

Ανάπτυξη, φυσιολογικές μορφολογικές μεταβολές και ομοιόσταση του μαστικού αδένου: αλληλεπιδράσεις μεταξύ ορμονών, επιθηλιακών κυττάρων και στρώματος

Μηλιάρης Δ., Κεραμέως-Φόρογλου Χ.

Development, normal morphological changes and homeostasis of the mammary gland: interactions between hormones, epithelial cells and stroma

Miliaras D, Kerameos-Foroglou Ch

Laboratory of Histology and Embryology, Medical Faculty, Aristotelian University, Thessaloniki, Greece

Mammary gland is a unique organ that is continuously developing from its primary bud in embryonal life till breast formation at puberty. It undergoes cyclic changes during reproductive age, while complete differentiation is achieved only after parturition. The organ progressively involutes after menopause. Mammary gland homeostasis depends on complex interactions between hormones, and epithelial cells and their microenvironment. The molecules of cellular connections as integrins and cadherins, growth factors and their cellular receptors, matrix metalloproteinases, the mechanism of apoptosis, and genes responsible for genome integrity maintenance (i.e. BRCA), all have important roles in these interactions.

Key words: *breast, steroid hormones, cellular connections, growth factors, apoptosis*

Ο μαστικός αδένας αποτελεί ένα ιδιαίτερο όργανο που αναπτύσσεται διαρκώς από την καταβολή του στο έμβρυο μέχρι τον σχηματισμό του μαστού κατά την εφηβική ηλικία. Κατά τη διάρκεια της αναπαραγωγικής ηλικίας υφίσταται κυκλικές μεταβολές, ενώ η πλήρης του διαφοροποίηση επέρχεται μετά τον τοκετό. Μετά την εμμηνόπαυση το όργανο προοδευτικά υποστρέφει. Η διατήρηση της ομοιόστασης του μαστικού αδένου εξαρτάται από πολύπλοκες αλληλεπιδράσεις μεταξύ ορμονών και επιθηλιακών κυττάρων και του μικροπεριβάλλοντός τους. Σε αυτές τις αλληλεπιδράσεις σημαντικό ρόλο για το μαστό έχουν τα μόρια των κυτταρικών συνδέσεων όπως οι καντερίνες και οι ιντεγκρίνες, οι αυξητικοί παράγοντες και οι αντίστοιχοι κυτταρικοί υποδοχείς, οι μεταλλοπρωτεϊνάσες του στρώματος, ο μηχανισμός της απόπτω-

σης και γονίδια που είναι υπεύδυνα για τη διατήρηση της ακεραιότητας του γονιδιώματος, όπως το *BRCA*.

Λέξεις κλειδιά: μαστός, στεροειδείς ορμόνες, κυτταρικές συνδέσεις, αυξητικοί παράγοντες, απόπτωση

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ο μαστός υφίσταται συνεχείς μεταβολές σε όλη τη διάρκεια της ζωής ενός ατόμου. Από την άποψη αυτή είναι ένα ιδιαίτερο όργανο, αφού η διαφοροποίηση του συνεχίζεται και μετά την εφηβεία, ενώ στη διάρκεια της αναπαραγωγικής ηλικίας υφίσταται καταμήνιες κυκλικές μεταβολές. Επιπρόσθετα, η πλήρης του ωρίμανση επέρχεται μόνο μετά από την κύηση και γαλουχία^{1,2}. Όταν λοιπόν αναφερόμαστε στο φυσιολογικό μαστό, εννοούμε ένα ολόκληρο φάσμα διαφορετικών καταστάσεων. Αυτό αποτελεί πρόκληση για τους ερευνητές, αφού ο μαστός είναι ένα δυναμικό μοντέλο οργάνου με πολυποικίλες επιδράσεις και μεταβολές³. Οι μεταβολές όμως αυτές, επειδή ακριβώς είναι φυσιολογικές, δεν είναι εύκολο να μελετηθούν στον άνθρωπο, εφόσον δεν υπάρχει ικανός αριθμός δειγμάτων. Ακόμη, τα εξεταζόμενα ανθρώπινα δείγματα συνήθως αφορούν “φυσιολογικό μαζικό αδένα” που συνυπάρχει με παθολογικές καταστάσεις. Με έναν αδρό διαχωρισμό, μπορούμε να διακρίνουμε τρεις κατηγορίες χειρουργικών παρασκευασμάτων του μαστού: ινοκυστικών αλλοιώσεων, καλοήθων νεοπλασμάτων και κακοήθων νεοπλασμάτων. Έτσι, για παράδειγμα, οι μορφολογικά φυσιολογικές περιοχές αυτών των χειρουργικών παρασκευασμάτων παρουσιάζουν διαφορετικούς ρυθμούς απόπτωσης¹. Άρα υπάρχουν πολλά προβλήματα για τον ακριβή καθορισμό της φυσιολογικής κατάστασης του μαστού, ειδικά σε βιοχημικό και μοριακό επίπεδο. Ταυτόχρονα όμως φαίνεται ότι θα αντληθούν πολλές πληροφορίες από τη μελέτη όλων αυτών των πολύπλοκων δυναμικών κυτταρικών διαδικασιών που σχετίζονται με τις φυσιολογικές μεταβολές του μαζικού αδένα, οι οποίες θα βοηθήσουν σε βαθύτερη γνώση της λειτουργίας του και ακόμα σπουδαιότερα στην κατανόηση του φαινομένου της κακοήθους εξαλλαγής του μαζικού αδένα και της πιο αποτελεσματικής αντιμετώπισής του.

ΕΜΒΡΥΟΛΟΓΙΚΗ ΑΝΑΠΤΥΞΗ

Ο μαζικός αδένας είναι τροποποιημένος αποκρινής αδένας που εξορμάται από τις δύο μαστικές ακρολοφίες⁴. Αυτές σχηματίζονται την 4η εμβρυϊκή εβδομάδα ως μία πάχυνση του έξω βλαστικού δέρματος, που εκτείνεται τοξοειδώς από τη μασχαλαία ως τη βουβωνική χώρα και το μέσο του μηρού. Στον άνθρωπο, οι μαστικές ακρολοφίες φυσιολογικά υποστρέφουν, εκτός από τη μαστική χώρα. Το υπόλειμμα αυτό της μαστικής ακρολοφίας δημιουργεί το πρωτογενές βλάστημα του μαζικού αδένα την 5η εβδομάδα. Το πρωτογενές βλάστημα αναπτύσσεται μέσα στο υποκείμενο χόριο. Τη 10η εβδομάδα, το βλάστημα αρχίζει να διακλαδίζεται και μέχρι τη 12η εβδομάδα έχουν σχηματισθεί αρκετά τα δευτερογενή βλαστήματα. Η πρώτη ανάπτυξη του μαζικού αδένα στο έμβρυο είναι ανεξάρτητη από τις στεροειδείς ορμόνες του φύλου. Τη 15η εβδομάδα όμως, το μεσεγχύμα καθίσταται παροδικά ευαίσθητο στην τεστοστερόνη: έτσι στους άρρενες η ορμόνη προκαλεί συμπύκνωση του μεσεγχύματος και απομονώνει το επιθηλιακό στέλεχος. Αν δεν υπάρχει σημαντική έκθεση στην τεστοστερόνη, οι επιθηλιακές εκβλαστήσεις αυλοποιούνται και σχηματίζουν τους γαλακτοφόρους πόρους μεταξύ 20ης-32ης εβδομάδας. Η διακλαδιζόμενη λοβιο-κυψελιδική ανάπτυξη συμβαίνει μεταξύ 32ης-40ης εβδομάδας υπό την επίδραση του υποκείμενου μεσεγχύματος και σχετικά ανεξάρτητα από ορμονικές επιδράσεις. Προς το τέλος της κύησης ο εμβρυϊκός μαστός, υπό την επίδραση των πλακουντιακών ορμονών και των μητρικών στεροειδών, παροδικά προσλαμβάνει εκκριτικούς χαρακτήρες. Μετά την 3η-4η εβδομάδα της ζωής, καθώς ελαττώνονται τα επίπεδα των μητρικών και πλακουντιακών ορμονών, προοδευτικά ο μαστός μεταπίπτει σε απλή δομή από πόρους.

ΗΒΗ ΚΑΙ ΟΡΜΟΝΙΚΕΣ ΕΠΙΔΡΑΣΕΙΣ

Η μακροσκοπική ανάπτυξη του μαστού κατά τη δηλαρχή απαιτεί πάλι τη σχετική απουσία

τεστοστερόνης². Με την έναρξη της ήβης στις γυναίκες, αλλαγές στα επίπεδα των γοναδοτροπινών διεγείρουν τις ωοθήκες, που με τη σειρά τους παράγουν κυκλικά οιστρογόνα και προγεστερόνη. Οι στεροειδείς ορμόνες του φύλου, σε συνδυασμό με πεπτιδικές ορμόνες και παράγοντες ανάπτυξης, επιδρούν στο μαστό για την περαιτέρω ανάπτυξη και ωρίμανση του⁵. Ουσιαστικά κατά την εφηβεία συμβαίνει επιμήκυνση και πάχυνση του επιθηλίου των πόρων, κυρίως υπό οιστρογονική επίδραση, καθώς και πρόωμη ανάπτυξη των λοβιακών εκβλαστήσεων από τα τελικά τμήματα των πόρων, κυρίως υπό προγεστερονική επίδραση².

