ΤΕΥΧΟΣ 37 – ΙΑΝΟΥΑΡΙΟΣ • ΦΕΒΡΟΥΑΡΙΟΣ • ΜΑΡΤΙΟΣ 2005

INFO UROLOGY

ΤΡΙΜΗΝΙΑΙΑ ΟΥΡΟΛΟΓΙΚΗ ΕΠΙΘΕΩΡΗΣΗ

ΚΩΔ. ΕΝΤΥΠΟΥ: 2516 Το INFO UROLOGY στο διαδίκτυο: www.iatrikionline.gr ISSN 1109 1886

ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ ΤΗΣ ΠΑΝ/ΚΗΣ ΟΥΡΟΛΟΓΙΚΗΣ ΚΛΙΝΙΚΗΣ

25ες Ουρολογικές Ημέρες

8-10 Απριλίου 2005

Εθνικό Κέντρο Ερευνών

Με τη συνεργασία του ΕΟΦ και της Ελληνικής Ουρολογικής Εταιρείας

Πληροφορίες: Τηλ.: 210 7488534

Παράγοντες κινδύνου του νεφροκυτταρικού καρκινώματος

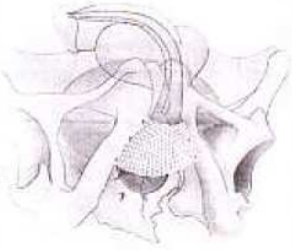
ΣΕΛΙΔΑ 6

Η λαπαροσκοπική μερική νεφρεκτομή σήμερα

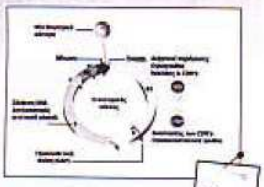
ΣΕΛΙΔΑ 10

Μέθοδος χειρουργικής αντιμετώπισης της ακράτειας των ούρων μετά από ριζική προστατεκτομή

Τα τελευταία χρόνια έχει μειωθεί η ακράτεια από διουρηθρική ή διακυστική προστατεκτομή, ενώ αντίστοιχα έχει αυξηθεί η ακράτεια μετά από ριζική προστατεκτομή και ειδικά σε νεότερες ηλικίες, όπου και αποτελεί πρόβλημα με σοβαρές επιπτώσεις στην ποιότητα ζωής του ατόμου, με κοινωνικές και οικονομικές προεκτάσεις.



ΣΕΛΙΔΑ 2



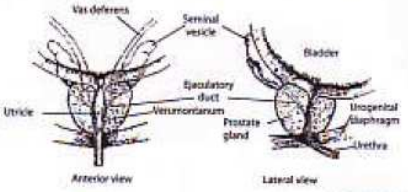
Μέρος Α'

Κυτταρικός κύκλος, κυκλίνες ογκογένεση

ΣΕΛΙΔΑ 14

Απόφραξη εκσπερματιστικών πόρων

Η απόφραξη του εκσπερματιστικού πόρου είναι μια σπάνια αλλά χειρουργικά διορθώσιμη αιτία ανδρικής υπογονιμότητας. Παρόλο που δεν υπάρχουν παθογνωμονικά ευρήματα για την απόφραξη του εκσπερματικού πόρου, πρέπει να υποπτευόμαστε αυτή τη διάγνωση σε υπογόνιμους άνδρες με ολιγοσπερμία ή αζωοσπερμία, με μικρό όγκο εκσπερματίσματος, με φυσιολογικά δευτεροπαθή χαρακτηριστικά του φύλου, όχεις και ορμονικό προφίλ και διατεταμένες σπερματοδόχους κύστεις ή απεικονιζόμενες στο TRUS. Σε επιλεγμένα περιστατικά η TURED βελτίωσε σημαντικά τις παραμέτρους του σπερμοδιαγράμματος.

