

ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ REVIEW

Η όρνιθα ως αναπτυξιακό σύστημα μελέτης και ως μοντέλο για τη μελέτη του καρκίνου

Το κύριο πλεονέκτημα της όρνιθας ως αναπτυξιακού μοντέλου είναι ότι χειραγωγείται εύκολα. Αυτό έχει οδηγήσει σε σημαντικές ανακαλύψεις στον τομέα της αναπτυξιακής Βιολογίας. Το γεγονός ότι πολλά γονίδια βρέθηκαν να εκφράζονται σε όγκους στην όρνιθα διευκόλυνε την έρευνα και βοήθησε στην κατανόηση της ανθρώπινης υγείας και της ασθένειας. Η πολυπλοκότητα και η ετερογένεια των διαφορετικών τύπων καρκίνου είναι δύσκολο να μελετηθούν *in vitro*, με στόχο τη διαφώτιση των μοριακών γεγονότων που εμπλέκονται στην έναρξη και στη μετάσταση του όγκου. Η ανάπτυξη εξατομικευμένων θεραπειών, που αποσκοπούν στη βελτίωση της φροντίδας των ασθενών και στην έγκαιρη πρόγνωση, θα ωφεληθεί σε μεγάλο βαθμό από την καλύτερη κατανόηση των βασικών διαφορών μεταξύ των διαφορετικών υποτύπων καρκίνου. Για να επιτευχθεί αυτό, ζωικά μοντέλα πρέπει να χρησιμοποιηθούν έτσι ώστε να αποτελούν ακριβείς *in vivo* πλατφόρμες για την έρευνα και τη δοκιμή των στοχευμένων θεραπειών. Η όρνιθα είναι ο μοναδικός μη ανθρώπινος οργανισμός που αναπτύσσει καρκίνο των ωοθηκών με μεγάλη επικράτηση. Όπως στις γυναίκες, ο καρκίνος των ωοθηκών στην όρνιθα σχετίζεται με την ηλικία και είναι ιστολογικά παρόμοιος με την ανθρώπινη νόσο. Και στους δύο οργανισμούς, ο καρκίνος δημιουργεί μεταστάσεις σε παρόμοιους ιστούς με συσσώρευση ασκτικού υγρού. Μερικές επιθετικές μορφές καρκίνου των ωοθηκών στις γυναίκες προκύπτουν από κύτταρα της σάλπιγγας. Είναι γεγονός ότι οι όρνιθες με καρκίνο των ωοθηκών εκφράζουν μια πρωτεΐνη των σαλπγγων, που φυσιολογικά απουσιάζει στην ωοθήκη.

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η δημιουργία μιας νέας ζωής ανέκαθεν αντιμετωπιζόταν ως θαύμα από όλους τους πολιτισμούς της Γης. Η αναπτυξιακή πορεία των οργανισμών, από τη στιγμή της σύλληψης τους μέχρι το γήρας και τον θάνατο, ασκεί μια ιδιαίτερη μαγεία στους ανθρώπους και έχει γίνει αντικείμενο αναφοράς από κορυφαίους φιλοσόφους, όπως ο Αριστοτέλης, αλλά και ποιητές, όπως ο Shakespeare. Τα τελευταία έτη, η μελέτη της ανάπτυξης του εμβρύου βρίσκεται στο επίκεντρο του ενδιαφέροντος και έχουν αποσαφηνιστεί πολλοί από τους μηχανισμούς οι οποίοι οδηγούν από το μονοκύτταρο ζυγωτό στη δημιουργία μιας κοινωνίας από κύτταρα, που είναι ένας ολοκληρωμένος οργανισμός.

2. Η ΟΡΝΙΘΑ ΩΣ ΑΝΑΠΤΥΞΙΑΚΟ ΜΟΝΤΕΛΟ

Στο ερευνητικό πεδίο της Βιολογίας, η όρνιθα έχει αποδειχθεί ένα πολύ χρήσιμο πειραματόζωο χάρη στα πλεονεκτήματα που προσφέρει. Η προμήθεια μεγάλων

ποσοτήτων αυγών όρνιθας είναι εύκολη και με χαμηλό κόστος. Τη στιγμή της απόθεσης του αυγού, το έμβρυο όρνιθας βρίσκεται στο στάδιο του μοριδίου. Μετά από επώαση γονιμοποιημένων αυγών (37–38 °C) μπορούμε να έχουμε όσα έμβρυα χρειαζόμαστε σε οποιοδήποτε στάδιο ανάπτυξης. Εκτός από διαφορές, όπως η έλλειψη λεκίθου και ο σχηματισμός του αμνίου σε πιο πρώιμο στάδιο ανάπτυξης στα θηλαστικά, οι βασικές διεργασίες που συμβαίνουν στο πρώιμο έμβρυο είναι καταπληκτικά όμοιες στα θηλαστικά και στην όρνιθα (εικ. 1). Το έμβρυο όρνιθας 72 ωρών (στάδιο 20) (εικ. 2) έχει χρησιμοποιηθεί ως υπόδειγμα του γενικού σχεδίου του σώματος των σπονδυλωτών, πριν από την έναρξη διαμόρφωσης των διακριτών τους χαρακτηριστικών.¹

Το έμβρυο όρνιθας έχει χρησιμοποιηθεί ως πρότυπο σύστημα, επειδή το έμβρυο θηλαστικών δεν είναι εύκολα προσιτό για την απ' ευθείας μελέτη των μορφογενετικών κινήσεων-κυτταρικών αλληλεπιδράσεων, με την έναρξη του σταδίου του βλαστιδίου, οπότε αρχίζει να εμφυτεύεται στη μήτρα. Οι τεχνικές απομόνωσης και καλλιέργειας του

ΑΡΧΕΙΑ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ 2016, 33(3):342–348
ARCHIVES OF HELLENIC MEDICINE 2016, 33(3):342–348

Κ. Γεωργαδάκη,
Β. Ζουμπουρλής

Μονάδα Βιοϊατρικών Εφαρμογών,
Ινστιτούτο Βιολογίας, Φαρμακευτικής
Χημείας και Βιοτεχνολογίας, Εθνικό
Ίδρυμα Ερευνών, Αθήνα

