιδιά με ψωριασική αρθρίτιδα, η ψωρίαση εκδηλώνεται συνήθως ως κατά πλάκας (80%), είναι ήπια και σε 70% των περιπτώσεων συνυπάρχουν ανωμαλίες από τα νύχια. Η οφθαλμολογική παρακολούθηση πρέπει να είναι τακτική (ανά εξάμηνο), δεδομένου ότι 15-20% των παιδιών με ψωριασική αρθρίτιδα παρουσιάζουν ιριδοκυκλίτιδα που είναι ασυμπτωματική και σπάνια μπορεί να οδηγήσει σε τύφλωση.

Η διαφορική διάγνωση της ψωρίασης κατευθύνεται ανάλογα με τον τύπο των βλαβών. Η κατά πλάκας ψωρίαση στα παιδιά συνήθως διοφοροδιαγιγνώσκεται από την ατοπική δερματίτιδα εκτατικών επιφανειών, όπου χαρακτηριστικό εύρημα είναι ο κνησμός, το νομισματοειδές έκζεμα (απαντά σε μικρότερες ηλικίες και συνυπάρχει με ιστορικό ατοπίας), τη μυκητίαση ψιλού δέρματος (η βλάβη είναι μονήρης ή είναι λίγες σε αριθμό και έχουν χαρακτηριστικό περιφερικό όχθο). Η σταγονοειδής ψωρίαση διαφοροδιαγιγνώσκεται από τη ροδόχρου πιτυρίαση. Η ροδόχρους πιτυρίαση εμφανίζεται σε επιδημίες και είναι μάλλον ιογενούς αιτιολογίας. Κλινικά υπάρχει η πρόδρομη πλάκα και μερικές μέρες αργότερα εμφανίζονται πολλές μικρότερες παρόμοιες βλάβες στον κορμό και τα άκρα, μέχρι τους αγκώνες και τα γόνατα. Η απολέπιση είναι περιφερική πιτυρώδης, σε αντίθεση με της σταγονοειδούς ψωρίασης, όπου το λέπι είναι στο κέντρο της βλάβης και πιο έντονο. Οι βλάβες της ψωρίασης περιγεννητικής περιοχής έχουν χαρακτηριστική ερυθρωπή χροιά, πολύ λεπτή απολέπιση και παραμένουν ξηρές, σε αντίθεση με τη δερματίτιδα από σπάργανα που συχνά παρουσιάζει υγρή επιφάνεια. Τα ψωριασικά νύχια διαφοροδιαγιγνώσκονται από την ονυχομυκητίαση. Η ονυχομυκητίαση στα παιδιά υποδηλώνει κυρίως διαταραχή του κυτταρικού σκέλους της ανοσίας ή και πολυενδοκρινοπάθεια.

Όπως και στους ενήλικες, παιδιά και έφηβοι με

ΕΙΚΟΝΑ 6. Ψωρίαση περιγεννητικής περιοχής βρέφους.

ΕΙΚΟΝΑ 7. Βοθρία ονύχων.

ψωρίαση παρουσιάζουν σε στατιστικά σημαντικά μεγαλύτερο ποσοστό νοσήματα, όπως υπερλιπιδαιμία, παχυσαρκία, υπέρταση, σακχαρώδη διαβήτη, ρευματοειδή αρθρίτιδα, ελκώδη κολίτιδα και νόσο του Crohn, σε σύγκριση με μάρτυρες. Έχει δειχθεί ότι ο κίνδυνος εμφάνισης μεταβολικού συνδρόμου σχετίζεται με τη διάρκεια και βαρύτητα της ψωρίασης. Αυτό ερμηνεύεται από το γεγονός ότι η ψωρίαση (χρόνια φλεγμονώδης διαταραχή) έχει κοινά παθογενετικά χαρακτηριστικά με τα φλεγμονώδη αυτά νοσήματα, όπως για παράδειγμα υπερέκφραση κοινών προφλεγμονωδών κυτοκινών TNF-α και IL-6.

Επομένως, η έγκαιρη διάγνωση και αντιμετώπιση της ψωρίασης στα παιδιά είναι σημαντική, όχι μόνο για να ελαττώσει το ψυχολογικό φορτίο από τη χρονιότητα της νόσου, αλλά και τη συνοσηρότητα.

Το είδος θεραπείας που εφαρμόζεται εξαρτάται από την ηλικία του ασθενούς, τον κλινικό τύπο και έκταση των βλαβών, τη βαρύτητα της νόσου, τη συμμετοχή ή μη των αρθρώσεων, αλλά και από την επίπτωση που έχει η νόσος στην ψυχική υγεία του μικρού ασθενή.

Τοπικά φάρμακα εκλογής για την αντιμετώπιση των δερματικών βλαβών είναι τα κορτικοστεροειδή, οι τοπικοί αναστολείς της καλσινευρίνης, τα ανάλογα της βιταμίνης D με ή χωρίς συνδυασμό με κορτικοστεροειδές και η ανθραλίνη. Ενδείκνυνται σε ήπιας ή μέτριας έκτασης ψωρίαση (< 10% της επιφάνειας του σώματος). Το φάρμακο που επιλέγεται εξαρτάται από τον τύπο και εντόπιση των βλαβών. Για παράδειγμα, όταν υπερτερεί το φλεγμονώδες στοιχείο, συνιστώνται κορτικοστεροειδή ή τοπικοί αναστολείς της καλσινευρίνης.

ΕΙΚΟΝΑ 8. Υπονύχιος υπερκεράτωση.

Τα ανάλογα της βιταμίνης D (καλσιποτριένη, καλσιτριόλη, καλσιποτριόλη) αναστέλλουν τον ταχύ πολλαπλασιασμό και προάγουν τη διαφοροποίηση των κερατινοκυττάρων, επομένως συνιστώνται, όταν προέχει το λεπιδώδες στοιχείο.

Το είδος του κορτικοστεροειδούς που επιλέγεται εξαρτάται από την εντόπιση των βλαβών: ήπιο κορτικοστεροειδές όταν οι βλάβες εντοπίζονται στο πρόσωπο και πτυχές του σώματος, μέτριας ισχύος όταν εντοπίζονται στο κορμί, τα άκρα ή τριχωτό της κεφαλής. Όταν στο παιδί απαιτείται θεραπεία με κορτικοστεροειδές πέραν των 15 ημερών/μήνα, τότε συνιστάται αναστολέας της καλσινευρίνης, όπως ακριβώς ακολουθείται και στην ατοπική δερματίτιδα.

Η ανθραλίνη 1% ή ντιθρανόλη προκαλεί ερεθισμό στο δέρμα και έτσι δεν τυγχάνει ευρείας εφαρμογής στα παιδιά.

Εκτεταμένες ή επίμονες δερματικές βλάβες μπο-

ΠΙΝΑΚΑΣ 2.
ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΨΩΡΙΑΣΗΣ

Α) Έκταση βλαβών < 10% της επιφάνειας σώματος
- Τοπική αγωγή
- Ενυδατικές κρέμες/αλοιφές
- Κερατολυτικά
- Κορτικοστεροειδή
- Τοπικοί αναστολείς της καλσινευρίνης
- Ανάλογα βιταμίνης D με ή χωρίς συνδυασμό με κορτικοστεροειδές
- Ανθραλίνη

Β) Εκταση βλαβών > 10% της επιφάνειας σώματος ή επίμονες δερματικές βλάβες
- Φωτοθεραπεία (NB-UV ακτινοβολία)
- Ασιτρετίνη (συστηματική αγωγή)
- Κυκλοσπορίνη (συστηματική αγωγή)

Γ) Συμμετοχή αρθρώσεων
- Μεθοτρεξάτη
- Αντι-TNF παράγοντες (etanercept, infliximab)

ρούν να αντιμετωπισθούν με φωτοθεραπεία, ασιτρετίνη, κυκλοσπορίνη, ενώ σε συμμετοχή των αρθρώσεων συνιστώνται μεθοτρεξάτη ή αντι-TNF παράγοντας.

Η φωτοθεραπεία PUVA δεν έχει ένδειξη στα παιδιά και εφήβους, λόγω των απώτερων επιπτώσεων στον οργανισμό (καρκινογένεση). Η NB-UVB ακτινοβολία είναι αποτελεσματική και μάλλον ασφαλής αντιμετώπιση παιδικής ψωρίασης. Τονίζεται, όμως, ότι οι μακροχρόνιες επιπτώσεις της στον παιδικό οργανισμό δεν έχουν ακόμη εκτιμηθεί επαρκώς.

Τα ρετινοειδή χορηγούνται βασικά σε διαταραχές της κερατινοποίησης ,επομένως πρακτικά χορηγούνται όταν υπερτερεί το λεπιδώδες στοιχείο, δηλαδή σε εκτεταμένη κατά πλάκας ψωρίαση. Συνιστάται ασιτρετίνη σε δόση 0.5-1mg/kg/24ωρο, με παράλληλη παρακολούθηση του λιπιδαιμικού προφίλ και λευκών αιμοσφαιρίων. Στις έφηβες, συνιστάται αποφυγή εγκυμοσύνης μέχρι 3 χρόνια από τη διακοπή του φαρμάκου. Η κυκλοσπορίνη έχει απόλυτη ένδειξη σε εκτεταμένες βλάβες ψωρίασης με έντονο το φλεγμονώδες στοιχείο, δηλαδή στην ερυθροδερμική μορφή, αναστέλλοντας την ενεργοποίηση των Τ λεμφοκυττάρων και τη μεταγραφή της IL-2 και άλλων κυτοκινών σημαντικών στην παθογένεια της ψωρίασης. Χορηγείται σε δόση 3-5mg/kg/24ωρο. Παρακολουθούνται τα επίπεδα του φαρμάκου στο αίμα και παράμετροι όπως η νεφρική λειτουργία και η αρτηριακή πίεση.

