

2013

# ΜΕΤΑΛΛΑΞΕΙΣ ΚΑΙ ΚΑΡΚΙΝΟΣ

ΡΟΥΛΑ ΡΟΥΜΕΛΙΩΤΗ ΚΩΣΤΑΝΤΙΝΑ ΤΣΟΠΑΝΗ

30/1/2013



Ο **Καρκίνος** είναι ένα από τα σοβαρότερα προβλήματα υγείας που παρατηρούνται σήμερα στις αναπτυγμένες χώρες. Οι στατιστικές δείχνουν ότι αποτελεί τη δεύτερη πιο συχνή αιτία θανάτου μετά τις καρδιοπάθειες. Συνήθως προσβάλλει ηλικιωμένους ανθρώπους, υπάρχουν όμως και μορφές καρκίνου που εμφανίζονται σε νεαρής ηλικίας άτομα, ακόμη και σε παιδιά.

Ο όρος «καρκίνος» δεν αποδίδεται σε μία και μόνη ασθένεια, αλλά σε μια ομάδα ασθενειών που χαρακτηρίζονται από τον ανεξέλεγκτο πολλαπλασιασμό των κυττάρων. Σε αντίθεση με τα φυσιολογικά κύτταρα στο σώμα μας, τα οποία αυξάνονται, διαιρούνται και πεθαίνουν με έναν αυστηρά ελεγχόμενο τρόπο, τα καρκινικά κύτταρα διαφέρουν διότι συνεχίζουν να διαιρούνται ανεξέλεγκτα. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα την ανάπτυξη μιας μάζας κυττάρων, που ονομάζεται όγκος. Οι όγκοι μπορεί να είναι καλοήθεις ή κακοήθεις.

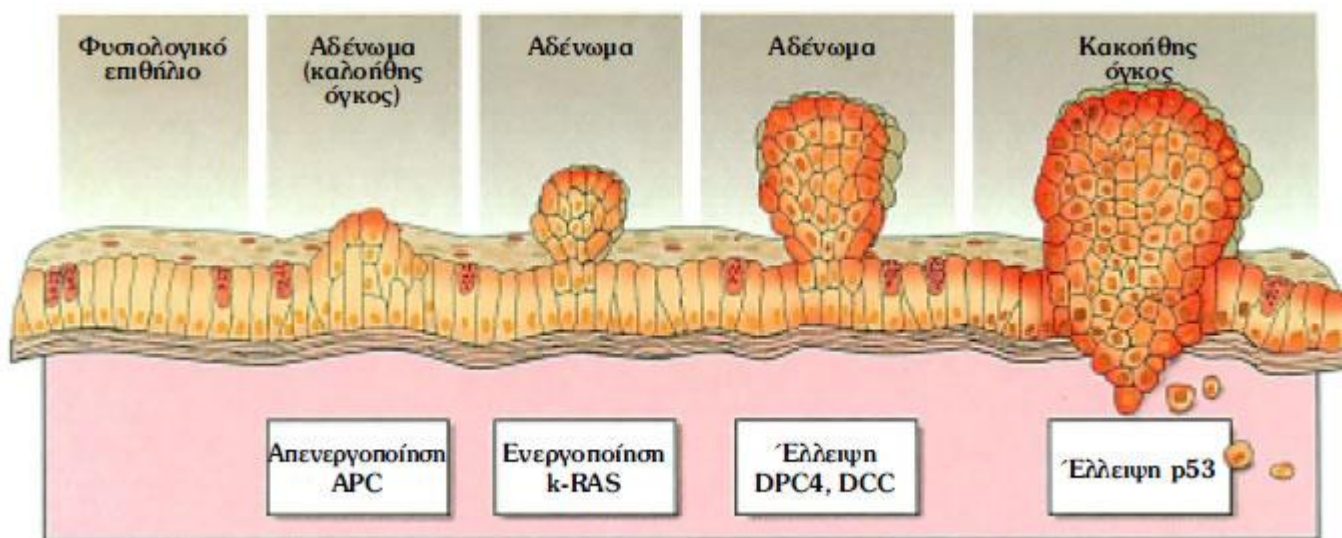
Γενικά, τα χαρακτηριστικά των καρκινικών κυττάρων είναι ότι:

