

ΤΕΥΧΟΣ 36 - ΟΚΤΩΒΡΙΟΣ - ΝΟΕΜΒΡΙΟΣ - ΔΕΚΕΜΒΡΙΟΣ 2004

INFO UROLOGY



ΤΡΙΜΗΝΙΑΙΑ ΟΥΡΟΛΟΓΙΚΗ ΕΠΙΘΕΩΡΗΣΗ

ΚΩΔ. ΕΠΤΥΠΟΥ: 2516

Το INFO UROLOGY στο διαδίκτυο: www.iaetrikionline.gr

ISSN 1109 1886

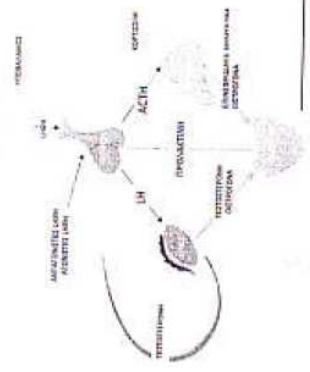
Τελομερίδια & Τελομεράση

Η έκρηξη προς την καρκινογένεση;

Σελίδα 8

Ογκικός ανδρογονικός αποκλεισμός

Συνεχής - διακοπόμενος



Σελίδα 9

Τελομερίδιο και τελομεράση

Η έκρηξη προς την καρκινογένεση;

ΑΘΑΝΑΣΙΟΣ ΠΑΠΑΝΤΗΣ
Χειρουργός Ουρολόγος

Εισαγωγή: Η καρκινογένεση είναι μία πολυσταδιακή διαδικασία που χαρακτηρίζεται από πολλαπλές γενετικές αλλαγές. Η ενεργοποίηση της τελομεράσης (ενζύμου που περιέχεται στο RNA) αποτελεί κρίσιμο στάδιο στην ανάπτυξη δευτερογενών και μεταστατικών νεοπλασματικών νόσων. Η υπόθεση της συσχέτισης της γήρανσης με το σύνθετο τελομερίδιο - τελομεράση, αποτέλεσε ένα νέο πρότυπο για τη μελέτη της καρκινογένεσης. Η υπόθεση βασίζεται στις παρατηρήσεις ότι τα περισσότερα φυσιολογικά ανδρικά σωματικά κύτταρα δεν παρουσιάζουν ανανεωτική δραστηριότητα της τελομεράσης, σε αντίθεση με τα ανδρικών νεοπλασμάτων που έχουν βραχύτερα τελομερίδια και εκφράζουν δραστηριότητα της τελομεράσης.

Τελομερίδια

Τελομερίδια ονομάζονται τα φυσικά άκρα των χρωμοσωμάτων. Η σύγκρασή τους προέκυψε από τις εθλικές πλάκες τέλος και μέρους. Τα τελομερίδια είναι επαναλαμβανόμενες αλληλουχίες του ε-βρουκωπιδίου (TAGGG) βραχύτερα στα άκρα του γαμοειδικού χρωμοσώματος συνδεδεμένα με ειδικές πρωτεΐνες και προστατεύουν το μίσος του DNA από ανεπιθύμητους ανασυνδυασμούς και γενετικές μεταλλάξεις.

Μετά από τα θανάτους, ένα μικρό μέρος των τελομερίδιων (10%) δεν ανανεώνεται, επιμένει το τελομερές βραχύνεται σταδιακά στα ηθικά ενός προοδευτικού κυτταρικού θανάτου. Η βράχυση αυτή παρεμποδίζει τόσο τη σύνθεση του DNA, όσο και τη φυσολογική γήρανση των κυττάρων, καθώς, το καρκινικό κύτταρο αναδύεται το τμήμα των τελομερίδιων μετά από κάθε κατάσταση.

Ο μηχανισμός παραγωγής ενός σφαιρικού αντάρτου ενός πολυκυτταρικού αθροίσματος DNA στα γαμοειδικά χρωμοσώματα είναι διαφορετικό για κάθε ένα από τους δύο κλώνους του DNA, που ως γνωστόν, είναι ο οδηγός κλώνος και ο σωματικός κλώνος.

Ο οδηγός κλώνος είναι ο κλώνος όπου συντίθεται συνεχώς το DNA, ενώ ο σωματικός κλώνος είναι ο κλώνος όπου ο πολυμερισμός του DNA δεν είναι συνεχής (εικόνα 1). Σε αυτόν τον κλώνο υφάκει πρόβλημα στην αντιγραφή των σφαιρικών νεοπλασμάτων του DNA με συνέπεια σε κάθε κυτταρικό κλώνο να κλώνονται τα τελενταία νεοπλασματικά κάθε χρωμοσώματος, με μακροπρόθεσμο αποτέλεσμα τη βράχυση του τελομερίδιου και την απόλεια των ιδιοτήτων του (εικόνα 2).

