



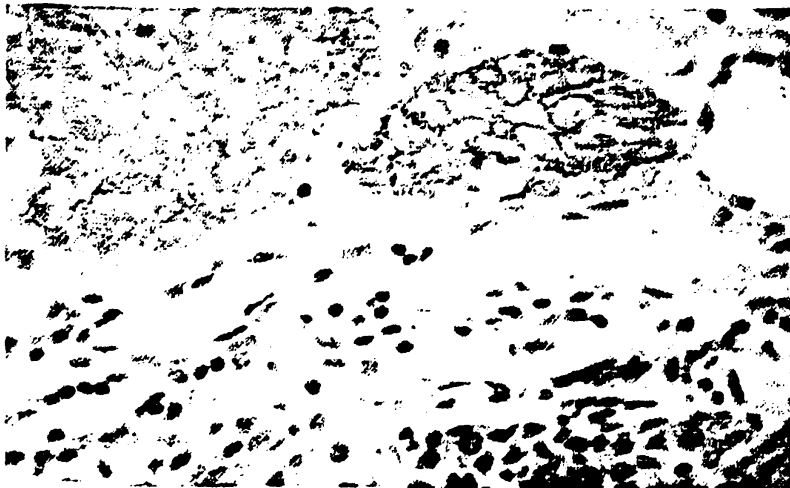
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

**ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ
ΤΟΜΕΑΣ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΚΟΣ - ΚΛΙΝΙΚΟΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΟΣ**

**ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑΣ
ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ: ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ Α. ΕΥΑΓΓΕΛΟΥ**

**ΟΥΡΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ
ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ: ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ Ν. ΣΟΦΙΚΙΤΗΣ**

**Ο ΡΟΛΟΣ ΤΩΝ ΜΟΡΙΩΝ ΠΡΟΣΚΟΛΛΗΣΗΣ ΣΕ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΑ
ΚΑΙ ΚΑΚΟΗΘΗ ΚΥΤΤΑΡΑ ΜΕΤΑΒΑΤΙΚΟΥ ΕΠΙΘΗΛΙΟΥ
IN VITRO ΚΑΙ IN VIVO**



**ΣΤΑΥΡΟΣ Α. ΤΣΑΜΠΑΛΑΣ
ΧΕΙΡΟΥΡΓΟΣ ΟΥΡΟΛΟΓΟΣ**

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

ΙΩΑΝΝΙΝΑ 2003



« Η έκκριση της διδακτορικής διατριβής από την Ιατρική Σχολή του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
δεν υποδηλώνει αποδοχή των γνώμων του συγγραφέα Ν.5343/32, άρθρο 202, παράγραφος 2
(νομική κατοχύρωση του Ιατρικού Τμήματος)»



ΑΙΤΗΣΗ: 16/03/1998

ΟΡΙΣΜΟΣ ΤΡΙΜΕΛΟΥΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ: 11/05/1999

ΕΠΙΒΛΕΠΩΝ

Άγγελος Ευαγγέλου,

Καθηγητής Φυσιολογίας Πανεπιστημίου Ιωαννίνων.

ΜΕΛΗ

Κωνσταντίνος Χαραλαμπόπουλος,

Αναπληρωτής Καθηγητής Φυσιολογίας Πανεπιστημίου Ιωαννίνων, με έμφαση στην Κλινική-Λειτουργική Φυσιολογία

Ξενοφών Γιαννακόπουλος,

Έπίκουρος Καθηγητής Ουρολογίας Πανεπιστημίου Ιωαννίνων.

ΟΡΙΣΜΟΣ ΤΟΥ ΘΕΜΑΤΟΣ: 22/06/1999

ΚΑΤΑΘΕΣΗ: 19/06/2003

**ΟΝΟΜΑ ΠΡΟΕΔΡΟΥ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΣΧΟΛΗΣ: Νίκη Αγνάντη
ΕΠΤΑΜΕΛΗΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ**

Αγνάντη Νίκη

Καθηγητής Παθολογικής Ανατομίας Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Ευαγγέλου Άγγελος

Καθηγητής Φυσιολογίας Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Σοφικίτης Νικόλαος

Καθηγητής Ουρολογίας Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Καλφακάκου Βασιλική

Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Φυσιολογίας Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Χαραλαμπόπουλος Κων/νος

Αναπληρωτής Καθηγητής Φυσιολογίας Πανεπιστημίου Ιωαννίνων, με έμφαση στην Κλινική-Λειτουργική Φυσιολογία