Καμία ορμόνη, πεπτιδική ή του φύλου, δεν είναι από μόνη της επαρκής για την ανάπτυξη και διαφοροποίηση του μαστού⁵. Συνοπτικά, οι κύριες ορμονικές επιδράσεις στο μαστό είναι οι ακόλουθες: Τα οιστρογόνα είναι απαραίτητα για την ανάπτυξη των πόρων και τη συνοδό αύξηση του συνδετικού ιστού στις περιπορικές περιοχές κατά την εφηβεία, καθώς και για τη λοβιο-κυψελιδική ανάπτυξη κατά την κύηση. Η προγεστερόνη είναι απαραίτητη για τη λοβιο-κυψελιδική διαφοροποίηση και ανάπτυξη. Τα γλυκοκορτικοειδή είναι απαραίτητα για την πλήρη ανάπτυξη των πόρων, ενώ συμβάλλουν και στη λοβιο-κυψελιδική ανάπτυξη κατά την κύηση. Η ινσουλίνη συμβάλλει στην πρωτεϊνική σύνθεση και την ανάπτυξη των πόρων. Η προλακτίνη είναι απαραίτητη για τη γαλακτογένεση και τη διατήρηση της γαλουχίας και διεγείρει την επιθηλιακή ανάπτυξη μετά τον τοκετό. Άλλες ορμόνες που έχουν επίδραση στο μαστό είναι: το ανδρώπινο πλακουντιακό λακτογόνο που μπορεί να υποκαθιστά την προλακτίνη στην επιθηλιακή ανάπτυξη και διαφοροποίηση και διεγείρει την κυψελιδική ανάπτυξη και τη γαλακτογένεση κατά την κύηση. Η αυξητική ορμόνη είναι απαραίτητη για την ανάπτυξη των πόρων στην εφηβεία και συμβάλλει στη λοβιο-κυψελιδική ανάπτυξη κατά την κύηση. Τέλος, η θυρορμόνη αυξάνει την επιθηλιακή εκκριτική απόκριση στην προλακτίνη, ενώ δεν είναι ουσιώδης για την ανάπτυξη των πόρων.

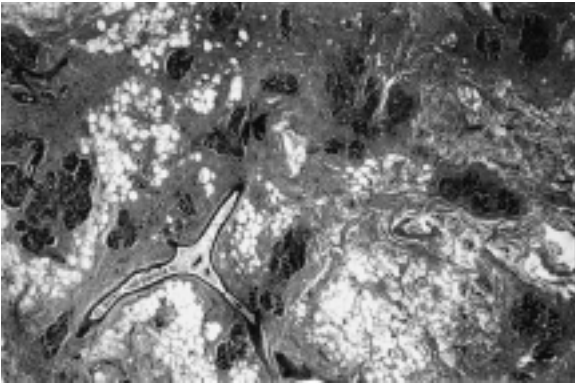
Ο ΩΡΙΜΟΣ ΜΑΣΤΟΣ

Ο φυσιολογικός ώριμος μαστός στη γυναίκα, μπορεί να είναι μικρότερος από 30 γρ. ή και να ξεπερνά τα 500 γρ. Στη μεγάλη αυτή διακύμανση του μεγέθους του, σημαντικό ρόλο

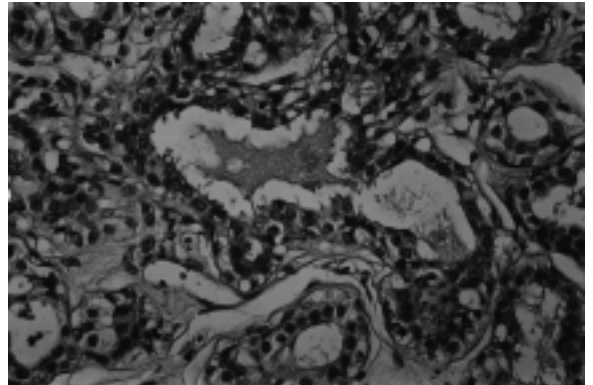
παίζει η σωματική κατασκευή και το βάρος του ατόμου, αφού ο μαστός αποτελεί κύρια αποθήκη λίπους. Τα τρία-τέταρτα της μάζας του μαστού βρίσκονται επί του άνω και μέσου τμήματος του μείζονος θωρακικού μυός, ενώ ο μαζικός αδένας συνήθως εκτείνεται προς τη μασχάλη (η λεγόμενη αδενική ουρά του Spence). Τυπικά, ο μαστός αποτελείται από 15 ως 25 λοβούς, καθένας από τους οποίους εκβάλλει με ένα χωριστό κύριο πόρο στη δηλή. Κάθε λοβός περιβάλλεται από συνδετικό ιστό και χωρίζεται σε πολλά λόβια, τα οποία αποτελούν τη βασική δομική μονάδα του μαστού (Εικόνα 1). Κάθε λόβιο με τη σειρά του διαχωρίζεται σε 10 ως 100 αδενοκυψέλες που αφορίζονται με βασική μεμβράνη. Το άωρο επιθήλιο των πόρων και των αδενοκυψελών έχει δύο στοιχεία, με κυβοειδές βασικό και χαμηλό κυλινδρικό επιφανειακό επιθήλιο. Με τις ορμονικές επιδράσεις το επιθήλιο των αδενοκυψελών διαφοροποιείται σε 3 τύπους κυττάρων: 1) κυλινδρικά βασεόφιλα κύτταρα Α, προς τον αυλό, 2) κύτταρα Β, που θεωρείται πως είναι προγονικά των κυττάρων Α και των μυοεπιθηλιακών κυττάρων και 3) μυοεπιθηλιακά κύτταρα με διαυγές κυτταρόπλασμα προς τη βάση. Η δηλή του μαστού περιέχει άφθονους σμηγματογόνους και αποκρινείς αδένες. Στη βάση της εισέρχονται οι 15 ως 25 γαλακτοφόροι πόροι. Εκεί διευρύνονται και σχηματίζουν ληκύδους που χρησιμεύουν ως αποθήκες του γάλακτος κατά τη γαλουχία.

ΚΥΚΛΙΚΕΣ ΜΕΤΑΒΟΛΕΣ

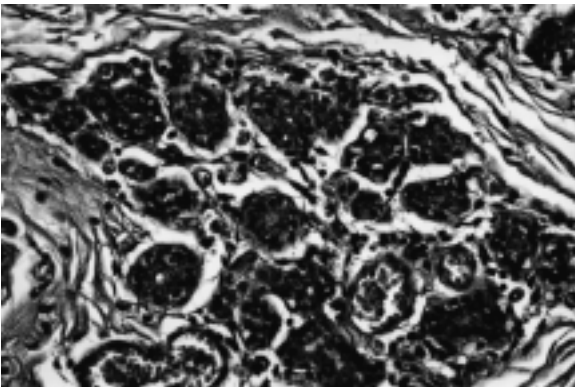
Ο μαστός υφίσταται κυκλικές μορφολογικές μεταβολές στο επιθήλιο και το στρώμα του, κατά τη διάρκεια του καταμήνιου κύκλου της γυναίκας, σε όλη τη διάρκεια της αναπαραγωγικής ηλικίας^{6,7}. Στην πρόωμη παραγωγική φάση, το στρώμα των αδενοκυψελών είναι πυκνό, κυτταροβριδές και οι αδένες έχουν κλειστό αυλό, χωρίς εμφανή στιβάδωση και επιθήλιο με ένα κυτταρικό τύπο που εμφανίζει ωχρο ηωσινόφιλο κυτταρόπλασμα (Εικόνα 2). Προς το τέλος της παραγωγικής φάσης, το στρώμα παραμένει πυκνό και κυτταροβριδές, οι αδένες όμως έχουν εμφανή αυλό και παρουσιάζουν τρεις κυτταρικούς τύπους 1) βασεόφιλο κυλινδρικό κύτταρο προς τον αυλό, 2) ενδιάμεσο ελαφροχρωματικό κύτταρο και 3) διαυγές μυοεπιθηλιακό (βασικό) κύτταρο. Ο προσανατολισμός των κυττάρων είναι ακτινωτός γύρω από τον αυλό. Με



Εικόνα 1. Όριμος μαστός: διακλαδιζόμενος πόρος και λοβιακές μονάδες που περιβάλλονται από ινώδη ιστό. Ανάμεσα τους διακρίνονται λόβια λίπους (A&H, X25).



Εικόνα 3. Λόβιο μαζικού αδένου σε εκκριτική φάση: οι αυλοί των αδενοκυψελών είναι ανοικτοί με έκκριμα και τα μυεπιθηλιακά κύτταρα εμφανή με διαυγές κυτταρόπλασμα. Το στρώμα είναι χαλαρό (A&H, X400).



Εικόνα 2. Λόβιο μαζικού αδένου σε παραγωγική φάση: οι αυλοί των αδενοκυψελών είναι κλειστοί και τα μυεπιθηλιακά κύτταρα αρχίζουν να γίνονται εμφανή στην περιφέρεια. Το στρώμα είναι πυκνό (A&H, X400).