Σε χρόνια εκτεταμένη ψωρίαση συνιστάται και μεθοτρεξάτη. Η μεθοτρεξάτη παρεμβαίνει στη σύνθεση του DNA, τόσο των κερατινοκυττάρων, όσο και των Τ και Β λεμφοκυττάρων και στην έκκριση κυτοκινών. Συνιστώμενη δόση είναι 0.2-0.7mg/kg/εβδομαδιαίως σε μία δόση από το στόμα με πολύ καλά αποτελέσματα, με παρακολούθηση της ηπατικής λειτουργίας και λευκών περιφερικού αίματος. Παράλληλα, χορηγείται φυλλικό οξύ για αποφυγή πανκυτοπενίας και μακροκυτταρικής αναιμίας.

Σε ψωριασική αρθρίτιδα, συνιστώνται μεθοτρεξάτη ή βιολογικός παράγοντας. Οι βιολογικοί αντι-TNF παράγοντες (etanercept, infliximab) έχουν χρησιμοποιηθεί την τελευταία 10ετία εκτενώς σε παιδιά με ρευματοειδή αρθρίτιδα, ιδιοπαθή νεανική αρθρίτιδα, νόσο του Crohn, σύνδρομο TRAPS, με επιτυχία και ασφάλεια. Ανάλογα είναι και τα αποτελέσματα με το etanercept στην παιδική ψωριασική αρθρίτιδα. Όταν η ψωριασική αρθρίτιδα είναι ανθεκτική στο etenercept, μορεί να χορηγηθεί infliximab (πίνακας 2).

Συμπερασματικά, η ψωρίαση είναι χρόνιο πολυσυστηματικό φλεγμονώδες νόσημα. Παιδιά και έφηβοι με ψωρίαση παρουσιάζουν σε στατιστικά σημαντικά μεγαλύτερο ποσοστό νοσήματα, όπως υπερλιπιδαιμία, παχυσαρκία, υπέρταση, σακχαρώδη διαβήτη ,νόσο του Crohn, ρευματοειδή αρθρίτιδα και ελκώδη κολίτιδα, σε σύγκριση με μάρτυρες. Η παρουσία του μεταβολικού συνδρόμου σχετίζεται με την έκταση και βαρύτητα των ψωριασικών δερματικών βλαβών. Επομένως, η έγκαιρη διάγνωση και αντιμετώπιση της ψωρίασης είναι σημαντική, προκειμένου να ελαττώσει το ψυχολογικό φορτίο από τη χρονιότητα της νόσου, αλλά και τη συνοσηρότητα.

ΒΙΟΛΟΓΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΣΤΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΟΥ ΠΑΙΔΙΚΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ

Ν. Τουρκαντώνη: Οι βιολογικοί παράγοντες αποτελούν έναν τύπο θεραπείας που έχει στόχο την τροποποίηση της δραστηριότητας του ανοσοποιητικού συστήματος και την πρόκληση αλλαγών στην ανοσολογική απάντηση απέναντι στο νεόπλασμα. Οι αλλαγές αυτές περιλαμβάνουν τη διαφοροποίηση των κυτταρικών πληθυσμών που διηθούν έναν όγκο, αύξηση της έκφρασης διαφόρων κυτοκινών ή άλλων παραγόντων του ανοσιακού συστήματος, με αποτέλεσμα την επιλεκτική καταστροφή των νεοπλασματικών κυττάρων. Τα νεότερα, στοχευμένα φάρμακα, σεβόμενα τα υγιή κύτταρα του

πάσχοντος οργανισμού, μπορούν να επιτύχουν το μέγιστο θεραπευτικό αποτέλεσμα, με την ελάχιστη τοξικότητα.

Ο αριθμός και η κατηγορία των φαρμάκων που χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση των κακοήθων αιματολογικών παθήσεων στην παιδιατρική αιματολογία - ογκολογία αυξάνεται συνεχώς τα τελευταία χρόνια. Η βαθύτερη κατανόηση των παθοφυσιολογικών μηχανισμών και της βιολογίας των νόσων αυτών έχει οδηγήσει στη δημιουργία νέων φαρμάκων με στοχευμένη δράση, όπως είναι τα μονοκλωνικά αντισώματα έναντι λευχαιμικών αντιγόνων, τα νέα νουκλεοσιδικά ανάλογα (nucleic acid based agents) και οι μικρομοριακοί παράγοντες (small molecule agents). Μερικά από τα παραπάνω έχουν ήδη ενσωματωθεί στα τρέχοντα θεραπευτικά σχήματα, άλλα παραμένουν ακόμη σε πρώιμα στάδια εξέλιξης.

Η γνώση της κατευθυνόμενης θεραπείας υπήρχε ήδη από τα τέλη του 19ου αιώνα, όταν ο Paul Erlich είχε παρομοιάσει τα αντισώματα με «μαγικές σφαίρες» για τη θεραπεία των κακοήθων νοσημάτων. Η εφαρμογή της γνώσης αυτής σε πάσχοντες από καρκίνο πραγματοποιήθηκε τελικά, έναν αιώνα αργότερα. Το 1975 στο Cambridge, από τους Kohler και Milstein, δημιουργήθηκαν οι πρώτες υβριδικές κυτταρικές σειρές. Τα κύτταρα - υβρίδια προέρχονται από σύντηξη κυττάρων που παράγουν αντισώματα, συνήθως από σπλήνα ποντικών, με κυτταρικές σειρές μυελώματος, που προσδίδουν το πλεονέκτημα της απεριόριστης επιβίωσης, ώστε να είναι εφικτή η παραγωγή ειδικού αντισώματος σε μεγάλες ποσότητες. Ένα χιμαιρικό μονοκλωνικό αντίσωμα περιέχει περίπου 70% ανθρώπινες αλληλουχίες (Εικόνα 1).

Την τελευταία δεκαετία, έχει αναπτυχθεί ιδιαίτερα η παραγωγή μονοκλωνικών αντισωμάτων (περίπου 20 αντισώματα σε θεραπευτικές εφαρμογές σήμερα), τα οποία, σε σχέση με τις κυτταροστατικές θεραπείες, έχουν το πλεονέκτημα της κατευθυνόμενης εκλεκτικής τοξικής δράσης εναντίον των κακοήθων κυττάρων, χωρίς να επηρεάζουν σε μεγάλο βαθμό τα φυσιολογικά αιμοποιητικά κύτταρα.

Μονοκλωνικά Αντισώματα: Ιδιότητες και μηχανισμοί δράσης

Ο ιδανικός στόχος για ένα μονοκλωνικό αντίσωμα είναι ένα αντιγόνο που εκφράζεται μόνο στο νεοπλασματικό κλώνο, το οποίο θεωρητικά απαιτεί την κατασκευή διαφορετικού αντισώματος για κάθε ασθενή, γεγονός το οποίο πρακτικά δεν είναι εύκολο. Για το λόγο αυτό, αναπτύχθηκαν αντισώματα έναντι αντιγόνων που εκφράζονται από το νεοπλασματικό πληθυσμό, αλλά και από αντίστοιχους φυσιολογικούς πληθυσμούς και δεν εκφράζονται από τις υπόλοιπες αιμοποιητικές σειρές.

Στις ιδιότητες του αντιγόνου - στόχου που μπορεί να επηρεάζουν τη δράση του αντισώματος περιλαμβάνονται η δυνατότητά του να τροποποιείται μετά τη σύνδεσή του με το αντίσωμα, να εισέρχεται στο εσωτερικό του κυττάρου ή να αποσπάται από την επιφάνειά του. Το επίπεδο της έκφρασης του αντιγόνου - στόχου έχει συσχετιστεί με τη δραστικότητα του μονοκλωνικού αντισώματος σε πολλές μελέτες (Εικόνα 2).

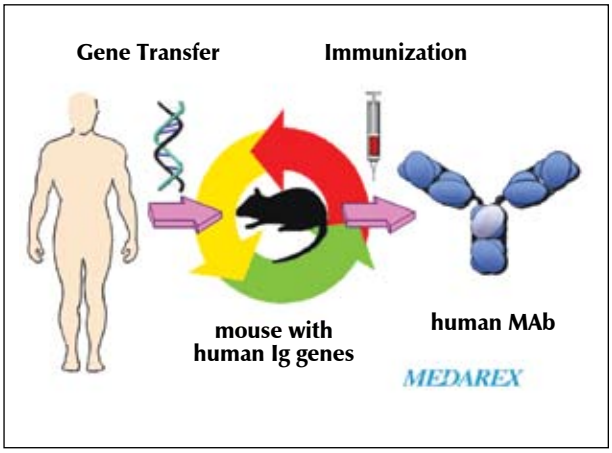
Η δραστικότητα των μονοκλωνικών αντισωμάτων επηρεάζεται και από τα ενδογενή χαρακτηριστικά τους. Ο ισότυπος και η κατηγορία της ανοσοσφαιρίνης σχετίζονται με τη δυνατότητα κινητοποίησης των εκτελεστικών κυτταροτοξικών μηχανισμών. Η φαρμακοκινητική και η βιοδιαθεσιμότητα του αντισώματος έχουν άμεση σχέση με τη δυνατότητα πρόσδεσής του στα κύτταρα - στόχους και τη διείσδυσή του στους αντίστοιχους ιστούς (Πίνακας 1). Τα περισσότερα από τα διαθέσιμα στην κλινική πράξη αντισώματα είναι χιμαιρικά, δηλαδή αποτελούνται από ανθρώπινο Fc τμήμα και Fv (variant - μεταβλητό) τμήμα της ανοσοσφαιρίνης του ποντικού. Τα ανθρωποποιημένα αντισώματα περιέχουν πολύ περιορισμένες σε μήκος αλληλουχίες ποντικού στο μεταβλητό τμήμα του μορίου της ανοσοσφαιρίνης. Η παραγωγή εξολοκλήρου ανθρώπινων αντισωμάτων για θεραπευτικούς σκοπούς έχει ξεκινήσει, μετά από την ολοκλήρωση μελετών.

