

Τίτλος: Ογκογόνες μεταλλάξεις στο φυσιολογικό δέρμα: από την κλωνική εξέλιξη στην εξατομικευμένη πρόληψη

Συγγραφείς: Αλέξανδρος Ι. Στρατηγός, Κατερίνα Κυπραίου, Ειρήνη Στεφανάκη

Λέξεις – κλειδιά: Φυσιολογικό δέρμα, ογκογόνες μεταλλάξεις, κλωνική εξέλιξη, μελανοκύτταρα, κερατινοκύτταρα, υπεριώδης ακτινοβολία

Όνομα Ινστιτούτου: Κέντρο Μελανώματος και Καρκίνου Δέρματος & Εργαστήριο Μοριακής Βιολογίας, Α΄ Κλινική Αφροδισίων και Δερματικών Νόσων Ιατρική Σχολή ΕΚΠΑ, Νοσοκομείο «Α. Συγγρός»

Υπεύθυνη συγγραφέας:

Όνομα: Ειρήνη Στεφανάκη

Διεύθυνση: Ίωνος Δραγούμη 5, 16121, Αθήνα

Τηλέφωνο: +302107244031

Διεύθυνση ηλεκτρονικού ταχυδρομείου: irenestefanaki@hotmail.com

Η παρούσα εργασία δεν έλαβε καμία χρηματοδότηση.
Οι συγγραφείς δηλώνουν ότι δεν υπάρχει σύγκρουση συμφερόντων.

Title: Oncogenic Mutations in Normal Skin: From Clonal Evolution to Personalized Prevention

Authors: Alexandros I. Stratigos, Katerina Kypreou, Irene Stefanaki

Keywords: Normal skin; oncogenic mutations; clonal evolution; melanocytes; keratinocytes; ultraviolet radiation

Name of Institute: Melanoma and Skin Cancer Center & Laboratory of Molecular Biology, 1st Department of Dermatology and Venereology, National and Kapodistrian University of Athens Medical School, “Andreas Sygros” Hospital

Corresponding author

Name: Irene Stefanaki

Address: Ionos Dragoumi 5, 16121, Athens

Telephone: +302107244031

Email address: irenestefanaki@hotmail.com

This work did not receive any funding.

The authors declare that they have no conflict of interest.

Ογκογόνες μεταλλάξεις στο φυσιολογικό δέρμα: από την κλωνική εξέλιξη στην εξατομικευμένη πρόληψη

Αλέξανδρος Ι. Στρατηγός, Κατερίνα Κυπραίου, Ειρήνη Στεφανάκη,
Κέντρο Μελανώματος και Καρκίνου Δέρματος & Εργαστήριο Μοριακής Βιολογίας,
Α΄ Κλινική Αφροδισίων και Δερματικών Νόσων
Ιατρική Σχολή ΕΚΠΑ, Νοσοκομείο «Α. Συγγρός»

Περίληψη

Η σύγχρονη γονιδιωματική έχει ανατρέψει τη γραμμική αντίληψη της καρκινογένεσης, αποκαλύπτοντας ότι το κλινικά φυσιολογικό δέρμα αποτελεί μωσαϊκό κυτταρικών κλώνων με πολυάριθμες σωματικές μεταλλάξεις, ακόμη και σε γνωστά ογκογονίδια και γονίδια-οδηγούς. Στο φωτοεκτεθειμένο δέρμα έχουν εντοπιστεί εκτεταμένοι κλώνοι κερατινοκυττάρων με μεταλλάξεις στα TP53 και NOTCH1. Αντίστοιχα, μελέτες μεμονωμένων μελανοκυττάρων ανέδειξαν σημαντική ετερογένεια του μεταλλακτικού φορτίου, υπογραφές υπεριώδους ακτινοβολίας και παθογόνες μεταλλάξεις της οδού MAPK σε μορφολογικά φυσιολογικά κύτταρα. Πρόσφατα αναγνωρίστηκαν επίσης υποκλινικά πεδία BRAF V600E-μεταλλαγμένων μελανοκυττάρων, ιδιαίτερα γύρω από στίλους και μελανώματα, καθώς και διακριτοί πληθυσμοί υψηλού και χαμηλού μεταλλακτικού φορτίου. Η χωρική κατανομή τους υποδηλώνει ότι οι τριχικοί θύλακοι μπορεί να λειτουργούν ως προστατευμένες κυτταρικές δεξαμενές. Η παρουσία μιας ογκογόνου μετάλλαξης δεν επαρκεί, επομένως, για την κακοήγη εξαλλαγή. Η κυτταρική μοίρα καθορίζεται από την αλληλεπίδραση μεταλλακτικού φορτίου, κυτταρικής κατάστασης, κλωνικής δυναμικής, μικροπεριβάλλοντος και ανοσολογικής επιτήρησης. Η ενσωμάτωση μοριακών, κλινικών και απεικονιστικών δεδομένων μπορεί να υποστηρίξει την εξατομικευμένη πρόληψη και τη μελλοντική ανάλυση της καρκινογένεσης πριν από την εμφάνιση κλινικά ανιχνεύσιμης νεοπλασίας, με την προϋπόθεση ότι διακρίνονται αξιόπιστα οι εξελισσόμενοι από τους βιολογικά αδρανείς κλώνους.

