



ΑΘΑΝΑΣΙΟΣ Γ. ΠΑΠΑΒΑΣΙΛΕΙΟΥ, MD, PhD
Καθηγητής Βιοχημείας
Διευθυντής Εργαστηρίου Βιολογικής Χημείας
Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Αθηνών

Μιτοχόνδρια και καρκίνος

Τα μιτοχόνδρια είναι ενδοκυτταρικά οργανίδια με κυρίαρχο ρόλο στις διεργασίες του οξειδωτικού μεταβολισμού (παραγωγής ενέργειας με τη μορφή ATP) και της απόπτωσης (προγραμματισμένου κυτταρικού θανάτου). Είναι «εξοπλισμένα» με το δικό τους ιδιαίτερο γονιδίωμα καθώς και τις βιολογικές «συσκευές» –ριβοσώματα– για τη σύνθεση ορισμένων από τις πρωτεΐνες/ένζυμα που περιέχουν.

Η πρόσφατη αναζωπύρωση του ενδιαφέροντος για τη μελέτη των μιτοχονδρίων, οφείλεται σε μεγάλο βαθμό στην αναγνώριση πως γενετικές και/ή μεταβολικές διαταραχές σ' αυτό το οργανίδιο αποτελούν αιτιολογικούς παράγοντες (ή συμβάλλουν στην παθογένεια) ποικίλων νόσων, μεταξύ αυτών και των κακοηθειών.

Σημειακές μεταλλάξεις, απαλοιφές ή διπλασιασμοί του μιτοχονδριακού DNA ανιχνεύονται σ' ένα ευρύ φάσμα καρκίνων, και η συσσώρευση τέτοιων γενετικών αλλαγών στο μιτοχονδριακό γονιδίωμα βρέθηκε ότι είναι 10 φορές μεγαλύτερη από αυτήν στο πυρηνικό DNA. Η πληθώρα των δομικών και λειτουργικών διαφορών που εντοπίζονται ανάμεσα στα μιτοχόνδρια φυσιολογικών και καρκινικών

κυττάρων, μας παρέχει μοριακούς στόχους για την ανάπτυξη καινοτόμων και επιλεκτικών χημειοθεραπευτικών ουσιών.

Μια νέα κατηγορία αντικαρκινικών ενώσεων που έχουν ήδη παρασκευαστεί, «εκμεταλλεύονται» την ύπαρξη υψηλότερου δυναμικού της μιτοχονδριακής μεμβράνης¹ σε ορισμένα νεοπλασματικά κύτταρα σε σχέση με επιθηλιακά κύτταρα ελέγχου. Οι ενώσεις αυτές, γνωστές με το γενικότερο όνομα απεντοπισμένα λιπόφιλα κατιόντα (delocalized lipophilic cations, DLCs), δοκιμάστηκαν σε in vitro και in vivo πειράματα και αποδείχθηκαν αρκετά αποτελεσματικές στη θανάτωση καρκινικών κυττάρων. Σημαντικότερα, μολονότι το αυξημένο δυναμικό της μιτοχονδριακής μεμβράνης είναι αναγκαίο για την επίτευξη εκλεκτικής κυτταροτοξικότητας από τα DLCs, δεν επαρκεί από μόνο του καθώς τα καρδιακά μυοκύτταρα θα ήσαν επίσης επιδεκτικά στην κυτταροκτόνο δράση των DLCs, κι αυτό δεν έχει αποδειχθεί πως συμβαίνει.

Εναλλακτικές θεραπευτικές στρατηγικές περιλαμβάνουν τη μεταχείριση των μιτοχονδριακών συστημάτων πρωτεϊνικής μεταφοράς για την εισαγωγή μακρομορίων στα

μιτοχόνδρια, καθώς επίσης και την εξειδικευμένη διαντίδραση φαρμακευτικών ουσιών με κάποιες μιτοχονδριακές πρωτεΐνες. Αν και η χρήση των DLCs ως αντικαρκινικά μέσα έχει δώσει ενθαρρυντικά αποτελέσματα, δεν γνωρίζουμε, τουλάχιστον μέχρι σήμερα, το βιοχημικό υπόβαθρο του αυξημένου δυναμικού της μιτοχονδριακής μεμβράνης που παρατηρείται στα νεοπλασματικά κύτταρα.

Ο προσδιορισμός των ειδικών βιοχημικών τροποποιήσεων που οδηγούν στην απόκλιση του δυναμικού της μιτοχονδριακής μεμβράνης από τα φυσιολογικά όρια, και η επινόηση τεχνολογιών αποδοτικότερης «εκφόρτωσης» φαρμάκων και θεραπευτικών βιομορίων (DNA, RNA, πρωτεϊνών) στο μιτοχονδριακό περιβάλλον, θα δρομολογήσουν ορθολογικότερες προσεγγίσεις εκλογής εξαιρετικά επιλεκτικών DLCs και άλλων παραγόντων για μελλοντική αποδοχή στην κλινική πράξη.

¹ Δυναμικό μεμβράνης: η διαφορά (ηλεκτρικού) δυναμικού που υπάρχει διαμέσου μιας μεμβράνης, η οποία οφείλεται σε διαφορές στις συγκεντρώσεις ιόντων (νατρίου, καλίου, χλωρίου κ.λ.π.) στις δυο πλευρές –έσω και έξω– της μεμβράνης.