Οι μηχανισμοί με τους οποίους τα μονοκλωνικά αντισώματα ασκούν την κυτταροτοξική τους δράση μετά τη σύνδεσή τους με το αντίστοιχο αντιγόνο είναι οι εξής:

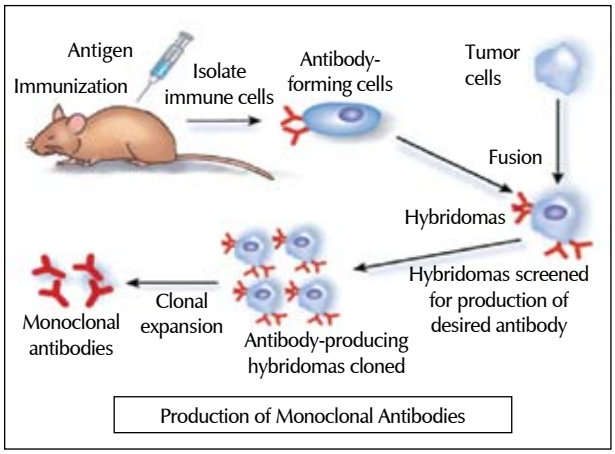
- Κυτταρική καταστροφή εξαρτώμενη από αντίσωμα (ADCC - antibody dependent cell mediated cytotoxicity).
- Ενεργοποίηση του συμπληρώματος (CDC - complement dependent cytotoxicity).
- Επαγωγή της απόπτωσης μέσω της ενεργοποίησης της οδού των κασπασών.
- Αναστολή της σύνδεσης ενός αντιγόνου με το συνδέτη του και της μεταφοράς ενδοκυττάριων σημάτων.
- Μεταφορά τοξικών ουσιών στα καρκινικά κύτταρα.

Μονοκλωνικό αντίσωμα αντι-CD20

Το εξανθρωποποιημένο μονοκλωνικό αντίσωμα



ΕΙΚΟΝΑ 1. Δημιουργία μονοκλωνικού αντισώματος.



ΕΙΚΟΝΑ 2. Τρόπος παραγωγής μονοκλωνικών αντισωμάτων.

αντι-CD20 (Rituximab - Ριτουξιμπάμη) είναι ένα χιμαιρικό αντίσωμα έναντι του αντιγόνου επιφανείας CD20, χαρακτηριστικού δείκτη των ώριμων Β λεμφοκυττάρων. Το αντιγόνο CD20 κωδικοποιείται στο χρωμόσωμα 11q23 και εκφράζεται στα Β-κύτταρα, στα δενδριτικά κύτταρα λεμφοθυλακίων, στα μη-Hodgkin λεμφώματα από Β-κύτταρα, στην πρόδρομη Β - οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία και στο θύμωμα από ατρακτοειδή κύτταρα. Η δράση του Rituximab ερευνάται στα παιδιά, πάσχοντα από λέμφωμα Burkitt, λέμφωμα από διήθηση μεγάλων κυττάρων (DLBCL - diffuse large B-cell lymphoma) και στη μετα-μεταμοσχευτική λεμφοϋπερπλαστική νόσο. Η συγχορήγησή του με χημειοθεραπεία αποδεικνύεται, ιδιαίτερα σε μελέτες σε ενήλικες, πολύ πιο αποτελεσματική από ότι η χορήγηση μόνο της χημειοθεραπείας.

Το στοχευμένο, ραδιοσημασμένο CD20 - ibritumomab tiutexan ερευνάται στα παιδιά με υποτροπιάζον Β-κυτταρικό μη-Hodgkin λέμφωμα.

Μονοκλωνικό αντίσωμα αντι-CD22 - Epratizumab

Το Epratizumab είναι ένα ανθρωποποιημένο αντίσωμα έναντι του CD22. Ο δείκτης διαφοροποίησης CD22 κωδικοποιείται στο χρωμόσωμα 19q13 και ανευρίσκεται στα ώριμα Β-κύτταρα και στη Β-οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία από πρόδρομο κύτταρο. Το Epratizumab έχει δοκιμασθεί στους ενήλικες σε μελέτες φάσης ΙΙ και ΙΙΙ σε Β-μη Hodgkin λεμφώματα ανθεκτικά/υποτροπιάζοντα ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία με πολύ καλά αποτελέσματα.

Πιλοτική μελέτη από την ομάδα COG (Children's Oncology Group) μελέτησε 15 παιδιατρικούς ασθενείς με CD22+ ΟΛΛ με μυελική υποτροπή. Οι ασθενείς έλαβαν μονοθεραπεία με Epratizumab 2 φορές την εβδομάδα σε 4 δόσεις, ακολουθούμενη από εβδομαδιαίες δόσεις epratizumab σε συνδυασμό με τη θεραπεία επανεφόδου, σύμφωνα με το πρωτόκολλο χημειοθεραπείας. Σε όλους τους ασθενείς πλην ενός, το CD22 δεν ανιχνεύθηκε στα λευχαιμικά κύτταρα του αίματος με τη χρήση κυτταρομετρίας ροής, 24 ώρες μετά την έναρξη της χορήγησης του φαρμάκου, γεγονός το οποίο υποδεικνύει την αποτελεσματική δράση του φαρμάκου. Σε εννέα ασθενείς επιτεύχθηκε πλήρης ύφεση μετά τη χημειοανοσοθεραπεία και οι 7/9 ήταν αρνητικοί στην ανίχνευση υπολειπόμενης νόσου.

Μονοκλωνικό αντίσωμα αντι-CD52 - Alemtuzumab

Το Campath 1H - Alemtuzumab αποτελεί ανθρωποποιημένο αντίσωμα έναντι του αντιγόνου CD52w. Το αντιγόνο CD52 ανευρίσκεται στο χρωμόσωμα 1 και εκφράζεται στα θυμοκύτταρα, σε όλα τα φυσιολογικά Β- και Τ-λεμφοκύτταρα, στα μονοκύτταρα, στα κοκκιοκύτταρα, στα ενδοθηλιακά κύτταρα, στα επιθηλιακά κύτταρα αναπαραγωγικής οδού άρρενος, στα σπερματοζωάρια και στις περισσότερες λεμφοκυτταρικές νεοπλασίες.

Σημαντική αποτελεσματικότητα με ποσοστά ανταπόκρισης στους ενήλικες έχει παρατηρηθεί στην αντιμετώπιση της Τ-προλεμφοκυτταρικής λευχαιμίας, ενός σπάνιου και συνήθως ανθεκτικού στη θεραπεία νοσήματος. Η εμπειρία σε παιδιατρι-

ΠΙΝΑΚΑΣ 1.
ΜΟΝΟΚΛΩΝΙΚΑ ΑΝΤΙΣΩΜΑΤΑ ΕΓΚΕΚΡΙΜΕΝΑ ΑΠΟ ΤΟ FDA
ΠΟΥ ΕΙΝΑΙ ΔΙΑΘΕΣΙΜΑ Ή ΔΟΚΙΜΑΖΟΝΤΑΙ ΓΙΑ ΕΦΑΡΜΟΓΗ ΣΤΗΝ ΠΑΙΔΙΑΤΡΙΚΗ ΑΙΜΑΤΟΛΟΓΙΑ - ΟΓΚΟΛΟΓΙΑ

ΟΝΟΜΑΣΙΑ	ΑΝΤΙΓΟΝΙΚΟΣ ΣΤΟΧΟΣ	ΤΥΠΟΣ ΑΝΤΙΣΩΜΑΤΟΣ	ΘΩΡΑΚΙΣΗ ΑΝΤΙΣΩΜΑΤΟΣ	ΣΤΟΧΟΙ ΚΑΚΟΗΘΩΝ ΝΟΣΗΜΑΤΩΝ
Rituximab	CD20	ChIgG1	Καμία	Non-Hodgkin λέμφωμα
Epratızumab	CD22	HuIgG1	Calicheamicin	Β-πρόδρομη Ο.Λ.Λ.
Alemtuzumab	CD52	HuIgG1	Καμία	Υποτροπή Ο.Λ.Λ. Πρόληψη GVHD
Bevacizumab	VEGF	HuIgG1	Καμία	Ο.Λ.Λ. Συμπαγείς όγκοι
Trastuzumab	HER2/ErbB2	HuIgG1	Καμία	Μυελοβλάστωμα Επενδύμωμα Οστεοσάρκωμα
Gemtuzumab	CD33	HuIgG4	Calicheamicin	Ο.Μ.Λ. (προμυελοκυτταρική)
GD2-Ganlioside	GD2	Ch14.18	Καμία	Νευροβλάστωμα
Anti - CD30	CD30	HuIgG1	Καμία	Hodgkin λέμφωμα Αναπλαστικό λέμφωμα από μεγάλα κύτταρα

κούς ασθενείς δεν έχει δημοσιευθεί και συνίσταται κυρίως στη μείωση των βλαστών και παρατεταμένη πανκυττοπενία, με αυξημένο κίνδυνο ευκαιριακών λοιμώξεων.

Το αντίσωμα Campath-1H έχει χορηγηθεί επίσης προ της συλλογής κυττάρων για αυτόλογη μεταμόσχευση προς in vivo κάθαρση του μοσχεύματος. Λόγω της ανοσοκατασταλτικής δράσης του, έχει δοκιμαστεί η ενσωμάτωσή του σε σχήματα προετοιμασίας μη μυελοκατασταλτικής αλλογενούς μεταμόσχευσης, με ενθαρρυντικά αποτελέσματα ως προς την εγκατάσταση του μοσχεύματος, με σχετικά μειωμένη επίπτωση GVHD (νόσου μοσχεύματος κατά του ξενιστή).