Γιαννακόπουλος Ξενοφώντας

Επίκουρος Καθηγητής Ουρολογίας Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Κιόρτσος Δημήτριος

Επίκουρος Καθηγητής Φυσιολογίας Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

ΒΑΘΜΟΣ ΔΙΑΤΡΙΒΗΣ: Άριστα

Η Γραμματέας της Σχολής

Ευαγγελία Τσαγγαλά



στην Αγγελική

στους γονείς μου και τα αδέρφια μου



ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Έχει γίνει πλέον συνείδηση σε όλους ότι η πρόληψη των διαφόρων παθολογικών καταστάσεων είναι πολύ προτιμότερη και πολυτιμότερη από ότι η θεραπεία. Στην περίπτωση του καρκίνου της ουροδόχου κύστης, γνωρίζοντας την αυξημένη τάση του για υποτροπή, είχε συστηθεί από παλιά ο τακτικός έλεγχος των ασθενών που πάσχουν από τη νόσο αυτή με κυστεοσκόπηση.

Με την επεμβατική αυτή μέθοδο παρακολούθησης δεν ήταν δυνατόν να εξαχθούν χρήσιμα συμπεράσματα για τη βιολογική συμπεριφορά του όγκου. Έτσι η μέθοδος αυτή δεν έχει καμία προγνωστική αξία παρά μόνο διαγνωστική.

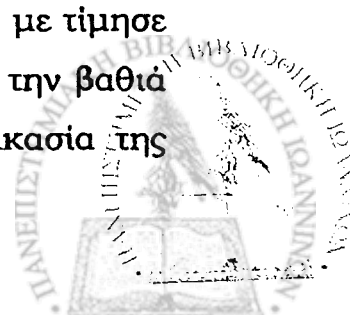
Ερευνητές από διάφορες χώρες του εξωτερικού στην προσπάθειά τους να ανακαλύψουν έναν καρκινικό δείκτη με προγνωστική αξία για τον καρκίνο της ουροδόχου κύστης, όπως συμβαίνει αντίστοιχα με άλλες μορφές καρκίνων, συσχέτισαν την έκφραση της E-καντερίνης (μόριο προσκόλλησης) με τη βιολογική εξέλιξη των όγκων αυτών.

Η παρούσα εργασία στηρίχθηκε στην σκέψη αυτή και πραγματοποιήθηκε στο Εργαστήριο Φυσιολογίας του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων κατά το χρονικό διάστημα από Μάρτιο 1998 έως και Μάρτιο 2003.

Το θέμα αφορά στον ρόλο των μορίων προσκόλλησης σε φυσιολογικά και κακοήγη κύτταρα μεταβατικού επιθηλίου *in vitro* και *in vivo*.

Τα δείγματα που ελήφθησαν προήλθαν από ασθενείς που παρακολουθούνταν στην Ουρολογική Κλινική του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων.

Στο σημείο αυτό θα ήθελα να εκφράσω τις ευχαριστίες μου στον Διευθυντή του Εργαστηρίου της Φυσιολογίας της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων Καθηγητή κ. Άγγελο Ευαγγέλου που με τίμησε με την ανάθεση του θέματος αυτής της μελέτης, αλλά και με την βαθιά επιστημονική του γνώση και πείρα με βοήθησε στην διαδικασία της ολοκλήρωσης.



Επίσης ευχαριστώ θερμότατα τον Αναπληρωτή Καθηγητή Φυσιολογίας της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων κ. Κωνσταντίνο Χαραλαμπόπουλο που, ως μέλος της τριμελούς επιτροπής, με την αμέριστη βοήθειά του και την ολοκληρωμένη ιατρική του γνώση αλλά και με την ειλικρινή και ακούραστη φιλική του διάθεση με καθοδήγησε άρτια στην εκπόνηση της μελέτης.

Θερμές ευχαριστίες οφείλω επίσης να εκφράσω στον Επίκουρο Καθηγητή Ουρολογίας της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων κ. Ξενοφώντα Γιαννακόπουλο που, ως μέλος της τριμελούς επιτροπής, με την διακριτική αλλά συνεχή και αυστηρή κριτική του αλλά και με τις πολύτιμες ιατρικές του γνώσεις με κατεύθυνε θετικά στην ολοκλήρωση της μελέτης. Με τον τρόπο αυτό ολοκληρώθηκε και επιβραβεύθηκε πιστεύω, κατά τον καλύτερο τρόπο, μία σχέση δασκάλου προς μαθητή με απώτερο σκοπό την μετάδοση της πολύτιμης ιατρικής γνώσης αλλά και της ηθικής.

