

Τα καρκινικά κύτταρα διασπείρονται κατά το βραδινό ύπνο

Ο καρκίνος αποτελεί ένα από τα σπουδαιότερα θέματα δημόσιας υγείας παγκοσμίως. Μάλιστα, τα τελευταία χρόνια έχει επιτευχθεί εξαιρετική πρόοδος στη κατανόηση της παθογένεσης της νόσου με συνέπεια την ανάπτυξη νέων θεραπευτικών προσεγγίσεων. Τα φάρμακα αυτά στοχεύουν εκλεκτικά συγκεκριμένους μοριακούς μηχανισμούς του οργανισμού και έχουν αποδεδειγμένα αυξήσει την επιβίωση των ασθενών από τη νόσο.

Όμως, η επίπτωση του καρκίνου στον πληθυσμό διαρκώς αυξάνει και υπολογίζεται ότι σχεδόν ένα στα δύο άτομα που γεννιούνται τώρα θα εμφανίσει κάποια μορφή καρκίνου κατά τη διάρκεια της ζωής του. Η μεγάλη απειλή από τον καρκίνο προέρχεται από την ικανότητα των καρκινικών κυττάρων να διαφεύγουν από τον αρχικό όγκο, να εισέρχονται στη κυκλοφορία του αίματος και να δημιουργούν μεταστάσεις. Μεταξύ των διαφόρων διαδικασιών που διέπουν την ανάπτυξη του καρκίνου, αυτή της μετάστασης είναι ως τώρα η λιγότερο καλά κατανοητή. Οι Καθηγητές της Θεραπευτικής Κλινικής της Ιατρικής Σχολής του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών, **Μιχάλης Λιόντος** (Επίκουρος Καθηγητής Θεραπευτικής-Ογκολογίας) και **Θάνος Δημόπουλος** (Καθηγητής Θεραπευτικής-Αιματολογίας-Ογκολογίας και Πρύτανης ΕΚΠΑ) συνοψίζουν τις τελευταίες εξελίξεις στη διαλεύκανση των μηχανισμών που χρησιμοποιούν τα καρκινικά κύτταρα για να μετασταθούν και άρα μπορούν να βοηθήσουν στην ανάπτυξη φαρμάκων που θα αποτρέπουν την επέκταση του καρκίνου στον οργανισμό.

Από ετών είναι γνωστό ότι οι λειτουργίες του ανθρώπινου οργανισμού διέπονται από ένα εσωτερικό ρολόι, γνωστό ως «κίρκαδιανός ρυθμός» που ρυθμίζει τις λειτουργίες των κυττάρων μας με βάση τις εναλλαγές εγρήγορσης και ξεκούρασης ή αντίστοιχα μέρα και νύχτας. Ο κίρκαδιανός ρυθμός ελέγχεται από την έκκριση ορμονών όπως είναι η μελατονίνη που ρυθμίζει τη διαδικασία του ύπνου, αλλά και η κορτιζόλη και η ινσουλίνη που ελέγχουν τα επίπεδα σακχάρου στο αίμα. Επιδημιολογικά και πειραματικά δεδομένα έχουν συσχετίσει τις μεταβολές στον κίρκαδιανό ρυθμό με την ανάπτυξη χρόνιων παθήσεων, μεταξύ των οποίων και του καρκίνου.

