

Η σημασία των πρωτεϊνικών κινασών που ενεργοποιούνται από μιτογόνα [mitogen activated protein kinases (MAPK)] στον καρκίνο

Νομικός Α.¹, Μυλωνά Ε.², Νικολάου Ε.³, Νακοπούλου Λ.³

The importance of mitogen activated protein kinases (MAPK) in cancer

Nomikos A.¹, Mylona E.², Nikolaou E.³, Nakopolou L.³

Pathology Departments of ¹Red Cross Hospital, ²Medical School and ³Attikon Hospital

MAP kinases, which belong to the large family of serine/threonine kinases, constitute major inflammatory signalling highways from the cell surface to the nucleus. They are activated by many different stimuli (e.g., mitogens, differentiation factors, stress signals) and participate in a diverse array of cellular programs, including cell proliferation and growth, cell differentiation, cell movement, cellular senescence, and cell death. The members of the different MAP kinase groups participate in the generation of various cellular responses, including gene transcription, malignant transformation, and regulation of cell-cycle progression. Hence members of this family of kinases have come to be appreciated as attractive targets for drug development. This has led to current initiation of clinical trials in inflammatory disease states evaluating small molecule inhibitors of MAP kinase proteins and encouraging results have been obtained. This review focuses on the MAPK signal pathway, the consequences of its dysregulation in cancer, and its potential as an approach to cancer treatment.

Key words: MAP kinases, cancer, inflammation, therapy

Οι πρωτεϊνικές κινάσες που ενεργοποιούνται από μιτογόνα (MAP κινάσες) ανήκουν στη μεγάλη οικογένεια των κινασών σερίνης-θρεονίνης και διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στη μετάδοση σημάτων από την κυτταρική επιφάνεια στον πυρήνα του κυττάρου, στις φλεγμονώδεις αντιδράσεις. Η ενεργοποίησή τους γίνεται από διάφορα ερεθίσματα, όπως μιτογόνα, παράγοντες διαφοροποίησης ή στρεσογόνα ερεθίσματα, ενώ λαμβάνουν μέρος σε διάφορες λειτουργίες όπως ο κυτταρικός πολλαπλασιασμός και η κυτταρική αύξηση, διαφοροποίηση, κίνηση, η γήρανση και ο

κυτταρικός θάνατος, μέσω της απόπτωσης. Τα μέλη των MAP κινασών σχετίζονται ακόμη με διαδικασίες όπως η μεταγραφή γονιδίων, η κακοήθης εξαλλαγή και η ρύθμιση του κυτταρικού κύκλου. Επιπλέον, οι MAP κινάσες θεωρούνται ελκυστικός στόχος για την ανάπτυξη φαρμάκων. Το γεγονός αυτό έχει οδηγήσει στην έναρξη διαφόρων κλινικών ερευνών, σε φλεγμονώδεις παθήσεις, με αντικείμενο μελέτης τους μικρούς μοριακούς αναστολείς τους και με ενθαρρυντικά αποτελέσματα. Η παρούσα ανασκόπηση εστιάζεται στη μελέτη των μονοπατιών σηματοδότησης των MAP κινασών, τις συνέπειες της απορρύθμισής τους στον καρκίνο και τη δυνατότητα προσέγγισης των MAP κινασών στη θεραπεία του καρκίνου.

Λέξεις-κλειδιά: MAP κινάσες, καρκίνος, φλεγμονή, θεραπεία

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Οι πρωτεϊνικές κινάσες που ενεργοποιούνται από μιτογόνα (MAP κινάσες) ανήκουν στη μεγάλη οικογένεια των κινασών σερίνης-θρεονίνης και διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στη μετάδοση σημάτων από την κυτταρική επιφάνεια στον πυρήνα του κυττάρου, στις φλεγμονώδεις αντιδράσεις¹. Η ενεργοποίησή τους γίνεται από διάφορα ερεθίσματα, όπως μιτογόνα, παράγοντες διαφοροποίησης ή στρεσογόνα ερεθίσματα, ενώ λαμβάνουν μέρος σε διάφορες διαδικασίες όπως ο κυτταρικός πολλαπλασιασμός, η κυτταρική διαφοροποίηση, η γήρανση και ο κυτταρικός θάνατος μέσω της απόπτωσης². Σχετίζονται ακόμη με διαδικασίες όπως η κακοήθης εξαλλαγή και η ρύθμιση του κυτταρικού κύκλου, συμμετέχουν στην ενεργοποίηση διαφόρων πρωτεϊνών του κυτταροσκελετού, ενώ θεωρούνται απαραίτητες για διαδικασίες όπως η εμβρυογένεση και η μετανάστευση των καρκινικών κυττάρων³⁻⁷.

Διακρίνονται τρεις μεγάλες οικογένειες MAP κινασών. Η οικογένεια p38 MAP κινάσης, γνωστή και ως SAPK2, η οικογένεια Erk (extracellular signal-regulated kinase ή κινάση ρυθμιζόμενη από εξωκυττάρια μηνύματα) και η οικογένεια c-Jun NH₂ (JNK), γνωστή και ως SAPK1.

Η οικογένεια p38 αποτελείται από τέσσερα μέλη p38_α (CSBP, SAPK 2, MPK2, RK, Mxi2), p38_β (p38-2, p38i₂), p38_γ (ERK6, SAPK3) και p38_δ (SAPK 4) με σημαντική δομική ομολογία. Δύο ισομορφές της p 38 εκφράζονται σε όλους τους ιστούς (p38_α και p38_β), ενώ η ισομορφή p38_γ, εκφράζεται κυρίως στους σκελετικούς μύς και η ισομορφή p 38_δ, στους πνεύμονες, τους όρχεις, το πάγκρεας, τους νεφρούς και το λεπτό έντερο¹⁻⁴.

Η οικογένεια JNK περιλαμβάνει τρία μέλη

τα δύο εκ των οποίων εκφράζονται σε πολλούς ιστούς (JNK1, JNK2), και την JNK3 που εκφράζεται στον εγκέφαλο^{2,3}. Το μονοπάτι JNK συμμετέχει στη ρύθμιση του κυτταρικού πολλαπλασιασμού και της απόπτωσης, ενώ εμπλέκεται σε πολλά νοσήματα όπως ο καρκίνος, η ισχαιμικού τύπου καρδιοπάθεια καθώς και διάφορες φλεγμονώδεις αντιδράσεις¹.

Η οικογένεια Erk των MAP κινασών αποτελείται από τις κινάσες Erk1 και Erk2, οι οποίες είναι όμοιες δομικά και λειτουργικά και τη MAP κινάση Erk3, η οποία παρουσιάζει σημαντική ομολογία με την Erk2 MAP κινάση, αλλά παράλληλα εμφανίζει διακριτές λειτουργικές διαφορές που τη διαφοροποιούν από τις άλλες δύο κλασσικές κινάσες. Διακρίνονται δύο ισομορφές της Erk3 κινάσης, η Erk3_α κινάση (p63 MAPK) και η Erk3_β κινάση (ανθρώπινη Erk3). Τελευταία, έχουν αναγνωρισθεί και άλλες κινάσες, όπως η Erk5/BMK1 και η Erk7, που εμφανίζουν μερική δομική ομολογία με τις κλασσικές Erk κινάσες, αλλά δεν ταξινομούνται μαζί με αυτές, η Erk8 κινάση που εμφανίζει ομολογία με την Erk7 και η Erk 4 κινάση (ERK1b). Τα μέλη της οικογένειας Erk που εκφράζονται ευρέως είναι οι κινάσες Erk1 και Erk2, που συχνά αναφέρονται ως p42/p44 MAP κινάσες¹⁻⁴.