Ιδιαίτερα πολλές ευχαριστίες ανήκουν στον άνθρωπο που με τον ερχομό του στο Πανεπιστήμιο των Ιωαννίνων, αν και σε πολύ μικρό χρονικό διάστημα, κατάφερε να δώσει σε όλους μας κάτι από τις πολύτιμες γνώσεις του, γνώσεις που κάποιοι άλλοι συνάδελφοι από πολλές χώρες του κόσμου διατίθενται να έλθουν εδώ για να τις πάρουν, και ο άνθρωπος αυτός είναι ο Καθηγητής Ουρολογίας του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων κ. Νικόλαος Σοφικίτης.

Με μεγάλη μου χαρά μου δίνεται η ευκαιρία μέσα από τις λιγοστές αυτές γραμμές να ευχαριστήσω την Καθηγητή της Παθολογικής Ανατομίας της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων - Αντιπρύτανη του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων κα Νίκη Αγνάντη, το εργαστήριο της οποίας συνέβαλε πρακτικά και ουσιαστικά στην ιστολογική εκτίμηση υλικού της μελέτης.

Επίσης πολλές ευχαριστίες ανήκουν στα μέλη της επταμελούς επιτροπής κα Βίκυ Καλφακάκου, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Φυσιολογίας Πανεπιστημίου Ιωαννίνων και κ. Δημήτριο Κιόρτση, Επίκουρο Καθηγητή Φυσιολογίας Πανεπιστημίου Ιωαννίνων για την



στήριξη της μελέτης αυτής καθώς και για τις ουσιώδεις και εποικοδομητικές συζητήσεις μας.

• Ιδιαίτερα ευχαριστώ τον Επίκουρο Καθηγητή Υγιεινής και Επιδημιολογίας της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων κ. -Ιωάννη Αλαμάνο, ο οποίος συνέβαλε τα μέγιστα στην ορθή στατιστική ανάλυση των δεδομένων αλλά και στην αξιολόγηση των διαφόρων παραμέτρων των δειγμάτων της μελέτης.

Ευχαριστώ επίσης θερμά τον Επίκουρο Καθηγητή της Ογκολογίας της Ιατρικής Σχολής Αθηνών κ. Κωνσταντίνο Συρίγο με την σημαντική βοήθεια του οποίου κατέστη εφικτός ο προσδιορισμός των προς μελέτη μορίων προσκόλλησης στο εργαστήριό του.

Τελειώνοντας θέλω να ευχαριστήσω θερμότερα την κα. Αγγελική Βλαχάκη, ειδικευόμενη ιατρό της Γενικής Ιατρικής του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Ιωαννίνων, για την προς όλες τις κατευθύνσεις βοήθεια που μου προσέφερε στα εύκολα αλλά και πλέον δύσκολα σημεία της εκπόνησης της μελέτης αυτής.



ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ

Α. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΟΥΡΟΔΟΧΟΣ ΚΥΣΤΗ

Εμβρυολογία	21
Ιστολογία	24
Ανατομία	26
Ανατομικές σχέσεις – Μυϊκό τοίχωμα	27
Σύνδεσμοι – Αγγείωση	30
Νεύρωση	31
Κυστικό τρίγωνο	32
Αυχένας ουροδόχου κύστης	34
Φυσιολογία	36
Επιθήλιο ουροδόχου κύστης	36
Ιδιότητες σύσπασης λείων-γραμμωτών μυών	39
Περιφερική νευρο-ανατομία	44
Φαρμακολογία περιφερικών αυτόνομων οδών	46
Αντανακλαστικοί μηχανισμοί	54
Παθοφυσιολογία	60
Καρκίνος της ουροδόχου κύστης	62
Επιδημιολογία – αιτιολογικοί παράγοντες	62
Αιτιολογική παθογένεση των όγκων	68
Γενική κατάταξη των όγκων της ουρ. κύστης	71
Ιστοπαθολογικός βαθμός διαφοροποίησης	74
Προγνωστικοί παράγοντες	76
Βιολογικοί προγνωστικοί δείκτες	77
Προκαρκινωματώδεις καταστάσεις	85
Ουροθηλιακά καρκινώματα	86
Μη ουροθηλιακοί όγκοι	88
Διαγνωστική προσπέλαση	90
Θεραπεία	93
Μόρια προσκόλλησης και καρκίνος	97



