



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

ΕΛΕΥΘΕΡΟ ΒΗΜΑ

Πρωτεομική και διαγνωστική ογκολογία

Μολονότι ορισμένες νεοπλασίες μπορεί να διαγνωστούν με τον προσδιορισμό—μέσω της τεχνολογίας των μικροδιατάξεων DNA¹—μεταβολών στα επίπεδα μεταγραφήματος γονιδίων (mRNA), είναι συχνά επωφέλεστερη η ταυτοποίηση αλλαγών σε πρωτεϊνική κλίμακα, αφού οι πρωτεΐνες αποτελούν τα πραγματικά λειτουργικά μόρια του κυττάρου. Η ενδοκυτταρική συγκέντρωση μιας πρωτεΐνης μπορεί να αυξηθεί ή να ελαττωθεί ενώ αυτή του σύστοιχου mRNA να παραμένει αμετάβλητη, εάν οι ειδικές βιοχημικές τροποποιήσεις που συνδέονται με τη νόσο συμβαίνουν μετά τη μεταγραφή του γονιδίου που κωδικοποιεί την πρωτεΐνη.

Τα δυο βασικά εργαλεία της πρωτεομικής τεχνολογίας—δισδιάστατη ηλεκτροφόρηση ακολουθούμενη από φασματογραφία μάζας—επιτρέπουν τη σύγκριση φυσιολογικών με παθολογικά πρωτεϊνικά δείγματα και, κατ' αυτόν τον τρόπο, την απομόνωση και τον χαρακτηρισμό πρωτεϊνών που εντοπίζονται ή απουσιάζουν στην κατάσταση της νόσου. Τέτοιες πρωτεΐνες αποτελούν δυνητικούς δείκτες ασθενειών ή στόχους για νέες θεραπευτικές προσεγγίσεις.

Για παράδειγμα, έχουν αναγνωριστεί πρωτεΐνες που μπορεί να χρησιμοποιηθούν στη διάγνωση του καρκίνου του μαστού, του παχέος εντέρου και της ουροδόχου κύστεως. Στην τελευταία, μάλιστα, περίπτωση έχουν ταυτοποιηθεί διαφορετικές πρωτεΐνες για κάθε φάση της νόσου, επιτρέποντας, έτσι, ακριβή σταδιοποίηση και εκλογή του κατάλληλου θεραπευτικού σχήματος καθώς η νεοπλασία εξελίσσεται από την πρώιμη φάση του μεταβατικού επιθηλίου στον επιθετικότερο καρκίνο από πλακώδη κύτταρα.

Δυο επιπλέον παραδείγματα που πιστοποιούν τη διαγνωστική αξία της πρωτεομικής μεθόδου σε περιπτώσεις όπου η ανάλυση mRNA είναι προβληματική ή μη εφαρμόσιμη, αφορούν στις πρωτεΐνες σταθμίνης και ψωριασίνης.

Η σταθμίνη απαντάται σε ασυνήθιστα υψηλά επίπεδα σε αρκετές λευχαιμίες της παιδικής ηλικίας. Εντούτοις, μόνο η φωσφορυλιωμένη μορφή της πρωτεΐνης είναι ενδεικτική της νόσου. Η μη-φωσφορυλιωμένη μορφή βρίσκεται σε παρόμοιες ποσότητες σε υγιή και πάσχοντα παιδιά. Η φωσφορυλίωση αποτελεί κοινό μηχανισμό για τη ρύθμιση

της πρωτεϊνικής ενεργότητας, και στην περίπτωση της σταθμίνης (μιας ενδοκυτταρικής σηματοδοτικής πρωτεΐνης που λειτουργεί ως «ηλεκτρονόμος» μιτωτικών ερεθισμάτων) η φωσφορυλίωση απαιτείται για τη μεταγωγή του μηνύματος κυτταρικής διαίρεσης. Ενώ οι σχετικές συγκεντρώσεις της φωσφορυλιωμένης και μη-φωσφορυλιωμένης σταθμίνης μπορεί να υπολογιστούν με πρωτεομικές μεθοδολογίες, και οι δυο μορφές της πρωτεΐνης κωδικοποιούνται από το ίδιο mRNA και, συνεπώς, η ανάλυση μεταγραφήματος δε θα ήταν κατατοπιστική.

Η ψωριασίνη έχει ταυτοποιηθεί ως ένας πρώιμος δείκτης του καρκίνου της ουροδόχου κύστεως. Ανιχνεύεται στα ούρα, τα οποία—όπως συμβαίνει με τα περισσότερα σωματικά υγρά—δεν περιέχουν mRNA. Εδώ, η πρωτεομική είναι η αναλυτική μέθοδος επιλογής όχι διότι τα επίπεδα mRNA δεν παρέχουν πληροφορίες, αλλά γιατί δεν υπάρχει mRNA στο υπό εξέταση δείγμα.

¹Οι μικροδιατάξεις DNA (DNA microarrays) «αποτυπώνουν» το συνολικό προφίλ γονιδιακής έκφρασης ενός ορισμένου κυτταρικού τύπου.