

Μιτώσεις και καρκίνος

Άννα Μπασιτάτου

Προς την Επιτροπή Εκδόσεως,

Η αναπλασία αποτελεί κύριο γνώρισμα των καρκινικών κυττάρων. Χαρακτηρίζεται από μορφολογικές και λειτουργικές αλλαγές, όπως ποικιλία στο μέγεθος και το σχήμα των κυττάρων και των πυρήνων τους (κυτταρική και πυρηνική πλειομορφία), μεγάλους πυρήνες και αυξημένο κλάσμα πυρήνα/κυτταροπλάσματος, και κυρίως αυξημένο αριθμό μιτώσεων, πολλές από τις οποίες είναι άτυπες με τριπολικές, τετραπολικές και πολυπολικές ατράκτους¹. Η παρουσία άτυπων μιτώσεων αποτελεί ένδειξη απορύθμισης του μηχανισμού διαχωρισμού των χρωματίδων και για πολύ καιρό είχε αποδοθεί στην ανεξέλεγκτη και ταχεία διαίρεση των καρκινικών κυττάρων, η οποία δεν επέτρεπε το σχηματισμό μιας σωστής μιτωτικής συσκευής.

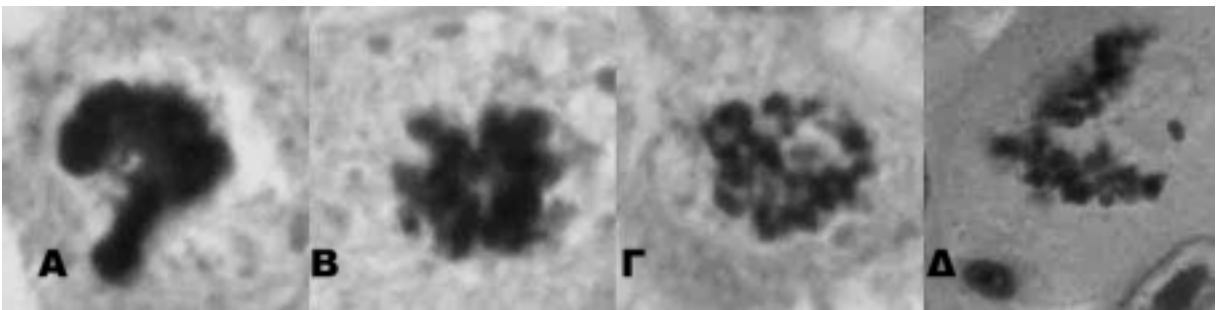
Πρόσφατα ερευνητικά δεδομένα διευκρινίζουν το μηχανισμό σχηματισμού των άτυπων μιτωτικών μορφών. Η σχετική έρευνα εστιάζει στο κεντροσωμάτιο, το μικρό κυτταροπλασματικό οργανίλλιο που αποτελεί το κύριο κέντρο οργάνωσης των πρωτεϊνικών μικροσωληνίσκων. Τα κεντροσωμάτια διπλασιάζονται, ωριμάζουν και αποχωρίζονται κατά τη διάρκεια του κυτταρικού κύκλου και είναι απαραίτητα για το σχηματισμό μιας διπολικής μιτωτικής ατράκτου, τουλάχιστον κατά τα αρχικά στάδια της μίτωσης²⁻⁴. Ήδη από το 1914, έχει προταθεί ότι διαταραχές των κεντροσωματίων ίσως συμβάλλουν στην καρκινογένεση και την ανευπλοειδία των καρκινικών κυττάρων⁵, ωστόσο μόλις τα τελευταία χρόνια ανανεώθηκε το ενδιαφέρον γι' αυτήν την υπόθεση. Έτσι, έχει διαπιστωθεί ότι διαταραχές των κεντροσωμα-

τίων συμβαίνουν συχνά σε κακοήδη νεοπλασμάτα και πιστεύεται ότι συμβάλλουν στη γενετική αστάθεια που χαρακτηρίζει τα καρκινικά κύτταρα. Ωστόσο, η πιθανότητα οι αλλοιώσεις αυτές να είναι αποτέλεσμα και όχι αιτιολογικός παράγοντας της νεοπλασίας δεν είναι δυνατόν να αποκλεισθεί⁶⁻⁹. Σε ένα πρόσφατο άρθρο στο Nature οι Andersen και συν. χρησιμοποιώντας μεθόδους πρωτεϊνικής (mass-spectrometry-based proteomic analysis) ταυτοποίησαν τις περισσότερες πρωτεΐνες του κεντροσωματίου¹⁰. Στη μελέτη αυτή τα κεντροσωμάτια απομονώθηκαν από την ανδρώπινη λεμφοβλαστική κυτταρική σειρά KE-37. Είναι ενδιαφέρον ότι μια από αυτές τις πρωτεΐνες του κεντροσωματίου έχει δείξει ότι εμπλέκεται στο σχηματισμό χιμαιρικής πρωτεΐνης με τον υποδοχέα του ινοβλαστικού αυξητικού παράγοντα (FGF) σε αρκετές περιπτώσεις άτυπης μυελοϋπερπλαστικής διαταραχής από αρχέγονα κύτταρα με λέμφωμα (από B- ή T-κύτταρα), μυελοειδούς υπερπλασίας και ηωσινοφιλίας.