Ιντεγκρίνες	102
Καντερίνες	104
Γονιδιακή υπεροικογένεια ανοσοσφαιρινών	106
Σελεκτίνες	107
CD44	107
Καρκίνος ουροδόχου κύστης και μόρια προσκόλλησης	111

B. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΥΛΙΚΟ-ΜΕΘΟΔΟΣ	123
ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ	130
ΣΥΖΗΤΗΣΗ	137
ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ	142
ΠΕΡΙΛΗΨΗ	143
SUMMARY	146
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	149



ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ



ΕΜΒΡΥΟΛΟΓΙΑ

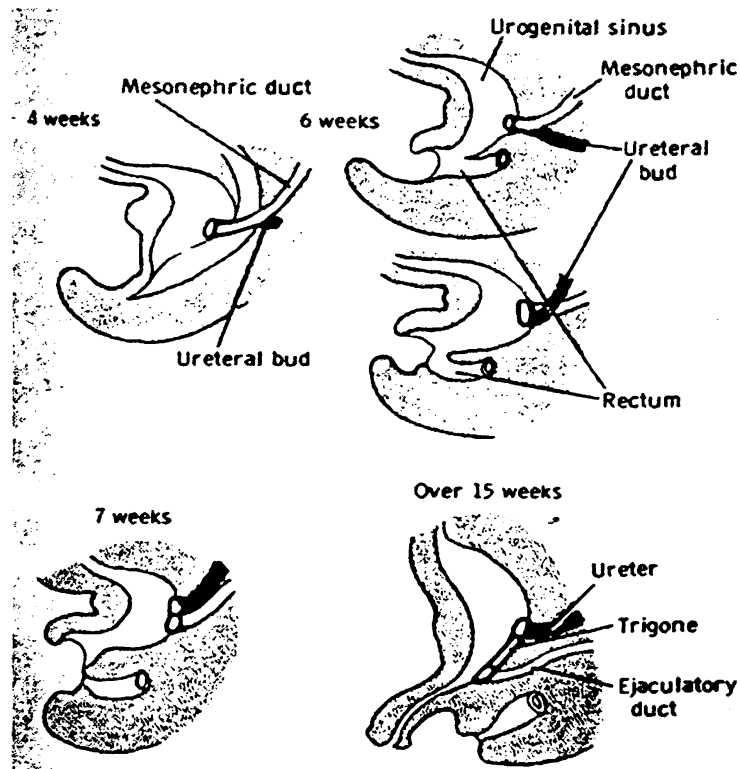
Κατά την περίοδο που οι μεσонеφρικοί πόροι παροχετεύουν στο ουρογεννητικό διάφραγμα, το επιθήλιο του διαφράγματος (ενδόδερμα) ενώνεται με το επιθήλιο των μεσонеφρικών πόρων (μεσόδερμα). Την 33η μέρα της εγκυμοσύνης, το τμήμα του μεσонеφρικού πόρου μετά την εκβλάστησή του διατείνεται όπως επίσης και ο κοινός εκφορητικός πόρος, ο πρόδρομος του ημιτριγώνου. Οι δύο κοινοί εκφορητικοί πόροι, αριστερός και δεξιός, σταματούν στο ουρογεννητικό διάφραγμα. Το μεσέγχυμα των πόρων αυτών, πιστεύεται ότι μεταναστεύει προς τα κάτω και τη μέση γραμμή, εξαιτίας του γεγονότος ότι το ενδοδερμικό επιθήλιο της ουροδόχου κύστης δεν υπερτερεί στο μέσο τμήμα του τριγώνου. Τα επιθήλια των οδών ενώνονται στη μέση γραμμή, σε μία τριγωνική περιοχή, το πρωταρχικό τρίγωνο. Το τέλος του ουρητήρα μπαίνει στην ουροδόχο κύστη την 37η ημέρα. Τα στόμια των μεσонеφρικών πόρων μεγαλώνουν προς τα κάτω και συναντούν τους παραμεσонеφρικούς πόρους στο επίπεδο του ουρογεννητικού διαφράγματος, που αποτελεί το σημείο του μελλοντικού σπερματικού λοφιδίου (Εικ.1).