Μονοκλωνικό αντίσωμα VEGF - Bevacizumab

Το Bevacizumab αποτελεί ανασυδυασμένο ανθρωποποιημένο αντίσωμα IgG1, που αναστέλλει τη βιολογική δραστηριότητα του αυξητικού παράγοντα του αγγειακού ενδοθηλίου (VEGF - vascular endothelial growth factor). Ο παράγοντας VEGF παράγεται στα κύτταρα της υπόφυσης, στα μονοκύτταρα, στα μυϊκά κύτταρα και στα κερατινοκύτταρα και δρα στα στελεχιαία αιμοποιητικά κύτταρα.

Προάγει τον πολλαπλασιασμό των ενδοθηλιακών κυττάρων και αυξάνει τη διαπερατότητα των αγγείων. Ενεργοποιεί τα μονοκύτταρα και αποτελεί χημειοτακτικό παράγοντα.

Ο παράγων αντι-VEGF, Bevacizumab, ερευνάται σε συμπαγείς όγκους στα παιδιά, αλλά και στη οξεία λευχαιμία, καθώς έχει διαπιστωθεί και στα δύο νοσήματα η συνέκφραση του VEGF και των υποδοχέων του. Μελέτες φάσης II/III οδηγούν στο συμπέρασμα ότι υπάρχει θεραπευτικό όφελος, διακόπτοντας τη σηματοδότηση του VEGF μονοπατιού.

Μονοκλωνικό αντίσωμα HER2 - Trastuzumab

Το Trastuzumab (Herceptin) αποτελεί ανθρωποποιημένο μονοκλωνικό αντίσωμα, το οποίο στοχεύει το εξωκυττάριο τμήμα του υποδοχέα του ανθρώπινου επιδερμικού αυξητικού παράγοντα 2 (HER2 - human epidermal growth factor receptor 2). Προκλινικές μελέτες απέδειξαν ότι το Trastuzumab αναστέλλει την ανάπτυξη κυτταρικών σειρών που υπερεκφράζουν τον υποδοχέα HER2 και συνεργεί με επιλεγμένους κυτταροτοξικούς παράγοντες. Στα παιδιά, η έκφραση του υποδοχέα HER2 προσδιορίστηκε σε όγκους εγκεφάλου (μυελοβλαστώμα-

τα και επενδυμώματα) και σε οστεοσαρκώματα, προσδίδοντας πτωχή πρόγνωση.

Μονοκλωνικό αντίσωμα αντι-CD33 - Gemtuzumab

Το αντιγόνο CD33 κωδικοποιείται στο χρωμόσωμα 19q13.3 και ανευρίσκεται στα προγονικά κύτταρα της μυελικής σειράς, στα μονοκύτταρα, στα δενδριτικά κύτταρα, στα μαστοκύτταρα, στην οξεία μυελοκυτταρική λευχαιμία (M1-M7), στη χρόνια μυελογενή λευχαιμία, σε βλάστες και στην οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία.

Η χρήση του ανθρωποποιημένου αντι-CD33 αντισώματος Gemtuzumab σε έφηβους ασθενείς αξιολογείται σε μελέτες φάσης ΙΙ σε πρώιμα στάδια της οξείας προμυελοκυτταρικής λευχαιμίας, με ενσωμάτωσή του στη θεραπεία εφόδου και συντήρησης.

Μονοκλωνικό αντίσωμα GD2 - Ganglioside

Το GD (ganglioside) - 2, στοχεύον ανοσολιπόσωμα, πρόκειται για ένα χιμαιρικό μονοκλωνικό αντίσωμα, το οποίο μελετάται ως προς τη θεραπευτική του ικανότητα έναντι του νευροβλαστώματος. Βρίσκεται σε επίπεδο μελέτης ΙΙΙ από την Ογκολογική Ομάδα Παίδων (Children's Oncology Group, COG) και συγχορηγείται μαζί με τον αυξητικό παράγοντα GM-CSF μετά από αυτόλογη μεταμόσχευση. Η επίδραση της χορήγησης των δύο παραγόντων σε προκλινικά μοντέλα με νευροβλάστωμα παρουσιάζει θετικά αποτελέσματα, δε διατίθεται, όμως, για κλινικές εφαρμογές.

Μονοκλωνικό αντίσωμα αντι - CD30

Το αντιγόνο CD30 ή Ki-1 κωδικοποιείται στο χρωμόσωμα 1p36 και εκφράζεται σε ενεργοποιημένα Τ-, Β-, και NK-κύτταρα, μονοκύτταρα, κοκκιοκύτταρα και πλασματοκύτταρα, στη λοιμώδη μονοπυρήνωση, σε λεμφοκύτταρα μολυσμένα με HIV, HTLV-1, EBV, HBV, σε κύτταρα Reed-Sternberg, στο 90% των αναπλαστικών λεμφωμάτων, σε περιφερικά Τ-κυτταρικά λεμφώματα και στο εμβρυονικό καρκίνωμα όρχεος. Το anti-CD30 είναι ένα χιμαιρικό μονοκλωνικό αντίσωμα έναντι του CD30 και η δράση του ερευνάται σε μελέτες φάσης Ι και ΙΙ, στη θεραπεία κατά λεμφωμάτων με έκφραση του C30, όπως στα αναπλαστικά και στα λεμφώματα Hodgkin.

Νέα νουκλεοσιδικά ανάλογα

Στην ομάδα αυτή περιλαμβάνονται φάρμακα που παίζουν σημαντικό ρόλο στη θεραπεία της οξείας λεμφοβλαστικής λευχαιμίας, έχουν κοινά χαρακτηριστικά με τους αντιμεταβολίτες, αλλά διαφέρουν στην αλληλεπίδρασή τους με διαφορετικούς ενδοκυττάριους στόχους. Πρόκειται για ουσίες χημικώς συγγενείς προς απαραίτητα δομικά στοιχεία της βιοσύνθεσης των πυρηνικών οξέων. Δρουν κατά τη φάση S του κυτταρικού κύκλου και αναστέλλουν τη σύνθεση του DNA με την ενσωμάτωσή τους.

Κλοφαραμπίνη

Η κλοφαραμπίνη είναι ανάλογο αδενοσίνης και χαρακτηρίζεται από ανθεκτικότητα στην απαμινάση της αδενοσίνης. Μετά την πρόσληψή της από τα κύτταρα, φωσφορυλιώνεται στο δραστικό τριφωσφορικό προϊόν και συσσωρεύεται ενδοκυτταρίως. Η κυτταροτοξική της δράση πιστεύεται ότι είναι πολυπαραγοντική με αναστολή σύνθεσης και επιδιόρθωσης DNA, διαταραχή στην ισορροπία των ενδοκυττάριων δεξαμενών τριφωσφορικών νουκλεοτιδίων, ενσωμάτωση στο DNA και παρέμβαση στον σχηματισμό του NAD. Η κλοφαραμπίνη προάγει επίσης την απόπτωση, μέσω απελευθέρωσης του μιτοχονδριακού κυτοχρώματος C.

Η κλοφαραμπίνη έχει ένδειξη στη θεραπεία των παιδιατρικών ασθενών με υποτροπή ή ανθεκτική οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία και οι οποίοι είχαν προηγουμένως λάβει ήδη χημειοθεραπευτικούς κύκλους.

Επειδή η κλοφαραμπίνη αναστέλλει τόσο τη σύνθεση, όσο και την επιδιόρθωση του DNA, διάφορες μελέτες διερευνούν το συνδυασμό της κλοφαραμπίνης με παράγωγα που καταστρέφουν το DNA.

Νελαραμπίνη

Η νελαραμπίνη είναι ένα υδατοδιαλυτό προφάρμακο της 9-β-αραμπινοφουρανοσυλογουανίνης (ara-G), ένα παράγωγο δεοξυγουανοσίνης. Η ιδιότητά της έγκειται στην ανθεκτικότητά της στη διάσπαση από το ένζυμο πουρινονουκλεοσιδοφωσφορυλάση (PNP), το οποίο προκαλεί ενδοκυττάρια συσσώρευση τριφωσφορικών παραγώγων της δεοξυγουανοσίνης, η οποία αναστέλλει τελικά τη σύνθεση του DNA και οδηγεί σε κυτταρικό θάνατο. Τα Τ-κύτταρα είναι πιο ευαίσθητα στην αναστολή της PNP από ότι τα Β-κύτταρα, λόγω των υψηλότερων επιπέδων κινάσης και χαμηλότερων νουκλεοσιδάσης, ευνοώντας έτσι τη φωσφορυλίωση της δεοξυγουανίνης. Η Ογκολογική Ομάδα Παίδων (COG) μελετά τη δράση της σε ασθενείς υψηλού κινδύνου Τ-Ο.Λ.Λ.

Φοροδεσίνη

Ανήκει στην οικογένεια των αναστολέων της PNP και δεν παρεμβαίνει στο DNA. Μελετάται η δράση της σε ασθενείς με Β-Ο.Λ.Λ. και λόγω της καλής βιοδιαθεσιμότητάς της χορηγείται από του στόματος.

Μικρομοριακοί παράγοντες (small molecule agents)

Η αποφυγή της απόπτωσης θεωρείται απαραίτητη προϋπόθεση για την καρκινική εξαλλαγή. Ο προσδιορισμός των μονοπατιών της απόπτωσης οδήγησε στην ανάπτυξη παραγόντων που στοχεύουν είτε στη φαρμακευτική επαγωγή της απόπτωσης, είτε στην αναστολή πρωτεϊνών που αποτρέπουν την αποπτωτική διαδικασία στα καρκινικά κύτταρα. Πολλοί από αυτούς τους παράγοντες βρίσκονται ήδη στα πρώτα στάδια κλινικών δοκιμών.