Λέξεις – κλειδιά: Φυσιολογικό δέρμα,· ογκογόνες μεταλλάξεις,· κλωνική εξέλιξη,· μελανοκύτταρα,· κερατινοκύτταρα,· υπεριώδης ακτινοβολία·

Oncogenic Mutations in Normal Skin: From Clonal Evolution to Personalized Prevention

Alexandros I. Stratigos, Katerina Kypreou, Irene Stefanaki

Melanoma and Skin Cancer Center & Laboratory of Molecular Biology

1st Department of Dermatology and Venereology, National and Kapodistrian University of Athens

Medical School, "Andreas Sygros" Hospital

Abstract

Modern genomics has challenged the traditional linear model of carcinogenesis by revealing that clinically normal skin is a mosaic of cellular clones carrying numerous somatic mutations, including alterations in recognized oncogenes and cancer-driver genes. Extensive keratinocyte clones harboring mutations in TP53 and NOTCH1 have been identified in sun-exposed skin. Similarly, single-cell studies of melanocytes have demonstrated substantial heterogeneity in mutational burden, ultraviolet radiation-associated signatures, and pathogenic alterations in MAPK-pathway genes, even in morphologically normal cells. Recent studies have also identified subclinical fields of BRAF V600E-mutant melanocytes, particularly around melanocytic naevi and melanomas, as well as distinct melanocyte populations with high and low mutational burdens. Their spatial distribution suggests that hair follicles may serve as protected cellular reservoirs of less mutated, stem-like melanocytes. The presence of an oncogenic mutation alone is therefore insufficient to induce malignant transformation. Cellular fate depends on the interaction among mutational burden, cellular state, clonal dynamics, spatial location, tissue microenvironment, and immune surveillance. Integrating these molecular features with clinical characteristics and phenotypic imaging could enable the mapping of cancer-prone skin and support personalized risk assessment and prevention. This framework also provides the basis for cancer interception: targeting high-risk molecular fields before clinically detectable neoplasia develops, provided that progressive clones can be reliably distinguished from those likely to remain biologically dormant.

Keywords: Normal skin; oncogenic mutations; clonal evolution; melanocytes; keratinocytes; ultraviolet radiation

Για πολλά χρόνια, η καρκινογένεση του δέρματος περιγραφόταν ως μια σχετικά «γραμμική» εξέλιξη: η υπεριώδης ακτινοβολία προκαλεί μεταλλάξεις, οι οποίες σταδιακά συσσωρεύονται, προσδίδοντας σε ορισμένα κύτταρα εξελικτικό πλεονέκτημα, μέχρις ότου τελικά αναπτυχθεί ο καρκίνος. Η σύγχρονη γονιδιωματική, όμως, έχει ανατρέψει αυτή την απλουστευτική εικόνα. Γνωρίζουμε πλέον ότι το κλινικά και ιστολογικά φυσιολογικό δέρμα μπορεί να περιέχει μεγάλο αριθμό κυττάρων με σωματικές μεταλλάξεις, ακόμη και μεταλλάξεις σε γονίδια που θεωρούμε ογκογόνια ή οδηγούς (drivers) της νεοπλασματικής εξέλιξης. Το ερώτημα είναι προφανές: εάν οι ογκογόνες μεταλλάξεις είναι τόσο συχνές στο φυσιολογικό δέρμα, γιατί η μεγάλη πλειονότητα αυτών των κυττάρων δεν εξελίσσεται σε καρκίνο;

Το ερώτημα αυτό μετατοπίζει το ενδιαφέρον από την απλή παρουσία μιας μετάλλαξης προς τη βιολογία του μεταλλαγμένου κυττάρου: σε ποιο κυτταρικό υπόστρωμα εμφανίζεται η μετάλλαξη, ποιο μεταλλακτικό φορτίο τη συνοδεύει, ποια είναι η κλωνική της δυναμική, σε ποιο μικροπεριβάλλον βρίσκεται το κύτταρο και ποια πρόσθετα γενετικά, επιγενετικά ή ανοσολογικά γεγονότα απαιτούνται για να αποκτήσει κακοήγη συμπεριφορά. Η κατανόηση αυτών των πρώιμων γεγονότων διαμορφώνει σήμερα μια νέα οπτική στην πρόληψη του καρκίνου του δέρματος.

Το φυσιολογικό δέρμα ως μωσαϊκό μεταλλαγμένων κλώνων

Καθοριστική για αυτή την αλλαγή αντίληψης υπήρξε η μελέτη των Martincorena και συνεργατών στο Science το 2015. Με γονιδιακή αλληλούχηση υψηλού βάθους μικρών βιοψιών φυσιολογικού φωτοεκτεθειμένου δέρματος, οι ερευνητές έδειξαν ότι η επιδερμίδα περιέχει υψηλό φορτίο σωματικών μεταλλάξεων με χαρακτηριστικό αποτύπωμα της UV ακτινοβολίας. Ακόμη εντυπωσιακότερα, 18–32% των φυσιολογικών κυττάρων έφεραν θετικά επιλεγμένες μεταλλάξεις σε γονίδια που σχετίζονται με καρκίνο, με πυκνότητα περίπου 140 ογκογόνες μεταλλάξεις (driver mutations) ανά cm². Το φωτοεκτεθειμένο δέρμα αναδείχθηκε έτσι ως ένα μωσαϊκό χιλιάδων ανταγωνιζόμενων και εξελισσόμενων κλώνων, πολλοί από τους οποίους φέρουν μεταλλάξεις χαρακτηριστικές του ακανθοκυτταρικού καρκινώματος (cSCC) χωρίς να έχουν αποκτήσει κακοήγη συμπεριφορά.¹

Η παρατήρηση αυτή άλλαξε ουσιαστικά το ισχύον μοντέλο: η καρκινογένεση δεν αρχίζει τη στιγμή που εμφανίζεται ο όγκος. Η εξελικτική της ιστορία μπορεί να έχει ξεκινήσει χρόνια νωρίτερα μέσα σε φαινομενικά φυσιολογικό ιστό. Παράλληλα, κατέστη σαφές ότι η παρουσία μιας ογκογόνου μετάλλαξης δεν είναι από μόνη της αρκετή για να προσδιορίσει το μέλλον ενός κυττάρου.