Καθώς τελειώνει ο κοινός εκφορητικός πόρος στο ουρογεννητικό διάφραγμα, πιστεύεται ότι το στόμιο του πόρου κινείται ουραία, ενώ αυτό του ουρητήρα κεντρικά. Η συνεχής αύξηση του επιθηλίου και του μεσοδέρματος από το τελικό τμήμα των εκφορητικών πόρων απωθεί τα ουρητηρικά στόμια προς τα πλάγια, με αποτέλεσμα την εμφάνιση διαφόρων συγγενών ανωμαλιών του ουρητήρα.

Τη 10η εβδομάδα της εγκυμοσύνης η ουροδόχος κύστη είναι ένας κυλινδρικός σωλήνας από συνδετικό ιστό. Το τοίχωμά της



πάνω από το τρίγωνο είναι δύο φορές λεπτότερο απ' ό τι στα άλλα σημεία. Η κορυφή του κυστεοαλλαντοϊδικού πόρου τελειώνει στον ουραχό. Ο ουραχός συνεχεται με την αλλαντοΐδα, αλλά πιθανά η τελευταία δε συμμετέχει στο σχηματισμό του ή στο σχηματισμό της ουροδόχου κύστης. Τη 12η εβδομάδα το τμήμα της ουροδόχου κύστης το οποίο συνεχεται με την αλλαντοΐδα υποστρέφει. Το τμήμα αυτό βρίσκεται μεταξύ της κορυφής της ουροδόχου κύστης και του ομφαλού. Αρχικά μετατρέπεται σε ένα λεπτό σωλήνα και τελικά σε μία ινώδη χορδή, τον μέσο ομφαλικό σύνδεσμο.



Εικ. 1: Εμβρυολογική προέλευση ουροδόχου κύστης (λεπτομέρειες στο κείμενο)

Τη 13η εβδομάδα, το μεσέγχυμα που περιβάλλει την ουροδόχο κύστη δίνει γένεση στους κυκλικούς και επιμήκεις λείους μύες. Ο σχηματισμός των μυών είναι πιο έντονος στη βάση της ουροδόχου κύστης, ειδικά στο άνω όριο του τριγώνου, συγκριτικά με

τις άλλες περιοχές. Η γρήγορη μυϊκή ανάπτυξη έχει σαν αποτέλεσμα τη μεγάλη λέπτυνση του κυστικού τριγώνου, που γίνεται πέντε φορές λεπτότερο. Στην περιοχή του έσω σφιγκτήρα ο αυλός της ουροδόχου κύστης στενεύει.

Τη 16η εβδομάδα, η ουροδόχος κύστη εμφανίζει πλέον διακριτές μυϊκές στιβάδες, την έσω και έξω επιμήκη, και την έσω κυκλοτερή. Σύμφωνα με κάποιους ερευνητές, η έξω επιμήκης στιβάδα αποτελεί ένα μυϊκό κάλυμμα, το οποίο προέρχεται από τον ηβοπροστατικό σύνδεσμο. Η μέση κυκλική στιβάδα, την 20ή εβδομάδα, αποτελείται πλέον από λεπτές μυϊκές δεσμίδες, οι οποίες είναι συγκρίσιμες με εκείνες του σφιγκτήρα του αυχένα. Ο έσω σφιγκτήρας είναι αρκετά λεπτός τη χρονική αυτή στιγμή [1].



ΙΣΤΟΛΟΓΙΑ

Ο βλεννογόνος της ουροδόχου κύστης καλύπτεται από μεταβατικό επιθήλιο και χόριο από χαλαρό ή πυκνό συνδετικό ιστό (Εικ. 2). Επειδή δεν υπάρχει μυϊκή βλεννογόνια στιβάδα, ο υποβλεννογόνιος δεν διακρίνεται. Την ίδια βασική ιστολογική δομή με την ουροδόχο κύστη εμφανίζουν οι κάλυκες, η νεφρική πύελος και οι ουρητήρες.