Πρόσφατη μελέτη που δημοσιεύθηκε στο περιοδικό Nature αποδεικνύει ότι ο κίρκαδιανός ρυθμός καθορίζει την συμπεριφορά των καρκινικών κυττάρων αλλά και τη δυνατότητά τους να δημιουργούν μεταστάσεις. Πιο συγκεκριμένα, η άποψη που επικρατεί ως τώρα είναι ότι η μετάσταση προκαλείται από καρκινικά κύτταρα που εισέρχονται στην κυκλοφορία του αίματος. Τα κύτταρα αυτά είναι γνωστά με τον όρο: «κυκλοφορούντα καρκινικά κύτταρα» (CTCs) και θεωρείται ότι απελευθερώνονται διαρκώς από τον αρχικό όγκο. Όσα από τα κυκλοφορούντα καρκινικά κύτταρα μπορέσουν να επιβιώσουν, εισχωρούν σε κάποιο άλλο όργανο και αναπτύσσουν την μετάσταση. Η νέα μελέτη όμως αποδεικνύει ότι η απελευθέρωση των κυκλοφορούντων καρκινικών κυττάρων δεν γίνεται με σταθερό ρυθμό κατά τη διάρκεια του 24ώρου αλλά σχετίζεται με τον κίρκαδιανό ρυθμό. Οι ερευνητές ανέλυσαν δείγματα αίματος που έλαβαν από ασθενείς με καρκίνο μαστού κατά τον ύπνο και ενώ ήταν σε εγρήγορση και διαπίστωσαν ότι ο αριθμός των κυκλοφορούντων καρκινικών κυττάρων ήταν πολλαπλάσιος κατά τη διάρκεια του ύπνου. Βέβαια, ο αριθμός των κυκλοφορούντων καρκινικών κυττάρων δεν σημαίνει αυτόματα και μεγαλύτερη πιθανότητα μετάστασης. Τα περισσότερα από τα καρκινικά κύτταρα που κυκλοφορούν στο αίμα μας πεθαίνουν και μόνο η πιο

επιθετική μορφή τους επιβιώνει και δημιουργεί μεταστάσεις. Τα ευρήματα όμως των ερευνητών καταδεικνύουν ότι τα κυκλοφορούντα καρκινικά κύτταρα που απελευθερώνονται κατά τη διάρκεια του ύπνου είναι και πιο επιθετικά και έχουν μεγαλύτερη πιθανότητα να αναπτύξουν μετάσταση.

Για να κατανοήσουν καλύτερα τους μηχανισμούς που ευθύνονται για τη διαφορετική συμπεριφορά των κυκλοφορούντων καρκινικών κυττάρων μέσα στην ημέρα, οι ερευνητές ανέλυσαν το γενετικό τους υλικό. Η ανάλυση κατέδειξε ότι κατά τη διάρκεια της νύχτας, τα καρκινικά κύτταρα εκφράζουν περισσότερο προγράμματα πολλαπλασιασμού. Η λειτουργία του πολλαπλασιασμού μάλιστα φαίνεται ότι είναι πιο έντονη και στον ίδιο τον όγκο κατά τη διάρκεια της νύχτας και είναι αυτή που καθορίζει και την συμπεριφορά των κυκλοφορούντων καρκινικών κυττάρων. Η μεταβολή αυτή σχετίζεται με τα διαφορετικά επίπεδα ορμονών στο αίμα. Όταν οι επιστήμονες χορήγησαν ορμόνες όπως η δεξαμεθαζόνη και η τεστοστερόνη σε πειραματόζωα για να μεταβάλουν τον κίρκαδιανό ρυθμό, ο αριθμός και η επιθετικότητα των κυκλοφορούντων καρκινικών κυττάρων μειώθηκε. Μάλιστα παρότι η χορήγηση ορμονών δεν επηρέασε το μέγεθος του πρωτοπαθούς όγκου, η συχνότητα ανάπτυξης μεταστάσεων στα πειραματόζωα μειώθηκε.

Τα ευρήματα αυτά αυξάνουν σημαντικά τη γνώση μας για τους μηχανισμούς που διέπουν τη μετάσταση στον καρκίνο και ανοίγουν ένα νέο πεδίο έρευνας που μπορεί να οδηγήσει στην ανάπτυξη νέων θεραπευτικών προσεγγίσεων. Η έρευνα αυτή συμβάλει επίσης σημαντικά στην κατανόηση του παράγοντα του χρόνου ή της περιόδου της ημέρας που είναι κατάλληλη για τη χορήγηση των θεραπειών για τους ασθενείς με καρκίνο.