Ογκογόνες μεταλλάξεις στα φυσιολογικά μελανοκύτταρα

Η μελέτη των Tang και συνεργατών, που δημοσιεύθηκε στο Nature το 2020,² προχώρησε ένα βήμα περισσότερο, εξετάζοντας, με αλληλούχιση σε επίπεδο μεμονωμένου κυττάρου (single-cell sequencing), μελανοκύτταρα από κλινικά φυσιολογικό ανθρώπινο δέρμα και αποκαλύπτοντας σημαντικές πτυχές των πρώιμων σταδίων της μελανοκυτταρικής καρκινογένεσης. Τα φυσιολογικά μελανοκύτταρα αποδείχθηκαν κάθε άλλο παρά γενετικά «αδρανή»: έφεραν σημαντικό αριθμό σωματικών μεταλλάξεων, με εντυπωσιακή ετερογένεια από κύτταρο σε κύτταρο. Το μέσο μεταλλακτικό φορτίο ήταν 7,9 μεταλλάξεις/Mb, με ιδιαίτερα ευρύ φάσμα, από 0,82 έως 32,3 μεταλλάξεις/Mb. Η ετερογένεια αυτή συνδεόταν στενά με την επίδραση της υπεριώδους ακτινοβολίας, η οποία αναδείχθηκε ως ο κυρίαρχος μεταλλαξιογόνος παράγοντας: τα μελανοκύτταρα από φωτοπροστατευμένες περιοχές έφεραν λιγότερες μεταλλάξεις και ελάχιστο μεταλλακτικό αποτύπωμα της UV ακτινοβολίας (UV signature) σε σύγκριση με εκείνα από φωτοεκτεθειμένο δέρμα. Ενδιαφέρον παρουσιάζει, ωστόσο, ότι τα μελανοκύτταρα από περιοχές διαλείπουσας φωτοέκθεσης, όπως η ράχη και τα άκρα, εμφάνιζαν μεγαλύτερο μεταλλακτικό φορτίο από εκείνα περιοχών χρόνιας φωτοέκθεσης, όπως το πρόσωπο.

Ακόμη σημαντικότερη ήταν η διαπίστωση ότι μορφολογικά φυσιολογικά μελανοκύτταρα μπορούσαν ήδη να φέρουν παθογόνες ογκογόνες μεταλλάξεις. Συνολικά εντοπίστηκαν 29 παθογόνες μεταλλάξεις σε 24 κύτταρα, μεταξύ άλλων στα γονίδια BRAF, NRAS, NF1, CBL, RASA2 και MAP2K1, τα οποία συγκλίνουν κυρίως στο μονοπάτι MAPK και μεταλλάσσονται επίσης στο μελάνωμα και στους μελανοκυτταρικούς σπίλους. Οι μεταλλάξεις αυτές ήταν γενικά ασθενέστερα ογκογόνες από τις κλασικές μεταλλάξεις που χαρακτηρίζουν τους μελανοκυτταρικούς όγκους, γεγονός που ενδεχομένως εξηγεί γιατί τα κύτταρα που τις έφεραν μπορούσαν να παραμένουν μορφολογικά φυσιολογικά. Χαρακτηριστικά, δεν ανιχνεύθηκαν μεταλλάξεις BRAF V600E ή μεταλλάξεις στον υποκινητή του TERT. Η απουσία των τελευταίων υποδηλώνει ότι ενδέχεται να προσδίδουν επιλεκτικό πλεονέκτημα σε μεταγενέστερα στάδια, όταν έχει ήδη διαμορφωθεί το νεοπλασματικό μικροπεριβάλλον. Όπως συνοψίζεται στο Σχήμα 1, η ασθενέστερη ή ισχυρότερη ενεργοποίηση του μονοπατιού MAPK, σε συνδυασμό με την προοδευτική απόκτηση πρόσθετων μοριακών αλλοιώσεων, μπορεί να προσδώσει διαφορετικό κλωνικό πλεονέκτημα στα μελανοκύτταρα και να συμβάλει, μέσω διακριτών εξελικτικών διαδρομών και ενδιάμεσων σταδίων, στην ανάπτυξη μελανώματος.

Η εικόνα έγινε ακόμη πιο ενδιαφέρουσα όταν οι φυλογενετικές αναλύσεις αποκάλυψαν στο φυσιολογικό δέρμα πεδία κλωνικά συγγενών μελανοκυττάρων. Σε ορισμένα από αυτά, μια παθογόνος μετάλλαξη βρισκόταν στον «κορμό» του φυλογενετικού δέντρου, υποδηλώνοντας ότι είχε προηγηθεί της κλωνικής επέκτασης και πιθανώς συνέβαλε σε αυτήν. Τέλος, τα φυσιολογικά μελανοκύτταρα που βρίσκονταν σε γειννίαση με καρκίνο του δέρματος παρουσίαζαν υψηλότερο μεταλλακτικό φορτίο, εγείροντας την ενδιαφέρουσα προοπτική ότι το μεταλλακτικό φορτίο του φαινομενικά φυσιολογικού δέρματος θα μπορούσε μελλοντικά να λειτουργήσει ως βιοδείκτης της συσσωρευτικής βλάβης από την UV ακτινοβολία και, ενδεχομένως, του κινδύνου ανάπτυξης μελανώματος.²