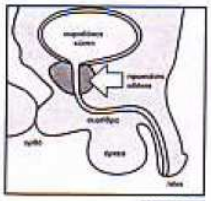


ΣΕΛΙΔΑ 18

Προσχη Ουρολογικα Συνεδρια

ΣΕΛΙΔΑ 22

Ο ρόλος του ειδικού προστατικού αντιγόνου (PSA) στον προσυμπτωματικό έλεγχο του καρκίνου του προστάτη

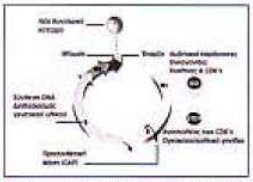


ΣΕΛΙΔΑ 20

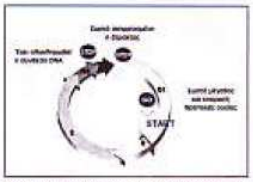
Κυτταρικός κύκλος, κυκλίνες και ογκογένεση

ΑΘΑΝΑΣΙΟΣ Χ. ΜΠΑΝΤΗΣ
Επιμελητής Β' Ουρολογίας, Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Αλεξανδρούπολης

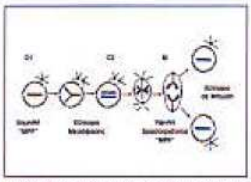
ΜΕΡΟΣ Α'



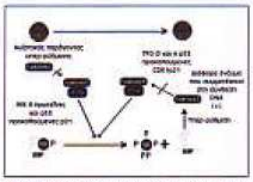
Εικόνα 1. Ο κυτταρικός κύκλος. Παρουσιάζονται οι κυριότερες φάσεις του κυτταρικού κύκλου, καθώς και τα σημεία δράσης των ανθρετικών παραγόντων, των ογκογονιδίων, των κυκλινών και τέλος των CDK (cyclin-dependent kinase).



Εικόνα 2. Σχηματική παράσταση των βασικότερων σημείων ελέγχου του κυτταρικού κύκλου (Σημείο Stop & Go/Start).



Εικόνα 3. Η ταλάντευση μεταξύ μεσόφασης και μίτωσης.



Εικόνα 4. Η δράση των κυκλινών D και E στη ρύθμιση της μετάβασης του κυτταρικού κύκλου από την εφησυχασμένη G_0 στην G_1 φάση εμπλοκοποίησης.

Φάσεις του κυτταρικού κύκλου

Στους πολυκυτταρικούς οργανισμούς η αύξηση του αριθμού των κυττάρων επιτυγχάνεται με την κυτταρική διαίρεση. Η χρονική περίοδος από το τέλος μίας κυτταρικής διαίρεσης μέχρι το τέλος της επόμενης καλείται κυτταρικός κύκλος. Οι φάσεις του κυτταρικού κύκλου είναι τέσσερις (G_1, S, G_2, M), από τις οποίες η μιτωτική (M) καταλήγει στη δημιουργία δύο νέων κυττάρων (εικόνα 1). Με τη μιτωτική φάση, μέσω των σταδίων πρόφαση, μετάφαση, ανάφαση και τελόφαση, το αρχικό κύτταρο καταλήγει σε δύο όμοια κύτταρα. Τα στάδια αυτά της μίτωσης είναι συχνά ευδιάκριτα σε ιστολογικές τομές με μορφολογικά κριτήρια. Μετά από τη μίτωση τα θυγατρικά κύτταρα εισέρχονται στην G_1 φάση (Gap = κενό) ή προσυνθετική φάση, στην οποία διατηρούνται για χρονική περίοδο που ποικίλλει ανάλογα με τον ιστό και διάφορους άλλους παράγοντες. Στη συνέχεια εισέρχονται στη φάση S (synthesis), όπου συντίθεται το DNA και διπλασιάζεται το γενετικό υλικό του κυττάρου. Στο τέλος της φάσης S τα κύτταρα έχουν αντιγράψει όλο το γενετικό υλικό και έτσι έχουν δύο διπλοειδείς σειρές γενετικής πληροφορίας. Η σύνθεση του DNA είναι στενά συνδεδεμένη με τη μίτωση και απαιτεί το πρώτο μήνυμα ή ερέθισμα που θα οδηγήσει το κύτταρο στην κυτταρική διαίρεση. Το χρονικό διάστημα που μεσολαβεί από τη στιγμή που θα γίνει η αντιγραφή του DNA μέχρι να αρχίσει η διαίρεση του κυττάρου καλείται G_2 (Gap2) φάση. Κατά τη διάρκεια της G_2 φάσης το κύτταρο έχει διπλάσιο ποσό DNA από ό,τι το αρχικό διπλοειδές κύτταρο. Με το τέλος της G_2 φάσης αρχίζει η περίοδος της κυτταρικής διαίρεσης (M φάση).