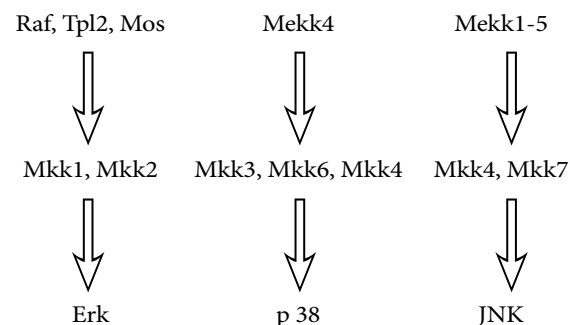
ΡΥΘΜΙΣΗ ΤΗΣ ΕΝΕΡΓΟΠΟΙΗΣΗΣ ΤΩΝ MAP ΚΙΝΑΣΩΝ

Η ενεργοποίηση των MAP κινασών εξαρτάται από έναν καταρράκτη φωσφορυλίσεων στον οποίο συμμετέχουν κινάσες των MAP κινασών. Ειδικότερα, η φωσφορυλίωση των διαφόρων MAP κινασών πραγματοποιείται από μια κατηγορία κινασών που καλούνται MAPK κινάσες (MAPKKs ή Meks) και εμφανίζουν ειδικότητα για τις κινάσες που φωσφορυλιώ-

νουν. Οι Erk κινάσες φωσφορυλιώνονται από τις Mkk1 και Mkk2 κινάσες στην αλληλουχία Thr-Glu-Tyr, οι p38 κινάσες φωσφορυλιώνονται από τις κινάσες Mkk3, Mkk4 και Mkk6 στην αλληλουχία Thr-Glu-Tyr, ενώ οι κινάσες Mkk4 και Mkk7 ρυθμίζουν τη φωσφορυλίωση των JNK κινασών στην αλληλουχία Thr-Pro-Tyr. Τέλος, η Mkk5 κινάση φωσφορυλιώνει την Erk5/BMK-1 στην αλληλουχία Thr-Glu-Tyr. Η δραστηριότητα των MAPK κινασών ρυθμίζεται από μια άλλη κατηγορία κινασών σερίνης-θρεονίνης, που ονομάζονται MAPKK κινάσες (MAPKKs ή MKKK ή MEKK), που φωσφορυλιώνουν τις MAPK κινάσες. Συγκεκριμένα, πραγματοποιείται επιλεκτική φωσφορυλίωση των Erk κινασών από τις Mkk1 και Mkk2 κινάσες, των p38 κινασών από τις Mkk3, Mkk4 και Mkk6 κινάσες και των JNK κινασών από τις κινάσες Mkk4 και Mkk7. Ακόμη, φαίνεται πως στο μονοπάτι των Erk κινασών μέλη της οικογένειας κινασών Raf (όπως η Mos και η Trp2) δρουν ως MAPKK κινάσες (Σχήμα 1).

Τη δράση των κινασών εξισσοροπούν οι φωσφατάσες, κατηγορία ενζύμων που αποφωσφορυλιώνουν και απενεργοποιούν τα μέλη της οικογένειας των MAP κινασών¹⁻⁵.

Το μονοπάτι Erk, ενεργοποιείται από αυξητικούς παράγοντες και κυτοκίνες και συμμετέχει κυρίως στον έλεγχο της κυτταρικής αύξησης. Οι Erk1/2 κινάσες, αυξάνουν τη σύνθεση των νουκλεοτιδίων και επιδρώντας στα ριβοσώματα, τη χρωματίνη και τους μεταγραφικούς παράγοντες συντελούν στην αύξηση και τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό. Παράλληλα μέσω της επαγωγής του αναστολέα των εξαρτωμένων από την κυκλίνη κινασών p21^{WAF/CIP1} μπορούν να επιφέρουν αναστολή της κυτταρικής αύξησης (Σχήμα 2).



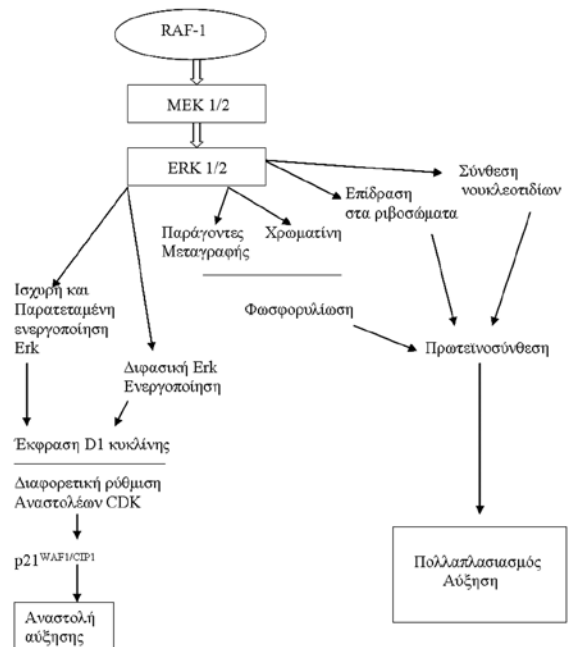
Σχήμα 1. Ρύθμιση της ενεργοποίησης των MAP κινασών από τις MAPKK και MAPK κινάσες (Platanias LC, 2003).

Το μονοπάτι JNK, ενεργοποιείται από στρεσογόνα ερεθίσματα και αυξητικούς παράγοντες και συμμετέχει στη ρύθμιση της απόπτωσης, την παραγωγή κυτοκινών και τη ρύθμιση του κυτταρικού κύκλου.

Τέλος, το μονοπάτι p38 ενεργοποιείται από στρεσογόνα ερεθίσματα και κυτοκίνες και διαδραματίζει σημαντικό ρόλο σε φλεγμονώδεις αντιδράσεις, ενώ η ενεργοποίησή του θεωρείται επίσης ότι οδηγεί στην επαγωγή αντιαποπτωτικών σημάτων.

Στόχος των MAP κινασών μετά την ενεργοποίησή τους αποτελούν κυρίως μεταγραφικοί παράγοντες στον πυρήνα των κυττάρων (όπως οι AP-1, AP-2 και ο Elk-1) μέσω των οποίων επηρεάζουν την έκφραση γονιδίων, τη σύνθεση πρωτεϊνών και τις λειτουργίες αντίστοιχα στις οποίες οι πρωτεΐνες συμμετέχουν όπως ο κυτταρικός κύκλος, η απόπτωση και η διαφοροποίηση^{8,11-14}.