Από το μεταλλαγμένο κύτταρο στο μοριακό πεδίο κινδύνου

Η μελέτη των Lee και συνεργατών από το Πανεπιστήμιο του Queensland προχώρησε ένα σημαντικό βήμα παραπέρα, εστιάζοντας ειδικά στη μετάλλαξη BRAF V600E, έναν από τους σημαντικότερους οδηγούς της μελανοκυτταρικής νεοπλασίας.³ Σε αντίθεση με τη μελέτη των Tang, στην οποία η BRAF V600E δεν είχε ανιχνευθεί στα φυσιολογικά μελανοκύτταρα που εξετάστηκαν, οι Lee et al., χρησιμοποιώντας ιδιαίτερα ευαίσθητες μεθόδους ανίχνευσης, ανέδειξαν την παρουσία υποκλινικών πεδίων BRAF V600E-μεταλλαγμένων μελανοκυττάρων σε ιστολογικά φυσιολογικό δέρμα ατόμων υψηλού κινδύνου για μελάνωμα. Τα πεδία αυτά ήταν ευρέως κατανεμημένα, αλλά εμφανίζονταν συχνότερα και σε μεγαλύτερη πυκνότητα γύρω από σπίλους και μελανώματα: η BRAF V600E ανιχνεύθηκε σε 14 από 18 δείγματα φυσιολογικού δέρματος παρακείμενου σε ουλή προηγούμενου μελανώματος, ακόμη και όταν η αφαίρεση του όγκου είχε πραγματοποιηθεί περισσότερο από μία δεκαετία νωρίτερα. Συνολικά, τα μεταλλαγμένα πεδία ήταν έως και 20 φορές πυκνότερα και 50% συχνότερα στο δέρμα που γειτνιάζε με μελανοκυτταρικούς όγκους, ενώ μεταγραφικά τα BRAF V600E-μεταλλαγμένα μελανοκύτταρα εμφάνιζαν χαρακτηριστικά αναστολής της κυτταρικής ανάπτυξης, υποδηλώνοντας έναν πληθυσμό γενετικά «προετοιμασμένων» αλλά βιολογικά αδρανών κυττάρων. Τα ευρήματα αυτά συμπληρώνουν και επεκτείνουν εκείνα των Tang: ενώ η προηγούμενη μελέτη έδειξε ότι το φυσιολογικό δέρμα αποτελεί μωσαϊκό μελανοκυττάρων με διαφορετικό μεταλλακτικό φορτίο και ογκογόνες μεταλλάξεις, η μελέτη των Lee αποδεικνύει ότι ακόμη και μια ισχυρή ογκογόνος μετάλλαξη όπως η BRAF V600E μπορεί να υπάρχει σε κλινικά φυσιολογικό δέρμα χωρίς να οδηγεί αναγκαστικά σε νεοπλασία. Έτσι, ενισχύεται η αντίληψη ότι η παρουσία μιας ογκογόνου μετάλλαξης αποτελεί μεν πρώιμο υπόστρωμα καρκινογένεσης, αλλά δεν είναι από μόνη της επαρκής· η μετάβαση προς τον σπίλο ή το μελάνωμα φαίνεται να εξαρτάται από πρόσθετα μοριακά γεγονότα και από το μικροπεριβάλλον που επιτρέπει σε ένα αδρανές μεταλλαγμένο κύτταρο να αποκτήσει εξελικτικό πλεονέκτημα και να επεκταθεί κλωνικά.

Δεν είναι όλα τα μεταλλαγμένα μελανοκύτταρα ίδια: μεταλλακτικό φορτίο, κυτταρική κατάσταση και χωρική θέση

Η σημαντική ετερογένεια του μεταλλακτικού φορτίου μεταξύ φυσιολογικών μελανοκυττάρων, που είχε ήδη αναδειχθεί από τους Tang και συνεργάτες, διερευνήθηκε περαιτέρω από την επόμενη μελέτη από το εργαστήριο του H. Shain, οι οποίοι συνδύασαν γονιδιωματική, μεταγραφική και μορφολογική ανάλυση μεμονωμένων μελανοκυττάρων με χωρική μεταγραφωμική (spatial transcriptomics).⁴ Αναλύοντας 297 μελανοκύτταρα από 31 δότες, διαπίστωσαν ότι ακόμη και μέσα στο ίδιο έντονα φωτοεκτεθειμένο δέρμα συνυπάρχουν δύο διακριτοί πληθυσμοί: μελανοκύτταρα με υψηλό μεταλλακτικό φορτίο (HighMut) και μελανοκύτταρα με απροσδόκητα χαμηλό μεταλλακτικό φορτίο (LowMut). Τα HighMut μελανοκύτταρα έφεραν σαφώς εντονότερο αποτύπωμα UV ακτινοβολίας, συμπεριλαμβανομένης της μεταλλακτικής υπογραφής SBS7, και παρουσίαζαν περισσότερο διαφοροποιημένο φαινότυπο, με μεγαλύτερο μέγεθος και περισσότερες δενδριτικές αποφυάδες. Αντίθετα, τα LowMut κύτταρα εμφάνιζαν κυρίως τις ηλικιοεξαρτώμενες (clock-like) υπογραφές SBS1 και SBS5 και διατηρούσαν περισσότερο stem-like μεταγραφικά και μορφολογικά χαρακτηριστικά. Ιδιαίτερα αποκαλυπτική ήταν η χωρική τους κατανομή: τα HighMut μελανοκύτταρα εντοπίζονταν σχεδόν αποκλειστικά στη μεσοθυλακική επιδερμίδα, ενώ τα LowMut ήταν έντονα εμπλουτισμένα στους τριχικούς θυλάκους και, όταν βρίσκονταν στην επιδερμίδα, συσσωρεύονταν κοντά στο στόμιο του θυλάκου. Οι συγγραφείς προτείνουν επομένως ότι ο τριχικός θύλακος λειτουργεί ως ένα προστατευμένο από την UV “καταφύγιο” μελανοκυττάρων, από το οποίο λιγότερο μεταλλαγμένα, stem-like κύτταρα μπορούν περιοδικά να μεταναστεύουν προς την επιδερμίδα και να αναπληρώνουν μελανοκύτταρα που έχουν υποστεί βλάβη από υπεριώδη ακτινοβολία.