Με αφορμή την ανανέωση του ενδιαφέροντος γύρω από τα κεντροσωμάτια και το ρόλο τους στον καρκίνο παρατίθεται μια παρατήρηση γύρω από τις άτυπες μιτώσεις των νεοπλασματικών κυττάρων οι οποίες, όπως προαναφέρθηκε, αντικατοπτρίζουν διαταραχές των κεντροσωματίων. Κοιτάζοντας προσεκτικά τις άτυπες μιτωτικές μορφές σε ένα συγκεκριμένο νεόπλασμα (πορογενές διηθητικό καρκίνωμα μαστού) διαπίστωσα ότι αν και πραγματικά "άτυπες" εν τούτοις είχαν ομοιότητες μεταξύ τους και ήταν διαφορετικές από αυτές ενός άλλου νεοπλασμάτος (πολύμορφο γλοιοβλάστωμα), που με τη σειρά τους έμοιαζαν μεταξύ τους. Η παρατήρηση επαναλήφθηκε και σε άλλα κακοήδη νεοπλασμάτα με αυξημένο αριθμό

άτυπων μιτώσεων. Για παράδειγμα, στο νεοπλασματικό πληθυσμό ενός μεταστατικού πορογενούς καρκινώματος μαστού σε έναν μασχαλιαίο λεμφαδένα αναγνωρίσθηκαν αρκετά άτυπα σχήματα μιτωτικών ατράκτων, τα οποία ήταν ωσειδή, ελλειψοειδή ή στρογγυλά και στη συντριπτική πλειοψηφία τους χωρίς ευθείες γραμμές και γωνιώσεις (Εικ. 1). Σε αντιδιαστολή, σε ένα πρωτοπαθές καρκίνωμα από πλακώδες επιθήλιο βλεννογόνου κάτω χείλους, όπου επίσης αναγνωρίσθηκαν αρκετές άτυπες μιτώσεις, οι μιτωτικές άτρακτοι σχημάτιζαν

ευθείες γραμμές με γωνίες (Εικ. 1), ενώ αναγνωρίσθηκαν και τριπολικές μιτώσεις. Δεν παρατηρήθηκαν ελλειψοειδή ή στρογγυλά μιτωτικά σχήματα. Αυτή η παρατήρηση ίσως ενισχύει την επικρατούσα υπόθεση ότι οι ειδικές κεντροσωμιακές διαταραχές, οι οποίες οδηγούν σε μια περιορισμένη ποικιλία άτυπων μιτωτικών μορφών σε κάθε νεόπλασμα, δεν είναι τυχαίο αποτέλεσμα αλλά συγκεκριμένο γεγονός που πιθανώς ενέχεται στην καρκινογένεση.



Εικόνα 1. Άτυπες μιτώσεις σε μεταστατικό πορογενές καρκίνωμα μαστού σε λεμφαδένα (Α, Β, Γ) και σε καρκίνωμα από πλακώδες επιθήλιο βλεννογόνου κάτω χείλους (Δ) (χρώση αιματοξυλίνης/ηωσίνης, αρχική μεγέθυνση $\times 400$).

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Robbins Pathologic Basis of Disease, Cotran R.S., Kumar V., Collins T. & Robbins S.L. Eds, 6th Edition, W.B. Saunders Company, Philadelphia.
2. Waters JC, Salmon ED. Pathways to spindle assembly. *Curr Opin Cell Biol* 9:37-43, 1997.
3. Meraldi P, Nigg EA. The centrosome cycle. *FEBS Let* 521:9-13, 2002.
4. O'Connell CB, Wang Y. Mammalian spindle orientation and position respond to changes in cell shape in a dynein-dependent fashion. *Mol Biol Cell* 11:1765-1774, 2000.
5. Boveri T. *Zur Frage der Entstehung maligner tumoren*, Fischer-Verlag, Jena. 1914.
6. Pihan GA, Purohit A, Wallace J, Knecht H, Woda B, Quesenberry P et al. Centrosome defects and genetic instability in malignant tumors. *Cancer Res* 58:3974-3985, 1998.
7. Miyoshi Y, Iwao K, Egawa C, Noguchi S. Association of centrosomal kinase STK15/BTAK mRNA expression with chromosomal instability in human breast cancers. *Int J Cancer* 92:370-373, 2001.
8. Al-Romaih K, Bayani J, Vorobyova J, Karaskova J, Park PC, Zielenska M, et al. Chromosomal instability in osteosarcoma and its association with centrosome abnormalities. *Cancer Gen Cytogenet* 144:91-99, 2003.
9. Saunders WS, Shuster M, Huang X, Gharaibeh B, Enyenihi AH, Petersen I, et al. Chromosomal instability and cytoskeletal defects in oral cancer cells. *PNAS* 97:303-308, 2000.
10. Andersen JS, Wilkinson CJ, Mayor T, Mortensen P, Nigg EA, Mann M. Proteomic characterization of the human centrosome by protein correlation profiling. *Nature* 426:570-574, 2003.

Corresponding author:

Batistatou A.

Laboratory of Pathology, Medical School
University of Ioannina
Ioannina

Υπεύθυνη αλληλογραφίας:

Μπατιστάτου Α.

Εργαστήριο Παθολογικής Ανατομικής, Ιατρική Σχολή
Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
Ιωάννινα