Πρόσφατα έχουν γίνει αναφορές στο μέγεθος των τελομερίδιων, το οποίο είναι σημαντικό μεμβάνο στα καρκινικά κύτταρα, σε σχέση πάντα με το μήκος των τελομερίδιων των φυσιολογικών κυττάρων ή των κυττάρων καθόλου ενδραχών.

Τα τελομερή θεωρούνται το εγγενές βιολογικό ρολόι των σωματικών κυττάρων, που έχει τη δυνατότητα να μετρά τον αριθμό των κυτταρικών διαδόσεων. Σύμφωνα με τον Harley που διατύπωσε την τελομεριδιακή θεωρία της γήρανσης, ύστερα από ένα ορισμένο αριθμό κυτταρικών διαδόσεων, το κύτταρο έχι χάσει μεγάλο μέρος της τελομεριδιακής του αλληλουχίας και το άκρο των χρωμοσωμάτων παραμένει «ακόμηλο». Όταν τα τελομερίδια φθάσουν σε ένα κρίσιμο μικρό βρόχυνος, το κύτταρο σταματά να διαίρεται και γηρασκάν, υφάκονται δηλαδή θάνατος. Το θάνατος με τις κλωνικές σειρές κυττάρων όπως είναι οι Ηελα, οι οποίες μπορεί να διαρρέονται συνεχώς, είναι δηλαδή αθάνατες, τα φυσιολογικά δηλαδή ανδρικά κύτταρα έχουν περιορισμένη ικανότητα πολλαπλασιασμού, είναι δηλαδή θνητά.

Η κυτταρική γήρανση είναι η κατάσταση εκείνη κατά την οποία τα κύτταρα κατά τη φάση ηρεμίας συνεχίζουν να επιτελούν τις φυσιολογικές τους λειτουργίες έως ότου πεθάνουν. Μπορεί να οδηγήσει σε «εκτεταμένη γενετική οστέωση», η οποία τις περισσότερες φορές οδηγεί σε κυτταρικό θάνατο, ενώ σε ορισμένες περιπτώσεις σε νεοπλασία.

Τελομεράση

Επών καρίνο ενδύμου καθόλου «τελομεράση» ενεργοποιείται και διατηρεί το μήκος των τελομερίδιων, επιτρέποντας έτσι στα νεοπλασματικά κύτταρα να εξακολουθήσουν να πολλαπλασιάζονται.

Η τελομεράση είναι μια ριβονουκλεϊκή πρωτεΐνη με αντίστροφη μεταγραφική δραστηριότητα και περιείχεται ένα στοιχείο RNA που χρησιμοποιείται στη σύνθεση του οδηγού κλώνου. Έτσι διατηρείται το μήκος του τελομερίδιου και σταθεροποιείται το χρωμοσώμα.

Η δραστηριότητα της τελομεράσης είναι ένα φυσιολογικό φαι-

ΠΙΝΑΚΑΣ 1. ΠΥΡΝΗΚΗ ΕΚΦΡΑΣΗ ΤΗΣ ΤΕΛΟΜΕΡΑΣΗΣ

Βασική έκφραση τελομεράσης

Πυρηνική έκφραση	№	Ποσοστό (%)
Φυσιολογική	1/135	0,5
Δυσπλαστική	125/412	30
Καρκίνο	1754/650	85

ΠΙΝΑΚΑΣ 2. Η ΠΥΡΝΗΚΗ ΕΚΦΡΑΣΗ ΤΗΣ ΤΕΛΟΜΕΡΑΣΗΣ ΣΕ ΚΛΙΝΙΚΑ ΔΕΙΓΜΑΤΑ.

Κλινικά δείγματα που χρησιμοποιούνται για την κατάδειξη της τελομεράσης

Τύπος Τμήμα	RNA	Ποσοστός, μισός, ή και ε.δ.
Φυσιολογικές	Ούρα, ΕΝΥ	Διακρίσιμη ποσότητα καρίνου ΕΝΕ, μεταστατικές εκκρίσεις
Παθολογικά υγρά	Ασπιτική, πτυσσική, πτυσσική	Πνεύμονας, ήπαρ, πάγκρεας, μισός, ελθόν, σπλάχνος, ισχίον
Ασπυρρίδιος	Παγκρεατικός, καρκίνο, μισός	Πνεύμονας, ήπαρ, σπλάχνος, ισχίον, καρκίνο ήπατος, μισός
Βιολογικές και υθικά φέτραις	Επιτομή, καρκίνο, καρκίνο, μισός	Καρκίνο και τράχηλος, καρκίνο, καρκίνο ήπατος, τράχηλος της μήτρας, και πνεύμονας

ΠΙΝΑΚΑΣ 3. ΚΑΤΑΝΟΜΗ ΤΗΣ ΘΕΤΙΚΗΣ Η ΑΡΗΘΗΤΙΚΗΣ ΕΚΦΡΑΣΗΣ ΤΗΣ ΤΕΛΟΜΕΡΑΣΗΣ, ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΚΑΛΟΗΘΗ Η ΚΑΚΟΗΘΗ ΕΞΕΡΓΑΣΙΑ ΤΟΥ ΜΑΙΟΥ, ΤΗΣ ΟΥΡΟΔΟΧΟΥ ΚΥΣΤΗΣ ΚΑΙ ΤΟΥ ΠΑΧΕΟΣ ΕΠΙΠΛΟΥ.