Εικ.2: Φυσιολογικό επιθήλιο ουροδόχου κύστης

Τα κύτταρα του βλεννογόνου έχουν ανώμαλη επιφάνεια προς τον αυλό, ο οποίος καλύπτεται από μία πολύ παχιά κυτταρική μεμβράνη. Εμφανίζουν ακόμη κυστίδια που περιβάλλονται επίσης από παχιά μεμβράνη, η οποία μοιάζει με την προηγούμενη. Η κυτταρική μεμβράνη προς το μέρος του αυλού, εκτός του ότι είναι παχύτερη από των άλλων κυττάρων, εμφανίζει και ιδιαίτερη δομή. Η δομή αυτή περιλαμβάνει υποομάδες διατεταγμένες σε εξαγωνικούς

σχηματισμούς. Το είδος αυτό της κυτταρικής μεμβράνης, εξασφαλίζει από τη μια πλευρά το να μη διέρχεται νερό από τα αγγεία του βλεννογόνου στο υπέρτονο περιεχόμενο (ούρα) της ουροδόχου κύστης -όπως θα συνέβαινε με οποιαδήποτε άλλη συνηθισμένη ημιδιαπερατή κυτταρική μεμβράνη- ενώ από την άλλη μπορεί να εκτείνεται κατά την επιφάνεια του μεταβατικού επιθηλίου, όταν η ουροδόχος κύστη γεμίζει με ούρα [2]. Η μεμβράνη αυτή του αυλού κατασκευάζεται στη συσκευή του Golgi και έχει ασυνήθιστη χημική σύνθεση. Τα κερεβροσίδια είναι το κύριο συστατικό του πολικού λιπιδιακού κλάσματος.



ANATOMIA

Η ουροδόχος κύστη είναι ένα εξ' ολοκλήρου μυϊκό όργανο, του οποίου η κύρια λειτουργία είναι αυτή του αποθηκευτικού μέσου.

Όταν είναι άδεια η ουροδόχος κύστη του ενήλικα βρίσκεται πίσω από την ηβική σύμφυση και στο μεγαλύτερο μέρος της είναι ενδοπυελικό όργανο. Αντίθετα στα νεογνά και στα παιδιά είναι τοποθετημένη υψηλότερα. Όταν είναι γεμάτη, βρίσκεται αρκετά υψηλότερα από την ηβική σύμφυση, κατά τέτοιον τρόπο ώστε να ψηλαφάται και να επικρούεται με ευκολία. Σε περίπτωση υπερδιάτασής της, όπως στην οξεία ή χρόνια επίσχεση των ούρων, μπορεί να είναι μακροσκοπικά ορατή στην περιοχή της κάτω κοιλίας και πολύ εύκολα ψηλαφήσιμη στην υπερηβική περιοχή.

Η άδεια ουροδόχος κύστη περιγράφεται ως έχουσα μία κορυφή, μία άνω επιφάνεια, δύο προσθιοπλάγιες επιφάνειες, μία βάση ή οπίσθια επιφάνεια και έναν αυχένα. Η κορυφή της ουροδόχου κύστης πλησιάζει πολύ κοντά στην ηβική σύμφυση και τελειώνει σε μία ινώδη χορδή η οποία προέρχεται από τον ουραχό ανατομικό στοιχείο που αρχικά συνδέει την ουροδόχο κύστη με την αλλαντοΐδα. Η ινώδης αυτή χορδή εκτείνεται από την κορυφή της ουροδόχου κύστης μέχρι τον ομφαλό μεταξύ του περιτοναίου και της εγκάρσιας περιτονίας. Εγείρει μία πτυχή στο περιτόναιο η οποία καλείται μέσος ομφαλοκυστικός σύνδεσμος. Η άνω επιφάνεια της ουροδόχου κύστης είναι και η μοναδική επιφάνεια αυτής η οποία καλύπτεται από περιτόναιο, αν και στον άνδρα ένα μικρό μέρος της βάσης καλύπτεται επίσης από το περιτόναιο [3].