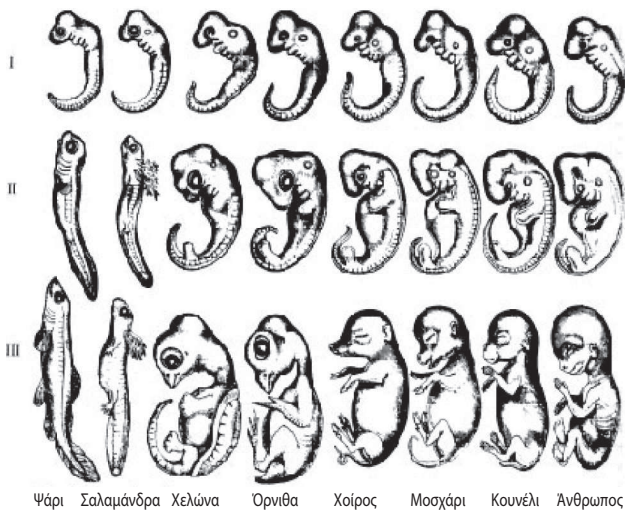
The use of the domestic hen
as a model in developmental
studies and cancer research

Abstract at the end of the article

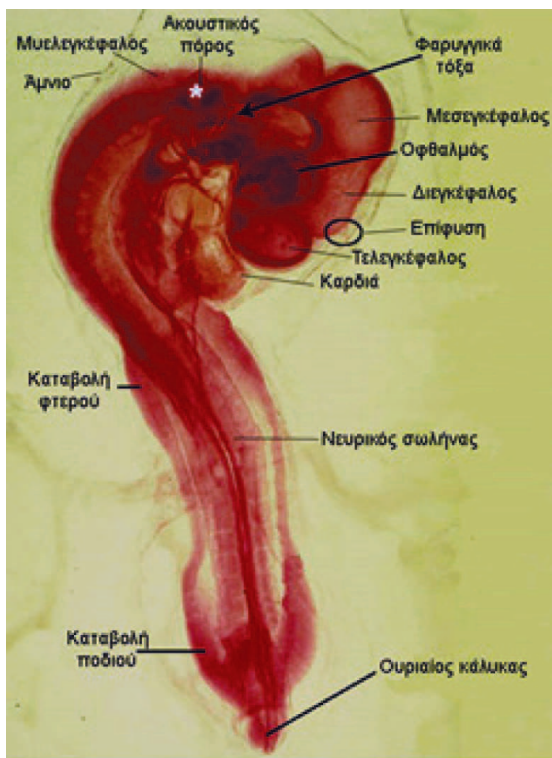
Λέξεις ευρητηρίου

Αναπτυξιακό σύστημα μελέτης
Καρκίνος ωοθήκης
Όρνιθα

Υποβλήθηκε 17.11.2015
Εγκρίθηκε 29.11.2015



Εικόνα 1. Έμβρυα διαφόρων σπονδυλωτών. Η επάνω σειρά της εικόνας (σειρά I) δείχνει την ομοιότητα μεταξύ των εμβρύων αυτών σε πρώιμο στάδιο ανάπτυξης. Καθώς συνεχίζεται η ανάπτυξη (σειρές II και III) αρχίζουν να γίνονται εμφανή τα διακριτά χαρακτηριστικά των εν λόγω εμβρύων. Διαθέσιμο στο: <http://zygote.swarthmore.edu/evo5.html>.



Εικόνα 2. Έμβρυο όρνιθας 72 ωρών (προσαρμογή από: www.uoguelph.ca/~devobio/210labs/72hrwm.GIF).

εμβρύου όρνιθας είναι επίπονες αλλά προσιτές· μπορεί να γίνει καλλιέργεια των εμβρύων όρνιθας και να μελετηθεί βήμα προς βήμα η αναπτυξιακή τους πορεία, ενώ ταυτόχρονα μπορούμε να επέμβουμε πειραματικά σε αυτή.¹

Οι Ευρωπαίοι επιστήμονες χρησιμοποίησαν την όρνιθα για να αποδείξουν τη διαφοροποίηση των ιστών, διαφεύγοντας την ευρέως διαδεδομένη πεποίθηση, που ίσχυε έως τότε, ότι οι οργανισμοί δημιουργούνται εξ αρχής με την ενήλικη μορφή και μεγαλώνουν μόνο κατά τη διάρκεια της ανάπτυξης. Το σχετικά μεγάλο μέγεθος της όρνιθας ως πρότυπο οργανισμού επέτρεψε στους επιστήμονες να προβούν σε σημαντικές παρατηρήσεις, χωρίς τη βοήθεια μικροσκοπίου.²

Η ανακάλυψη ότι η ιογενής λοίμωξη των πουλερικών θα μπορούσε να προκαλέσει σάρκωμα, τιμήθηκε με βραβείο Nobel.³ Στη συνέχεια, ερευνητές προσδιόρισαν κάποιο συστατικό ενός ρετροϊού όρνιθας, το *Src*, το οποίο κατέστη το πρώτο γνωστό ογκογονίδιο. Τα ευρήματα αυτά επεκτάθηκαν στους ανθρώπους, υποδεικνύοντας ότι τα ογκογονίδια που προκαλούν καρκίνο σε θηλαστικά επάγονται από μεταλλάξεις στα πρωτοογκογονίδια.^{4,5}

3. ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΤΩΝ ΩΟΘΗΚΩΝ

Ο καρκίνος των ωοθηκών είναι νόσος κατά την οποία κακοήθη κύτταρα αναπτύσσονται στους ιστούς των ωοθηκών και δημιουργούν όγκους. Υπάρχουν >30 διαφορετικοί τύποι καρκίνου της ωοθήκης, που κατατάσσονται ανάλογα με τον κυτταρικό τύπο στον οποίο αρχίζει η κακοήθεια. Ο καρκίνος των ωοθηκών σχηματίζεται είτε από κύτταρα της επιφάνειας της ωοθήκης – *επιθηλιακός καρκίνος της ωοθήκης* (αναφέρεται επίσης ως ωοθηκικό καρκίνωμα) είτε από άλλους ιστούς μέσα στην ωοθήκη – *μη επιθηλιακός καρκίνος της ωοθήκης*. Το 90% των καρκίνων της ωοθήκης είναι ωοθηκικά επιθηλιακά καρκινώματα, που σημαίνει ότι αρχίζουν από το τοίχωμα εξωτερικά της ωοθήκης (επιθηλιακός καρκίνος). Ο κίνδυνος επιθηλιακού ωοθηκικού καρκίνου αυξάνει με την ηλικία. Το 5% όλων των καρκίνων της ωοθήκης προέρχονται από κύτταρα παραγωγής ωαρίων, τα οποία βρίσκονται εντός της ωοθήκης (*όγκοι βλαστικών κυττάρων*). Ο συγκεκριμένος τύπος καρκίνου της ωοθήκης μπορεί να συμβεί σε γυναίκες κάθε ηλικίας, αλλά περίπου το 80% διαγιγνώσκεται σε γυναίκες ηλικίας <30 ετών. Ένα άλλο 5% όλων των καρκίνων της ωοθήκης αναπτύσσονται στον ιστό που συγκρατεί την ωοθήκη ενιαία και παράγει τις θηλυκές ορμόνες, τα οιστρογόνα και την προγεστερόνη (*όγκοι του συνδετικού ιστού*). Όγκοι του συγκεκριμένου είδους είναι σχετικά σπάνιοι και συνήθως λιγότερο επιθετικοί από άλλους καρκίνους της ωοθήκης.⁶