Όργανο	Τέσρα της τελομεράσης	Καρκίνο	Εξέργασια
Μισός	(+) τελομεράση	10	3
	(-) τελομεράση	5	26
Παχέος επιπλο	(+) τελομεράση	16	5
	(-) τελομεράση	10	60
Παχέος έντερο	(+) τελομεράση	9	0
	(-) τελομεράση	6	0

νόμιο των κυττάρων της σφαιρικής σειράς, αλλά και των περισσότερων ιστών κατά τη διάρκεια της ανάπτυξής τους. Το ένζυμο εκκρίεται στα βιολογικά κύτταρα και στις αρχέγονες σειρές κυττάρων των αρσένων επιπλο, είναι όμως ανανεωμένο σε φυσιολογικό σωματικό κύτταρο.

Πιστεύεται ότι η προοδευτική βράχυση του τελομερίδιου σταματά στα καρκινικά κύτταρα λόγω της παρουσίας του ενδύμου τελομεράσης, η οποία διατηρεί και σταθεροποιεί το τελομερή επιτρέποντας στα κύτταρα να διαρρέονται συνεχώς.

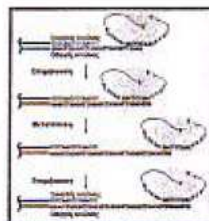
Η έκφραση της τελομεράσης μπορεί να προσδιοριστεί στους περισσότερους πρωτοπαθείς καρκίνους όπως το προστάτη, του μιστού, του παχέος έντερου, του πνεύμονα και του ήπατος σε ποσοστό 85-95% και σε πολλές

περιπτώσεις σε ένα in situ στάδιο (ήλικος 1).

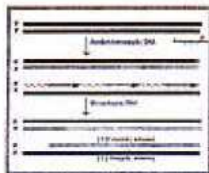
Επών πίνακα 2 αναφέρονται τα κυτταρολογικά δείγματα στα οποία είναι δυνατόν να ταυτοποιηθεί η έκφραση της τελομεράσης. Ειδικότερα τα υθικά που προσφέρονται για την εφαρμογή των μεθόδων in situ υθολογικού είναι: δείγματα παρακεντήσεων αρσένων με λεπτή βελόνα (RNA), φυσιολογικές εκκρίσεις όπως ούρα, ΕΝΥ, υθολογικά υθικά καρκίνο ήπατος, σπλάχνος, πνεύμονα και υθικά επιπλο και φέτραις από διάφορα όργανα.

Συσχέτιση με τον καρκίνο

Επών καρίνο του μιστού, του πνεύμονα και της ουροδόχου κύστης, η δραστηριότητα της τελομεράσης υφάκνεται σε ορισμένα πρωτοπαθείς στάδια καρκίνο και σε



Εικόνα 1. Η τελομεράση με την αντίστροφη μεταγραφική της δράση επιμηκώνει συνεχώς τον οδηγό κλώνο DNA.



Εικόνα 2. Παρατηρούμε ότι με την απόλεια του μηχανισμού της επιμηκνωσης του σωματικού κλώνου, τα χρωμοσώματα βραχύνονται κατά τη διάρκεια της φάσης αναπληρωτικού του DNA.



Εικόνα 3. Με τη μέθοδο του φθορισμού in situ υθολογικού (FISH) παρατηρείται η δυνατότητα απεικόνισης των χρωμοσωμάτων και των τελομερίδιων.

πρωτοπαθείς στάδια των καρκίνων και των πολυών καρκίνων, ενώ σε άλλα καρκινώματα όπως του παγκρέατος και του παχέος έντερου, υφάκνεται στα 90-95% του μικροβιολογικού καρκινώματος (ήλικος 3).

Σήμερα βρίσκονται σε εξέλιξη διάφορες μελέτες για τον προσδιορισμό της δραστηριότητας της τελομεράσης με στόχο τη διαφορική διάγνωση μεταξύ αδενώματος και καρκινώματος του ήπατος καθώς επίσης μεταξύ καλοήθους υπερπλασίας και καρκίνου του προστάτη (εικόνα 3).

Υπάρχουν ενδείξεις ότι η παρουσία υψηλών επιπέδων της τελομεράσης στο βιολογικό υθικό, στην οξεία μυελοβλαστική, στην καρίνο του μιστού, του γαστρεντερικού, του προστάτη και της ουροδόχου κύστης σχετίζεται με κακή πρόγνωση.

Είναι επίσης πιθανό ότι η παρουσία της δραστηριότητας της τελομεράσης μπορεί να είναι ένας δείκτης της υπολειπόμενης νόσου σε ασθενείς που υποβάλλονται σε χημειοθεραπευτική αγωγή. □