Οι MAP κινάσες, εκτός των μεταγραφικών παραγόντων, στοχεύουν και μεμβρανικές καθώς και κυτταροπλασματικές πρωτεΐνες. Οι μεμβρανικές πρωτεΐνες σχετίζονται με το σχηματισμό των κυστιδίων κλαθρίνης κατά την ενδοκύτωση μορίων και τη μεταφορά αυτών μέσα στο κύτταρο. Οι κυτταροπλασματικές



Σχήμα 2. Έλεγχος του κυτταρικού κύκλου του ευκαρυωτικού κυττάρου από τις Erk1/2 κινάσες (Schramek H, 2002).

πρωτεΐνες σχετίζονται με την ενεργοποίηση διαφόρων πρωτεϊνών του κυτταροσκελετού και την κυτταρική κίνηση^{3,21}.

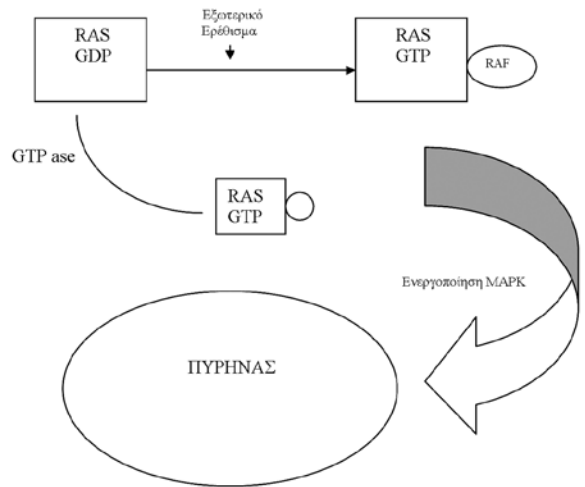
MAP ΚΙΝΑΣΕΣ ΚΑΙ ΚΑΡΚΙΝΟΣ

Οι MAP κινάσες εκφράζονται σε αυξημένα επίπεδα στον καρκίνο. Η αύξηση αυτή συνίσταται είτε σε αύξηση στο ολικό ποσό MAP κινασών, είτε σε αύξηση της φωσφορυλιωμένης μορφής τους, είτε σε αύξηση και των δύο μορφών.

Η αυξημένη ενεργοποίηση των MAP κινασών στον καρκίνο λαμβάνει χώρα με δύο μηχανισμούς. Έναν ανεξάρτητο και έναν εξαρτώμενο από το ογκογονίδιο Ras, που είναι και ο σημαντικότερος.

Οι RAS πρωτεΐνες ανακαλύφθηκαν σαν προϊόντα των ικών ογκογονιδίων. Η οικογένεια RAS, αποτελείται από τρεις ισομορφές (H-, K- και N- RAS), που διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στον έλεγχο της κυτταρικής αύξησης. Οι σημειακές μεταλλάξεις της οικογένειας των RAS γονιδίων είναι οι συνηθέστερες μονήρεις ανωμαλίες των επικρατούντων ογκογονιδίων σε ανθρώπινους όγκους. Η μετάλλαξη της K- RAS, παρατηρείται σε ποσοστό 90% στα παγκρεατικά καρκινώματα και σε ποσοστό 50% στα καρκινώματα του παχέος εντέρου. Περίπου 15-20% όλων των ανθρώπινων όγκων περιέχουν μεταλλαγμένες ποικιλίες των RAS πρωτεϊνών. Όσον αφορά το μονοπάτι των MAP κινασών η πρωτεΐνη RAS υπάρχει σε δύο μορφές. Η μία (ανενεργός) είναι συνδεδεμένη με διφωσφορική γουανοσίνη (GDP), και η άλλη (ενεργός) με τριφωσφορική γουανοσίνη (GTP). Όταν ένα φυσιολογικό κύτταρο δέχεται ένα ερέθισμα μέσω ενός υποδοχέα ενός αυξητικού παράγοντα η ανενεργός RAS πρωτεΐνη ενεργοποιείται, μέσω της μετατροπής της GDP σε GTP. Η ενεργοποιημένη RAS ενισχύει τη RAF και ενεργοποιεί τις MAP κινάσες μεταβιβάζοντας στον πυρήνα σήματα που προάγουν την αύξηση. Παράλληλα η ενεργοποιημένη RAS δεσμεύει μια πρωτεΐνη που ενεργοποιεί τη GTPάση του κυτταροπλάσματος. Η δέσμευση της GTPάσης προάγει την υδρόλυση της GTP σε GDP και την επιστροφή της RAS στην ανενεργό της μορφή (Σχήμα 3).

Διάφορες μεταλλάξεις των RAS έχουν αναγνωριστεί σε καρκινικά κύτταρα και οδηγούν σε ελάττωση της ενεργοποίησης της GTPάσης. Πολλές μελέτες δείχνουν ότι οι RAS διαδρα-



Σχήμα 3. Ενεργοποίηση των MAP κινασών από τη RAS (Rubbin E, 2001).

ματίζουν σημαντικό ρόλο στη μιτογένεση που επάγεται από τους αυξητικούς παράγοντες.

Σε ορισμένους τύπους καρκίνου έχει βρεθεί πως στην ενεργοποίηση της οδού των MAPK μπορεί να συμβάλλουν μεταλλάξεις όχι μόνο στο ογκογονίδιο RAS αλλά και άλλων μελών του καταρράκτη μηνυματοδότησης όπως για παράδειγμα του γονιδίου της πρωτεΐνης RAF. Η οικογένεια RAF αποτελείται από τρία μέλη, A-RAF, B-RAF και C-RAF. Οι μεταλλάξεις του BRAF, ενός μέλους της οικογένειας RAF, ανιχνεύεται σε ποσοστό περισσότερο του 60% στα κύτταρα του μελανώματος.

Όπως προαναφέρθηκε οι MAP κινάσες ενεργοποιούνται και από μηχανισμό ανεξάρτητο του RAS. Στην κατηγορία αυτή ανήκει η ενεργοποίηση των MAP κινασών μέσω της αλληλεπίδρασης τους με τις ιντεγκρίνες, μόρια που διαμεσολαβούν τη σύνδεση μεταξύ των κυττάρων καθώς και των κυττάρων με το εξωκυττάριο στρώμα. Οι ιντεγκρίνες ενεργοποιούν τόσο το μονοπάτι της JNK κινάσης, όσο και αυτό της Erk κινάσης. Το αποτέλεσμα είναι η αναστολή της απόπτωσης και ως εκ τούτου η αύξηση της κυτταρικής επιβίωσης των καρκινικών κυττάρων. Στο ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα οι ενεργοποιούμενες από την β1- ιντεγκρίνη MAP κινάσες προωθούν ένα αντιαποπτωτικό σήμα κατά τη διάρκεια της επαγόμενης από τον αυξητικό παράγοντα TGF-beta-1 απόπτωσης στα καρκινικά ηπατοκύτταρα. Με αυτόν τον τρόπο προάγεται η κυτταρική αύξηση των κακοήθων ηπατοκυττάρων^{27,30-32,39-46}.