Η νόσος φαίνεται να παρουσιάζει αυξημένη συχνότητα εμφάνισης στις πιο ανεπτυγμένες χώρες της βόρειας και της δυτικής Ευρώπης, καθώς και της βόρειας Αμερικής.⁷ Στο Ηνωμένο Βασίλειο, προβλέπεται ότι μία στις 72 γυναίκες που γεννήθηκαν θα αναπτύξουν καρκίνο των ωοθηκών

κατά τη διάρκεια της ζωής τους.⁸ Παγκόσμια, πεθαίνουν κάθε χρόνο εξ αιτίας του καρκίνου των ωοθηκών περίπου 140.200 γυναίκες, ενώ στις Ηνωμένες Πολιτείες της Αμερικής (ΗΠΑ) περίπου 15.000 γυναίκες.⁹

Μέχρι σήμερα, η αιτία του καρκίνου της ωοθήκης δεν είναι απόλυτα κατανοητή. Έχει ταυτοποιηθεί ένας αριθμός παραγόντων κινδύνου, κάποιοι από τους οποίους είναι ειδικοί για συγκεκριμένους υποτύπους καρκίνου της ωοθήκης. Ορισμένοι άνθρωποι που έχουν έναν ή περισσότερους παράγοντες κινδύνου δεν θα αναπτύξουν ποτέ καρκίνο των ωοθηκών, ενώ κάποιοι άλλοι χωρίς κανέναν από τους εν λόγω παράγοντες κινδύνου μπορεί, παρ' όλα αυτά, να αναπτύξουν καρκίνο των ωοθηκών.¹⁰

Το 90% των καρκίνων της ωοθήκης είναι σποραδικοί και δεν σχετίζονται με κληρονομικές γενετικές μεταλλάξεις. Ο κίνδυνος ανάπτυξης μιας σποραδικής μορφής καρκίνου της ωοθήκης σχετίζεται κυρίως με τον συνολικό αριθμό των κύκλων ωορρηξίας που έχουν λάβει χώρα στις ωοθήκες κατά τη διάρκεια της αναπαραγωγικής ηλικίας μιας γυναίκας. Ο συνολικός αριθμός των κύκλων ωορρηξίας που λαμβάνουν χώρα μεταξύ της έναρξης της εμμηνου ρύσεως και της εμμηνόπαυσης (στη λεγόμενη αναπαραγωγική ηλικία) αποτελούν τον «αριθμό ωορρηκτικών κύκλων όλης της ζωής». Η επαναλαμβανόμενη διέγερση των ωοθηκικών ιστών κατά τη διάρκεια των κύκλων ωορρηξίας αυξάνει τον κίνδυνο βλάβης του DNA των κυττάρων, η οποία μπορεί να οδηγήσει σε καρκίνο.¹¹

Επιδημιολογικές μελέτες υποστηρίζουν ότι η μειωμένη ωορρηξία, όπως στην εγκυμοσύνη, στον θηλασμό και στη χρήση αντισυλληπτικών, συνδέεται με μειωμένη εμφάνιση καρκίνου των ωοθηκών.¹¹

Περιστατικά χρόνιας φλεγμονής, παραγωγή τοξικών οξειδωτικών, βλάβη του DNA, μη φυσιολογικοί μηχανισμοί επιδιόρθωσης και αυξημένος κυτταρικός πολλαπλασιασμός, είναι μερικές από τις αιτίες που έχουν προταθεί ότι εμπλέκονται στην προαγωγή και στην εξέλιξη πολλών καρκίνων, περιλαμβανομένων και των καρκίνων των ωοθηκών.^{12,13}

4. ΜΟΡΙΑΚΗ ΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ ΤΟΥ ΩΟΘΗΚΙΚΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ

Ο καρκίνος της ωοθήκης αναγνωρίζεται ως μια ετερογενής νόσος, και τα τελευταία έτη έχει αναδειχθεί ένα δυαδικό μοντέλο για την παθογένεια της εν λόγω νόσου που χωρίζει τους επιθηλιακούς ωοθηκικούς όγκους σε τύπου 1 και τύπου 2. Αυτή η ταξινόμηση δεν προορίζεται να αντικαταστήσει την ιστολογική ταξινόμηση των σχετικών καρκίνων σε υποτύπους, αλλά παρέχει μια παράλληλη ορολογία που αναφέρεται στον αδρό μηχανισμό της ανάπτυξης του καρκίνου.¹⁴

4.1. Ωοθηκικά καρκινώματα τύπου 1

Αυτά τείνουν να είναι χαμηλού βαθμού (low grade) και νωχελικοί όγκοι (indolent tumours) και περιλαμβάνουν χαμηλού βαθμού ορώδη, ενδομητριοειδή, βλεννώδη, διαυγο-κυτταρικά καρκινώματα και κακοήθεις όγκους Brenner. Οι συγκεκριμένοι όγκοι χαρακτηρίζονται από μεταλλάξεις στα γονίδια *k-ras*, *β-raf*, *erbb2*, *pten*, *PIK3CA* και *arid1a*, ενώ είναι γενετικά σχετικά σταθεροί. Οι εν λόγω μεταλλάξεις συμβαίνουν νωρίς στην εξέλιξη των ωοθηκικών καρκινωμάτων τύπου 1 και παρατηρούνται επίσης στους ωοθηκικούς όγκους οριακής κακοήθειας (ovarian borderline malignancy) και στην ενδομητρίωση. Μια βηματική ακολουθία (stepwise sequence) αναγνωρίζεται πλέον σαφώς σήμερα, στην ανάπτυξη του όγκου, από καλοήθεις προκαρκινικές αλλοιώσεις σε κακοήθεις αλλοιώσεις, στους καρκίνους του τύπου 1. Αντίθετα, δεν υπάρχει κάποια σαφής πρόδρομη βλάβη για τα ωοθηκικά καρκινώματα τύπου 2.¹⁵