Ο συνεχώς αυξανόμενος αριθμός στοχευμένων αντικαρκινικών παραγόντων αφενός θα διευρύνει τις θεραπευτικές επιλογές για την αντιμετώπιση του καρκίνου, αλλά αφετέρου θα αυξήσει την πολυπλοκότητα του σχεδιασμού της θεραπευτικής αγωγής. Ειδικά σε περιπτώσεις συνδυαστικής αγωγής, για τη βελτιστοποίηση των αποτελεσμάτων είναι απαραίτητη η γνώση της πιθανής συνομιλίας των παραγόντων που στοχεύονται.

Ο κυτταρικός θάνατος είναι ο βασικός στόχος των αντικαρκινικών θεραπειών που χρησιμοποιούνται. Η μεγάλη πλειοψηφία των σύγχρονων θεραπευτικών προσεγγίσεων περιλαμβάνει γενοτοξικά φάρμακα και φτάνει έμμεσα σε αυτόν τον στόχο, κυρίως προκαλώντας την ενεργοποίηση σημείων ελέγχου βλαβών του DNA ή λόγω εκτεταμένων βλαβών στο DNA. Σε πολλές περιπτώσεις, τα κυτταροτοξικά φάρμακα είναι αποτελεσματικά, όμως, αφενός μεν έχουν περιορισμένη επιλεκτικότητα απέναντι στα καρκινικά κύτταρα, αφετέρου δε, πολύ συχνά, κύτταρα του όγκου αναπτύσσουν ανθεκτικότητα απέναντι στα φάρμακα. Τα τελευταία χρόνια, γίνονται προσπάθειες να αναπτυχθούν φάρμακα τα οποία θα στοχεύουν σε συγκεκριμένες πρωτεΐνες αποπτωτικών μονοπατιών σηματοδότησης (Εικόνα 3).

Θεραπευτικός στόχος

Αναστολείς της BCL-2 οικογένειας πρωτεϊνών (Oblimersen)

Η υπερέκφραση του BCL2 έχει σαν αποτέλεσμα την αντίσταση στους παράγοντες που προάγουν την απόπτωση, όπως η ακτινοβολία, τα κορτικοστεροειδή και η χημειοθεραπεία. Το Oblimersen , ένας αναστολέας του BCL2, μειώνει την έκφραση αυτού στα κακοήθη κύτταρα και έτσι προάγει την αποτελεσματικότητα των αντιλευχαιμικών θεραπειών. Θεραπεία με Oblimersen σε ποντικούς, βελτίωσε την επιβίωση αυτών που μεταμοσχεύθηκαν με BCR-ABL κύτταρα, ανθεκτικά στο Imatinib (αναστολέας της τυροσινικής κινάσης) και ενίσχυσε την απόπτωση από αντιλευχαιμικούς παράγοντες. Έχει χορηγηθεί με ασφάλεια σε φάση Ι κλινικών μελετών, σε συνδυασμό με άλλους αντιλευχαιμικούς παράγοντες και έχει μειώσει την έκφραση του BCR2 σε περισσότερους από το 60% των ασθενών.

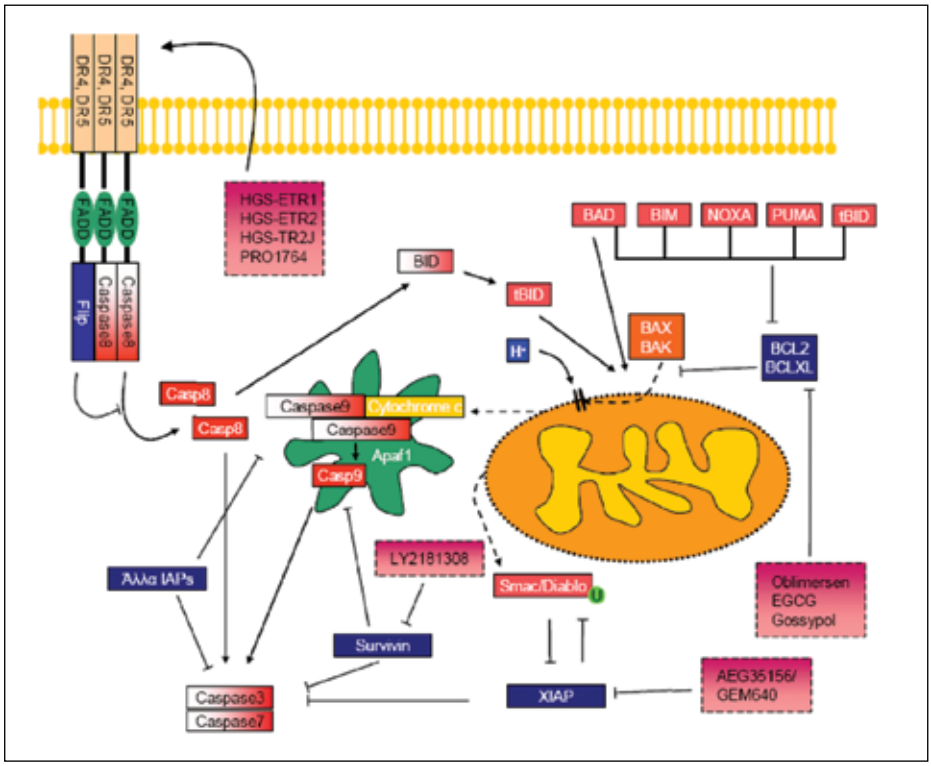
Αναστολείς της τυροσινικής κινάσης BCR-ABL (Imatinib)

Το Imatinib mesylate (STI-571, Glivec) είναι μια χαμηλού μοριακού βάρους φαινυλαμινοπυριμιδίνη. Δρα αναστέλλοντας την τυροσινική κινάση bcr-abl. Οι τυροσινικές κινάσες έχουν την ιδιότητα να μεταφέρουν φωσφορικές ομάδες από μόρια ATP σε υπολείμματα τυροσίνης πρωτεϊνικών μορίων, τα οποία εξαιτίας της φωσφορυλίωσής τους, ενεργοποιούνται. Το Imatinib χρησιμοποιείται ως μονοθεραπεία σε ασθενείς με χρόνια μυελογενή λευχαιμία και θετικό Philadelphia χρωμόσωμα (Ph+), ενώ ύφεση έχει παρατηρηθεί και σε ασθενείς με οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία και Ph+. Πολλές μελέτες αποδεικνύουν ότι το Imatinib, σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία σε ασθενείς με ΟΛΛ και Ph+, είναι καλά ανεκτό, επιφέρει πλήρη ύφεση σε ποσοστό 90-100% και βελτιώνει την επιβίωση της ελεύθερης νόσου. Το Imatinib αναστέλλει και άλλες τυροσινικές κινάσες, όπως την πρωτεΐνη abl, τον υποδοχέα του αυξητικού παράγοντα που προέρχεται από τα αιμοπετάλια (platelet derived growth factor receptor - PDGFR), ο οποίος παίζει ρόλο στην παθογένεια του υπερηωσινοφιλικού συνδρόμου/χρόνιας ηωσινοφιλικής λευχαιμίας και την τυροσινική κινάση c-kit, που υπερεκφράζεται σε νεοπλασίες του γαστρεντερικού συστήματος, αλλά και σε οξείες λευχαιμίες.

Νεότεροι αναστολείς κινασών, όπως το Nilotinib και το Dasatinib (SRC/ABL inhibitor), φαίνεται πως δρουν ακόμα πιο ισχυρά από το Imatinib, τόσο in vitro, όσο και in vivo, σε περιπτώσεις ΟΛΛ Ph+ και σε περιπτώσεις Τ-ΟΛΛ με NUP214-ABL1 amplification.

Οικογένεια υποδοχέων με δράση τυροσινικής κινάσης (FMS-like tyrosine kinase-3 / FLT-3)

Η οικογένεια αυτή περιλαμβάνει τον Flt-3 υποδοχέα, τον c-kit (υποδοχέας του stem cell factor) και



ΕΙΚΟΝΑ 3. Απόπτωση.

τον c-fms (υποδοχέας του M-CSF). Οι υποδοχείς αυτοί διμερίζονται ή ολιγομερίζονται παρουσία του συνδέτη και αυτοφωσφορυλιώνονται σε θέσεις υπολειμμάτων τυροσίνης της κυτταροπλασματικής περιοχής τους. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα την ενεργοποίησή τους και τη δημιουργία περιοχών όπου συνδέονται τα υποστρώματά τους. Το εξωκυττάριο τμήμα τους φέρει περιοχές τύπου ανοσοσφαιρινών, περιοχές φιμπρονεκτίνης τύπου III, περιοχές πλούσιες σε κυστεΐνη και περιοχές τύπου EGF (Epidermal Growth Factor). Ο Flt-3 παράγεται στα μονοπύρηνα κύτταρα του αίματος και κύτταρα - στόχοι του είναι τα στελεχιαία και προγονικά αιμοποιητικά κύτταρα (CD34+CD38-), των οποίων καταστέλλει την απόπτωση. Συχνά, υπερεκφράζεται στην οξεία μυελογενή λευχαιμία, στις λευχαιμίες με αναδιάταξη MLL, στην ΟΛΛ με υπερδιπλοειδία και στην Τ-ΟΛΛ CD117/KIT+. Οι μικροί μοριακοί αναστολείς του Flt-3 μπορούν να ενσωματωθούν σε χημειοθεραπευτικά σχήματα που χρησιμοποιούνται στη θεραπεία της λευχαιμίας με αναδιάταξη MLL, όπως στη νεογνική ΟΛΛ, η οποία έχει φτωχή πρόγνωση.