MAP ΚΙΝΑΣΕΣ ΣΕ ΔΙΑΦΟΡΟΥΣ ΤΥΠΟΥΣ ΚΑΡΚΙΝΟΥ

MAP κινάσες και καρκίνος του παχέος εντέρου

Η ενεργοποίηση του μονοπατιού p38, εμπλέκεται σε διαδικασίες κυτταρικής ανάπτυξης, κυτταρικής διαφοροποίησης και κυτταρικού θανάτου, ενώ επάγει εκλεκτικά τον κυτταρικό θάνατο σε καρκινικά κύτταρα, σχετιζόμενων με τη μετάλλαξη του k-ras, καρκινωμάτων του παχέος εντέρου, μέσω μηχανισμών που εμπλέκονται στην καταστολή της δραστηριότητας του υποδοχέα της βιταμίνης D¹⁰.

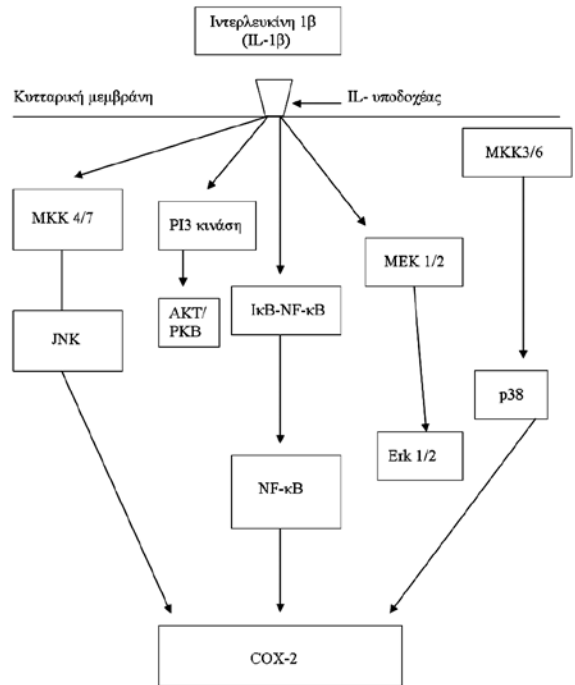
Η υπερέκφραση της κυκλοξυγενάσης-2 (COX-2) έχει επίσης διαπιστωθεί στα καρκινώματα του παχέος εντέρου. Η υπερέκφραση αυτή σχετίζεται με την αύξηση της τάσης των καρκινωμάτων αυτών να μεθίστανται. Το mRNA της COX-2, υπερεκφράζεται σε ποσοστό 80-90% στα καρκινώματα του παχέος εντέρου. Η έκφρασή της στα καρκινώματα αυτά επάγεται μεταξύ άλλων από αυξητικούς παράγοντες, κυτοκίνες και ογκογονίδια. Η IL-1β (ιντερλευκίνη 1β) επάγει την COX-2. Πολλά μονοπάτια εμπλέκονται στην επαγωγή αυτή, μεταξύ των οποίων τα μονοπάτια Erk1/2, JNK και p 38. Τα μονοπάτια αυτά είναι απαραίτητα για την επαγωγή της COX-2 από την IL-1β. Αναστολή των Erk1/2, JNK και p 38 μονοπατιών συνεπάγεται αναστολή της έκφρασης της COX-2^{9,21,21} (Σχήμα 4).

MAP κινάσες και γαστρικός καρκίνος

Στην πλειονότητα των γαστρικών καρκινωμάτων παρατηρείται υπερέκφραση των MAP κινασών και κυρίως των Erk κινασών. Η υπερέκφραση των Erk κινασών συσχετίζεται με το TNM στάδιο, τη διήθηση του ορογόνου και τις λεμφαδενικές μεταστάσεις.

Συγκεκριμένα, σε καρκινώματα σταδίου III και IV τα επίπεδα των κινασών Erk1/2 είναι υψηλότερα έναντι των αντίστοιχων επιπέδων στα καρκινώματα σταδίου I και II. Δεν παρατηρείται στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ της έκφρασης των MAP κινασών και του μεγέθους του όγκου ή του ιστολογικού grade.

Επίσης, η MEK-1 υπερεκφράζεται στα γαστρικά καρκινώματα κυρίως παρουσία λεμφαδενικών μεταστάσεων. Διαπιστώνεται τέλος ότι η απορύθμιση των MAP μονοπατιών πιθανόν να διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην καρκινογένεση και την πρόκληση μεταστάσεων στο



Σχήμα 4. Ο πιθανός τρόπος επαγωγής της COX-2, από την IL-1β. Διακρίνεται η συμμετοχή και των τριών κατηγοριών των MAP κινασών και του πυρηνικού παράγοντα NF-κβ. Τα μονοπάτια Erk1/2, JNK και p 38 MAP είναι απαραίτητα για την επαγωγή της COX-2, από την IL-1β, ενώ οι αναστολή των μονοπατιών αυτών αναστέλλει και την επαγωγή (Wenbiao L et al, 2003).

γαστρικό καρκίνο²³.

MAP κινάσες και καρκίνος του μαστού

Από τις τρεις οικογένειες MAP κινασών οι Erk κινάσες είναι αυτές που σχετίζονται στενότερα με τον καρκίνο του μαστού. Η οιστραδιόλη, η προγεστερόνη και η τεστοστερόνη δρουν διαμέσου σχετιζόμενων με τη μεμβράνη υποδοχέων και ενεργοποιούν τις MAP κινάσες. Η οιστραδιόλη, επάγει τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό με μηχανισμούς που σχετίζονται με την ενεργοποίηση των MAP κινασών είτε μέσω αύξησης της παραγωγής αυξητικών παραγόντων που επιδρούν στην ενεργοποίηση των MAP κινασών, είτε χωρίς εμπλοκή των αυξητικών παραγόντων. Η προγεστερόνη και τα ανδρογόνα επίσης επιδρούν στην ενεργοποίηση των MAP κινασών μέσω των δύο παραπάνω μηχανισμών. Αρκετές έρευνες έχουν

πραγματοποιηθεί σχετικά με την έκφραση των ενεργοποιημένων MAP κινασών στον καρκίνο του μαστού. Σχεδόν στις μισές περιπτώσεις καρκινωμάτων του μαστού οι ένεργοποιημένες MAP κινάσες υπερεκφράζονται σε σχέση με την έκφρασή τους στον περιβάλλοντα καλοήγη ιστό. Η σχέση έκφρασής των MAP κινασών με την παρουσία μεταστάσεων στους λεμφαδένες δεν τεκμηριώνεται στατιστικά^{24-26,35}.

Η κυτταροπλασματική έκφραση της Erk-2 κινάσης στα καρκινικά κύτταρα είναι συχνότερη στα λοβιακά σε σχέση με τα πορογενή καρκινώματα. Το γεγονός αυτό επιβεβαιώνει το διαφορετικό φαινότυπο των καρκινωμάτων αυτών. Η κυτταροπλασματική έκφραση της Erk-2 συσχετίζεται με καλύτερη συνολική και ελεύθερη νόσου επιβίωση, ενώ η πυρηνική έκφραση με χειρότερη επιβίωση, υποδηλώνοντας την ενεργό δραστηριότητα της Erk-2 όταν αυτή εντοπίζεται στον πυρήνα³⁷.