Ανατομικές σχέσεις

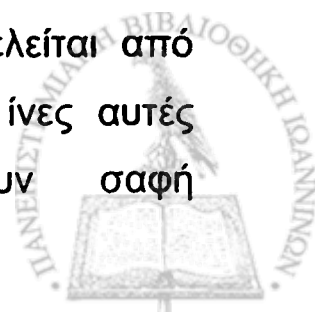
Στη γυναίκα η άνω επιφάνεια της ουροδόχου κύστης έρχεται σε έπαφή με τη μήτρα και το λεπτό έντερο, ενώ στον άνδρα με οποιοδήποτε τμήμα του παχέος εντέρου βρίσκεται στην πνευλική κοιλότητα. Η βάση αυτής βρίσκεται προς τα πίσω και διαχωρίζεται από το ορθό στους μεν άνδρες από τον σπερματικό πόρο, τις σπερματοδόχες κύστεις και τους ουρητήρες, στις δε γυναίκες από τη μήτρα και τον κόλπο. Οι προσθιοπλάγιες επιφάνειες έρχονται σε επαφή με την ηβική σύμφυση, τον ανελκτήρα του πρωκτού και τους έσω θυροειδείς μύες, αλλά στην πραγματικότητα η ουροδόχος κύστη διαχωρίζεται από την ηβική σύμφυση από τον οπισθοηβικό χώρο, ο οποίος περιέχει μία ποσότητα λίπους και φλεβικών αγγείων.

Ο αυχένas της ουροδόχου κύστης, στο κατωφερέστερο τμήμα του, οδηγεί στην ουρήθρα. Η κύστη είναι μία διατεινόμενη κοιλότητα, η οποία όταν γεμίζει με ούρα -αν και η θέση του αυχένα της είναι σταθερή- ο θόλος της διατείνεται εντός της πνευλικής κοιλότητας και αργότερα στην κατώτερη κοιλία. Στην περίπτωση αυτή η επιφάνεια που καλύπτεται από το περιτόναιο έρχεται σε επαφή με τα ενδοκοιλιακά όργανα, κυρίως το λεπτό και το παχύ έντερο [4].

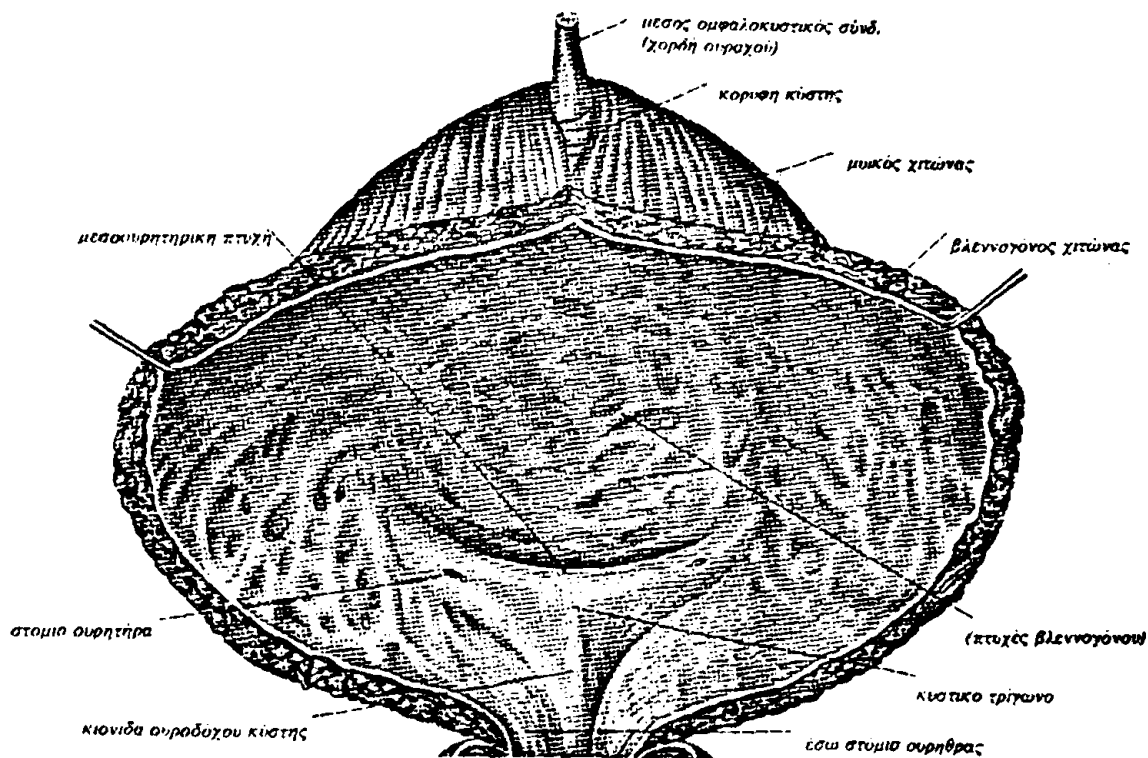
Μυϊκό τοίχωμα

Συχνά περιγράφεται πως έχει τρία στρώματα. Τούτο είναι αληθές μόνο στην περιοχή του αυχένα. Στο υπόλοιπο τμήμα της δεν παρατηρείται κάτι τέτοιο και οι μυϊκές ίνες κινούνται ελεύθερα από το ένα στρώμα στο άλλο.