Η μίτωση αποτελεί πολύ μικρό ποσοστό, περίπου 5-10% της ζωής του κυττάρου, ενώ το υπόλοιπο καταλαμβάνουν η G_1 φάση μαζί με τις S και G_2 φάσεις, που όλες μαζί συνιστούν τη μεσόφαση. Ο χρόνος μεταξύ δύο μιτώσεων ονομάζεται χρόνος κυτταρικού κύκλου και ποικίλλει ευρέως, εξαρτώμενος κυρίως από τη διάρκεια της G_1 φάσης. Η διάρκεια των φάσεων S και G_2, επηρεάζεται ελάχιστα από τις συνήθεις του περιβάλλοντος, ενώ η διάρκεια της φάσης G_1 επηρεάζεται από φυσιολογικούς και περιβαλλοντικούς παράγοντες. Η χρονική διάρκεια των φάσεων ποικίλλει μεταξύ των διαφόρων κυττάρων και έχει υπολογισθεί ότι είναι περίπου 7-12 ώρες για την S, 1-6 για την G_2 και 1-2 ώρες για την M. Η διάρκεια της G_1 φάσης διαφέρει σημαντικά μεταξύ των διαφόρων κυτταρικών τύπων ή ακόμα και μέσα στον ίδιο κυτταρικό πληθυσμό και μπορεί να διαρκεί ημέρες, μήνες ή και χρόνια.

Το νέο κύτταρο είτε πολλαπλασιάζονται εκ νέου είτε διαφοροποιούνται και εξειδικεύονται αποθηκάσων είτε τέλος εισέρχονται στη φάση G_0 (φάση ηρεμίας ή ανάπαυσης). Στη φάση αυτή διατηρούν την ικανότητα πολλαπλασιασμού, δηλαδή μπορούν να επαναλάβουν τον κυτταρικό κύκλο αργότερα, σε άλλα χρονικά διάστημα, υπό την επίδραση διαφόρων παραγόντων.

Σημεία ελέγχου του κυτταρικού κύκλου

Στα φυσιολογικά κύτταρα, που διαιρείται με κανονικό ρυθμό, ο συντονισμός των διεργασιών στα διάφορα στάδια του κυτταρικού κύκλου και η σωστρό καθορισμένη διαδοχή των φάσεων καταδεικνύουν την παρουσία κάποιου ρυθμιστικού μηχανισμού, μέσω του οποίου ελέγχεται η κυτταρική διαίρεση (εικόνα 2). Οι μηχανισμοί ελέγχου δεν έχουν πλήρως διευκρινισθεί, φαίνεται όμως ότι επηρεάζονται από ποικίλους παράγοντες. Οι παράγοντες αυτοί καθορίζουν εάν και πότε θα γίνει η έναρξη των διαδικασιών που οδηγούν το κύτταρο στη μίτωση. Διάφορα εξωγενή ή άλλα ερεθίσματα με διεγερτική δράση για το κύτταρο της G_0/G_1 φάσης συνιστούν έναυσμα για την έναρξη του πολλαπλασιασμού. Στους διεγερτικούς παράγοντες συμπεριλαμβάνεται η πρόσδεση αυξητικών παραγόντων μέσω ειδικών κυτταρικών υποδοχέων ή η ενεργοποίηση διαφόρων γονιδίων (fos, myc, jun), που κωδικοποιούν πρωτεΐνες απαραίτητες για τον κυτταρικό κύκλο. Τα χημικά μόρια τα οποία έχουν την ικανότητα να επάγουν άμεσα ή έμμεσα την κυτταρική διαίρεση ονομάζονται μιτογόνες ενώσεις.

Με την επίδραση των διεγερτικών παραγόντων, το κύτταρο που βρίσκεται στην G_0/G_1 φάση, δέχεται ερεθίσματα για την έναρξη του πολλαπλασιασμού. Στην εικόνα 2 παρουσιάζεται ένα σχηματικό μοντέλο των φάσεων του κυτταρικού κύκλου και των σημείων στα οποία ελέγχεται η μετάβαση των κυττάρων από τη μία φάση στην άλλη. Σε κάποιο σημείο προς το τέλος της φάσης G_1 ισημείο χωρίς επιστροφή τα κύτταρα δεσμεύονται να ολοκληρώσουν τη διαδικασία του κυτταρικού κύκλου (Start/G_0). Η μετάβαση του κυττάρου από τη φάση G_1 στη φάση S απαιτεί τη διέλευση από αυτό το σημείο, όπου το κύτταρο πρέπει να διαθέτουν κάποιο αρκετό μέγεθος και οι θρεπτικές συνθήκες να είναι επαρκείς. Το επόμενο αρκετό σημείο του κυτταρικού κύκλου είναι ενδιάμεσο μεταξύ της G_2 και M φάσης, όπου τα κύτταρα υποχρεωτικά πρέπει να έχουν ολοκληρώσει τη σύνθεση του DNA για να εισέλθουν στη φάση της μίτωσης (σημείο Stop).