Οικογένεια υποδοχέων με δράση αυξητικού παράγοντα ινσουλίνης τύπου Ι (IGF-IR)

Ο αυξητικός παράγοντας IGF-I παράγεται στα στρωματικά κύτταρα του μυελού των οστών και δρα στην ερυθροποιητική σειρά διεγείροντας την αιμοποίηση. Ο IGF-IR κινητοποιείται από τη σύνδεση των τμημάτων του IGF-I και IGF-II. Το μονοπάτι του IGF-IR αποδεικνύεται πως παίζει ένα πολύ σημαντικό ρόλο στην επιβίωση και την ανάπτυξη πολλών παιδιατρικών καρκίνων. Η εξαλλαγή των ινοβλαστών του σαρκώματος Ewing που σχετίζονται με το γονίδιο τήξης EWS/FLI-1 γίνεται μέσω των IGF-IR. Η ανάπτυξη των κυττάρων σαρκώματος Ewing in vitro και in vivo μπορεί να ανασταλεί από ουσίες (π.χ. Μονοκλωνικά αντισώματα, μικρομόρια που στοχεύουν τον IGF-IR), που θα διακόψουν τη σηματοδότηση μέσω του IGF-IR μονοπατιού. Επίσης, κατά τον ίδιο τρόπο επηρεάζεται και η ανάπτυξη άλλων παιδιατρικών όγκων που εκφράζουν τον IGF-I, όπως το νευροβλάστωμα, το ραβδομυοσάρκωμα, το μυελοβλάστωμα και το οστεοσάρκωμα. Επιπλέον, έχει βρεθεί και η υπερέκφραση του IGF-II στον όγκο του Wilms και στο ηπατοβλάστωμα. Συνεπώς, το ερευνητικό ενδιαφέρον στη θεραπευτική προσέγγιση με αναστολή στην ανάπτυξη των όγκων αυτών είναι υψηλό. Ερευνάται η στόχευση της IGF-IR σηματοδότησης, μειώνοντας τα IGF επίπεδα μέσω χορήγησης αναλόγων σωματοστατίνης, τα οποία μειώνουν τα επίπεδα αναστέλλοντας την έκκριση της αυξητικής ορμόνης.

Ανθρώπεια μονοκλωνικά αντισώματα που δη-

μιουργήθηκαν και δοκιμάζονται σε πειραματικό στάδιο είναι το CP-751, 871, το EM164, το IMC-A12 και το 19D12.

Αναστολείς του mTOR (mammalian Target Of Rapamycin) - Sirolimus, Everoloimus, Deforolimus

Η mTOR είναι μια κινάση της αντίδρασης σερίνης - θρεονίνης, που ρυθμίζει τη μετάφραση των πρωτεϊνών, τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό και την εξέλιξη του κυτταρικού κύκλου. Έχουν δράση σε προκλινικά μοντέλα οξείας λεμφοβλαστικής λευχαιμίας και έχουν τη δυνατότητα συνεργικής δράσης με τη δοξορουμπικίνη και τη μεθοτρεξάτη. Αναστολή του mTOR αποτρέπει την επέκταση των BCR-ABL θετικών λευχαιμικών κυττάρων. Επίσης, έχει αποδειχτεί η ανασταλτική δράση του Everolimus στη μετα-μεταμοσχευτική λεμφοϋπερπλαστική νόσο, δρώντας in vivo και in vitro στις Β-λεμφοβλαστοειδείς κυτταρικές σειρές.

Αναστολείς πρωτεασών (Bortezomib)

Η μπορτεζομίμπη, αναστέλλει τη δράση του 26S πρωτεοσώματος των κυττάρων. Το 26S πρωτεόσωμα είναι κυλινδρικό πολυενζυμικό σύμπλεγμα που αποικοδομεί τις συζευγμένες με ουμπικιτίνη πρωτεϊνες, συμπεριλαμβανομένων των αναστολέων του κυτταρικού κύκλου. Η αναστολή του πρωτεοσώματος από τη μπορτεζομίμπη εμποδίζει την αποικοδόμηση των ρυθμιστικών πρωτεϊνών και επηρεάζει πολλαπλούς ενδοκυττάριους καταρράκτες μεταβίβασης σήματος, οδηγώντας το νεοπλασματικό κύτταρο στο θάνατο. Αναστέλλοντας τον κυτταρικό κύκλο, επάγεται η απόπτωση, αναστέλλεται η αγγειογένεση και οι μηχανισμοί προσκόλλησης. Η μπορτεζομίμπη χρησιμοποιείται ευρέως στη θεραπεία του πολλαπλού μυελώματος, ενώ μελετάται η χρήση του σε συνδυασμό με την κυταραβίνη και ινταρουμπικίνη σε ενήλικες με Ο.Μ.Λ. και μυελοδυσπλασία. Ερευνάται η in vivo δραστικότητά του στις Ο.Λ.Λ.

Αγγειογένεση (Thalidomide - Lenalidomide)

Η θαλιδομίδη χαρακτηρίζεται από πολλαπλές δράσεις: ανοσοτροποποιητική, αντιφλεγμονώδη και αντιαγγειογενετική. Έχει σημαντική επίδραση στα μόρια προσκόλλησης, μειώνοντας την έκφραση της Ε-σελεκτίνης, VCAM, I-CAM-1 και PECAM, παρεμποδίζοντας έτσι τις αλληλεπιδράσεις μεταξύ στρώματος και κυττάρων. Επίσης, αναστέλλει μηχανισμούς προσκόλλησης ελαττώνοντας την έκφραση της κυκλοοξυγενάσης-2. Η δράση της ως προς την έκκριση κυτοκινών συνίσταται στη μείωση της σύνθεσης του TNF-α, στη μείωση της έκκρισης των IL-1β, IL-6, IL-8, IL-12, και GM-CSF, ενώ διεγείρει την έκκριση των IL-4, IL-5, και IL-10. Παράλληλα, αυξάνει τη δραστικότητα και τον αριθμό των NK-κυττάρων.

Παρόμοιο μηχανισμό δράσης έχει και το νεότερο ανάλογο της θαλιδομίδης, η λεναλιδομίδη, η οποία έχει δοκιμασθεί σε ενήλικες στην αντιμετώπιση των μυελοδυσπλαστικών συνδρόμων με ενθαρρυντικά αποτελέσματα και κυρίως αυτών που φέρουν την κυτταρογενετική ανωμαλία 5q-. Η δράση και αποτελεσματικότητά της μελετάται πλέον και σε παιδιατρικούς ασθενείς με μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο 5q-, ενώ χρησιμοποιείται ευρέως σε παιδιά πάσχοντα από όγκους εγκεφάλου και νευροβλάστωμα σε υποτροπή.

Αναστολείς της μεθυλτρανσφεράσης (Azacytidine, Decitabine)

Και οι δύο παράγοντες παρεμβαίνουν άμεσα στη σύνθεση του DNA, αποτρέποντας τη μεθυλίωσή του. Γνωρίζοντας ότι στους βλάστες της Ο.Λ.Λ. υπάρχει υπερμεθυλίωση με έκφραση δεικτών όπως των p53, p15 και p57kip2, αποδείχτηκε ότι η θεραπεία των Ph+ Ο.Λ.Λ. με decitabine οδηγεί στη απόπτωση των κυττάρων.

Αναστολείς της γ-σεκρετάσης (G-Secretase Inhibitors/GSIS)

Η γ-σεκρετάση είναι ένα πολυπρωτεϊνικό ενζυμικό σύμπλεγμα, το οποίο καταλύει την απελευθέρωση ποικίλων κυτταρικών πρωτεϊνών στο κυτταρόπλασμα, όπως και ο υποδοχέας του NOTCH1. Ενεργοποιημένες μεταλλάξεις του NOTCH1 έχουν ανιχνευθεί σε περισσότερα από 50% των Τ-κυττάρων στην οξεία Ο.Λ.Λ.

Αναστολείς της πρωτεϊνης οξείας φάσης (Hsp-heat shock protein90) (Tanespymicin)

Οι πρωτεΐνες οξείας φάσης βοηθούν στην αναδίπλωση των λάθος σχηματισμένων πρωτεϊνών και στη αποβολή τους από το κύτταρο. Οι αναστολείς του Hsp90 διακόπτουν την αναδίπλωση και επάγουν την κατάτμησή τους. Το Tanespymicin ακυρώνει τη λειτουργία της Hsp90 και προάγει την απόπτωση. Αναστολή της Hsp90 είναι αποτελεσματική έναντι των BCR-ABL+ λευχαιμιών με αντοχή ή ευαισθησία στο Imatinib. Στα παιδιά, η χορήγηση του tanespymicin ερευνάται σε υποτροπή

της Ο.Λ.Λ. σε συγχορήγηση χημειοθεραπευτικών και προμεταμοσχευτικών σχημάτων.

Επίλογος

Η δημιουργία νέων βιολογικών παραγόντων και η αξιολόγηση της δράσης τους είναι ένα συνεχώς εξελισσόμενο και πολλά υποσχόμενο ερευνητικό πεδίο, καθώς στην εποχή μας η αναζήτηση φαρμάκων στην Παιδιατρική Αιματολογική Ογκολογία έχει στραφεί στη λογική της στοχευμένης θεραπείας. Η έρευνα στο πεδίο των μονοκλωνικών αντισωμάτων και των μικρομοριακών παραγόντων στοχεύει σε μηχανισμούς δράσης που δεν έχουν αναγνωριστεί επαρκώς και αναζητά στρατηγικές αύξησης της δραστικότητας των νέων βιολογικών αντισωμάτων - παραγόντων. Στις στρατηγικές αυτές περιλαμβάνονται η αύξηση της έκφρασης των αντιγόνων, η σύνδεση νέων τοξινών ή ραδιοϊσοτόπων στα αντισώματα, η ενεργοποίηση και αύξηση της λειτουργικότητας των εκτελεστικών κυττάρων του ανοσοποιητικού συστήματος με τη χορήγηση ειδικών πρωτεϊνών. Στο κλινικό επίπεδο συνεχίζονται οι έρευνες για τις ακριβείς ενδείξεις, τη βελτιστοποίηση της δοσολογίας σε παιδιατρικούς ασθενείς, τους σωστούς συνδυασμούς με άλλους θεραπευτικούς παράγοντες και την ελαχιστοποίηση της τοξικότητας των νέων φαρμάκων.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

Ε. ΚΑΡΑΒΙΤΑΚΗΣ

Brooks WH, Le Dantec C, Pers JO, Youinou P, Renaudineau Y. Epigenetics and autoimmunity. J Autoimmun. 2010 Jan 4. [Epub ahead of print].