MAP κινάσες και καρκίνος του πνεύμονα

Σε πρόσφατη μελέτη σχετική με το ρόλο των Erk1/2 στα μη μικροκυτταρικά καρκινώματα του πνεύμονα διερευνήθηκε η συσχέτιση της ενεργοποίησης της Erk1/2 με διάφορες κλινικοπαθολογοανατομικές παραμέτρους. Παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ πυρηνικής και κυτταροπλασματικής Erk1/2 θετικότητας και υψηλότερου σταδίου, ενώ πυρηνική και κυτταροπλασματική Erk1/2 θετικότητα σχετίζεται σε στατιστικά σημαντικό βαθμό με παρουσία λεμφαδενικών μεταστάσεων. Συμπερασματικά, η ενεργοποίηση των Erk1/2 σχετίζεται με πιο επιθετική συμπεριφορά των μη μικροκυτταρικών καρκινωμάτων του πνεύμονα²⁸.

Σε άλλη έρευνα σχετική με τις MAP κινάσες και τα μικροκυτταρικά καρκινώματα του πνεύμονα, διαπιστώθηκε πως η κυτταροπλασματική θετικότητα στα καρκινικά κύτταρα συσχετίζεται σε στατιστικά σημαντικό βαθμό με μεγαλύτερη επιβίωση²⁹.

MAP κινάσες και κακοήγη αιματολογικά νοσήματα

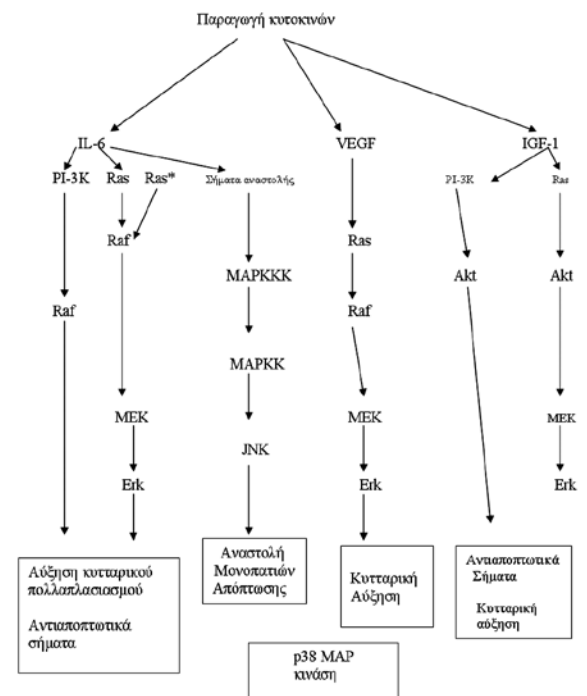
Οι MAP κινάσες διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στη ρύθμιση της απόπτωσης και την αύξηση των κακοήθων αιμοποιητικών κυττάρων. Το μονοπάτι Raf/Mek/Erk πιστεύεται πως προάγει την αύξηση και εμποδίζει την απόπτωση των κακοήθων αιματοποιητικών κυττάρων στην οξεία λευχαιμία, ενώ παράλληλα έχει

παρατηρηθεί υπερέκφραση Erk πρωτεΐνης στην πλειονότητα των περιπτώσεων οξείας λευχαιμίας³.

Τα διαφορετικά μονοπάτια των MAP κινασών ρυθμίζουν τον πολλαπλασιασμό των κακοήθων κυττάρων του πολλαπλού μυελώματος και αναστέλλουν την απόπτωσή τους. Στο σχήμα 5 φαίνεται ο ρόλος που διαδραματίζουν τα μονοπάτια Erk, JNK, p38, στη ρύθμιση της απόπτωσης και του κυτταρικού πολλαπλασιασμού στα κακοήγη κύτταρα του πολλαπλού μυελώματος. Το τελικό αποτέλεσμα είναι η αναστολή της απόπτωσης.

Ο ρόλος των p38 και JNK μονοπατιών στην παθογένεση και την παθοφυσιολογία της χρόνιας μυελογενούς λευχαιμίας έχει αποτελέσει αντικείμενο ευρείας μελέτης. Σύμφωνα με ορισμένες έρευνες η λειτουργία του p38 μονοπατιού είναι σημαντική για την καταστολή της κυτταρικής αύξησης των κακοήθων κυττάρων στη χρόνια μυελογενή λευχαιμία, από την ιντερφερόνη-α^{36,47,48}.

Ο παράγοντας νέκρωσης των όγκων α (TNFα), επάγει την αυτοκρινή ρύθμιση της



Σχήμα 5. Ο ρόλος των μονοπατιών Erk, JNK, p38, στη ρύθμιση της απόπτωσης και του κυτταρικού πολλαπλασιασμού στα κακοήγη κύτταρα του πολλαπλού μυελώματος (Platanias L, 2003).

κυτταρικής αύξησης στα κακοήθη κύτταρα διαφόρων τύπων λεμφώματος. Πρόσφατα διαπιστώθηκε πως το p38 μονοπάτι διαδραματίζει καθοριστικό ρόλο στη ρύθμιση της παραγωγής του TNFα. Επίσης θεωρείται πως ο επαγόμενος από τον TNFα κυτταρικός πολλαπλασιασμός στα κακοήθη κύτταρα των non-Hodgkin λεμφωμάτων είναι εξαρτώμενος από την ενεργοποίηση του μονοπατιού p38. Το μονοπάτι αυτό ενέχεται και στη ρύθμιση της παραγωγής της ιντερλευκίνης-10 (IL-10) στα κακοήθη κύτταρα του λεμφώματος Burkitt. Πιθανολογείται επίσης η συμμετοχή των MAP κινασών στον κυτταρικό πολλαπλασιασμό των κακοήθων κυττάρων του λεμφώματος Hodgkin³.

ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ ΤΩΝ MAP ΚΙΝΑΣΩΝ

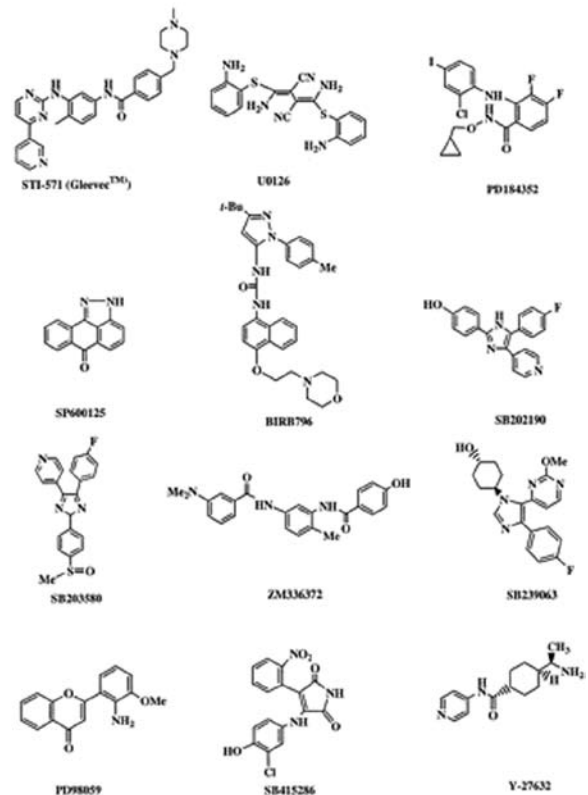
Οι MAP κινάσες συμμετέχουν σε μια σειρά κυτταρικών δραστηριοτήτων όπως στην κυτταρική διαφοροποίηση, στη ρύθμιση του κυτταρικού κύκλου και τον κυτταρικό θάνατο. Η ικανότητα των Erk1/2 να ρυθμίζουν τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό έχει οδηγήσει στην ανεύρεση των Erk1/2 αναστολέων σαν πιθανών αντικαρκινικών φαρμάκων. Ο πιθανός ρόλος της p38 κινάσης στη θεραπεία του καρκίνου έχει επίσης εξεταστεί, ενώ οι p38 αναστολείς έχουν δοκιμαστεί κυρίως για φλεγμονώδεις διαταραχές. Εξάλλου, η αναστολή της p38 κινάσης προάγει τον κυτταρικό θάνατο σε ακτινοβοληθέντα κύτταρα του μελανώματος. Δεδομένης της ανάμειξης των MAP κινασών στην παθοφυσιολογία του άσθματος συζητείται και ο ρόλος τους ως στόχος φαρμάκων στη θεραπεία του άσθματος. Ακόμη, πρέπει να αναφερθεί πως διάφορα φάρμακα αναπτύσσονται με στόχο την αναστολή της λειτουργίας των RET, Ras, Raf, όπως και άλλων παραγόντων που επηρεάζονται από το μονοπάτι Erk και ορισμένα από αυτά έχουν ήδη δοκιμαστεί και υπόσχονται θεραπευτικά αποτελέσματα στην αντιμετώπιση του καρκίνου του θυρεοειδούς¹⁶⁻¹⁹.

Οι κινάσες σερίνης/θρεονίνης, στις οποίες ανήκουν οι MAP κινάσες, μεταφέρουν φωσφορικό οξύ από την τριφωσφορική αδενοσίνη (ATP) στη σερίνη/θρεονίνη. Η δέσμευση του ATP είναι απαραίτητη για τη λειτουργία των MAP κινασών και αποτελεί στόχο για τους αναστολείς τους. Οι αναστολείς των MAP κινασών κατατάσσονται σε δύο μεγάλες κατηγορίες. Στους ATP ανταγωνιστές, όπου

ταξινομούνται αναστολείς που ανήκουν στις φαινυλαμινοπυριμιδίνες (όπως ο STI-571), στις πυριδινιμιδαζόλες (όπως ο SB202190, ο SB203580 και ο SB239063), στις ανθρακυραζολόνες (όπως ο SP600125) και στις μαλειμίδες καθώς και στους αναστολείς που δεν είναι ATP ανταγωνιστές όπως οι Mek ½ αναστολείς και οι αναστολείς U0126, PD184352 και PD98059³³ (Σχήμα 6).

Πέρα από τη μελέτη του ρόλου των αναστολέων των MAP κινασών σαν αντικαρκινικά φάρμακα, οι αναστολείς αυτοί έχουν μελετηθεί με ενθαρρυντικά αποτελέσματα και για μια σειρά μη νεοπλασματικών παθήσεων. Οι JNK αναστολείς SP600125 και AS601245 έχουν μελετηθεί για την αντιμετώπιση της νόσου του Parkinson. Η αναστολή του JNK μονοπατιού ερευνάται ως θεραπευτική προσέγγιση σε εκφυλιστικές νόσους του νευρικού συστήματος, ενώ οι p38 αναστολείς αποτελούν πρόσφατη θεραπευτική προσέγγιση για τη χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια⁴⁹⁻⁵¹.

Είναι σημαντικός ακόμη ο σχεδιασμός ερευ-



Σχήμα 6. Η δομή των κυριότερων αναστολέων κινασών που χρησιμοποιούνται στις κλινικές έρευνες (Force T et al, 2004)

νών σχετικών με τη χρήση MEK αναστολέων, αποκλειστικά ή σε συνδυασμό με αναστολείς του κυτταρικού κύκλου για την αντιμετώπιση των λευχαιμιών και του πολλαπλού μυελώματος, αφού οι MAP κινάσες διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στη ρύθμιση της απόπτωσης στα κακοήθη κύτταρα του μυελώματος, ενώ σημαντικός είναι και ο ρόλος τους στις λευχαιμίες. Εξάλλου, δοκιμές πρέπει να πραγματοποιηθούν σχετικά με τη χρήση συνδυασμού αναστολέων MEK/Erk, σε συνδυασμό με την παραδοσιακή χημειοθεραπεία για ποικίλα αιματολογικά νεοπλάσματα.

Είναι σημαντικό ακόμη να τονιστεί πως χρειάζεται περαιτέρω ανάπτυξη των ερευνών που σχετίζονται με τη χρήση φαρμακολογικών αναστολέων των MAP κινασών, με σημαντικό κριτήριο την αποτελεσματικότητα των αναστολέων αυτών, καθώς και το βαθμό κατά τον οποίο προκαλούν την επιθυμητή δράση σε σχέση με τυχόν ανεπιθύμητες ενέργειες. Ένα γεγονός που πρέπει να ληφθεί υπόψη σε ότι αφορά στη χρησιμότητα των αναστολέων των MAP κινασών στη θεραπευτική είναι και το γεγονός ότι η ενεργοποίηση των MAP κινασών συμμετέχει σε ένα πλήθος ζωτικών λειτουργιών του φυσιολογικού κυττάρου και επομένως η αναστολή της λειτουργίας τους στα πλαίσια της αντικαρκινικής θεραπείας θα προκαλέσει πολλές ανεπιθύμητες ενέργειες από άλλα συστήματα. Ακόμη, έχουν διατυπωθεί απόψεις που αμφισβητούν την αποτελεσματικότητα των αναστολέων αυτών, ενώ η τοξικότητα μετά από μακροχρόνια χρήση είναι ένας ακόμη παράγοντας που πρέπει να συνεκτιμηθεί. Τέλος, η στόχευση δύο ή περισσότερων κινασών που συμμετέχουν στο ίδιο ή σε παράλληλα μονοπάτια πιθανόν να επιτρέψει τη χορήγηση μικρότερων δόσεων αντιμετωπίζοντας εν μέρει τους κινδύνους από τη χορήγηση αναστολέων των MAP κινασών.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Οι MAP κινάσες λαμβάνουν μέρος σε μια σειρά λειτουργιών μεταξύ των οποίων ο κυτταρικός πολλαπλασιασμός, η απόπτωση, η ρύθμιση του κυτταρικού κύκλου και η μετανάστευση των καρκινικών κυττάρων. Πολλές μελέτες έχουν πραγματοποιηθεί σχετικά με τη συμμετοχή των διαφόρων μονοπατιών MAP κινασών στα κακοήθη νεοπλάσματα. Ιδιαίτερα σημαντική είναι η λειτουργία του μονοπατιού