την έναρξη της εκκριτικής φάσης το στρώμα καθίσταται χαλαρό, ενώ ο αυλός των αδενοκυψελών παραμένει ανοικτός με διακριτούς τους τρεις τύπους κυττάρων. Όσο προχωρά η εκκριτική φάση, το στρώμα γίνεται περισσότερο οίδηματώδες και προοδευτικά εμφανίζεται ενεργός αποκρινής έκκριση στον αυλό των αδένων (Εικόνα 3). Στην εμμηνορρυσιακή φάση, το στρώμα καθίσταται και πάλι συμπαγές και κυτταροβριδές. Ο αυλός είναι διατεταμένος με έκκριση που σταδιακά επαναρροφάται. Στο επιθήλιο των αδένων διακρίνονται πλέον δύο κυτταρικοί τύποι με μικρό βασεόφιλο κυλινδρικό κύτταρο προς τον αυλό και έντονο κενοτοπιώδες κύτταρο προς τη βασική μεμβράνη.

ΚΥΗΣΗ ΚΑΙ ΓΑΛΟΥΧΙΑ

Κατά την κύηση, επαναδραστηριοποιείται ο πολλαπλασιασμός των επιθηλιακών κυττάρων και η κυψελιδώδης διαφοροποίηση οδηγεί σε σημαντική αύξηση των λοβίων και των αδενοκυψελών εις βάρος του ινολιπώδους στρώματος². Για τις μεταβολές αυτές είναι απαραίτητα τα οιστρογόνα, η προγεστερόνη, η προλακτίνη και η αυξητική ορμόνη, συνεπικουρούμενα από τα επινεφριδιακά κορτικοστεροειδή και την ινσουλίνη. Μεταξύ 5ης και 8ης εβδομάδας, υπάρχει σαφής διόγκωση των μαστών με διάταση των επιφανειακών φλεβών, υπέρχρωση των θηλών και της θηλαίας άλω και ανάπτυξη ινοβλαστών και φλεγμονωδών κυττάρων στο στρώμα. Από το μέσο της κύησης, τα κύτταρα των αδενοκυψελών αναλαμβάνουν εκκριτική δραστηριότητα και στο κυτταρόπλασμα τους ενεργοποιείται ο μηχανισμός πρωτεϊνοσύνδεσης: η συσκευή Golgi τοποθετείται προς την κορυφή του κυττάρου, το αδρό ενδοπλασματικό δίκτυο προς τη βάση, σχηματίζονται σταγονίδια λίπους και αυξάνει ο αριθμός των μιτοχονδρίων και των μικρολαχνών. Παρά όμως την ενεργό σύνδεση των πρωτεϊνών και των λιποειδών του γάλακτος, πολύ μικρές ποσότητες απελευθερώνονται στον αυλό τους.

Η πλήρης δράση της προλακτίνης επέρχεται μετά τον τοκετό (με την ελάττωση των επιπέδων των στεροειδών του φύλου και κυρίως της προγεστερόνης) και μετατρέπει το μαστό σε πλήρες εκκριτικό όργανο, με επιθηλιακά κύτταρα που ενεργά συνδέονται και απελευθε-

ρώνουν γάλα (Εικόνα 4). Τα κύτταρα περιέχουν μεγάλα σταγονίδια λίπους και κυστίδια Golgi με λακτόζη, πρωτεΐνες και νερό. Αυτά απελευθερώνονται με μεροκρινή και αποκρινή (κυρίως το λίπος) έκκριση, ενώ παράλληλα από την επιφάνειά του το κύτταρο μεταφέρει στο γάλα ενεργά και με διάχυση ιόντα καλίου, ασβεστίου, χλωρίου, νατρίου, μαγνησίου και σιδήρου. Έτσι, το σχήμα των κυττάρων διαρκώς μεταβάλλεται από κυλινδρικό σε κυβοειδές και αντιστρόφως. Στην απελευθέρωση του γαλακτος και την προώδηση του προς τους εκφορητικούς πόρους, συμβάλλουν τα μυοεπιθηλιακά κύτταρα, τα οποία είναι 10 ως 20 φορές πίο ευαίσθητα στην ωκυτοκίνη από τα λεία μυϊκά κύτταρα του μυομητρίου.

Η γαλουχία συνήδως παύει 4-6 μήνες μετά τον τοκετό, καθώς η εκκριτική δραστηριότητα του μαζικού αδένου ελαττώνεται. Η διακοπή του θηλασμού επιφέρει υποστροφή του οργάνου, μία διαδικασία που διαρκεί τρεις μήνες. Αρχικά, το παραγόμενο γάλα αδροίζεται και διατείνει τις αδενοκυψέλες, συμπιέζοντας τα επιθηλιακά κύτταρα. Η διάταση των αδενοκυψελών συμπιέζει τα τριχοειδή με αποτέλεσμα ελάττωση της παροχής θρεπτικών ουσιών, ορμονών και οξυγόνου, που οδηγεί σε εκφύλιση, αποφολίδωση και φαγοκυττάρωση των επιθηλιακών κυττάρων. Έτσι, οι λοβιοκυψελιδικές μονάδες γίνονται μικρότερες και λιγότερες, εμ-

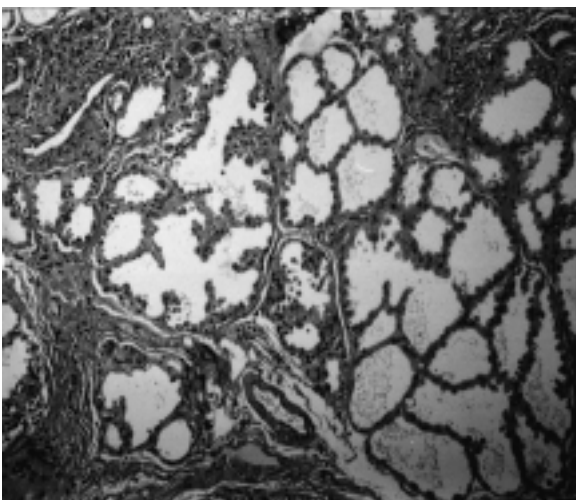
φανίζοντας πλέον ένα δίστοιχο, μη-εκκριτικό επιθήλιο. Παράλληλα, στο διάμεσο στρώμα σχηματίζονται νέες συνδετικός και λιπώδης ιστός για να αναπληρωθεί η μάζα των αδενοκυψελών που έχουν υποστρέψει.

ΕΜΜΗΝΟΠΑΥΣΗ

Μετά την εμμηνόπαυση ο μαζικός αδένος υποστρέφει, προφανώς λόγω της σημαντικής ελάττωσης των επιπέδων των οιστρογόνων και της προγεστερόνης. Παράλληλα όμως, η έκκριση ανδρογόνων από τις ωοθήκες παραμένει στα προ της εμμηνόπαυσης επίπεδα, με αποτέλεσμα αυτά γενικά να υπερτερούν έναντι των οιστρογόνων σε αυτή τη φάση. Η υποστροφή του μαστού κατά την εμμηνόπαυση χαρακτηρίζεται από συνολική ελάττωση των λοβιοκυψελιδικών δομών του παρεγχύματος, σε αντίθεση με την υποστροφή που συμβαίνει κατά τον απογαλακτισμό, όπου απλά ελαττώνεται ο αριθμός των αδενοκυψελών. Η ελάττωση των αδενικών στοιχείων στα αρχικά στάδια συνοδεύεται από λεμφοκυτταρικές διηθήσεις. Στο τελικό στάδιο της εμμηνόπαυσιακής υποστροφής του μαστού, παραμένουν μόνο μικρές νησίδες από το σύστημα των πόρων, οι στρογγυλοκυτταρικές διηθήσεις εκλείπουν και το στρώμα γίνεται πυκνό και υαλοειδοποιημένο.

ΚΥΗΣΗ ΚΑΙ ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΤΟΥ ΜΑΣΤΟΥ

Είναι γνωστό ότι υψηλότερη συχνότητα καρκίνου του μαστού εμφανίζουν άτοκες γυναίκες⁸. Σε συμφωνία με τα επιδημιολογικά δεδομένα στους ανθρώπους, πειράματα σε παρθένα ποντίκια έχουν δείξει ότι οι μαστοί τους είναι πολύ πίο ευαίσθητοι σε καρκινογόνες ουσίες. Αντίθετα, γυναίκες με κύηση σε νεαρή ηλικία (κάτω των 24 ετών) έχουν σαφώς μικρότερο κίνδυνο από το μέσο όρο⁹. Επιπρόσθετα, έχει καταδειχθεί ότι αύξηση της τεκνοποίησης σχετίζεται με σημαντική ελάττωση του κινδύνου για καρκίνο του μαστού, με κάθε γέννα ζώντος τέκνου να προσφέρει επιπλέον 10% ελάττωση αυτού του κινδύνου⁸. Ο μηχανισμός αυτής της προστατευτικής δράσης δεν είναι επακριβώς γνωστός, ορισμένα πειραματικά μοντέλα καρκινογένεσης όμως υποδεικνύουν ότι η γαλουχία, προκαλώντας πλήρη διαφοροποίηση του μαζικού αδένου, εμποδίζει την έναρξη νεοπλασίας¹⁰. Η τελειόμηνη κύηση σε νεαρή ηλικία φαίνεται προς όρα ευεργετικά προς αυτή την



Εικόνα 4. Λόβιο μαζικού αδένου στη γαλουχία: οι αυλοί των αδενοκυψελών είναι διατεταμένοι από την έκκριση γαλακτος και τα επιθηλιακά κύτταρα έχουν πλήρως εκκριτικούς χαρακτήρες (A&H, X100).