Butler MG. Genomic imprinting disorders in humans: a mini-review. J Assist Reprod Genet. 2009 Sep-Oct; 26(9-10):477-86.

Cassidy SB, Driscoll DJ. Prader-Willi syndrome. Eur J Hum Genet. 2009 Jan; 17(1):3-13.

Chuang JC, Jones PA. Epigenetics and microRNAs. Pediatr Res. 2007 May; 61(5 Pt 2):24R-29R.

Currenti SA. Understanding and determining the etiology of autism. Cell Mol Neurobiol. 2009 Sep 23. [Epub ahead of print].

Davalos V, Esteller M. MicroRNAs and cancer epigenetics: a macrorevolution. Curr Opin Oncol. 2010 Jan; 22(1):35-45.

D'Hulst C, Kooy RF. Fragile X syndrome: from molecular genetics to therapy. J Med Genet. 2009 Sep; 46(9):577-84.

Eggermann T, Eggermann K, Schönherr N. Growth retardation versus overgrowth: Silver-Russell syndrome is genetically opposite to Beckwith-Wiedemann syndrome. Trends Genet. 2008 Apr; 24(4):195-204.

Esteller M. Epigenetics in cancer. N Engl J Med. 2008 Mar 13; 358(11):1148-59.

Feinberg AP. Epigenetics at the epicenter of modern medicine. JAMA. 2008; 299(11):1345-1350.

Gal-Yam EN, Saito Y, Egger G, Jones PA. Cancer epigenetics: modifications, screening, and therapy. Annu Rev Med. 2008; 59:267-80.

Garber KB, Visootsak J, Warren ST. Eur J Hum Genet. 2008 Jun; 16(6):666-72.

Goldberg AD, Allis CD, Bernstein E. Epigenetics: a landscape takes shape. Cell. 2007 Feb 23; 128(4):635-8.

Gräff J, Mansuy IM. Epigenetic dysregulation in cognitive disorders. Eur J Neurosci. 2009 Jul; 30(1):1-8.

Handel AE, Ebers GC, Ramagopalan SV. Epigenetics: molecular mechanisms and implications for disease. Trends Mol Med. 2010 Jan; 16(1):7-16.

Horsthemke B, Wagstaff J. Mechanisms of imprinting of the Prader-Willi/Angelman region. Am J Med Genet A. 2008 Aug 15; 146A(16):2041-52.

http://www.epigenome.org.

Iacobuzio-Donahue CA. Annu Rev Pathol. 2009; 4:229-49.

Ikegami K, Ohgane J, Tanaka S, Yagi S, Shiota K. Interplay between DNA methylation, histone modification and chromatin remodeling in stem cells and during development. Int J Dev Biol. 2009; 53(2-3):203-14.

Jenuwein T, Allis CD. Translating the histone code. Science. 2001 Aug 10; 293(5532):1074-80.

Kouzarides T. Chromatin modifications and their function. Cell. 2007 Feb 23; 128(4):693-705.

Levy SE, Mandell DS, Schultz RT. Autism. Lancet. 2009 Nov 7; 374(9701):1627-38.

Moretti P, Zoghbi HY. MeCP2 dysfunction in Rett syndrome and related disorders. Curr Opin Genet Dev. 2006 Jun; 16(3):276-81.

Muhle R, Trentacoste SV, Rapin I. The genetics of autism. Pediatrics. 2004 May; 113(5):e472-86.

Murphy SK, Jirtle RL. Imprinting evolution and the price of silence. Bioessays. 2003 Jun; 25(6):577-88.

Paoloni-Giacobino A. Epigenetics in reproductive medicine. Pediatr Res. 2007 May; 61(5 Pt 2):51R-57R.

Perk J, Makedonski K, Lande L, Cedar H, Razin A, Shemer R. The imprinting mechanism of the Prader-Willi/Angelman regional control center. EMBO J. 2002 Nov 1; 21(21):5807-14.

Persico AM, Bourgeron T. Searching for ways out of the autism maze: genetic, epigenetic and environmental clues. Trends Neurosci. 2006 Jul; 29(7):349-58.

Probst AV, Dunleavy E, Almouzni G. Epigenetic inheritance

during cell cycle. Nat Rev Mol Cell Biol. 2009 Mar; 10(3):192-206.

Psoni S, Sofocleous C, Traeger-Synodinos J, Kitsiou-Tzeli S, Kanavakis E, Fryssira-Kanioura H. Phenotypic and genotypic variability in four males with MECP2 gene sequence aberrations including a novel deletion. Pediatr Res. 2010 Jan 21. [Epub ahead of print].

Ptak C, Petronis A. Epigenetics and complex disease: from etiology to new therapeutics. Annu Rev Pharmacol Toxicol. 2008; 48:257-76.

Rodenhiser D, Mann M. Epigenetics and human disease: translating basic biology into clinical applications. CMAJ. 2006 Jan 31; 174(3):341-8.

Rottach A, Leonhardt H, Spada F. DNA methylation-mediated epigenetic control. J Cell Biochem. 2009 Sep 1; 108(1):43-51.

Rutter M. Acta Paediatr. 2005 Jan; 94(1):2-15.

Saetrom P, Snøve O Jr, Rossi JJ. Epigenetics and microRNAs. Pediatr Res. 2007 May; 61(5 Pt 2):17R-23R.

Schanen NC. Epigenetics of autism spectrum disorders. Hum Mol Genet. 2006 Oct 15; 15 Spec No 2:R138-50.

Sharma S, Kelly TK, Jones PA. Epigenetics in cancer. Carcinogenesis. 2010 Jan; 31(1):27-36.

Smith AC, Choufani S, Ferreira JC, Weksberg R. Growth regulation, imprinted genes, and chromosome 11p15.5. Pediatr Res. 2007 May; 61(5 Pt 2):43R-47R.

Tabolacci E, Moscato U, Zalfa F, Bagni C, Chiurazzi P, Neri G. Epigenetic analysis reveals a euchromatic configuration in the FMR1 unmethylated full mutations. Eur J Hum Genet. 2008 Dec; 16(12):1487-98.

Tabolacci E, Pietrobono R, Moscato U, Oostra BA, Chiurazzi P, Neri G. Differential epigenetic modifications in the FMR1 gene of the fragile X syndrome after reactivating pharmacological treatments. Eur J Hum Genet. 2005 May; 13(5):641-8.

Tycko B, Ashkenas J. Epigenetics and its role in disease. J Clin Invest. 2000 Feb; 105(3):245-6.

Van Buggenhout G, Fryns JP. Angelman syndrome (AS, MIM 105830). Eur J Hum Genet. 2009 Nov; 17(11):1367-73.

Veeck J, Esteller M. Breast Cancer Epigenetics: From DNA Methylation to microRNAs. J Mammary Gland Biol Neoplasia. 2010 Jan 27. [Epub ahead of print].

Wagner KD, Wagner N, Ghanbarian H, Grandjean V, Gounon P, Cuzin F, Rassoulzadegan M. RNA induction and inheritance of epigenetic cardiac hypertrophy in the mouse. Dev Cell. 2008 Jun; 14(6):962-9.

Walter J, Paulsen M. Imprinting and disease. Semin Cell Dev Biol. 2003 Feb; 14(1):101-10.

Weksberg R, Shuman C, Beckwith JB. Beckwith-Wiedemann syndrome. Eur J Hum Genet. 2010 Jan; 18(1):8-14.

Τζωρτζάκη Ε., Ψαρρού Μ., Σιαφάκας Ν.Μ. RNA interference: Διαγνωστικό εργαλείο ή θεραπευτική τεχνική; ΠΝΕΥΜΩΝ. 2008 Ιούλιος-Σεπτέμβριος; 21(3):231-234.

Τ. ΣΙΑΧΑΝΙΔΟΥ

Azzopardi D, Strohm B, Edwards AD, et al. Moderate hypothermia to treat perinatal asphyxial encephalopathy. N Engl J Med 2009; 361:1349-1358.

Azzopardi D, Strohm B, Edwards AD, et al. Treatment of asphyxiated newborns with moderate hypothermia in routine clinical practice: how cooling is managed in the UK outside a clinical trial. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2009; 94:F260-F264.

Barks J. Current controversies in hypothermic neuroprotection. Semin Fetal Neonat Med 2008; 13:30-34.

Barks J. Technical aspects of starting a neonatal cooling program. Clin Perinatol 2008; 35:765-775.

Blackmon LR, Stark AR. American Academy of Pediatrics Committee on Fetus and Newborn. Hypothermia: a neuroprotective therapy for neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy. Pediatrics 2006; 117:942.

Gluckman PD, Wyatt JS, Azzopardi D, et al. Selective head cooling with mild systemic hypothermia after neonatal encephalopathy: multicentre randomized trial. Lancet 2005; 365:663-670.

Gunn AJ, Bennet L. Brain cooling for preterm infants. Clin Perinatol 2008; 35:735-748.

Higgins RD, Shankaran S. Hypothermia for hypoxic ischemic encephalopathy in infants ≥ 36 weeks. Eearly Hum Develop 2009; 85:S49-S52.

Jacobs S, Hunt R, Tarnow-Mordi W, Inder T, Davis P. Cooling for newborns with hypoxic ischaemic encephalopathy. Cochrane Database Syst Rev 2007; 4:CD003311.