4.2. Ωοθηκικά καρκινώματα τύπου 2

Είναι υψηλού βαθμού (high grade), επιθετικοί (aggressive) καρκίνοι, που περιλαμβάνουν υψηλού βαθμού ορώδη και ενδομητριοειδή καρκινώματα, κακοήθεις μικτούς μεσοδερμικούς όγκους και αδιαφοροποίητους όγκους. Πολύ συχνά συνυπάρχουν με μεταλλάξεις στο γονίδιο *p53*, και μια μελέτη-ορόσημο διαπίστωσε ότι το 97% των υψηλού βαθμού ορώδων καρκίνων συνδέονταν με μια μετάλλαξη στο ογκοκατασταλτικό γονίδιο *p53*. Περίπου το 20% των συγκεκριμένων όγκων ενέχουν επίσης μια μετάλλαξη του *brca1/2*, που οφείλεται σε έναν συνδυασμό μεταλλάξεων βλαστικών κυττάρων και σωματικών κυττάρων.¹⁵

Τα τελευταία έτη, συσσωρευμένα αποδεικτικά στοιχεία έδειξαν ότι η πλειοψηφία των υψηλού βαθμού ορώδων όγκων των ωοθηκών και του περιτοναίου προέρχονται από τους κροσσούς των σαλπίνγων (ορώδες ενδοεπιθηλιακό καρκίνωμα σαλπίνγων).^{16,17} Τα εν λόγω κακοήθη κύτταρα, στη συνέχεια, εγκαθίστανται στις ωοθήκες και στην περιτοναϊκή κοιλότητα.

5. Η ΟΡΝΙΘΑ ΩΣ ΜΟΝΤΕΛΟ ΓΙΑ ΤΗ ΜΕΛΕΤΗ ΤΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΤΩΝ ΩΟΘΗΚΩΝ

Η όρνιθα αποτελεί ένα ιδανικό μοντέλο μελέτης της αιτιολογίας, της έγκαιρης ανίχνευσης και της ανάπτυξης διαγνωστικών δεικτών του καρκίνου των ωοθηκών, είτε γιατί παρουσιάζει υψηλή συχνότητα εμφάνισης, είτε επειδή η νόσος αρχίζει να εκδηλώνεται νωρίς στη διάρκεια ζωής της (μεταξύ 2–4 έτη).¹⁸ Η σύντομη διάρκεια ζωής των γενεών, η ποικιλία γενετικών στελεχών στην όρνιθα, καθώς και ο μεγάλος αριθμός των ορνίθων που μπορούν να διατεθούν

για δοκιμές χημειοθεραπείας με ταυτόχρονο έλεγχο διαφόρων περιβαλλοντικών παραγόντων, είναι μερικά από τα πλεονεκτήματα του συγκεκριμένου μοντέλου.

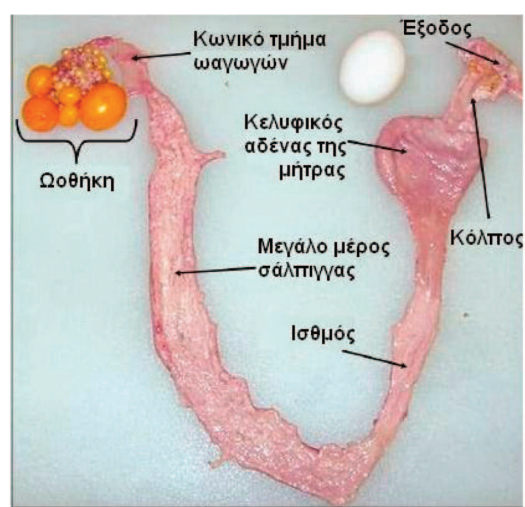
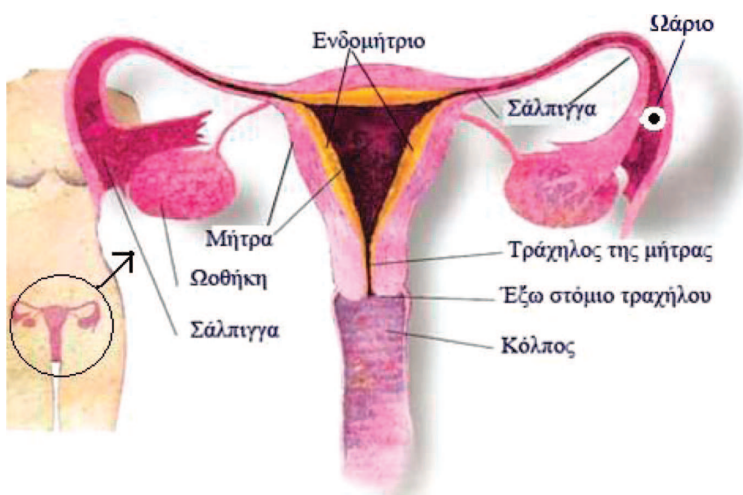
Σε αντίθεση με τον άνθρωπο, η όρνιθα είναι ωτόκοος και διαφέρει στη φυσιολογία της από τον άνθρωπο (εικ. 3). Υπάρχουν διαφορές στην έκφραση των ορμονών σε συγκεκριμένα στάδια του αναπαραγωγικού κύκλου μεταξύ όρνιθας και ανθρώπου. Η όρνιθα εμφανίζει καρκίνο των ωθηκών που παρουσιάζει μεγάλη ομοιότητα με την ανθρώπινη νόσο, ενώ η επικράτησή της, όπως και στη γυναίκα, σχετίζεται με την προχωρημένη ηλικία. Ο καρκίνος των ωθηκών στην όρνιθα είναι ιδιαίτερα κακοήθης και δημιουργεί μεταστάσεις στην κοιλιακή χώρα. Αξίζει να σημειωθεί ότι μεταστατικές εστίες και ασκίτη αναπτύσσονται οι γυναίκες σε προχωρημένα στάδια της νόσου.¹⁹ Σύμφωνα με τα παραπάνω, η όρνιθα έχει χρησιμοποιηθεί ευρέως ως σύστημα μελέτης για τον καρκίνο των ωθηκών υπό το φως της ανθρώπινης ασθένειας.