- ανθίστανται στην απόπτωση
- πολλαπλασιάζονται παρουσία ή μη αυξητικών παραγόντων
- ανθίστανται σε σήματα που σταματούν τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό
- ανθίστανται στο μηχανισμό γήρανσης
- κάνουν μεταστάσεις
- δημιουργούν αγγεία για την αιμάτωσή τους

Όλες οι μορφές καρκίνου προκύπτουν από μεταλλάξεις στην αλληλουχία του DNA οι οποίες είτε συμβαίνουν σε κύτταρα του ανθρώπινου οργανισμού κατά τη διάρκεια της ζωής του, είτε κληρονομούνται από τους γονείς στους απογόνους. Κάθε μεμονωμένη περίπτωση καρκίνου είναι αποτέλεσμα ενός μοναδικού συνόλου μεταλλάξεων στα πρωτο-ογκογονίδια ή/και στα ογκοκατασταλτικά γονίδια. Ο ακριβής αριθμός των μεταλλάξεων που οδηγούν στην εμφάνιση καρκίνου δεν είναι ακόμη απολύτως αποσαφηνισμένος, παρότι θεωρείται ότι χρειάζονται πέντε ή περισσότερες μεταλλάξεις συνολικά σε πρώτο-ογκογονίδια και ογκοκατασταλτικά, ώστε ένα κύτταρο να γίνει καρκινικό.

Μεταλλάξεις είναι δυνατό να συμβούν κατά τη διάρκεια της ζωής του ατόμου με έναν από τους ακόλουθους τρόπους:

1. Από λάθη που συμβαίνουν κατά την αντιγραφή του DNA ή τη διαίρεση των χρωμοσωμάτων. Τα λάθη αυτά ευθύνονται για την εμφάνιση μεταλλάξεων στον πληθυσμό, οι οποίες χαρακτηρίζονται ως αυτόματες.
2. Από την επίδραση διαφόρων χημικών ουσιών, όπως είναι η φορμαλδεΐδη, ορισμένες χρωστικές, οι αρωματικοί κυκλικοί υδρογονάνθρακες και η καφεΐνη.
3. Τέλος, από την επίδραση διαφόρων μορφών ακτινοβολίας, όπως η ακτινοβολία Χ, η ακτινοβολία γ, η κοσμική και η υπεριώδης.



*Γονιδιακές μεταλλάξεις στον καρκίνο του παχέος εντέρου*

Ο καρκίνος αποτελεί τον ανεξέλεγκτο πολλαπλασιασμό των κυττάρων ενός ιστού, τα οποία είτε δημιουργούν μάζες κυττάρων (όγκοι), είτε μεταναστεύουν στο αίμα, όπως συμβαίνει με τις λευχαιμίες. Η εμφάνιση καρκίνου σε κάθε περίπτωση σχετίζεται με αλλαγές στο γενετικό υλικό ορισμένων κυττάρων του οργανισμού, ώστε αυτά εκτρέπονται από τη φυσιολογική τους λειτουργία και γονιδιακή ρύθμιση ενώ ταυτόχρονα πολλαπλασιάζονται ανεξέλεγκτα.

Οποιαδήποτε μορφή γονιδιακής μετάλλαξης μπορεί να ευθύνεται για την εμφάνιση καρκίνου. Επίσης ορισμένες χρωμοσωμικές ανωμαλίες, όπως η μετατόπιση, είναι σε ενίοτε υπεύθυνες για την καρκινογένεση. Άλλωστε τόσο οι γονιδιακές μεταλλάξεις, όσο και οι χρωμοσωμικές προκαλούν τη μετατροπή ενός πρωτο-ογκογονιδίου σε ογκογονίδιο και την πιθανή μετατροπή ενός φυσιολογικού κυττάρου σε καρκινικό. Επίσης, η έλλειψη ολόκληρου του γονιδίου, όπως συμβαίνει με την έλλειψη ενός ογκοκατασταλτικού μπορεί να αποτελεί γενετική αιτία για την εμφάνιση καρκίνου.