κατεύθυνση, ελαττώνοντας το χρονικό διάστημα κατά το οποίο ο σχετικά αδιαφοροποίητος μαστός εκτίθεται σε καρκινογόνους παράγοντες.

ΜΟΡΦΟΛΟΓΙΑ ΤΟΥ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΟΥ ΜΑΖΙΚΟΥ ΑΔΕΝΑ ΚΑΙ ΠΡΟΕΛΕΥΣΗ ΤΩΝ ΝΕΟΠΛΑΣΙΩΝ ΤΟΥ ΜΑΣΤΟΥ

Οι μορφολογικές μεταβολές που υφίσταται ο μαζικός αδένας στις διάφορες φάσεις της ανάπτυξης του, μπορούν να σχηματιστούν σε τέσσερα στάδια (Σχήμα 1)¹¹. Ο αδιαφοροποίητος εφηβικός μαστός, που περιλαμβάνει έξη ως έντεκα μικρούς τελικούς πόρους (terminal ductules) ανά λόβιο, αποτελεί το λόβιο τύπου 1. Στον παρθένο μετεφηβικό μαστό, το λόβιο τύπου 1 μετατρέπεται σε λόβιο τύπου 2, που χαρακτηρίζεται από την παραγωγή μεγαλύτερου αριθμού μικρών πόρων ανά λόβιο, κατά τη διάρκεια του καταμήνιου κύκλου. Στην κύηση υπάρχει ακόμη μεγαλύτερη αύξηση των επιθηλιακών στοιχείων με σχηματισμό 80 λοβίων ανά τελικό πόρο, που τώρα αποκαλούνται λόβια τύπου 3. Οι αλλαγές αυτές κατα τη γαλουχία οδηγούν στην παραγωγή και έκκριση γάλακτος από τα, εκκριτικά πλέον, λόβια τύπου 4. Τα στάδια αυτά αντιστοιχούν σε διαφορετικού τύπου και βιολογικής συμπεριφοράς νεοπλασμάτα. Το σύννηδες καρκίνωμα των πόρων του μαστού πιστεύεται ότι εξορμάται από τα σχετικά αδιαφοροποίητα κύτταρα του λοβίου τύπου 1. Κατ'αντιστοιχία, στα λόβια τύπου 2 φαίνεται πως εντοπίζονται τα in situ λοβιακά καρκινώματα, οι καλοήθειες παθήσεις του μα-

στού στα λόβια τύπου 3 και τα γαλακτοφόρα αδενώματα στα λόβια τύπου 4. Σύμφωνα με αυτό το μοντέλο δηλαδή, τα λειτουργικά, λιγότερο διαφοροποιημένα, επιθηλιακά κύτταρα, είναι πιό επιρρεπή να δώσουν γένεση σε πιό αδιαφοροποίητα και επιθετικά νεοπλασμάτα^{10,11}.

ΟΜΟΙΟΣΤΑΣΗ ΤΟΥ ΜΑΣΤΟΥ

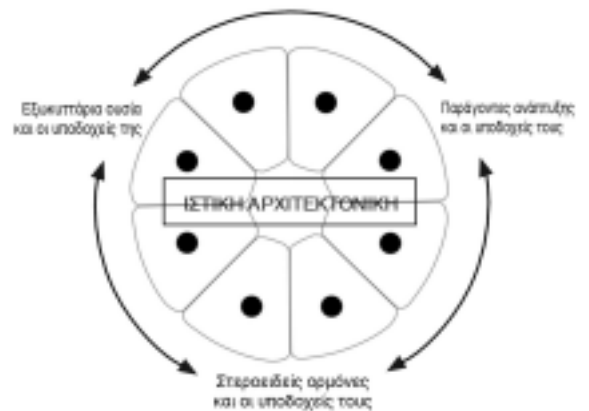
Η ομοιόσταση του μαζικού αδένου εξαρτάται από δυναμικές αλληλεπιδράσεις μεταξύ των επιθηλιακών κυττάρων και του μικροπεριβάλλοντος τους, που περιλαμβάνει τη βασική μεμβράνη, την εξωκυττάρια ουσία του στρώματος και τα στρωματικά κύτταρα (Σχήμα 2)¹²⁻¹⁶. Έτσι, φαίνεται πως σημασία έχει η διατήρηση της συνολικής ιστικής αρχιτεκτονικής, αφού όλα τα συστατικά του ιστού επηρεάζουν αμοιβαία το ένα το άλλο και ρυθμίζουν την ανάπτυξη, τον κυτταρικό θάνατο (απόπτωση) και τη διαφοροποίηση του αδένου. Η μεγάλη "πλαστικότητα" που έχει το επιθήλιο του μαστού να διαφοροποιείται συνεχώς και μετά να επιστρέφει σε προγενέστερα λειτουργικά στάδια, προϋποθέτει την ύπαρξη πολύπλοκων και λεπτών ρυθμιστικών μοριακών μηχανισμών, η γνώση των οποίων είναι απαραίτητη για τη συγκρότηση ενός συνολικού μοντέλου που θα αφορά τόσο την ανάπτυξη του μαζικού αδένου, όσο και τις διαδικασίες σχηματισμού όγκων.

ΕΠΙΘΗΛΙΑΚΟΣ ΙΣΤΟΣ

Οι ακριβείς σχέσεις ανάμεσα στα διαφορετικά επιθηλιακά κύτταρα του μαζικού αδένου, κατα την ανάπτυξη και διαφοροποίηση, δεν είναι



Σχήμα 1.



Σχήμα 2.

ακόμη σαφώς καθορισμένες. Πρόσφατα, έχει βρεθεί ότι υπάρχει ένα κλάσμα επιθηλιακών κυττάρων, που θεωρούνται προγονικά των υπολοίπων και μπορούν υπό συνθήκες να διαφοροποιηθούν προς μυοεπιθηλιακά κύτταρα^{17,18}. Τα μυοεπιθηλιακά κύτταρα όμως δεν είναι δυνατό να διαφοροποιηθούν προς επιθηλιακά κύτταρα. Ακόμη πιστεύεται ότι η διαφοροποίηση σε επιθηλιακά κύτταρα του αυλού εμποδίζει τη μετατροπή σε μυοεπιθηλιακά κύτταρα¹³. Τα επιθηλιακά και τα μυοεπιθηλιακά κύτταρα των αδενοκυψελών και των πόρων δηλαδή, βρίσκονται σε μία γραμμική σχέση μεταξύ τους. Τα μυοεπιθηλιακά κύτταρα μάλιστα φαίνεται να παίζουν ένα ογκοκατασταλτικό ρόλο, που συνίσταται στη διατήρηση της διαφοροποιημένης κατάστασης των επιθηλιακών κυττάρων του αυλού, εκκρίνοντας μία σειρά από ουσίες, όπως ο αυξητικός παράγοντας μετασχηματισμού α (TGF- α) και ο βασικός ινοβλαστικός αυξητικός παράγοντας (bFGF)^{19,20}. Άλλωστε, τα μυοεπιθηλιακά κύτταρα είναι ελαττωμένα στις προκαρκινικές αλλοιώσεις και απουσιάζουν τελείως από τους συνήθεις τύπους διηθητικού καρκινώματος του μαστού^{21,22}. Ένας άλλος σημαντικός σταθεροποιητικός παράγοντας για τον επιθηλιακό ιστό είναι η ακεραιότητα της βασικής μεμβράνης. Πειράματα σε ποντίκια έχουν δείξει ότι η φυσιολογική λειτουργία των γονιδίων που ελέγχουν τη διαφοροποίηση και την υποτροπή του μαζικού αδένου προαπαιτεί: 1) βασική μεμβράνη πλούσια σε λαμινίνη, 2) τη συνεργασία σημάτων από τη βασική μεμβράνη και την ορμόνη προλακτίνη και 3) την επαγωγή της κυτταρικής απόπτωσης, σε περίπτωση που αποσυντεθεί η βασική μεμβράνη²³.

ΣΤΡΩΜΑ

Το στρώμα του μαστού περιλαμβάνει ινώδη συνδετικό ιστό γύρω από τους πόρους, χαλαρό συνδετικό ιστό γύρω από τα λόβια και λιπώδη ιστό. Περιλαμβάνει κύτταρα (ινοβλάστες και λιποκύτταρα) και εξωκυττάρια ουσία. Ινοβλάστες που εισάγονται σε καλλιέργειες κυτταρικών σειρών από καρκινικά κύτταρα του μαστού, έχουν την ικανότητα να αλλάζουν την έκφραση γονιδίων των επιθηλιακών κυττάρων, όπως του οιστρογονικού (ER) και του προγεστερονικού (PR) υποδοχέα²⁴. Η εξωκυττάρια ουσία αποτελείται από κολλαγόνο, ινιδώδεις γλυκοπρωτεΐνες και πρωτεογλυκάνες. Σήμερα, είναι φανερό ότι η εξωκυττάρια ουσία δεν απο-

τελεί απλώς ένα ακυτταρικό, μη-διαλυτό, πρωτεϊνικό μίγμα, αλλά πως συντονίζει διάφορες κυτταρικές λειτουργίες διά μέσου ενός συνδυασμού συγκόλλησης μεταξύ των διαφόρων κυττάρων του μαστού και αλληλεπίδρασης με αυξητικούς παράγοντες. Ο ρόλος του μεσεγχύματος στη διαφοροποίηση του μαζικού αδένου είναι καθοριστικός, τόσο στην καταβολή και τη διακλάδηση του βλαστήματος του μαστού κατά την εμβρυογένεση, όσο και στην ανάπτυξη, διαφοροποίηση και παραγωγή γάλακτος από τα επιθηλιακά κύτταρα στον ενήλικα οργανισμό^{25,26}.