Καθώς η χρήση του αντισυλληπτικού δισκίου έχει συσχετιστεί με μειωμένο κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου των ωθηκών σε γυναίκες, μια πρόσφατη μελέτη ανέστειλε την ωορρηξία με ορμονική θεραπεία σε 200 όρνιθες, στις οποίες χορηγήθηκε Dero-Provera, ένα συνθετικό προγεσταγόνο, που συνήθως χρησιμοποιείται ως αντισυλληπτικό, και η συχνότητα εμφάνισης της νόσου συγκρίθηκε με μια ομάδα ελέγχου. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι οι όρνιθες οι οποίες είχαν δεχθεί το Dero-Provera παρουσίαζαν κατά 15% μειωμένο κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου των ωθηκών, γεγονός που αποδίδεται στη μειωμένη ωορρηξία, και κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι μια μείωση των γεγονότων της

ωορρηξίας στην όρνιθα μπορεί να εμποδίσει την ανάπτυξη ωθηκικού αδενοκαρκινώματος.²⁰ Εν τούτοις, στις γυναίκες το παραπάνω ορμονικό αντισυλληπτικό χορηγείται ως εμφύτευμα, με ελεγχόμενη απελευθέρωση, οδηγώντας σε πιο αξιόπιστη αναστολή της ωορρηξίας.

Μια άλλη ερευνητική ομάδα μελέτησε τον συνδυασμό προγεσταγόνου-οιστρογόνου, όπως αυτός βρίσκεται στα περισσότερα αντισυλληπτικά δισκία τα οποία χορηγούνται από το στόμα, καθώς και τις επιπτώσεις που έχει μεμονωμένα το προγεσταγόνο ή το οιστρογόνο στην εμφάνιση καρκίνου των ωθηκών.²¹ Το προγεσταγόνο (οξικό άλας μεδροξυπρογεστερόνης) εγχέοταν κάθε 3-4 εβδομάδες ενώ το οιστρογόνο χορηγήθηκε ως εμφύτευμα, που αντικαταστάθηκε μία φορά κατά τη 16μηνη διάρκεια της μελέτης. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι η προγεστίνη από μόνη της (μείωση κινδύνου κατά 91%) ή σε συνδυασμό με το οιστρογόνο (μείωση κινδύνου κατά 81%) ελάττωσε τη συχνότητα εμφάνισης της νόσου, ενώ η μεμονωμένη χορήγηση οιστρογόνου δεν είχε κάποια επίδραση. Διαφαίνεται ότι τα γεγονότα της ωορρηξίας θέτουν τον κίνδυνο για την εμφάνιση της νόσου και άλλοι παράγοντες (όπως οι ορμόνες) ελέγχουν αυτόν τον κίνδυνο. Είναι ενδιαφέρον το γεγονός ότι όρνιθες με μειωμένο ρυθμό ωορρηξίας, οφειλόμενη σε μια γενετική μετάλλαξη στον λεκιθικό υποδοχέα, εμφανίζουν 3% συχνότητα ανάπτυξης όγκων στις ωθήκες, ενώ τα άγριου τύπου «αδελφιά» τους, που έχουν φυσιολογική ωορρηξία, εμφανίζουν 27% συχνότητα εμφάνισης όγκων ωθηκής.²²

Σε μια άλλη μελέτη αξιολογήθηκε η θερμιδική πρόσληψη στις όρνιθες και η συχνότητα εμφάνισης καρκίνου



Το αναπαραγωγικό σύστημα θηλυκού κοτόπουλου
Φωτογραφία: University of Kentucky College of Agriculture

Εικόνα 3. Το αναπαραγωγικό σύστημα της γυναίκας (αριστερά) και της όρνιθας (δεξιά) (προσαρμογή από: <http://www.mama365.gr/16962/osa-den-xerete-gia-to-anaparagogiko-systhma-ths.html>).

των ωθηκών. Ο περιορισμός της θερμιδικής πρόσληψης στην όρνιθα οδήγησε σε πτώση της παραγωγής αυγών κατά 65%, σε σύγκριση με τις φυσιολογικά τρεφόμενες όρνιθες. Ο θερμιδικός περιορισμός συνδέθηκε με ποσοστό 6,3% εμφάνισης της νόσου, σε αντίθεση με τις φυσιολογικά τρεφόμενες όρνιθες (αντίστοιχο ποσοστό 26,3%).²³ Αυτό υποδηλώνει ότι η ωορρηξία ή ο συνδυασμός της ωορρηξίας με άλλους περιβαλλοντικούς παράγοντες συνέβαλαν στη μείωση της συχνότητας του αδενοκαρκινώματος.

Η φλεγμονή έχει προταθεί ότι εμπλέκεται στην ανάπτυξη και στην εξέλιξη της καρκινογένεσης.¹³ Η ωορρηξία είναι μια φλεγμονώδης διαδικασία η οποία καταλήγει στην παραγωγή τοξικών αντιοξειδωτικών, κυτταροκινών, προσταγλανδινών και άλλων μορίων προ-φλεγμονής, που μπορεί να προκαλέσουν βλάβη στο DNA και πιθανή μεταλλαξιογένεση. Έχουν γίνει προσπάθειες να εξεταστεί η χρήση αντιφλεγμονωδών προϊόντων και τα πιθανά ευεργετικά αποτελέσματα αυτών στον καρκίνο των ωθηκών στην όρνιθα.^{18,24} Κατά την ωορρηξία στην όρνιθα δεν απελευθερώνεται θυλακιδώδες υγρό, όπως γίνεται στον άνθρωπο. Το προωορρηκτικό θυλάκιο παρουσιάζει υψηλή αγγείωση (για τη μεταφορά λεκίθου) και η απελευθέρωση διαφόρων τοπικών φλεγμονωδών μορίων, που σχετίζονται με τη ρήξη του ωοθυλακίου και της αγγειακής αναδόμησης, μπορεί να συμβάλλει στον ογκογόνο μετασχηματισμό των ωθηκών ή των σαλπίνγων που τα περιβάλλουν.