RAS/RAF/MEK/Erk η ενεργοποίηση του οποίου είναι απαραίτητη για την επαγόμενη RAS εξαλλαγή. Οι θεραπευτικές προσεγγίσεις που σχετίζονται με την επιλογή των MAP κινασών ως θεραπευτικών στόχων αποτελούν αντικείμενο πολλών ερευνών και χρειάζονται περαιτέρω διερεύνηση του ρόλου των αναστολέων τους στα διάφορα θεραπευτικά σχήματα. Είναι, τέλος απαραίτητο να τονιστεί πως η όποια επιλογή στη θεραπεία πρέπει να λαμβάνει υπόψη τόσο το προσδοκώμενο όφελος όσο και τις τυχόν ανεπιθύμητες ενέργειες.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Hommes DW, Peppelenbosch MP, van Deventer SJH. Mitogen activated protein (MAP) kinase signal transduction pathways and novel anti-inflammatory targets. *Gut* 52:144-151, 2003.
2. Schramek H. MAP Kinases: From Intracellular Signals to Physiology and Disease. *News Physiol Sci* 17: 62-67, 2002.
3. Platanias LC. Map kinase signaling pathways and hematologic malignancies. *Blood* 101(12):4667-4679, 2003.
4. Diskin R, Askari N, Capone R, Engelberg D, Livnah O. Active Mutants of the Human P38 α Mitogen-activated Protein Kinase. *J Biol Chem* 279(45): 47040-47049, 2004.
5. Chen R, Kim O, Li M, Xiong X, Guan JL, Kung HJ et al. Regulation of the PH- domain-containing tyrosine kinase Etk by focal adhesion kinases through the FERM domain. *Nat Cell Biol* 3:439-444, 2001.
6. Samaj J, Baluka F, Hirt H. From signal to cell polarity: mitogen-activated protein kinases as sensors and effectors of cytoskeleton dynamicity. *J Exper Botany* 55(395):189-198, 2004.
7. Klemke RL, Cai S, Giannini AL, Gallagher PJ, Primal de Lanerolle, Cheresch DA. Regulation of cell motility by mitogen-activated protein kinase. *J Cell Biol* 137(2):481-492, 1997.
8. Κουλούκουσα Μ, Χαβάκη Σ, Κίττας Χρ, Μαρίνος Ε. Ο ρόλος της πρωτεϊνικής κινάσης C και των ιντεγκρινών στον καρκίνο του μαστού. *Αρχεία Παθολογικής Ανατομικής* 17(2):55-66, 2003.
9. Wenbiao Liu, Reinmuth N, Stoeltzing O, Parikh AA, Tellez C, Simon Williams et al. Cyclooxygenase-2 is up regulated by interleukin-1 β in human colorectal cancer cells via multiple signaling pathways. *Cancer Res* 63:3632-3636, 2003.
10. Xiaomei Qi, Jun Tang, Pramanik R, Schultz R, Shirasawa S, Takehiko Sasazuki et al. p38 MAPK activation selectively induces cell death in K-ras-mutated human colon cancer cells through regulation of Vitamin D receptor. *J Biol Chem* 279(21):22138-

- 22144, 2004.
11. Yong Liao, Mien-Chie Hung. Regulation of the activity of p38 mitogen-activated protein kinase by Akt in cancer and adenoviral protein E1A-mediated Sensitization to apoptosis. *Mol Cell Biol* 23(19):6836-6848, 2003.
 12. Seidman R, Gitelman I, Sagi O, Horwitz SB, Wolfson M. The role of ERK 1/2 and p38 MAP-kinase pathways in taxol-induced apoptosis in human ovarian carcinoma cells. *Exp Cell Res* 268(1):84-92, 2001.
 13. Choi K-C, Auersperg N, Leung P. Mitogen-activated protein kinases in normal and (pre)neoplastic ovarian surface epithelium. *Reprod Biol Endocrinol* 1:71, 2003.
 14. Whittaker SR, Walton MI, Garrett MD, Workmann P. The cyclin-dependent kinase inhibitor CYC202 (R-Roscovitin) inhibits retinoblastoma protein phosphorylation, causes loss of cyclin D1 and activates the mitogen-activated protein kinase pathway. *Cancer Res* 64:262-272, 2004.
 15. Edmunds JW, Mahadevan LC. MAP kinases as structural adaptors and enzymatic activators in transcription complexes. *J Cell Sci* 117:3715-3723, 2004.
 16. Pelaia G, Cuda G, Vatrella A, Gallelli L, Caraglia M, Marra M et al. Mitogen-activated protein kinases and asthma. *J Cell Physiol* 202(3):642-53, 2005.
 17. Williams SF, Smallridge RC. Targeting the ERK pathway: novel therapeutics for thyroid cancer. *Curr Drug Targets Immune Endocr Metabol Disord* 4(3): 199-220, 2004.
 18. Nishihara H, Hwang M, Shinae K-K, Eckmann L, Insel PA. Cyclic AMP promotes cAMP-responsive element-binding protein-dependent induction of cellular inhibitor of apoptosis protein-2 and suppresses apoptosis of colon cancer cells through ERK1/2 and p38 MAPK. *J Biol Chem* 279:26176-26183, 2004.
 19. Rakitina TV, Vasilevskaya IA, O'Dwyer PJ. Additive interaction of Oxaliplatin and 17-Allylamino-17-demethoxygeldanamycin in colon cancer cell lines results from inhibition of nuclear factor KB signaling. *Cancer Res* 63:8600-8605, 2003.
 20. Force T, Kuida K, Namchuk M, Parang K, Kyriakis J. Inhibitors of protein kinase signaling pathways. *Circulation* 109:1196-1205, 2004.
 21. Rubin E. *Essential Pathology*. Third edition. Lippincott Williams & Wilkins, Pennsylvania, 2001.
 22. Robbins and Cotran. *Pathologic Basis of Disease*. 7th edition. Elsevier, 2005.
 23. Liang B, Wang S, Zhu XG, Yu YX, Cui ZR, Yu YZ. Increased expression of mitogen-activated protein kinase and its upstream regulating signal in human gastric cancer. *W J Gastroenterol* 11(5):623-628, 2005.
 24. Williamson A, Dibling B, Boyne J, Selby P, Burchill S. Basic fibroblast growth factor-induced cell death is effected through sustained activation of p38^{MAPK} and up-regulation of the death receptor p75^{NTR}. *J Biol Chem* 279(46):47912-47928, 2004.
 25. Zhang W, Lee JC, Kumar S, Gowen M. ERK pathway mediates the activation of Cdk2 in IGF-1-induced proliferation of human osteosarcoma MG-63 cells. *J Bone Miner Res* 14(4):528-535, 1999.
 26. Santen RJ, Song RX, McPherson R, Kumar R, Adam L, Jeng MH et al. The role of mitogen-activated protein (MAP) kinase in breast cancer. *J Steroid Biochem Mol Biol* 80(2):239-256, 2002.
 27. Zhang H, Ozaki I, Mizuta T, Yoshimura T, Matsuhashi S, Eguchi Y et al. Transforming growth factor-beta 1-induced apoptosis is blocked by beta 1-integrin-mediated mitogen-activated protein kinase activation in human hepatoma cells. *Cancer Sci* 95(11):878-886, 2004.
 28. Vicent S, Lopez-Picazo JM, Toledo G, Lozano MD, Torre W, Garcia-Corchon C et al. ERK1/2 is activated in non-small-cell lung cancer and associated with advanced tumours. *Br J Cancer* 90(5):1047-1052, 2004.
 29. Blackhall FH, Pintilie M, Michael M, Leigh N, Feld R, Tsao M-S et al. Shepherd. Expression and prognostic significance of Kit, Protein Kinase B, and mitogen-activated protein kinase in patients with small cell lung cancer. *Clin Cancer Res* 9:2241-2247, 2003.
 30. Oka H, Chatani Y, Hoshino R, Ogawa O, Kakehi Y, Terachi T et al. Constitutive activation of mitogen-activated protein (MAP) kinases in human renal cell carcinoma. *Cancer Res* 55(18):4182-4187, 1995.
 31. Mizuno R, Oya M, Shiomi T, Marumo K, Okada Y, Murai M. Inhibition of MKP-1 expression potentiates JNK related apoptosis in renal cancer cells. *J Urol* 172(2):723-727, 2004.
 32. Mehta PB, Jenkins BL, McCarthy L, Thilak L, Robson CN, Neal DE et al. MEK5 overexpression is associated with metastatic prostate cancer, and stimulates proliferation, MMP-9 expression and invasion. *Oncogene* 22(9):1381-1389, 2003.
 33. Halawani D, Mondeh R, Stanton LA, Beier F. p38 MAP kinase signaling is necessary for rat chondrosarcoma cell proliferation. *Oncogene* 23(20):3726-3731, 2004.
 34. Swiatkowski S, Seifert HH, Steinhoff C, Prior A, Thievensen I, Schliess F et al. Activities of MAP-kinase pathways in normal uroepithelial cells and urothelial carcinoma cell lines. *Exp Cell Res* 282(1):48-57, 2003.
 35. Welch DR, Steeg PS, Rinker-Schaeffer CW. Molecular biology of breast cancer metastasis: Genetic regulation of human breast carcinoma metastasis. *Breast Cancer Res* 2(6):408-416, 2000.
 36. Williamson AJK, Dibling BC, Boyne JR, Selby P, Bur-