Ακολουθεί η μιτωτική φάση, στην οποία το καθοριστικό ση-

μείο για την ολοκλήρωση της μιτωτικής διαίρεσης είναι εκείνο που σημειώνεται με stop στο ακήμα. Στο στάδιο αυτό είναι δυνατόν να επιτευχθεί η μετάβαση των κυττάρων από το στάδιο της μετάφασης στο στάδιο της ανάφασης, εφόσον έχει ολοκληρωθεί ο σκηματισμός της μιτωτικής στράκτου.

Ρυθμιστικοί μηχανισμοί ελέγχου του κυτταρικού κύκλου

Με την εφαρμογή διαφόρων μεθόδων της μοριακής βιολογίας κατέστη δυνατό να ταυτοποιηθούν αρισμένα γονίδια, που εμπλέκονται στα διάφορα στάδια του κυτταρικού κύκλου. Το παράγωγα αυτών των γονιδίων, τα οποία συνιστούν κυτταρικές πρωτεΐνες, είναι υπεύθυνα για το συντονισμό της διαδοκικής σειράς των διαφόρων φάσεων. Ομόλογα γονίδια έχουν εντοπιστεί σε κύτταρα διαφόρων θηλαστικών, συμπεριλαμβανομένου και του ανθρώπου.

Ένας τύπος γονιδίων κυτταρικού κύκλου είναι α cdc (cell division cycle). Μέχρι σήμερα έχουν απομονωθεί πάνω από 60 γονίδια αυτού του τύπου, τα οποία κωδικοποιούν πρωτεΐνες με λειτουργικές δράσεις απαραίτητες για την ευόδωση σημαντικών βημάτων μέσα στον κυτταρικό κύκλο. Άλλου τύπου γονίδια, τα οποία ονομάζονται wee, σχετίζονται με τις ρυθμιστικές λειτουργίες στη διάρκεια της G_2 και του χρόνου κυτταρικού πολλαπλασιασμού κατά την M φάση. Τα γονίδια wee είναι σπανιότερα από τα cdc, ενώ μέχρι σήμερα έχουν ταυτοποιηθεί περίπου τέσσερα από αυτά.

Διάφορες μελέτες έχουν καταδείξει ότι ένα ιδιαίτερης σημασίας γονίδιο, το cdc2, εμπλέκεται σε δύο ρυθμιστικούς μηχανισμούς ελέγχου του κυτταρικού κύκλου. Συγκεκριμένα, ο ένας μηχανισμός ρυθμίζει τη μετάβαση από τη φάση G_1 στη φάση M και συνιστά τον «έλεγχο αρχής», ενώ ο άλλος μηχανισμός ρυθμίζει τη μετάβαση από τη φάση G_2 στη M φάση και αποτελεί το «μιτωτικό έλεγχο». Το cdc2 γονίδιο κωδικοποιεί μία πρωτεΐνη, την 34Kda ($P34^{cdc2}$), η οποία είναι η πρωτεΐνική κινάση σερίνης-θρεονίνης. Στον άνθρωπο έχει απομονωθεί το ομόλογο του cdc2 γονιδίου και είναι το CDC2Hs. Το παράγωγο αυτού του γονιδίου είναι μία πρωτεΐνη 34Kda, η οποία είναι κατά 63% πανομοιότυπη (εικόνα 3) στην ακολουθία των αμινοξέων με εκείνη των μυκήτων. Η $P34^{cdc2}$ κινάση διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στη ρύθμιση του κύκλου των ευκαρυωτικών κυττάρων. Η ενεργοποίησή της είναι σημαντική για την έναρξη της μίτωσης, ενώ με την απενεργοποίησή της το κύτταρο οδηγείται στην έξοδό του από τη μιτωτική φάση. Κατά τη διάρκεια του κυτταρικού κύκλου, το επίπεδο της $P34^{cdc2}$ αυτής καθεαυτής παραμένει αμετάβλητο. Η δραστηριότητά της όμως ως κινάσης κορυφώνεται κατά τη διάρκεια της φάσης M και συγκεκριμένα κατά τη μετάφαση. Κατά την ανάφαση-τελόφαση η δραστηριότητα της $P34^{cdc2}$ αρχίζει να εξαττώνεται, για να διατηρηθεί τελικά χαμηλό στη μεσόφαση. Η ρύθμιση της δραστηριότητας της $P34^{cdc2}$ είναι πολύπλοκη και επιτυγχάνεται μέσω διαφόρων αλληλεπιδράσεών της με άλλες πρωτεΐνες. Συγκεκριμένα, οι σπουδαιότεροι μηχανισμοί που έχουν περιγραφεί είναι δύο: 1) Η ενεργοποίηση και απενεργοποίηση της δραστηριότητας της $P34^{cdc2}$ επιτυγχάνεται κυρίως μέσω ενός κύκλου αποφωσφορυλίωσης-φωσφορυλίωσης του P34 πολυπεπτιδίου και 2) Η ενεργοποίηση της $P34^{cdc2}$ επιτυγχάνεται σε συνδυασμό με άλλες πρωτεΐνες, γνωστές και ως κυκλίνες.