Πολλοί βιοδείκτες που εκφράζονται στον καρκίνο των ωθηκών στη γυναίκα έχουν εντοπιστεί και στην όρνιθα, όπως κυτοκερατίνη, *EGFR*,²⁵ *VEGF*,²⁴ *CA125*,²⁶ *HER2* (*ERBB2* ή *neu*).^{25,27} Η έκφραση του γονιδίου *her2* παρατηρήθηκε στο 52% των περιπτώσεων καρκίνου των ωθηκών στην όρνιθα και φαίνεται να σχετίζεται με τις πιο επιθετικές μορφές της νόσου.²⁷ Μοριακές μεταλλάξεις στα γονίδια *p53* και *ras* έχουν παρατηρηθεί σε όρνιθες με καρκίνο των ωθηκών.²⁷

Αρκετές μελέτες προτείνουν ότι η χρήση μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων (NSAIDs), που αναστέλλουν τις κυκλοοξυγενάσες (OX1) και (OX2) – ένζυμα που εμπλέκονται στην παραγωγή φλεγμονωδών μεσολαβητών, όπως οι προσταγλανδίνες, συνδέεται με μειωμένο κίνδυνο καρκίνου των ωθηκών σε γυναίκες.^{28–30} Αυτά τα δύο ένζυμα εκφράζονται δομικά στους περισσότερους ιστούς. Ωστόσο, το OX2, αντίθετα απ' ό,τι το OX1, είναι η ισομορφή που προάγει τη μίτωση (mitogen-inducible isoform). Σε ωθηκικούς όγκους στην όρνιθα, το OX1 εκφράζεται πιο πολύ απ' ό,τι εκφράζεται το OX2.^{18,31} Αναστολή του OX1, αλλά όχι του OX2, μειώνει την εξάπλωση του ασκίτη στην όρνιθα.²⁴ Η συγκεκριμένη παρατήρηση είναι σύμφωνη με άλλες προτάσεις που δείχνουν τον κυρίαρχο ρόλο του OX1 στον καρκίνο των ωθηκών του ανθρώπου.²⁸ Οι εν λόγω μελέτες έχουν συνδράμει στον παραλληλισμό της

νόσου μεταξύ όρνιθας και της ασθένειας σε ανθρώπους και υπογραμμίζουν τον πιθανό ρόλο των φλεγμονωδών μεσολαβητών που σχετίζονται με τη διαδικασία της ωορρηξίας.

5.1. Θέση προέλευσης του καρκίνου των ωθηκών

Πολλές έρευνες στην όρνιθα έχουν εστιάσει στον εντοπισμό της τοποθεσίας προέλευσης του καρκίνου των ωθηκών. Ο έγκαιρος εντοπισμός κύστεων στο ετερόπλευρο τμήμα της ωθήκης σε γυναίκες με καρκίνο των ωθηκών ενισχύει την υπόθεση ότι τα επιθηλιακά κύτταρα, όντας παγιδευμένα σε μη φυσιολογικό περιβάλλον, κατά την αναδόμηση του επιφανειακού επιθηλίου, οδήγησαν στη δημιουργία όγκου.³² Πρόσφατα, ωστόσο, αρκετοί ερευνητές έχουν προτείνει μια εναλλακτική θεωρία που εστιάζει στη σάλπιγγα (κροσσούς), ως την απαρχή κάποιων επιθετικών καρκίνων των ωθηκών.^{33,34}

Στην όρνιθα είναι δύσκολο να διακριθεί ο καρκίνος των ωθηκών από αυτόν των σαλπίνγων. Έχει βρεθεί ότι οι όγκοι της περιτοναϊκής κοιλότητας –αφορούν τόσο στην ωθήκη, όσο και στις σάλπιγγες– εκφράζουν μια πρωτεΐνη, την ωλοευκωματίνη, η οποία παράγεται στο μεγάλο μέρος της σάλπιγγας (magnum) (εικ. 3), πλησίον του κωνικού τμήματος των ωαγωγών, καθώς και έναν μεγάλο αριθμό γονιδίων που εκφράζονται στον καρκίνο των ωθηκών και είναι ειδικά των σαλπίνγων.³⁵ Παρά το γεγονός ότι οι άνθρωποι δεν έχουν magnum, οι εν λόγω παρατηρήσεις δεν αντιβαίνουν με τις πρόσφατες προτάσεις ότι πολλοί επιθετικοί καρκίνοι των ωθηκών σε γυναίκες ανακλύπουν από το άνω τμήμα της σάλπιγγας (λήκυθο) (distal oviduct).^{36,37}

Τα επιθηλιακά κύτταρα του μεγάλου μέρους της σάλπιγγας διαφοροποιούνται και πολλαπλασιάζονται σε απάντηση της έκκρισης οιστρογόνου. Η πολλαπλασιαστική επίδραση των οιστρογόνων στο επιθήλιο της σάλπιγγας του ανθρώπου εξηγεί την απουσία καρκίνου των ωθηκών στα ποντίκια. Η υψηλή έκφραση οιστρογόνου στη σάλπιγγα όρνιθας σχετίζεται με το δεκαπλάσιο ποσοστό καρκίνου των ωθηκών σε σχέση με τις γυναίκες.²¹

Εάν μπορούσαμε να μειώσουμε την επικράτηση του καρκίνου των ωθηκών στην όρνιθα, θα είναι εφικτό να εντοπίσουμε τους παράγοντες που επηρεάζουν την έναρξη της νόσου. Οι πρώιμοι όγκοι οι οποίοι ανιχνεύονται ιστολογικά σε ωθήκες που είναι φυσιολογικές στην όρνιθα, μπορεί να συμβάλλουν σημαντικά στη διασαφήνιση του μηχανισμού ανάπτυξης πρώιμων όγκων στη γυναίκα.³⁸

5.2. Η υπερηχογραφική απεικόνιση ως μέσο ανίχνευσης των όγκων των ωθηκών

Η αυξημένη έκφραση της ιντερλευκίνης 16 (IL-16), μιας

προφλεγμονώδους κυτταροκίνης, έχει αναφερθεί ότι συνδέεται με την ανάπτυξη και την εξέλιξη πολλών κακοηθειών, περιλαμβανομένου και του καρκίνου των ωοθηκών. Εκτός από τα στρωματικά κύτταρα του όγκου, και το επιθήλιο του έχει επίσης αναφερθεί να εκφράζει την IL-16.³⁹⁻⁴¹