- chill SA. Basic fibroblast growth factor-induced cell death is effected through sustained activation of p38^{MAPK} and up-regulation of the death receptor p75^{NTR}. *J Biol Chem* 279(46): 47912-47928, 2004.
37. Ραφαηλίδης Π, Κορκολοπούλου Π, Αλεξάνδρου Π, Γιαννοπούλου Ι, Μαρνερίδης Α, Μαρκάκης Σ και συν. Ανοσοιστοχημική μελέτη της έκφρασης της πρωτεϊνικής κινάσης Erk-2 στον καρκίνο του μαστού. Αρχεία Παθολογικής Ανατομικής (τόμος 18 παράρτημα 9 2004), 9^ο Πανελλήνιο Παθολογοανατομικό Συνέδριο. Περιλήψεις ανακοινώσεων.
38. Τσελένη-Μπαλαφούτα Σ, Φανουράκης Γ, Γκουμπούλου Α, Βουτσινάς Γ, Μητσιάδης Κ, Πατσούρης Ε και συν. Μεταλλαγές του B-RAF και ενεργοποίηση κινάσων MEK και Erk στο θυρεοειδικό καρκίνωμα. Αρχεία Παθολογικής Ανατομικής (τόμος 18 παράρτημα 9 2004), 9^ο Πανελλήνιο Παθολογοανατομικό Συνέδριο. Περιλήψεις ανακοινώσεων.
39. Oktay M, Wary KK, Dans M, Birge RB, Giancotti FG. Integrin-mediated activation of focal adhesion kinase is required for signaling to Jun NH₂-terminal kinase and progression through the G1 phase of the cell cycle. *J Cell Biol* 45(7):1461-1470, 1999.
40. Hoshino R, Chatani Y, Yamori T, Tsuruo T, Oka H, Yoshida O et al. Constitutive activation of the 41-/43-kDa mitogen-activated protein kinase signaling pathway in human tumors. *Oncogene* 18(3):813-822, 1999.
41. Aguirre Ghiso JA, Kovalski K, Ossowski L. Tumor dormancy induced by downregulation of urokinase receptor in human carcinoma involves Integrin and MAPK signaling. *The J Cell Biol* 147(1):89-104, 1999.
42. Aguirre-Ghiso JA, Estrada Y, Liu D, Ossowski L. ERK-MAPK activity as a determinant of tumor growth and dormancy; regulation by p38^{SAPK}. *Cancer Res* 63:1684-1695, 2003.
43. Kenichiro Hayashi, Katsushi Shibata, Tsuyoshi Morita, Kazuhiro Iwasaki, Masahiro Watanabe, Kenji Sobue. Insulin receptor substrate-1/SHP-2 interaction, a phenotype-dependent switching machinery of insulin-like growth factor-I signaling in vascular smooth muscle cells. *J Biol Chem* 279(39):40807-40818, 2004.
44. Fitzgerald K, Harrington A, Leder P. Ras pathway signals are required for notch-mediated oncogenesis. *Oncogene* 19(37):4191-4198, 2000.
45. Theilade J, Hansen JL, Haunso S, Sheikh SP. MAP kinase protects G protein-coupled receptor kinase 2 from proteasomal degradation. *Biochem Biophys Res Commun* 330(3):685-689, 2005.
46. Slack BE, Siniaia MS. Adhesion-dependent redistribution of MAP kinase and MEK promotes muscarinic receptor-mediated signaling to the nucleus. *J Cell Biochem* 95(2):366-378, 2005.
47. Yu C, Minemoto Y, Zhang J, Liu J, Tang F, Bui TN et al. JNK suppresses apoptosis via phosphorylation of the proapoptotic Bcl-2 family protein BAD. *Molecular Cell* 13:329-340, 2004.
48. Jing LIU, Anning LIN. Role of JNK activation in apoptosis: A double-edged sword. *Cell Res* 15(1):36-42, 2005.
49. Bonny C, Borsello T, Zine A. Targeting the JNK pathway as a therapeutic protective strategy for nervous system diseases. *Rev Neurosci* 16(1):57-67, 2005.
50. Kuan CY, Burke RE. Targeting the JNK signaling pathway for stroke and Parkinson's diseases therapy. *Curr Drug Targets CNS Neurol Disord* 4(1):63-67, 2005.
51. Barnes PJ. New treatments for chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Ist Super Sanita* 39(4):573-582, 2003.

Corresponding author:

L.Nakopoulou,

Professor of Pathology, Dept of Pathology, School of Medicine, National and Kapodistrian University of Athens,

75 Mikras Asias str., Goudi, GR-11527 Athens, Greece

Tel.: +30210-7462116, Fax: +30210-7462157

Υπεύθυνη αλληλογραφίας:

Λυδία Νακοπούλου,

Εργαστήριο Παθολογικής Ανατομικής
Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Αθηνών,
Μικράς Ασίας 75, 115 27 Αθήνα

Τηλ. 210-7462126, Fax 210-7462157