ΚΥΤΤΑΡΙΚΕΣ ΣΥΝΔΕΣΕΙΣ

Είναι εύκολα αντιληπτό ότι η διατήρηση της ιστικής αρχιτεκτονικής σε μεγάλο βαθμό στηρίζεται στις συνδέσεις μεταξύ των κυττάρων, καθώς και στις συνδέσεις μεταξύ κυττάρων και εξωκυττάριας ουσίας. Οι περισσότερες σχετικές μελέτες που αφορούν στο μαστό εστιάζονται γύρω από τις ιντεγκρίνες και τις καντερίνες, ενώ σημαντικά για τον μαστό συγκολλητικά μόρια αποτελούν επίσης η δυστρογλυκάνη²⁷ και το CD44²⁸. Για τις συνδέσεις μεταξύ επιθηλιακών κυττάρων και εξωκυττάριας ουσίας, υπεύθυνες είναι κυρίως οι ιντεγκρίνες²⁹. Πρόκειται για μία οικογένεια 20 διαμεμβρανικών πρωτεϊνών-υποδοχέων, που σχηματίζονται ως ετεροδιμερή από τον συνδυασμό διαφορετικών α και β υπομονάδων³⁰. Οι ιντεγκρίνες συνδέονται αφ'ενός με τη γλυκοπρωτεΐνη της βασικής μεμβράνης λαμινίνη και τα ινίδια κολλαγόνου και αφ'ετέρου με τον κυτταροσκελετό, αποτελώντας ουσιαστικά μία εξωκυττάρια-ενδοκυττάρια γέφυρα, που μεταφέρει σήματα και προς τις δύο κατευθύνσεις³¹. Παρόλο που δεν έχουν ενδογενή δράση τυροσινικής κινάσης, αλληλεπιδράσεις μεταξύ ιντεγκρινών και εξωκυττάριας ουσίας μπορούν να κινητοποιούν πρωτεΐνες μεταφοράς σημάτων (κινάση εστιακής προσκόλλησης, πρωτεϊνική κινάση που ενεργοποιείται από μιτωγόνα, κ.λπ.)²⁹. Είναι δε αξιοσημείωτο ότι πορείες σημάτων που προέρχονται από τις ιντεγκρίνες, συμπίπτουν μερικές φορές με πορείες σημάτων από αυξητικούς παράγοντες¹³. Άλλα πειράματα έχουν δείξει πως αλλαγή στην έκφραση των διαφορετικών υπομονάδων των ιντεγκρινών, μπορεί να αλλάξει την οργάνωση του ιστού³², ενώ ποιοτικές και ποσοτικές μεταβολές στην έκφραση των ιντεγκρινών έχουν σχετισθεί με τον καρκίνο του μαστού^{33,34}.

Το σύμπλεγμα συγκόλλησης της Ε-καντερίνης έχει επίσης ουσιώδη ρόλο για τον μαζικό αδένα³⁵. Οι καντερίνες είναι διαμεμβρανικές πρωτεΐνες, εντοπίζονται στη βασική και τις πλάγιες επιφάνειες του κυττάρου και διαμεσολαβούν εξειδικευμένες διακυτταρικές συνδέσεις³⁶. Μέλη του συμπλέγματος της Ε-καντερίνης, όπως η β-κατενίνη, δρουν ως ρυθμιστές της κυτταρικής συγκόλλησης και μετέχουν στη μεταφορά σημάτων και τη ρύθμιση της αντιγραφής του DNA³⁷. Οι κατενίνες αποτελούν ενδοκυττάρια μόρια του συμπλέγματος και εκτός των άλλων έχουν συνδέσεις με τον κυτταροσκελετό της ακτίνης. Η απορρύθμιση του συστήματος καντερίνης/κατενίνης συμμετέχει στην καρκινογένεση και ιδιαίτερα στη διαδικασία της διήθησης και της μετάστασης³⁶. Μεταλλάξεις στο γονίδιο της καντερίνης γενικά είναι σπάνιες, αλλά απαντώνται εξαιρετικά συχνά στον λοβιακό τύπο του καρκινώματος του μαστού^{38,39}.

ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΣ ΔΡΑΣΗΣ ΤΩΝ ΣΤΕΡΟΕΙΔΩΝ ΟΡΜΟΝΩΝ

Όπως ήδη προαναφέρθηκε, τα οιστρογόνα και η προγεστερόνη διεγείρουν τον πολλαπλασιασμό και τη διαφοροποίηση του επιθηλίου του μαστού. Η δράση τους εξασκείται διά μέσου των αντίστοιχων ενδοκυττάρων υποδοχέων (ER και PR), που αποτελούν μέλη μίας ευρύτερης οικογένειας πυρηνικών ορμονικών υποδοχέων^{40,41}. Κατά την απουσία των ορμονών, οι υποδοχείς αυτοί βρίσκονται σε ένα ανενεργό σύμπλεγμα με άλλες πρωτεΐνες, μεταξύ των οποίων περιλαμβάνονται οι πρωτεΐνες του δερμικού shock (heat shock proteins). Όταν οι ορμόνες περάσουν την κυτταρική μεμβράνη και συνδεθούν με τους υποδοχείς, το ολιγομερές ανενεργό σύμπλεγμα διαλύεται και οι υποδοχείς ενεργοποιούνται. Στην ενεργό κατάσταση, έχουν τη δυνατότητα να ρυθμίζουν άλλα γονίδια, είτε άμεσα, δρώντας ως μεταγραφικοί παράγοντες που συνδέονται σε ειδικές "αποκριτικές" περιοχές του DNA, είτε έμμεσα, σε συνεργασία με άλλους μεταγραφικούς παράγοντες^{42,43}.

Επιπρόσθετα, υπάρχουν τουλάχιστον δύο μορφές του ER, (ERα και ERβ), που κωδικοποιούνται σε διαφορετικά γονίδια^{44,45}. Ο ERβ, που ανακαλύφθηκε πιά πρόσφατα, απαντάται στο φυσιολογικό μαζικό αδένα και σε διάφορα καρκινώματα^{46,47}. Η ακριβής του σημασία στον άνθρωπο δεν είναι ακόμη γνωστή. Η συνάφεια

του με την οιστραδιόλη είναι παρόμοια με αυτήν του ERα, και συνδέεται με το DNA, όπως και ο ERα, σχηματίζοντας ομοδιμερή⁴⁸. Σε ορισμένες περιπτώσεις ο ERα και ο ERβ μπορούν να σχηματίζουν και ετεροδιμερή μεταξύ τους που συνδέονται με το DNA⁴⁹. Ο PR έχει τρεις ισόμορφους τύπους (PR-A, PR-B και PR-C), που κωδικοποιούνται στο ίδιο γονίδιο, αλλά έχουν διαφορετικά σημεία έναρξης της μεταγραφής⁵⁰. Όλοι οι ισόμορφοι τύποι έχουν ικανότητα σύνδεσης με την προγεστερόνη και είναι δυνατό να έχουν συνεργικό ή ανταγωνιστικό ρόλο μεταξύ τους⁵¹. Παραλλαγές των υποδοχέων των στεροειδών ορμονών με σημειακές μεταλλάξεις, μπορεί να επηρεάζουν τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό και να συμβάλλουν στην εξελικτική πορεία των νεοπλασμάτων του μαστού⁵². Η σημασία των στεροειδών ορμονών για την ομοίωση του μαζικού αδένα είναι τεράστια, αφού δια μέσου των αντίστοιχων υποδοχέων μπορούν να ρυθμίζουν τον προγραμματισμένο κυτταρικό θάνατο, την εξέλιξη του κυτταρικού κύκλου, τις σχέσεις κυττάρου-υποστρώματος και την αστάθεια του γονιδιώματος στα καρκινικά κύτταρα⁵³.

ΑΥΞΗΤΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ

Τα στρωματικά κύτταρα εκκρίνουν μία ποικιλία αυξητικών παραγόντων (όπως ο αυξητικός παράγοντας μετασχηματισμού β [TGF-β] και ο αιμοπεταλιακός παράγοντας ανάπτυξης Β [PDGF-B]) που δρουν στην εξωκυττάρια ουσία με τρεις τουλάχιστον τρόπους^{13,54}. Πρώτον, οι αυξητικοί παράγοντες μπορούν να συνδέονται στις πλάγιες αλύσους των γλυκοζαμινογλυκανών, δημιουργώντας έτσι μία τοπική πηγή αυξητικών παραγόντων στην εξωκυττάρια ουσία, ακόμα και όταν η παραγωγή τους έχει σταματήσει. Δεύτερον, μπορούν να προάγουν την παραγωγή στοιχείων της εξωκυττάριας ουσίας και αντιστρόφως η εξωκυττάρια ουσία μπορεί να επηρεάζει την παραγωγή αυξητικών παραγόντων⁵⁵. Τρίτον, τα σήματα μεταξύ κυττάρων-εξωκυττάριας ουσίας και τα σήματα των αυξητικών παραγόντων, μπορεί να συγκλίνουν ή να αλληλοεπικαλύπτονται⁵⁶.