Τα ευρήματα αυτά προσθέτουν μια κρίσιμη διάσταση: η βιολογική έκβαση του μελανοκυττάρου δεν καθορίζεται μόνο από τις μεταλλάξεις που φέρει, αλλά και από την κυτταρική του κατάσταση και κυρίως από τη χωρική θέση και το κυτταρικό μικροπεριβάλλον στο οποίο βρίσκεται. Έτσι διαμορφώνεται ένα περισσότερο δυναμικό μοντέλο της πρώιμης μελανοκυτταρικής καρκινογένεσης, στο οποίο μετάλλαξη, κυτταρική κατάσταση, ανατομική θέση και μικροπεριβάλλον αλληλεπιδρούν για να καθορίσουν εάν ένα μεταλλαγμένο μελανοκύτταρο θα παραμείνει αδρανές, θα απομακρυνθεί ή θα αποκτήσει τις προϋποθέσεις για κλωνική επέκταση και τελικά νεοπλασματική εξέλιξη.

Το cSCC ως παράλληλο μοντέλο εξελικτικής καρκινογένεσης

Ανάλογα εξελικτικά βήματα φαίνεται να χαρακτηρίζουν και την καρκινογένεση των κερατινοκυττάρων στη περίπτωση του ακανθοκυτταρικού καρκινώματος. Η μελέτη των Tandukar και συνεργατών παρακολούθησε την πορεία από το φυσιολογικό κερατινοκύτταρο προς την ακτινική υπερκεράτωση και τελικά το διηθητικό ακανθοκυτταρικό καρκίνωμα (cSCC), αναδεικνύοντας μια σταδιακή συσσώρευση γενετικών γεγονότων.⁵ Με ανάλυση μεμονωμένων κυττάρων, οι ερευνητές έδειξαν ότι τα περισσότερα φυσιολογικά κερατινοκύτταρα έχουν σχετικά χαμηλό μεταλλακτικό φορτίο — διάμεσο 1,14 μεταλλάξεις/Mb, έναντι 3,91 στα μελανοκύτταρα — ενώ μια υποομάδα κυττάρων που φέρει παθογόνες μεταλλάξεις, κυρίως στα TP53 και NOTCH1, εμφανίζει σημαντικά υψηλότερο μεταλλακτικό φορτίο.⁵ Μάλιστα, κάθε κερατινοκύτταρο με >3,5 μεταλλάξεις/Mb έφερε τουλάχιστον μία παθογόνο μετάλλαξη. Τα ευρήματα αυτά υποδηλώνουν ότι οι πρώιμες ογκογόνες μεταλλάξεις των TP53 και NOTCH1 ενδέχεται να «προετοιμάζουν» τα κερατινοκύτταρα για περαιτέρω εξέλιξη, δημιουργώντας έναν μεταλλακτικό φαινότυπο (mutator phenotype) που ευνοεί τη συσσώρευση πρόσθετων γενετικών αλλοιώσεων. Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζει το γεγονός ότι η μελέτη μπόρεσε να αντιστοιχήσει τις επιμέρους γενετικές μεταβολές με διαδοχικά στάδια της καρκινογένεσης (Σχήμα 2). Οι μεταλλάξεις των TP53 και NOTCH1 ανιχνεύονται ήδη στο φυσιολογικό δέρμα και φαίνεται να αποτελούν πρώιμα γεγονότα επιλογής. Στη συνέχεια, μεταλλάξεις του TERT promoter και απώλεια λειτουργίας του CDKN2A εμφανίζονται κατά κύριο λόγο στο στάδιο της ακτινικής υπερκεράτωσης, ενώ μεταλλάξεις του ARID2 και ενεργοποίηση της οδού RAS/MAPK/PI3K συνδέονται περισσότερο με τη μετάβαση προς το διηθητικό cSCC. Έτσι, όπως και στη μελανοκυτταρική καρκινογένεση, η παρουσία μιας πρώιμης ογκογόνου μετάλλαξης δεν αρκεί από μόνη της για την ανάπτυξη καρκίνου. Αντίθετα, η κακοήθης εξέλιξη φαίνεται να αποτελεί μια πολυσταδιακή εξελικτική διαδικασία, κατά την οποία η διαδοχική απόκτηση πρόσθετων γενετικών μεταβολών επιτρέπει στο μεταλλαγμένο κύτταρο να υπερβαίνει σταδιακά τους βιολογικούς φραγμούς που διαχωρίζουν το φυσιολογικό δέρμα από την προκαρκινική βλάβη και ακολούθως τον διηθητικό καρκίνο.