Οι στοχευόμενοι παράγοντες απεικόνισης αντίθεσης της IL-16 δεσμεύονται με τους στόχους τους που εκφράζονται από όγκους των ωοθηκών σε πρώιμα και όψιμα στάδια στις όρνες και ενίσχυσαν τις εντάσεις των σημάτων υπερηχογραφικής απεικόνισης από τους εν λόγω όγκους, σύμφωνα με τη μελέτη των Barua et al.⁹ Τα κύτταρα των

ωοθηκικών όγκων που εκφράζουν την IL-16 αποτελούν έναν δυνητικό στόχο για τη μη επεμβατική ανίχνευση των καρκίνων των ωοθηκών με υπερηχογραφική απεικόνιση σε πρώιμο στάδιο, με την προϋπόθεση να έχει αναπτυχθεί ένας παράγοντας-στόχος απεικόνισης. Στη συγκεκριμένη μελέτη, η στοχευόμενη αντίθεση IL-16 αύξησε αξιοσημείωτα την ένταση του υπερηχογραφικού σήματος σε όρνες με όγκους των ωοθηκών τόσο σε πρώιμα, όσο και σε προχωρημένα στάδια. Προτάθηκε επίσης ότι οι όρνες ανοίγουν έναν καινούργιο δρόμο για τη δοκιμή και την ανάπτυξη νέων μέσων αντίθεσης και στοχευμένων αντιαγγειογενετικών θεραπειών.⁹

ABSTRACT

The use of the domestic hen as a model in developmental studies and cancer research

K. GEORGADAKI, V. ZOUMPOURLIS

Institute of Biology, Medical Chemistry and Biotechnology, National Hellenic Research Foundation, Athens, Greece

Archives of Hellenic Medicine 2016, 33(3):342–348

The main advantage of the chicken embryo as a model for developmental studies is that it is readily manipulated. This has led to major discoveries in the field of developmental biology. Many genes are found to be expressed in tumors in chickens, the research of which has implications in the understanding of human health and disease. The complexity and heterogeneity of different types of cancer is difficult to study *in vitro*, to elucidate the molecular events involved in tumor initiation and metastasis. Methods of early detection of cancer and the development of personalized treatments designed to improve patient care will greatly benefit from a better understanding of the main differences between the different subtypes of cancer. In order to achieve this, animal models must be used as the *in vivo* platform for the research and testing of targeted therapies. The hen is the only non-human organism that develops ovarian cancer with high prevalence. As in women, development of ovarian cancer in the hen is associated with age, and it is histologically similar to the human disease. In both organisms ovarian cancer generates metastases in the same tissues, with accumulation of ascitic fluid. Some aggressive forms of ovarian cancer in women arise from cells of the oviduct. Hens with ovarian cancer express a protein of the oviduct normally absent in the ovary.

Key words: Developmental model, Domestic hen, Ovarian cancer

Βιβλιογραφία

1. ΓΕΩΡΓΑΔΑΚΗ Κ. Έκφραση και ρόλος των πρωτεογλυκανών *neurocan* και *phosphacan* κατά την ανάπτυξη του πρώιμου εμβρύου. Διαδακτορική διατριβή. Πανεπιστήμιο Πατρών, Τμήμα Βιολογίας, Πάτρα, 2009:51-52
2. ANONYMOUS. Chicken as biological research model. Wikipedia. Available at: https://en.wiki2.org/wiki/Chicken_as_biological_research_model
3. ROUS P. A sarcoma of the fowl transmissible by an agent separable from the tumor cells. *J Exp Med* 1911, 13:397–411
4. STEHELIN D, GUNTAKA RV, VARMUS HE, BISHOP JM. Purification of DNA complementary to nucleotide sequences required for neoplastic transformation of fibroblasts by avian sarcoma viruses. *J Mol Biol* 1976, 101:349–365
5. STEHELIN D, VARMUS HE, BISHOP JM, VOGT PK. DNA related to the transforming gene(s) of avian sarcoma viruses is present in normal avian DNA. *Nature* 1976, 260:170–173
6. ΕΤΑΙΡΕΙΑ ΟΓΚΟΛΟΓΩΝ ΠΑΘΟΛΟΓΩΝ ΕΛΛΑΔΑΣ. Καρκίνος ωοθηκών. Διαθέσιμο στο: <http://www.hesmo.gr/el/karkinos-oothikon>
7. WEY JP, SELLARS TA. Methods of molecular biology. In: Verma M (ed) *Cancer epidemiology, vol 2. Modifiable factors, vol 472*. Humana Press, New Jersey, 2009:413–437
8. NATIONAL CANCER INSTITUTE. SEER cancer statistics review, 1975–2009: Cancer of the ovary. National Cancer Institute (SEER), 2009. Available at: http://seer.cancer.gov/csr/1975_2009_pops09/results_merged/sect_21_ovary.pdf
9. BARUA A, YELLAPA A, BAHR JM, ADUR MK, UTTERBACK CW, BIT-