Άλλοι αυξητικοί παράγοντες, όπως ο επιδερμικός αυξητικός παράγοντας (EGF), ο προσομοιάζων στην ινσουλίνη αυξητικός παράγοντας Ι (IGF-I) και ο bFGF δρουν ως παράγοντες επιβίωσης για το επιθήλιο του μαζικού αδένα, και άλλοι, όπως ο TGF-β, προά-

γουν τον κυτταρικό θάνατο⁵⁷. Ιδιαίτερη σημασία για το μαστό φαίνεται να έχει ο EGF και ο αντίστοιχος κυτταρικός υποδοχέας (EGFR ή *erbB1*). Η έκφραση της οικογένειας των μορίων του EGF μεταβάλλεται κατά τη διάρκεια της ανάπτυξης του μαστικού αδένου, στην κύηση και τη γαλουχία^{58,59}. Έτσι, η έκφραση του EGF είναι χαμηλή σε ενήλικες μη-έγκυες γυναίκες και στην αρχή της κύησης, αυξάνει σημαντικά προς το τέλος της κύησης και κορυφώνεται στη γαλουχία, ενώ ελαττώνεται κατά την υποστροφή του μαστικού αδένου. Ο EGF και ορισμένα άλλα μόρια (TGFα, *neuregulins*), συνδέονται με τον EGFR, ο οποίος στη συνέχεια σχηματίζει ομοδιμερή ή ετεροδιμερή με τα *erbB2*, *erbB3* και *erbB4*, που αποτελούν άλλα μέλη αυτής της οικογένειας υποδοχέων⁶⁰. Υπέρεκφραση των EGFR και *erbB2* έχει βρεθεί με διάφορες μεθόδους σε μερίδα καρκινωμάτων του μαστού και έχει σχετισθεί με εξέλιξη της νόσου σε μη-ορμονοεξαρτώμενη φάση και πτωχή πρόγνωση των ασθενών^{61,62}. Φαίνεται ότι τα ετεροδιμερή που περιέχουν τον *erbB2*, μπορούν να διαφεύγουν από τις φυσιολογικές διαδικασίες απενεργοποίησης, ενώ παράλληλα δραστηριοποιούν οδούς επιβίωσης και διαίρεσης των κυττάρων, όπως αυτή της πρωτεϊνικής κινάσης που ενεργοποιείται από μιτογόνα. Η υπερενεργοποίηση των σημάτων του δικτύου του *erbB2*, έχει ως αποτέλεσμα την αύξηση των ενεργών συμπλεγμάτων κυκλίνης D/κυκλινο-εξαρτώμενης κινάσης (CDK) και την απορρύθμιση του ομοιοστατικού μηχανισμού του κυτταρικού κύκλου⁶³.

ΣΧΕΣΕΙΣ ΜΕΤΑΞΥ ΙΝΤΕΓΚΡΙΝΩΝ, ΕΞΩΚΥΤΤΑΡΙΑΣ ΟΥΣΙΑΣ, ΑΥΞΗΤΙΚΩΝ ΠΑΡΑΓΟΝΤΩΝ & ΣΤΕΡΟΕΙΔΩΝ ΟΡΜΟΝΩΝ

Οι ιντεγκρίνες είναι απαραίτητες για τη βέλτιστη ενεργοποίηση των υποδοχέων των αυξητικών παραγόντων²⁹. Παράλληλα, φαίνεται πως υπάρχει αλληλεπικάλυψη μεταξύ των ενδοκυττάρων οδών μεταφοράς σημάτων από τις ιντεγκρίνες και από τους υποδοχείς των αυξητικών παραγόντων (όπως π.χ. του EGFR)⁵⁶. Τα σήματα αυτά δρουν έμμεσα ή άμεσα στον πυρήνα του κυττάρου και επιδρούν στην έκφραση συγκεκριμένων γονιδίων. Επιπρόσθετα, εκτός από την επικοινωνία μεταξύ των ιντεγκρινών και των υποδοχέων των αυξητικών παραγόντων, υπάρχουν στοιχεία πως αλληλοεπηρεάζονται οι στεροειδείς ορμόνες με τους αυξητικούς παράγοντες⁶⁴. Έτσι, τα οιστρογόνα και η προγε-

στερόνη μπορούν να ρυθμίζουν τη σύνδεση του EGFR, ενώ αντιστρόφως οι υποδοχείς των στεροειδών ορμονών είναι δυνατό να ενεργοποιούνται από αυξητικούς παράγοντες⁶⁵. Για τη διέγερση των ER ειδικά, φαίνεται πως τα επιδηλιακά κύτταρα του μαστικού αδένου χρειάζονται μία συνεργική επίδραση από οιστρογόνα και αυξητικούς παράγοντες⁶⁴.

Η σύσταση της εξωκυττάριας ουσίας μπορεί υπό φυσιολογικές συνθήκες να μεταβάλλεται, από μία ομάδα πρωτεολυτικών ενζύμων στις οποίες περιλαμβάνονται οι μεταλλοπρωτεϊνάσες του στρώματος (MMP), σε μία διαδικασία που αποκαλείται αναδόμηση της εξωκυττάριας ουσίας^{66,67}. Στο φυσιολογικό μαστό, οι MMP συνεργάζονται με τα ορμονικά ερεθίσματα και συμβάλλουν στις μορφολογικές και λειτουργικές μεταβολές του οργάνου, στα διάφορα στάδια ανάπτυξης που ήδη περιγράψαμε. Η ρύθμιση της έκφρασης των MMP αποτελεί ακόμα ένα κρίκο στις διασυνδέσεις μεταξύ παραγόντων ανάπτυξης, ιντεγκρινών και στεροειδών ορμονών. Έτσι, σε απόκριση σήματος από τον EGF, οι μεταγραφικοί παράγοντες Ets και AP-1, προκαλούν τη μεταγραφή των MMP, ματριλυσίνη και στρομελυσίνη⁶⁸. Ακόμη, η α2β1 ιντεγκρίνη σχετίζεται με παραγωγή MMP-1, ενώ η α3β1 ιντεγκρίνη σχετίζεται με παραγωγή MMP-2⁶⁹. Από την άλλη μεριά η προγεστερόνη μπορεί να αναστέλλει την έκφραση των MMP-1, MMP-2 και MMP-9⁷⁰.

Η ΣΗΜΑΣΙΑ ΤΗΣ ΑΠΟΠΤΩΣΗΣ

Η απόπτωση αποτελεί ουσιώδη διαδικασία ομοίωσης των ζώντων οργανισμών, με την οποία αυτοί απαλλάσσονται από άχρηστα και επικίνδυνα κύτταρα. Ελαττωμένος ρυθμός απόπτωσης μπορεί να οδηγήσει σε ανάπτυξη καρκίνου ή αυτοάνοσο νόσημα, ενώ αυξημένος ρυθμός απόπτωσης έχει ως αποτέλεσμα εκφυλιστικές παθήσεις. Στους μοριακούς μηχανισμούς ελέγχου της απόπτωσης περιλαμβάνονται η οικογένεια του γονιδίου *bcl-2*, οι κασπάσες και επιφανειακοί κυτταρικοί υποδοχείς, όπως το Fas και ο TNFR⁷¹⁻⁷³. Οι κασπάσες αποτελούν τους τελικούς αποδέκτες αυτού του μηχανισμού, διασπώντας κυτταρικά υποστρώματα. Οι σχετιζόμενες με το *bcl-2* πρωτεΐνες είτε καταστέλλουν (*bcl-2*, *bcl-x_L*, *bfl-1*, *bcl-w*), είτε ευνοούν την απόπτωση (*bax*, *bad*, *bak*, *bcl-x_S*), αλληλεπιδρώντας και λειτουργικά ανταγωνιζόμενες η μία την άλλη⁷⁴. Το *bcl-x* έχει δύο

ισόμορφους τύπους (L και S) με αντίθετη δράση μεταξύ τους. Τα περισσότερα μέλη της οικογένειας του *bcl-2*, αποτελούν πρωτεΐνες που εντοπίζονται στις ενδοκυττάριας μεμβράνες (πυρηνική, ενδοπλασματικού δικτύου και μιτοχονδρίων)^{75,76}.

Το *bcl-2* εκφράζεται στον μη-κυοφορούντα μαζικό αδένα και στην αρχή της κύησης⁷⁷. Αντίθετα, η έκφραση του *bcl-x* και του *bax* συνεχίζει μέχρι το τέλος της κύησης, ελαττώνεται στη γαλουχία και αυξάνεται πάλι στην υποστροφή του οργάνου. Επίσης αυξημένη κατά την υποστροφή του μαζικού αδένα είναι η έκφραση των *bak*, *bad*, *bcl-w* και *bfl-1*^{74,77}. Τα μόρια αυτά, όπως θα ήταν αναμενόμενο, παρουσιάζουν διαφορετικά επίπεδα έκφρασης κατά την ανάπτυξη του μαστού, στις διάφορες φάσεις του καταμήνιου κύκλου, καθώς και στον καρκίνο^{74,78,79}. Στον φυσιολογικό προεμμηνοπαυσιακό μαστό, η έκφραση του *bcl-2* εμφανίζει διακυμάνσεις που είναι ορμονο-εξαρτώμενες⁸⁰. Κατά συνέπεια το *bcl-2* και οι στεροειδείς ορμόνες έχουν στενή λειτουργική συσχέτιση. Από την άλλη μεριά έχει βρεθεί ότι η υπερέκφραση του *bcl-2* παρατείνει την εξέλιξη του κυτταρικού κύκλου, ελαττώνοντας έτσι το ρυθμό πολλαπλασιασμού⁸¹.