Το κρίσιμο ερώτημα δεν είναι επομένως εάν υπάρχει μια ογκογόνος μετάλλαξη, αλλά υπό ποιες συνθήκες αποκτά πραγματική καρκινογόνο δυναμική. Μια ογκογόνος μετάλλαξη μπορεί να αυξάνει τη κλωνική προσαρμοστικότητα ενός κυττάρου χωρίς να οδηγεί αναγκαστικά σε κακοήθεια. Για την εξέλιξη απαιτούνται συνήθως πρόσθετα γενετικά ή επιγενετικά γεγονότα, διαφυγή από μηχανισμούς καταστολής της ανάπτυξης ή γήρανσης (senescence), μεταβολές στο μικροπεριβάλλον και σταδιακή απώλεια της ανοσολογικής επιτήρησης.

Με αυτή την έννοια, η καρκινογένεση μπορεί να θεωρηθεί ως οικολογική και εξελικτική διαδικασία, στην οποία το κύτταρο, οι μεταλλάξεις και το περιβάλλον του αποτελούν αλληλένδετα στοιχεία. Το πραγματικό βιολογικό σήμα κινδύνου μπορεί τελικά να μην είναι μια συγκεκριμένη μετάλλαξη, αλλά ο συνδυασμός και η αλληλεπίδραση μεταλλάξεων μεταλλακτικού φορτίου, κυτταρικής κατάστασης, κλωνικής επέκτασης και μικροπεριβάλλοντος.

Από τις ογκογόνες μεταλλάξεις στην εξατομικευμένη πρόληψη

Η νέα αυτή γνώση δημιουργεί τη δυνατότητα μιας διαφορετικής στρατηγικής πρόληψης. Σήμερα ο κίνδυνος μελανώματος εκτιμάται κυρίως με βάση τον φωτότυπο του δέρματος, τον αριθμό και το είδος των σπίλων, την έκθεση στην UV ακτινοβολία και το ατομικό ή οικογενειακό ιστορικό. Στο μέλλον, αυτά τα χαρακτηριστικά θα μπορούσαν να συνδυάζονται με μοριακά δεδομένα από το φυσιολογικό δέρμα: μεταλλακτικό φορτίο, παρουσία συγκεκριμένων ογκογόνων μεταλλάξεων, έκταση κλωνικών πεδίων και μεταγραφωμικά, ανοσολογικά ή χωρικά χαρακτηριστικά.

Η ενσωμάτωση κλινικών, απεικονιστικών και γενετικών δεδομένων, με τη συνδρομή πολυπαραγοντικών μοντέλων και τεχνητής νοημοσύνης, θα μπορούσε να οδηγήσει σε ένα μοριακό χάρτη του δέρματος με προδιάθεση για ανάπτυξη μελανώματος: όχι μόνο ποιος ασθενής κινδυνεύει περισσότερο, αλλά ποια περιοχή του δέρματος, ποιος κυτταρικός πληθυσμός και ποιο βιολογικό μονοπάτι εμφανίζουν αυξημένη πιθανότητα εξέλιξης.⁴

Σε αντίθεση με τους μελανοκυτταρικούς όγκους, η αρχή της φαρμακευτικής πρόληψης έχει ήδη δοκιμαστεί στους κερατινοκυτταρικούς καρκίνους. Η νικοτιναμίδη μείωσε την εμφάνιση νέων κερατινοκυτταρικών καρκίνων σε ανοσοεπαρκείς ασθενείς υψηλού κινδύνου στη μελέτη ONTRAC, αν και το όφελος δεν διατηρήθηκε μετά τη διακοπή,⁶ ενώ αντίστοιχο όφελος δεν τεκμηριώθηκε σε μεταμοσχευμένους ασθενείς.⁷ Έχουν επίσης μελετηθεί η 5-fluorouracil ως θεραπεία πεδίου,⁸ οι αναστολείς της COX-2⁹ και τα συστηματικά ρετινοειδή σε πολύ υψηλού κινδύνου πληθυσμούς.¹⁰ Οι παρεμβάσεις αυτές δείχνουν ότι ο κίνδυνος καρκίνου του δέρματος μπορεί, τουλάχιστον σε ορισμένα πλαίσια, να τροποποιηθεί φαρμακολογικά πριν εμφανιστεί ο επόμενος όγκος.

Cancer interception: μια πιθανή μελλοντική εφαρμογή

Μέσα σε αυτό το πλαίσιο εντάσσεται και η έννοια του cancer interception ή – μεταφραζόμενο στα ελληνικά- ανάσχεσης της καρκινογένεσης. Σε αντίθεση με την πρώιμη διάγνωση, όπου ο καρκίνος είναι ήδη κλινικά ανιχνεύσιμος, η ανάσχεση αφορά παρέμβαση σε μια βιολογική διαδικασία που έχει ήδη αρχίσει αλλά δεν έχει ακόμη οδηγήσει σε κλινικά εμφανή νεοπλασία. Η σημασία του για το δέρμα βρίσκεται στην πιθανότητα να αναγνωρίζονται συγκεκριμένα μοριακά πεδία κινδύνου και να στοχεύονται τοπικά ή συστηματικά πριν από την κακοήγη μετάβαση.