Kirpalani H, Barks J, Thorlund K, Guyatt G. Cooling for neonatal hypoxic ischemic encephalopathy: Do we have the answer? Pediatrics 2007; 120:1126-1130.

Laptook AR. Use of therapeutic hypothermia for term infants with hypoxic-ischemic encephalopathy. Pediatr Clin N Am 2009; 56:601-616.

McLean C, Ferriero D. Mechanisms of hypoxic-ischemic injury in the term infant. Semin Perinatol 2004; 28:425-432.

Shankaran S, Laptook AR, Ehrenkranz RA, et al. Whole-body hypothermia for neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy. N Engl J Med 2005; 353:1574-1584.

Τ. ΤΣΙΒΙΤΑΝΙΔΟΥ-ΚΑΚΟΥΡΟΥ

Augustin M, Glaeske G, Radtke MA, et al. Epidemiology and

comorbidity of psoriasis in children. Br J Dermatol. 2009 [Epub ahead of print].

Benoit S, Hamm H. Psoriasis in childhood and adolescence: clinical features and therapy. Hautarzt. 2009; 60:100-8.

Cordoro KM. Systemic and light therapies for the management of childhood psoriasis: part II. Skin Therapy Lett. 2008; 13:1-3.

De Jager ME, De Jong EM, M van de Kerkhof PC et al. Efficacy and safety of treatments for childhood psoriasis: A systematic literature review. J Am Acad Dermatol. 2009 Nov 7. [Epub ahead of print].

Fan X, Xiao FL, Yang S et al. Childhood psoriasis: a study of 277 patients from China. J Eur Acad Dermatol Venearol. 2007; 21:762-5.

Gottlieb AB, Dann F. Comorbidities in patients with psoriasis. Am J Med. 2009; 122:1150.e1-9.

Jain VK, Bansal A, Aggarwal K et al. Enhanced Response of Childhood Psoriasis to Narrow-Band UV-B Phototherapy with Preirradiation Use of Mineral Oil. Pediatr Dermatol. 2008; 25:559-64.

Kurd SK, Gelfand JM. The prevalence of previously diagnosed and undiagnosed psoriasis in US adults: results from NHANES 2003-2004. J Am Acad Dermatol. 2009; 60:218-24.

Meier M, Sheth PB. Clinical spectrum and severity of psoriasis. Curr Probl Dermatol. 2009; 38:1-20. Epub 2009 Jul 28.

Morris A, Rogers M, Fischer G et al. Childhood psoriasis: a clinical review of 1262 cases. Pediatr Dermatol. 2001; 18:188-98.

National Psoriasis Foundation Web site. http://www.psoriasis.com/. Accessed May 28, 2009.

Nahary L, Tamarkin A, Kayam N et al. An investigation of antistreptococcal antibody responses in guttate psoriasis. Arch Dermatol Res. 2008; 300:441-9.

Petty RE, Southwood TR, Manners P et al. International League of Associations for Rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: second revision, Edmonton 2001. J Rheumatol 2004; 31:390-2.

Raychaudhuri SP, Gross J. A comparative study of pediatric onset psoriasis with adult onset psoriasis. Pediatr Dermatol. 2000; 17:174-8.

Seyhan M, Coskun BK, Saqlam H et al. Psoriasis in childhood and adolescence: evaluation of demographic and clinical features. Pediatr Dermatol 2006; 48:525-530.

Silverberg NB. Pediatric psoriasis: an update. Ther Clin Risk Manag. 2009; 5:849-56.

Sommer DM, Jenisch S, Suchan M et al. Increased prevalence of the metabolic syndrome in patients with moderate to severe psoriasis. Arch Dermatol Res. 2006; 298:321-8.

Stoll ML, Nigrovic PA. Subpopulations within juvenile psoriatic arthritis: a review of the literature. Clin Dev Immunol. 2006; 13:377-80.

Trueb RM. Therapies for childhood psoriasis Curr Probl Dermatol. 2009; 38:137-59.

Wakkee M, Thio HB, Prens EP et al. Unfavorable cardiovascular risk profiles in untreated and treated psoriasis patients. Atherosclerosis. 2007; 190:1-9.

Ν. ΤΟΥΡΚΑΝΤΩΝΗ

Armstrong S, Kung A, Mabon A, et al. Inhibition of FLT3 in MLL. Validation of a therapeutic target identified by gene expression based classification. Cancer Cell 2003; 3:173-183.

Armstrong S, Mabon A, Silverman L, et al. FLT3 mutations in childhood acute lymphoblastic leukemia. Blood 2004; 103:3544-3546.

Berg S, Blaney S, Devidas M, Lampkin T, Murgo A, Bernstein M, et al. Phase II study of nelarabine in children and young adults with refractory T-cell maligancies: a report from the Children's Oncology Group. J Clin Oncol.2005; 23:3376-82.

Bross P, Kane R, Farell A, et al. Approval summary for bortezomib for injection in the treatment of multiple myeloma. Clin Cancer Res 2004; 10:3954-3964.

Cohen M, Williams G, Johnson J, et al. Approval summary for Imatinib mesylate capsules in the treatment of chronic myelogenous leukemia. Clin Cancer Res 2002; 8:935-942.

Cristea I, Gaskel S, Whetton A, et al. Proteomics techniques and their application to hematology. Blood 2004; 103:3624-3636.

De Angelo D, Johnson J, Coutre S, Stone R, Stopeck A, et al. Nelarabine induces complete remissions in adults with relapsed or refractory T-lineage acute lymphoblastic leukaemia or lymphoblastic lymphoma: Cancer and Leukemia Group B study 19801. Blood 2007; 109:5136-42.

Druker B, Talpaz M, Resta, et al. Efficacy and safety of a specific inhibitor of the BCR/ABL tyrosine kinase in chronic myeloid leykemia. N Engl J Med 2001; 344:1031-1037.

Ferrando A, Neuberg D, Staunton T, et al. Gene expression signature define novel oncogenic pathways in T cell acute lymphoblastic leukemia. Cancer Cell 2002; 1:75-87.

Holleman A, Cheok M, den Boer M, et al. Gene expression patterns in drug-resistant acute lymphoblastic leukaemia cells and response to treatment. N Engl J Med 2004; 351:533-542.

Huang M, Ye Y, Chen S, et al. Use of all-trans retinoic acid in the treatment of acute promyelocytic leukemia. Blood 1988; 72:567-572.

Jeha S, Gandhi V, Chan KW, McDonald L, Ramirez I, Madden R, et al. Clofarabine, a novel nucleoside analog, is active in pediatric patients with advanced leukemia. Blood.2004; 103:784-9.

Jeha S, Gaynon P, Razzouk B, Franklin J, Kadoka R, et al. Phase II study of clofarabine in pediatric patients with refractory or relapsed acute lymphoblastic leukemia. J Clin Oncol. 2006; 24:1917-23.

Kallionemi O, Wagner U, Koronen J, Sauter G. Tissue microarray technology for high-throughput molecular profiling of cancer. Hum Mol Genet 2001; 10:657-662.

Kartajan H, Gandhi V, Kozuch P, Faderl S, Giles F, Cortes J et al. Phase I clinical and pharmacology study of clofarabine in patients with solid and hematologic cancers. J Clin Oncol.2003; 21:1167-73.

Mauro M, O'Dwyer M, Heinrich M, Druker B. STI571: a paradigm of new agents for cancer therapeutics. J Clin Oncol 2002; 20:325-334.

Mousses S, Kallionemi A, Kauraniemi P, et al. Clinical and functional target validation using tissue and cell microarrays. Curr Opin Chem Biol 2002; 6:97-101.

Mullighan C, Miller C, Radtke I, Phillips L, Dalton J, Ma J, et al. BCR-ABL1 lymphoblastic leukemia is characterized by the deletion of Ikaros. Nature.2008; 453:110-4.

Pangalis G, Dimopoulou M, Angelopoulou M, et al. Campath-1H Monoclonal antibody therapy in lymphoproliferative disorders. Med Oncol 18. Med Oncol 18; 99-107,2001.

Pangalis G, Kyrtsonis M, Vassilakopoulos T, et al. Immunotherapeutic and immunoregulatory drugs in Hematologic Malignancies. Current topics in Medical Chemistry.6, 1657-1658, 2006.

Pui C, Evans W. Treatment of acute lymphoblastic leukaemia. N Engl J Med. 2006; 354:166-78.

Schroeder H, Garwics S, Kristinsson J, Siimes M, Wesenberg F, Gustafsson G. Outcome after first relapse in children with acute lymphoblastic leukaemia: a population-based study of 351 patients from the Nordic Society of Pediatric Hematology and Oncology (NOPHO). Med Pediatr Oncol. 1995; 25:372-8.

Torelli G, Guarini A, Porzia A, Chiaretti S, Tatarelli C, Diverio D, et al. FLT3 inhibition in t(4;11) 1 adult acute lymphoid leukemia. Br J Haematol.2005; 130:43-50.

Van Oosterom A, Judson I, Verweij J, et al. Safety and efficacy of Imatinib in metastatic gastrointestinal stromal tumors: a phase I study. Lancet 2001; 358:1421-1423.

Weinstein I. Cancer. Addiction to oncogenes- The achilles heel of cancer. Science 2002; 297:63-64.

Winter S, Jiang Z, Khawaja H, et al. Identification of genomic classifies that distinguish induction failure in T-lineage acute lymphoblastic leykemia: a report from the Children's Oncology Group. Blood 2007; 110:1429-1438.

Zwaan C, Reinhart D, Jurgens H, Huismans D, Hahlen K, Smith O, et al. Gemtuzumab ozogamicin in pediatric CD33-positive acute lymphoblastic leukemia: a first clinical experience and relation with cellular sensitivity to single agent calicheamicin. Leukemia. 2003; 17:468-70.