ΤΟ ΓΟΝΙΔΙΟ BRCA

Το παράδειγμα του γονιδίου *BRCA* αναδεικνύει έναν ακόμη σπουδαίο ενδοκυττάριο μηχανισμό με κρίσιμο ρόλο για τη διατήρηση της ομοιοσυστασίας. Όπως είναι γνωστό, τα γονίδια *BRCA1* και *BRCA2*, που εντοπίζονται στα χρωμοσώματα 17q και 13q αντίστοιχα, βρέθηκε ότι φέρουν μεταλλάξεις σε άτομα με οικογενή καρκίνο του μαστού και των ωοθηκών^{82,83}. Τα γονίδια *BRCA* σχετίζονται με τον ομόλογο ανασυνδυασμό του DNA κατά τη φάση S του κυτταρικού κύκλου και τη διατήρηση της ακεραιότητας του γονιδιώματος⁸⁴. Μία από τις σημαντικότερες λειτουργίες τους είναι η επιδιόρθωση σημείων ρήξεως σε διπλής έλικας DNA. Το φυσιολογικό *BRCA* ενεργοποιείται με φωσφορυλίωση από διάφορους παράγοντες που προκαλούν ρήξεις στο διπλής έλικας DNA, όπως η ιονίζουσα ακτινοβολία και η μιτομυσίνη C, και μετατοπίζεται σε περιοχές σύνδεσης του DNA⁸³.

Τα στοιχεία που προαναφέρθηκαν καταδεικνύουν ότι στο μαζικό αδένα υπάρχουν πολύπλοκοι, αλληλοεπηρεαζόμενοι και αλληλοεπι-

καλυπτόμενοι κυτταρικοί μηχανισμοί, με σήματα που οδεύουν από την εξωκυττάρια ουσία μέσα στο κύτταρο και τον πυρήνα του και αντιστρόφως. Αυτές οι οδοί πρέπει να είναι έτσι ολοκληρωμένες και ισορροπημένες ώστε να εξασφαλίζουν την ομοιοστάση του μαστού στο σύνολο του. Οποιαδήποτε παρεκτροπή μπορεί να προκαλέσει νόσο και είναι δυνατό να οδηγήσει στην ανάπτυξη καρκίνου.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Anderson TJ. Pathological studies of apoptosis in the normal breast. *Endocr Relat Cancer* 6: 9-12, 1999.
2. McCarty KS Jr, Tucker JA. Breast. In: Sternberg SS (ed) *Histology for Pathologists*, Raven Press, New York, 1992:893-902.
3. Medina D. The mammary gland: a unique organ for the study of development and tumorigenesis. *J Mammary Gland Biol Neoplasia* 1:5-19, 1996.
4. Larsen WL. The mammary glands are modified apocrine glands that arise on the mammary ridges on either side of the body. In: *Human Embryology*. Churchill Livingstone, New York, 1993:428-429.
5. Topper YJ, Freeman CS. Multiple hormone interactions in the developmental biology of the mammary gland. *Physiol Rev* 60:1049-1106, 1980.
6. Longacre TA, Bartow SA. A correlative morphologic study of human breast and endometrium in the menstrual cycle. *Am J Surg Pathol* 10:382-393, 1986.
7. Vogel PM, Georgiade NG, Fetter BF, Vogel FS, McCarty KS Jr. The correlation of histologic changes in the human breast with the menstrual cycle. *Am J Pathol* 104:23-34, 1984.
8. Lambe M, Hsieh CC, Chan HW, Ekblom A, Trichopoulos D, Adami HO. Parity, age at first and last birth, and risk of breast cancer: a population-based study in Sweden. *Breast Cancer Res Treat* 38:305-311, 1996.
9. Staszewski J. Age at menarche and breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 47:935-940, 1971.
10. Russo J, Russo IH. Cellular basis of breast cancer susceptibility. *Oncol Res* 11:169-178, 1999.
11. Russo IH, Russo J. Role of hormones in mammary cancer initiation and progression. *J Mammary Gland Biol Neoplasia* 3:49-61, 1998.
12. Schmeichel KL, Weaver VM, Bissell MJ. Structural cues from the tissue microenvironment are essential determinants of the human mammary epithelial cell phenotype. *J Mammary*

- Gland Biol Neoplasia 3:201-213, 1998.
13. Hansen RK, Bissell MJ. Tissue architecture and breast cancer: the role of extracellular matrix and steroid hormones. *Endocr Relat Cancer* 7:95-113, 2000.
 14. Bissell MJ, Weaver VM, Lelievre SA, Wang F, Petersen OW, Schmeichel KL. Tissue structure, nuclear organization, and gene expression in normal and malignant breast. *Cancer Res* 59(Suppl):1757-1764s, 1999.
 15. Lelievre SA, Weaver VM, Nickerson JA, et al. Tissue phenotype depends on reciprocal interactions between the extracellular matrix and the structural organization of the nucleus. *Proc Natl Acad Sci USA* 95:14711-14716, 1998.
 16. Lochter A. Plasticity of mammary epithelia during normal development and neoplastic progression. *Biochem Cell Biol* 76:997-1008, 1998.
 17. Pechoux C, Gudjonsson T, Ronnov-Jessen L, Bissell MJ, Petersen OW. Human mammary luminal epithelial cells contain progenitors to myoepithelial cells. *Dev Biol* 206:88-99, 1999.
 18. Stingl J, Eaves CJ, Kuusk U, Emerman JT. Phenotypic and functional characterization in vitro of a multipotent epithelial cell present in the normal adult human breast. *Differentiation* 63:201-213, 1998.
 19. Rudland PS, Barraclough R, Fernig DG, Smith JA. Growth and differentiation of normal mammary gland and its tumors. *Biochem Soc Symp* 63:1-20, 1998.
 20. Rudland PS, Fernig DG, Smith JA. Growth factors and their receptors in neoplastic mammary glands. *Biomed Pharmacother* 49:389-399, 1995.
 21. Li P, Barraclough R, Fernig DG, Smith JA, Rudland PS. Stem cells in breast epithelia. *Int J Exp Pathol* 79:193-206, 1998.
 22. Boker W. Preneoplasia of the breast. *Verh Dtsch Ges Pathol* 81:502-513, 1997.
 23. Lelievre S, Weaver VM, Bissell MJ. Extracellular matrix signaling from the cellular membrane skeleton to the nuclear skeleton: a model of gene regulation. *Recent Prog Horm Res* 51:417-432, 1996.
 24. Adam L, Crepin M, Lelong JC, Spanakis E, Israel L. Selective interactions between mammary epithelial cells and fibroblasts in co-culture. *Int J Cancer* 59:262-268, 1994.
 25. Cunha GR, Hom YK. Role of mesenchymal-epithelial interactions in mammary gland development. *J Mammary Gland Biol Neoplasia* 1:21-35, 1996.
 26. Cunha GR. Role of mesenchymal-epithelial interactions in normal and abnormal development of the mammary gland and prostate. *Cancer* 74(3 Suppl):1030-1044, 1994.
 27. Henry MD, Cambell KP. Dystroglycan inside and out. *Curr Opin Cell Biol* 11:602-607, 1999.
 28. Herrera-Gayol A, Jothy S. Adhesion proteins in the biology of breast cancer: contribution of CD44. *Exp Mol Pathol* 66:149-156, 1999.
 29. Giancotti FG, Ruoslahti E. Integrin signalling. *Science* 285:1028-1032, 1999.
 30. Alford D, Taylor-Papadimitriou J. Cell adhesion molecules in the normal and cancerous mammary gland. *J Mammary Gland Biol Neoplasia* 1:207-218, 1996.
 31. Clark EA, Brugge IS. Integrins and signal transduction pathways: the road taken. *Science* 268:233-239, 1995.
 32. Sastry SK, Lakonishok M, Thomas DA, Muschler J, Horwitz AF. Integrin α subunit ratios cytoplasmic domains and growth factor synergy regulate muscle proliferation and differentiation. *J Cell Biol* 133:169-184, 1996.
 33. Weaver VM, Petersen OW, Wang F, et al. Reversion of the malignant phenotype of human breast cells in three-dimensional culture and in vivo by integrin blocking antibodies. *J Cell Biol* 137:231-241, 1997.
 34. Alford D, Pitha-Rowe P, Taylor-Papadimitriou J. Adhesion molecules in breast cancer: role of alpha and beta integrin. *Biochem Soc Symp* 63:245-259, 1998.
 35. Jiang WG, Mansel RE. E-cadherin complex and its abnormalities in human breast cancer. *Surg Oncol* 9:151-171, 2000.
 36. Sommers CL. The role of cadherin-mediated adhesion in breast cancer. *J Mammary Gland Biol Neoplasia* 1:219-229, 1996.
 37. Nollet F, Bex G, van Roy F. The role of the E-cadherin/catenin adhesion complex in the development and progression of cancer. *Mol Cell Biol Res Commun* 2:77-85, 1999.
 38. Bex G, Nollet F, van Roy F. Dysregulation of the E-cadherin/catenin complex by irreversible mutations in human carcinomas. *Cell Adhes Commun* 6:171-184, 1998.
 39. Chan JK, Wong CS. Loss of E-cadherin is the fundamental defect in diffuse-type gastric carcinoma and infiltrating lobular carcinoma of the breast. *Adv Anat Pathol* 8:165-172, 2001.
 40. Evans RM. The steroid and thyroid hormone receptor superfamily. *Science* 240:889-895, 1988.
 41. White R, Parker MG. Molecular mechanisms of steroid hormone action. *Endocr Relat Cancer* 5:1-14, 1998.
 42. Glass CK, Rose DW, Rosenfeld MG. Nuclear receptor coactivators. *Curr Opin Cell Biol* 9:222-232, 1996.
 43. Umayahara Y, Kawamori R, Watada H, et al. Estrogen regulation of the insulin-like growth factor I gene involves an AP-1 enhancer. *Mol Endocrinol* 7:16433-16442, 1994.