Κυκλίνες

Οι κυκλίνες συνιστούν πρωτεΐνες οι οποίες περιέχουν 400-450 αμινοξέα και ταξινομούνται ανάλογα με την ακολουθία των αμινοξέων, σε δύο τύπους, A και B. Οι κυκλίνες είναι γνωστές και σαν «μιτωτικές», λόγω των λειτουργικών τους ιδιοτήτων στη φάση της μίτωσης. Στα ανθρώπινο κύτταρα έχει ταυτοποιηθεί μία πρωτεΐνη 62 kDa, που είναι ομόλογος της κυκλίνης B των μυκήτων. Ο ρόλος της κυκλίνης A στη ρύθμιση του κυτταρικού κύκλου δεν είναι ακόμη γνωστός και μόλλον παρουσιάζει διαφορετική λειτουργία από εκείνη της κυκλίνης B. Οι δύο κυκλίνες εμφανίζουν διαφορετική μεταξύ τους κυτταρική κατανομή κατά τη διάρκεια του κυτταρικού κύκλου. Η κυκλίνη B, όπως προαναφέραμε, συνιστά υπομονάδα του διμερούς συμπλέγματος της $P34^{cdc2}$/ κυκλίνη B. Συγκεντρώνεται στο κυτταρόπλασμα των κυττάρων κατά τη μεσόφαση, εισέρχεται στον πυρήνα λίγο πριν από την έναρξη της μίτωσης και αποδομείται αργότερα σε ένα μεταβατικό στάδιο, από τη μετάφαση προς την ανάφαση. Η κυκλίνη A βρίσκεται στον πυρήνα και αποδομείται κατά τη διάρκεια της μετάφασης. Η κατανομή της κυκλίνης A στον πυρήνα, είναι κοντά στις θέσεις της DNA αντιγραφής. Η εντόπιση αυτή ίσως να είναι ενδεικτική κάποιας λειτουργίας που σχετίζεται με φωσφορυλίωση πρωτεΐνών κοντά ή και στις θέσεις της αντιγραφής.

Εκτός από τις A και B κυκλίνες έχουν ταυτοποιηθεί και άλλα είδη κυκλινών (κυκλίνες C,D,E), που αποτελούν τις G_1 (ή CLN) κυκλίνες, λόγω του ότι ασκούν τη δράση τους σε προγενέστερο στάδιο σε σχέση με τις «μιτωτικές κυκλίνες» (εικόνα 4). Η συγκέντρωση και ενεργοποίηση αυτών των κυκλινών ποικίλλει κατά τη διάρκεια του κυτταρικού κύκλου. Η μεταβολή της έκφρασης του γόνου μιας κυκλίνης έχει θεωρηθεί ότι ίσως σχετίζεται με την κυτταρική μεταμόρφωση. Οι κυκλίνες που έχουν ενακοποιηθεί ότι μπορεί να συνδέονται με την ογκογένεση είναι κυρίως οι A και D.

UROLOGY
Casodex
150mg
Casodex
+
Zoladex
3.6mg, 10.8mg
ΕΝΤΟΠΙΣΜΕΝΟΣ
ΤΟΠΙΚΑ ΠΡΟΧΩΡΗΜΕΝΟΣ
ΠΡΟΧΩΡΗΜΕΝΟΣ
ΟΡΜΟΝΟΑΝΤΟΧΟΣ
Zoladex
3.6mg, 10.8mg
σε Ca-θε περίπτωση...
...καρκίνου προστάτη
ASTRA ZENECA