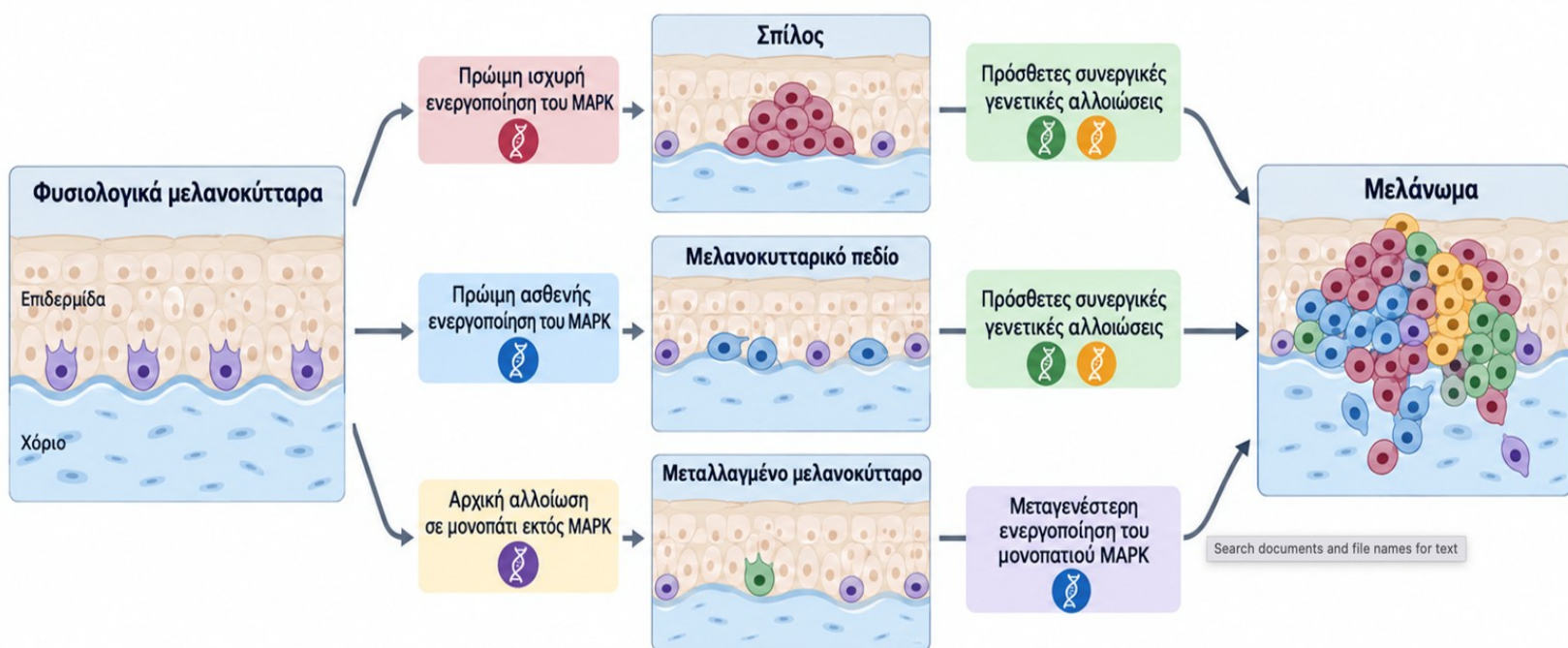
Η έννοια παραμένει σήμερα σε μεγάλο βαθμό υποθετική. Δεν γνωρίζουμε ακόμη ποια μεταλλαγμένα κύτταρα ή πεδία θα εξελιχθούν και ποια θα παραμείνουν αδρανή σε όλη τη διάρκεια της ζωής. Η διάκριση αυτή είναι απαραίτητη ώστε η μοριακή ανίχνευση να μην οδηγήσει σε μια νέα μορφή υπερδιάγνωσης και υπερθεραπείας. Η ανάσχεση, επομένως, δεν πρέπει να θεωρείται ως υποκατάστατο της πρωτογενούς πρόληψης ή της έγκαιρης διάγνωσης, αλλά ως μία πιθανή πρόσθετη διάσταση της μελλοντικής εξατομικευμένης πρόληψης.