44. Greene GL, Gilna P, Waterfield M, Baker A, Hort Y, Shine J. Sequence and expression of human estrogen receptor complementary DNA. *Science* 231:1150–1154, 1986.
45. Kuiper GG, Enmark E, Peltö-Huikko M, Nilsson S, Gustafsson JA. Cloning of a novel receptor expressed in rat prostate and ovary. *Proc Natl Acad Sci USA* 93:5925–5930, 1996.
46. Dotzlaw H, Leygue E, Watson PH, Murphy LC. Expression of estrogen receptor-beta in human breast tumors. *J Clin Endocrinol Metab* 82:2371–2374, 1997.
47. Saji S, Jensen EV, Nilsson S, Rylander T, Warner M, Gustafsson JA. Estrogen receptors alpha and beta in the rodent mammary gland. *Proc Natl Acad Sci USA* 97:337–342, 2000.
48. Cowley SM, Hoare S, Mosselman S, Parker MG. Estrogen receptors alpha and beta form heterodimers on DNA. *J Biol Chem* 272:19858–19862, 1997.
49. Pettersson K, Grandien K, Kuiper GG, Gustafsson JA. Mouse estrogen receptor beta forms estrogen response element-binding heterodimers with estrogen receptor alpha. *Mol Endocrinol* 11:1486–1496, 1997.
50. Giangrande PH, McDonnell DP. The A and B isoforms of the human progesterone receptor: two functionally different transcription factors encoded by a single gene. *Recent Prog Horm Res* 54:291–313, 1999.
51. Vegeto E, Shahbaz MM, Wen DX, Goldman ME, O'Malley BW, McDonnell DP. Human progesterone receptor A form is a cell- and promoter-specific repressor of human progesterone receptor B function. *Mol Endocrinol* 7:1244–1255, 1993.
52. Hopp TA, Fuqua SAW. Estrogen receptor variants. *J Mammary Gland Biol Neoplasia* 3:73–83, 1998.
53. Dickson RB, Stancel GM. Estrogen receptor-mediated processes in normal and cancer cells. *J Natl Cancer Inst Monogr* 27:135–145, 2000.
54. Streuli C. Extracellular matrix remodelling and cellular differentiation. *Curr Opin Cell Biol* 11:634–640, 1999.
55. Streuli CH, Schmidhauser C, Kobrin M, Bissell MJ, Derynck R. Extracellular matrix regulates expression of the TGF-beta 1 gene. *J Cell Biol* 120:253–260, 1993.
56. Wang F, Weaver VM, Petersen OW, et al. Reciprocal interactions between beta1-integrin and epidermal growth factor receptor in three-dimensional basement membrane breast cultures: a different perspective in epithelial biology. *Proc Natl Acad Sci USA* 95:14821–14826, 1998.
57. Rosfjord EC, Dickson RB. Growth factors, apoptosis, and survival of mammary epithelial cells. *J Mammary Gland Biol Neoplasia* 4:229–237, 1999.
58. Beardmore JM, Richards RC. Concentrations of epidermal growth factor in mouse milk throughout lactation. *J Endocrinol* 96:287–292, 1983.
59. Wiesen JF, Young P, Werb Z, Cunha CR. Signaling through the stromal epidermal growth factor receptor is necessary for mammary duct development. *Development* 126:335–344, 1999.
60. Hynes NE, Horsch K, Olayione MA, Badache A. The ErbB receptor tyrosine family as signal intergrators. *Endocr Relat Cancer* 8:151–159, 2001.
61. Sahin AA. Biologic and clinical significance of HER-2/neu (cerbB-2) in breast cancer. *Adv Anat Pathol* 7:158–166, 2000.
62. Fox SB, Harris AL. The epidermal growth factor receptor in breast cancer. *J Mammary Gland Biol Neoplasia* 2:131–141, 1997.
63. Harari D, Yarden Y. Molecular mechanisms underlying ErbB2/HER2 action in breast cancer. *Oncogene* 19:6102–6114, 2000.
64. Nicholson RI, McLelland RA, Robertson JFR, Gee JMW. Involvement of steroid hormone and growth factor cross-talk in endocrine response in breast cancer. *Endocr Relat Cancer* 6:373–387, 1999.
65. Lee AV, Weng CN, Jackson JG, Yee D. Activation of estrogen receptor-mediated gene transcription by IGF-I in human breast cancer cells. *J Endocrinol* 152:39–47, 1997.
66. Benaud C, Dickson RB, Thompson EW. Roles of the matrix metalloproteinases in mammary gland development and cancer. *Breast Cancer Res Treat* 50:97–116, 1998.
67. Lochter A, Sternlicht MD, Werb Z, Bissell MJ. The significance of matrix metalloproteinases during early stages of tumor progression. *Ann NY Acad Sci* 857:180–193, 1998.
68. Gaire M, Magbanua Z, McDonnell S, McNeil L, Lovett DH, Matrisian LM. Structure and expression of the human gene for the matrix metalloproteinase matrilysin. *J Biol Chem* 269:2032–2040, 1994.
69. Sugiura T, Berditchevski F. Function of alpha3beta1-tetraspanin protein complexes in tumor cell invasion. Evidence for the role of the complexes in production of matrix metalloproteinase 2 (MMP-2). *J Cell Biol* 146:1375–1389, 1999.
70. Marbaix E, Donnez J, Courtoy PJ, Eeckhout Y. Progesterone regulates the activity of collagenase and related gelatinases A and B in human endometrial explants. *Proc Natl Acad Sci USA* 89:11789–11793, 1992.
71. Korsmeyer SJ. Regulators of cell death. *Trends Genet* 11: 101–105, 1995.
72. Hengartner MO. Programmed cell death in

- the nematode *C. elegans*. *Recent Prog Horm Res* 54:213-224, 1999.
73. Baker SJ, Reddy EP. Modulation of life and death by the TNF receptor superfamily. *Oncogene* 17:3261-3270, 1998.
74. Kumar R, Vadlamudi RK, Adam L. Apoptosis in mammary gland and cancer. *Endocr Relat Cancer* 7:257-269, 2000.
75. Harada H, Becknell B, Wilm M, et al. Phosphorylation and inactivation of BAD by mitochondria actor protein kinase A. *Mol Cell* 3:413-422, 1999.
76. Mignotte B, Vayssiere JL. Mitochondria and apoptosis. *Eur J Biochem* 252:1-15, 1998.
77. Schorr K, Li M, Krajewski S, Reed JC, Furth PA. Bcl-2 gene family and related proteins in mammary gland involution and breast cancer. *J Mammary Gland Biol Neoplasia* 4:153-164, 1999.
78. Strange R, Metcalfe T, Thackray L, Dang M. Apoptosis in normal and neoplastic mammary gland development. *Microsc Res Tech* 52:171-181, 2001.
79. Sabourin JC, Martin A, Baruch J, Truc JB, Gompel A, Poitout P. Bcl-2 expression in normal breast tissue during the menstrual cycle. *Int J Cancer* 59:1-6, 1994.
80. Gompel A, Somai S, Chaouat M, et al. Hormonal regulation of apoptosis in breast cells and tissues. *Steroids* 65:593-598, 2000.
81. Knowlton K, Mancini M, Creason S, Morales C, Hockenbery D, Anderson BO. Bcl-2 slows in vitro breast cancer growth despite its antiapoptotic effect. *J Surg Res* 76:22-26, 1998.
82. Hall JM, Lee MK, Newman B, et al. Linkage of early-onset familial breast cancer to chromosome 17q21. *Science* 250:1684-1689, 1990.
83. Wooster R, Neuhausen SL, Mangion J, et al. Localization of a breast cancer susceptibility gene, BRCA2, to chromosome 13q12-13. *Science* 265:2088-2090, 1994.
84. Sully R. Interactions between BRCA proteins and DNA structure. *Exp Cell Res* 264:67-73, 2001.

Corresponding author

Dimosthenis Miliaras, 75 Tsimiski Street, GR54622 Thessaloniki, Greece, e-mail: miliaras@auth.gr

Υπεύθυνος αλληλογραφίας:

Δημοσθένης Μηλιαράς, Τιμιακή 75, 54622 Θεσσαλονίκη, Τηλ. 0310.895.147, e-mail: miliaras@auth.gr