

Χαρακτηρισμός των καρκινικών κυττάρων που διαφεύγουν της χημειοθεραπείας

Η συστηματική θεραπεία στον καρκίνο – χημειοθεραπεία και στοχεύουσες θεραπείες – επιφέρει συνήθως μείωση στο μέγεθος του όγκου. Στις περισσότερες περιπτώσεις όμως αναπτύσσεται αντίσταση στη χορηγούμενη αγωγή και ο καρκίνος υποτροπιάζει από την εκ νέου ανάπτυξη των καρκινικών κυττάρων που παραμένουν. Η κατανόηση των μηχανισμών που οδηγούν στην αποτυχία των συστηματικών θεραπειών αποτελεί πεδίο εντατικής έρευνας που μπορεί να οδηγήσει στην ανάπτυξη θεραπειών που θα επιφέρουν μακροχρόνιες υφέσεις της νόσου.

Ως τώρα θεωρείται ότι τα καρκινικά κύτταρα μέσω της συσσώρευσης μεταλλάξεων στο γενετικό τους υλικό αναπτύσσουν μηχανισμούς αντίστασης στη συστηματική θεραπεία του καρκίνου. Όπως αναφέρουν όμως οι καθηγητές της Ιατρικής Σχολής του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών, **Μιχάλης Λιόντος** (Επίκουρος Καθηγητής Θεραπευτικής–Ογκολογίας), **Θεοδώρα Ψαλτοπούλου** (Καθηγήτρια Θεραπευτικής-Επιδημιολογίας-Προληπτικής Ιατρικής) και **Θάνος Δημόπουλος** (Καθηγητής Θεραπευτικής-Αιματολογίας–Ογκολογίας και Πρύτανης ΕΚΠΑ), έχουμε κατανοήσει τα τελευταία χρόνια ότι μια συγκεκριμένη ομάδα καρκινικών κυττάρων που ονομάζονται «εμμένοντα κύτταρα» μπορούν να ανέχονται τη θεραπεία και να οδηγούν στην εκ νέου ανάπτυξη των όγκων μετά τη διακοπή της αγωγής. Η ιδιαιτερότητα αυτών των κυττάρων είναι ότι δεν έχουν αναπτύξει μεταλλάξεις που να τους προσφέρουν μηχανισμούς αντίστασης στη θεραπεία. Ανέχονται όμως την αγωγή καθώς κατά τη χορήγησή της παραμένουν σε μια κατάσταση «ύπνωσης» και είτε δεν πολλαπλασιάζονται είτε πολλαπλασιάζονται εξαιρετικά αργά. Μετά το τέλος της θεραπείας τα «εμμένοντα κύτταρα» ξεκινούν ξανά να πολλαπλασιάζονται προκαλώντας μεγέθυνση των όγκων.

Οι μηχανισμοί που διέπουν τη λειτουργία αυτών των κυττάρων παραμένουν άγνωστοι. Πρόσφατη δημοσίευση στο περιοδικό Nature παρέχει σημαντικές πληροφορίες για τους μοριακούς μηχανισμούς αυτών των κυττάρων καθώς και τη σημασία της αλληλεπίδρασης με το περιβάλλον του όγκου. Στη μελέτη αυτή, οι ερευνητές μπόρεσαν να παρακολουθήσουν σε πραγματικό χρόνο την ανάπτυξη τέτοιων κυττάρων καρκίνου παχέος εντέρου σε τρισδιάστατες καλλιέργειες στο εργαστήριο. Όταν χορήγησαν χημειοθεραπευτικά φάρμακα, η πλειονότητα των κυττάρων πέθαναν, όχι όμως τα «εμμένοντα καρκινικά κύτταρα» που εξέφραζαν συγκεκριμένους δείκτες και πιο συγκεκριμένα την πρωτεΐνη p27. Ανάλογα αποτελέσματα είχαν περιγραφεί και στο παρελθόν από άλλες ερευνητικές ομάδες, όμως θεωρείται ότι το είδος του πρωτοπαθούς όγκου αλλά και της χορηγούμενης θεραπείας μπορεί να παίζουν ρόλο στην ανάπτυξη καινούργιων ομάδων «εμμενόντων καρκινικών κυττάρων».

Ιδιαίτερη σημαντική όμως είναι η ανακάλυψη της ερευνητικής ομάδας για τη σχέση ανάμεσα στα καρκινικά κύτταρα και το μικροπεριβάλλον του όγκου που καθορίζει την επιβίωση των «εμμενόντων καρκινικών κυττάρων». Συγκεκριμένα, οι ερευνητές ανακάλυψαν ότι η πρωτεΐνη COL17A1, που αποτελεί συστατικό των οργανιδίων που συνδέουν τα καρκινικά κύτταρα με την εξωκυττάρια θεμέλια ουσία καθορίζει την έκφραση της πρωτεΐνης p27 που είναι απαραίτητη για να παραμείνουν τα «εμμένοντα κύτταρα» σε «ύπνωση» και να διαφύγουν της θεραπείας. Η ίδια η θεραπεία βέβαια προκαλεί την αποικοδόμηση αυτής της πρωτεΐνης με συνέπεια να

«ξυπνάει» τα καρκινικά κύτταρα που παρέμεναν ανενεργά και να οδηγεί στον πολλαπλασιασμό τους με συνέπεια την υποτροπή του όγκου.

Η ανακάλυψη αυτών των μοριακών μηχανισμών είναι αυτονόητο ότι δημιουργεί το ερώτημα πως μπορούν να στοχευθούν θεραπευτικά τα «εμμένοντα καρκινικά κύτταρα». Με βάση την ανακάλυψη των ερευνητών, θα ήταν θεμιτό να κρατήσουμε τα κύτταρα αυτά σε «ύπνωση» για να αποφευχθεί ο περαιτέρω πολλαπλασιασμός τους και η μεγέθυνση των όγκων. Γνωρίζουμε όμως ότι αυτά τα «εμμένοντα κύτταρα» μπορούν να αποτελέσουν δεξαμενή κυττάρων που θα συσσωρεύσουν μεταλλάξεις και θα αποκτήσουν πλέον αντοχή στη χορηγούμενη θεραπεία. Προφανώς, η ανακάλυψη θεραπειών που θα οδηγούσαν στην εξάλειψη της ομάδας αυτών των καρκινικών κυττάρων θα ήταν ιδεατή αλλά φαντάζει δύσκολη με τις παρούσες γνώσεις. Επομένως, μελέτες μακροχρόνιες παρακολούθησης των «εμμενόντων καρκινικών κυττάρων» είναι απαραίτητες για να μπορέσουμε να κατανοήσουμε αν ο περιορισμός της δυνατότητας πολλαπλασιασμού τους μπορεί να αποτελέσει θεραπευτική ευκαιρία στον καρκίνο.