- TERMAN P ET AL. Interleukin 16- (IL-16-) targeted ultrasound imaging agent improves detection of ovarian tumors in laying hens, a preclinical model of spontaneous ovarian cancer. *BioMed Res Inter* 2015, 2015:567459
10. EUROPEAN SOCIETY FOR MEDICAL ONCOLOGY. Available at: www.esmo.org
 11. NESS RB, COTTREAU C. Possible role of ovarian epithelial inflammation in ovarian cancer. *J Natl Cancer Inst* 1991, 91:1459–1467
 12. WHITTEMORE AS, HARRIS R, INTYRE J. Characteristics relating to ovarian cancer risk: Collaborative analysis of 12 US case-control studies II. Invasive epithelial ovarian cancers in white women. Collaborative Ovarian Cancer Group. *Am J Epidemiol* 1992, 136:1184–1203
 13. SETHI G, SHANMUGAM MK, RAMACHANDRAN L, KUMAR AP, TERGAONKAR V. Multifaceted link between cancer and inflammation. *Biosci Rep* 2012, 32:1–15
 14. McCLUGGAGE WG. Morphological subtypes of ovarian carcinoma: A review with emphasis on new developments and pathogenesis. *Pathology* 2011, 43:420–432
 15. CANCER GENOME ATLAS RESEARCH NETWORK. Integrated genomic analyses of ovarian carcinoma. *Nature* 2011, 474:609–615
 16. VANG R, SHIH IEM, KURMAN RJ. Fallopian tube precursors of ovarian low- and high-grade serous neoplasms. *Histopathology* 2013, 62:44–58
 17. CARLSON JW, MIRON A, JARBOE EA, PARAST MM, HIRSCH MS, LEE Y ET AL. Serous tubal intraepithelial carcinoma: Its potential role in primary peritoneal serous carcinoma and serous cancer prevention. *J Clin Oncol* 2008, 26:4160–4165
 18. URICK ME, JOHNSON PA. Cyclooxygenase 1 and 2 mRNA and protein expression in the Gallus domesticus model of ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2006, 103:673–678
 19. FREDRICKSON TN. Ovarian tumors of the hen. *Environ Health Perspect* 1987, 73:35–51
 20. BARNES MN, BERRY WD, STRAUGHN JM, KIRBY TO, LEATH CA, HUH WK ET AL. A pilot study of ovarian cancer chemoprevention using medroxyprogesterone acetate in an avian model of spontaneous ovarian carcinogenesis. *Gynecol Oncol* 2002, 87:57–63
 21. TREVIÑO LS, BUCKLES EL, JOHNSON PA. Oral contraceptives decrease the prevalence of ovarian cancer in the hen. *Cancer Prev Res (Phila)* 2012, 5:343–349
 22. GILES JR, ELKIN RG, TREVINO LS, URICK ME, RAMACHANDRAN R, JOHNSON PA. The restricted ovulatory chicken: A unique animal model for investigating the etiology of ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2010, 20:738–744
 23. CARVER DK, BARNES HJ, ANDERSON KE, PETITTE JN, WHITAKER R, BERCHUCK A ET AL. Reduction of ovarian and oviductal cancers in calorie-restricted laying chickens. *Cancer Prev Res (Phila)* 2011, 4:562–567
 24. URICK ME, GILES JR, JOHNSON PA. VEGF expression and the effect of NSAIDs on ascites cell proliferation in the hen model of ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2008, 110:418–424
 25. RODRÍGUEZ-BURFORD C, BARNES MN, BERRY W, PARTRIDGE EE, GRIZLEWE. Immunohistochemical expression of molecular markers in an avian model: A potential model for preclinical evaluation of agents for ovarian cancer chemoprevention. *Gynecol Oncol* 2001, 81:373–379
 26. JACKSON E, ANDERSON K, ASHWELL C, PETITTE J, MOZDZIAK PE. CA125 expression in spontaneous ovarian adenocarcinomas from laying hens. *Gynecol Oncol* 2007, 104:192–198
 27. HAKIM AA, BARRY CP, BARNES HJ, ANDERSON KE, PETITTE J, WHITAKER R ET AL. Ovarian adenocarcinomas in the laying hen and women share similar alterations in *p53*, *ras*, and *HER-2/neu*. *Cancer Prev Res (Phila)* 2009, 2:114–121
 28. DORÉ M, CÔTÉ LC, MITCHELL A, SIROIS J. Expression of prostaglandin G/H synthase type 1, but not type 2, in human ovarian adenocarcinomas. *J Histochem Cytochem* 1998, 46:77–84
 29. SCHILDKRAUT JM, MOORMAN PG, HALABI S, CALINGAERT B, MARKS JR, BERCHUCK A. Analgesic drug use and risk of ovarian cancer. *Epidemiology* 2006, 17:104–107
 30. HARRIS RE, BEEBE-DONK J, DOSS H, BURR DOSS D. Aspirin, ibuprofen, and other non-steroidal anti-inflammatory drugs in cancer prevention: A critical review of non-selective COX-2 blockade (review). *Oncol Rep* 2005, 13:559–583
 31. HALES DB, ZHUGE Y, LAGMAN JA, ANSENBERGER K, MAHON C, BARRUA A ET AL. Cyclooxygenases expression and distribution in the normal ovary and their role in ovarian cancer in the domestic hen (*Gallus domesticus*). *Endocrine* 2008, 33:235–244
 32. SCULLY RE. Ovarian tumors. A review. *Am J Pathol* 1977, 87:686–720
 33. CRUM CP, DRAPKIN R, MIRON A, INCE TA, MUTO M, KINDELBERGER DW ET AL. The distal fallopian tube: A new model for pelvic serous carcinogenesis. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2007, 19:3–9
 34. KINDELBERGER DW, LEE Y, MIRON A, HIRSCH MS, FELTMATE C, MEDeiros F ET AL. Intraepithelial carcinoma of the fimbria and pelvic serous carcinoma: Evidence for a causal relationship. *Am J Surg Pathol* 2007, 31:161–169
 35. HARITANI M, KAJIGAYA H, AKASHI T, KAMEMURA M, TANAHARA N, UMEDA M ET AL. A study on the origin of adenocarcinoma in fowls using immunohistochemical technique. *Avian Dis* 1984, 28:1130–1134
 36. KIM J, COFFEY DM, CREIGHTON CJ, YU Z, HAWKINS SM, MATZUK MM. High-grade serous ovarian cancer arises from fallopian tube in a mouse model. *Proc Natl Acad Sci USA* 2012, 109:3921–3926
 37. O'MALLEY BW, McGUIRE WL, KORENMAN SG. Estrogen stimulation of synthesis of specific proteins and RNA polymerase activity in the immature chick oviduct. *Biochim Biophys Acta* 1967, 145:204–207
 38. JOHNSON PA, GILES JR. The hen as a model of ovarian cancer. *Nat Rev Cancer* 2013, 13:432–436
 39. YELLAPA A, BAHR JM, BITTERMAN P, ABRAMOWICZ JS, EDASSERY SL, PENUMATSA K ET AL. Association of interleukin 16 with the development of ovarian tumor and tumor-associated neoangiogenesis in laying hen model of spontaneous ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2012, 22:199–207
 40. YELLAPA A, BITTERMAN P, SHARMA S, GUIRQUIS AS, BAHR JM, BASU S ET AL. Interleukin 16 expression changes in association with ovarian malignant transformation. *Am J Obstet Gynecol* 2014, 210:272.e1–e10
 41. RICHMOND J, TUZOVA M, CRUIKSHANK W, CENTER D. Regulation of cellular processes by interleukin-16 in homeostasis and cancer. *J Cell Physiol* 2014, 229:139–147
- Corresponding author:*
- K. Georgadaki, Institute of Biology, Medical Chemistry and Biotechnology, National Hellenic Research Foundation, 48 Vassileos Constantinou Ave., GR-116 35 Athens, Greece
e-mail: kgeorgad@hotmail.com