Συμπέρασμα

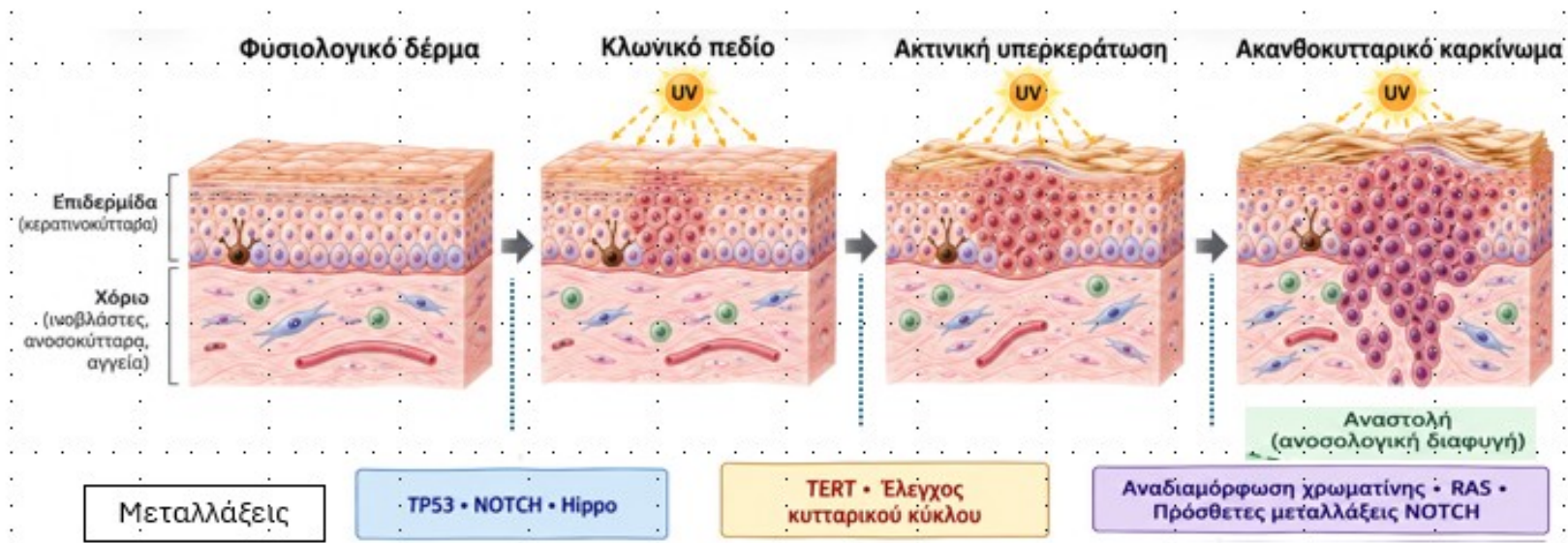
Η ανακάλυψη ογκογόνων μεταλλάξεων και κλωνικών πεδίων στο φαινομενικά φυσιολογικό δέρμα τόσο σε επίπεδο μελανοκυττάρων όσο και κερατινοκυττάρων αλλάζει τον τρόπο με τον οποίο αντιλαμβανόμαστε την έναρξη του καρκίνου. Η μεγάλη πρόκληση δεν είναι πλέον μόνο να αναγνωρίσουμε αυτές τις μεταβολές, αλλά να διακρίνουμε ποιες αποτελούν απλώς το αποτύπωμα της ηλικίας και της περιβαλλοντικής έκθεσης και ποιες σηματοδοτούν πραγματική πορεία προς κακοήθεια. Η απάντηση σε αυτό το ερώτημα μπορεί να αποτελέσει τη βάση μιας νέας εποχής εξατομικευμένης πρόληψης, όπου θα συνδυάζονται κλινικοί, απεικονιστικοί και μοριακοί δείκτες για να προσδιοριστεί όχι μόνο ποιος κινδυνεύει, αλλά τότε και πού έχει νόημα να παρέμβουμε.

Βιβλιογραφία

1. Martincorena I, Roshan A, Gerstung M, et al. High burden and pervasive positive selection of somatic mutations in normal human skin. *Science*. 2015;348:880-886. doi:10.1126/science.aaa6806
2. Tang J, Fewings E, Chang D, et al. The genomic landscapes of individual melanocytes from human skin. *Nature*. 2020;586:600-605. doi:10.1038/s41586-020-2785-8
3. Lee KJ, Kao YC, Jiang A, et al. Subclinical fields of BRAF V600E-mutant melanocytes populate human skin and are enriched around melanoma and naevi. *Br J Dermatol*. 2026;194:301-310. doi:10.1093/bjd/ljaf412
4. Tandukar B, Deivendran D, Chen L, et al. Somatic mutations distinguish melanocyte subpopulations in human skin. *Nat Cell Biol*. 2026;28:1300-1308. doi:10.1038/s41556-026-01943-7
5. Tandukar B, Deivendran D, Chen L, et al. Genetic evolution of keratinocytes to cutaneous squamous cell carcinoma. *Nat Commun*. 2025;16:10663. doi:10.1038/s41467-025-65687-y
6. Chen AC, Martin AJ, Choy B, et al. A phase 3 randomized trial of nicotinamide for skin-cancer chemoprevention. *N Engl J Med*. 2015;373:1618-1626. doi:10.1056/NEJMoa1506197
7. Allen NC, Martin AJ, Snidr VA, et al. Nicotinamide for skin-cancer chemoprevention in transplant recipients. *N Engl J Med*. 2023;388:804-812. doi:10.1056/NEJMoa2203086
8. Weinstock MA, Thwin SS, Siegel JA, et al. Chemoprevention of basal and squamous cell carcinoma with a single course of fluorouracil, 5%, cream: a randomized clinical trial. *JAMA Dermatol*. 2018;154:167-174. doi:10.1001/jamadermatol.2017.3631
9. Elmets CA, Viner JL, Pentland AP, et al. Chemoprevention of nonmelanoma skin cancer with celecoxib: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Natl Cancer Inst*. 2010;102:1835-1844. doi:10.1093/jnci/djq442
10. George R, Weightman W, Russ GR, Bannister KM, Mathew TH. Acitretin for chemoprevention of non-melanoma skin cancers in renal transplant recipients. *Australas J Dermatol*. 2002;43:269-273. doi:10.1046/j.1440-0960.2002.00613.x



Σχήμα 1: Εξελικτική πορεία από τα φυσιολογικά μελανοκύτταρα στο μελάνωμα. Η ισχυρή ή ασθενής ενεργοποίηση του μονοπατιού MAPK, καθώς και αρχικές αλλοιώσεις σε άλλα μοριακά μονοπάτια, μπορούν να οδηγήσουν μέσω διαφορετικών ενδιάμεσων σταδίων στην ανάπτυξη μελανώματος. Τα χρώματα αντιπροσωπεύουν διαφορετικούς κυτταρικούς κλώνους και τα σύμβολα DNA επίκτητες μοριακές αλλοιώσεις. *Εννοιολογική προσαρμογή από Tang et al., Nature 2020*



Σχήμα 2: Σχηματική απεικόνιση της εξέλιξης του ακανθοκυτταρικού καρκινώματος: η χρόνια UV έκθεση προάγει την κλωνική επέκταση, τη συσσώρευση μεταλλάξεων και, τελικά, τη χρωμοσωμική αστάθεια και την ανοσολογική διαφυγή (*Εννοιολογική προσαρμογή από Tandukar et al., Nat Cell Biol. 2026*)