Τα πρωτο-ογκογονίδια περιέχονται φυσιολογικά στο ανθρώπινο γονιδίωμα και έχουν πολύ σημαντικό ρόλο στη φυσιολογική λειτουργία του κυττάρου, διότι ενεργοποιούν τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό όταν αυτό είναι απαραίτητο, όπως συμβαίνει κατά την επούλωση τραυμάτων. Όμως διάφορα είδη μεταλλάξεων, που συνήθως οφείλονται σε μεταλλαξογόνους παράγοντες, μετατρέπουν τα πρωτο-ογκογονίδια σε ογκογονίδια, τα οποία υπερλειτουργούν και οδηγούν το κύτταρο σε ανεξέλεγκτο πολλαπλασιασμό. Τα ογκοκατασταλτικά ελέγχουν επίσης την κυτταρική διαίρεση καταστέλλοντάς την, όποτε είναι απαραίτητο. Η αναστολή της δράσης τους, ως αποτέλεσμα συνήθως έλλειψης γονιδίου, αφαιρεί από το κύτταρο τη δυνατότητα ελέγχου του πολλαπλασιασμού του. Παράδειγμα αποτελεί ο καρκίνος του αμφιβληστροειδή (ρετινοβλάστωμα) που οφείλεται σε έλλειψη ογκοκατασταλτικού γονιδίου.

Τα κύτταρα διαθέτουν ένα σύνολο από μηχανισμούς για την επιδιόρθωση λαθών και αλλαγών στην αλληλουχία του DNA τους. Μηχανισμοί επιδιόρθωσης των λαθών της αντιγραφής αποτελούν οι DNA πολυμεράσες και τα επιδιορθωτικά ένζυμα. Οι DNA πολυμεράσες διορθώνουν τις αζωτούχες βάσεις που τοποθετούν κατά παράβαση του κανόνα συμπληρωματικότητας σε κάθε νεοσχηματιζόμενη αλυσίδα. Η πιθανότητα εν τέλει να τοποθετήσουν λάθος νουκλεοτίδιο είναι 1 στα 100.000. Τα λάθη που δεν επιδιορθώνονται από τις DNA πολυμεράσες

επιδιορθώνονται σε μεγάλο ποσοστό από ειδικά επιδιορθωτικά ένζυμα. Κατά αυτόν τον τρόπο ο αριθμός των λαθών στους ευκαρυωτικούς οργανισμούς περιορίζεται στο ένα στα 10. Τα άτομα με μελαγχρωματική ξηροδερμία χαρακτηρίζονται από ανικανότητα διόρθωσης των βλαβών που προκαλούνται στο DNA λόγω μεταλλάξεων στα γονίδια που κωδικοποιούν τα επιδιορθωτικά ένζυμα. Οι περιοχές του σώματος που εκτίθενται στον ήλιο δέχονται την επιβλαβή επίδραση της υπεριώδους ακτινοβολίας, η οποία αυξάνει την πιθανότητα βλαβών στο DNA. Δεδομένων των μεταλλάξεων των εν λόγω γονιδίων, οι βλάβες δεν διορθώνονται, συσσωρεύονται και πολλαπλασιάζεται η πιθανότητα εμφάνισης καρκίνου.

Οι στατιστικές υποδεικνύουν ότι ποσοστό περί το 5-10% των καρκίνων προκαλούνται από μεταλλάξεις γονιδίων που κληρονομούνται από γενιά σε γενιά. Παρόλα αυτά είναι ευρέως γνωστό ότι ο καρκίνος δεν κληρονομείται ως μεντελικός χαρακτήρας. Η πολυπλοκότητα της κληρονόμησης της ασθένειας του καρκίνου οφείλεται στα ακόλουθα αίτια:

- 1.** Ο καρκίνος δεν προκαλείται από μία μετάλλαξη (όπως συμβαίνει με πολλές άλλες γενετικές ασθένειες), αλλά από συσσώρευση αρκετών γενετικών αλλαγών στα κύτταρα.

- 2.** Οι μεταλλάξεις αυτές είναι αποτέλεσμα διαφόρων περιβαλλοντικών μεταλλαξογόνων παραγόντων, όπως οι χημικές ουσίες και οι ακτινοβολίες.

- 3.** Στη δημιουργία κάθε είδους καρκίνου συμβάλλουν συνήθως τόσο τα ογκογονίδια, όσο και τα ογκοκατασταλτικά. Ο καρκίνος του παχέος εντέρου αποτελεί ένα τέτοιο παράδειγμα, για την εμφάνιση του οποίου συμμετέχουν αρκετά γονίδια και των δύο τύπων, τα οποία έχουν υποστεί μεταλλάξεις.