Το μυϊκό τοίχωμα της ουροδόχου κύστης αποτελείται από μυϊκές ίνες που δεν σχηματίζουν μυϊκές ομάδες. Οι ίνες αυτές διασταυρώνονται ελεύθερα και δεν εμφανίζουν σαφή



προσανατολισμό. Άλλοτε είναι κυκλοτερείς και άλλοτε επιμήκεις, εκτός από την περιοχή του αυχένα, όπου είναι δυνατό να διακριθούν σαφώς τρεις μυϊκές στιβάδες. Πάντως αν αυτές οι στιβάδες ανιχνευθούν σε οποιοδήποτε άλλο σημείο του τοιχώματος της ουροδόχου κύστης, τότε θα ανευρεθεί ότι οι μυϊκές ίνες τους αναμιγνύονται καθώς κινούνται από το ένα επίπεδο στο άλλο. Για κάποια απόσταση μπορεί να είναι στο εσωτερικό του τοιχώματος, στη συνέχεια στο μέσον, μετά στο εξωτερικό και τελικά πάλι στο εσωτερικό κατά τρόπο ασύντακτο. Βλέποντας κάποιος τη δομή του μυϊκού τοιχώματος κατ' αυτήν την έννοια, μπορεί να το θεωρήσει σα μία και μοναδική μυϊκή ίνα, η οποία αλλάζει επίπεδα, πλάνα και διεύθυνση.



Εικ. 3: Ανατομία ουροδόχου κύστης (λεπτομέρειες στο κείμενο)

Η θεώρηση αυτή, είναι γεγονός, ότι δεν είναι αληθής στην περιοχή του αυχένα της ουροδόχου κύστης. Καθώς οι μυϊκές ίνες



πλησιάζουν προς αυτή την περιοχή, εκείνες της εσωτερικής πλευράς διευθετούνται κατά τρόπο ακτινωτό, στρεφόμενες προς το έσω ουρηθρικό στόμιο. Σχηματίζουν έτσι μία εσωτερική στιβάδα, η οποία συνεχίζεται και πέρα από το έσω ουρηθρικό στόμιο, στην ουρήθρα, αποτελώντας την ουρηθρική έσω επιμήκη στιβάδα. Οι ίνες από τη μέση στιβάδα, επίσης κοντά στον αυχένα, σχηματίζουν μία ισχυρή κυκλική δομή, η οποία επικρατεί κυρίως στην πρόσθια μέση γραμμή. Οι ίνες του σχηματισμού αυτού απομακρύνονται μεταξύ τους προς τα πλάγια και στη συνέχεια προς την οπίσθια επιφάνεια. Το κατωφερέστερο τμήμα της στιβάδας αυτής πλησιάζει προς την ουρήθρα αλλά δεν επεκτείνεται εντός αυτής. Το ανώτερο όμως τμήμα της περνά πάνω από τη μεσοουρηθρική πτυχή και σχηματίζει έναν πλήρη κύκλο γύρω από τη βάση της ουροδόχου κύστης.

Οι μυϊκές ίνες της εξωτερικής στιβάδας σχηματίζουν το έξω επίμηκες περίβλημα της ουροδόχου κύστης, το οποίο, κοντά στον αυχένα της, εμφανίζει μία ακτινωτή διάταξη, με αποτέλεσμα οι μυϊκές ίνες να περιβάλλουν όλο το κυστικό τοίχωμα από το έσω ουρηθρικό στόμιο και πάνω. Στον άνδρα, μερικές από τις οπίσθιες και επιμήκεις ίνες φθάνουν μέχρι την εν τω βάθει επιφάνεια της κορυφής του τριγώνου, ενώ άλλες διεισδύουν στη βάση του προστάτη και ενώνονται με τους μύς αυτού. Επίσης, κάποιες άλλες, κατεβαίνουν μέχρι την εγγύ ουρήθρα, την περιβάλλουν και έπειτα επιστρέφουν πίσω στην εξωτερική επιφάνεια. Αυτό συμβαίνει από οποιαδήποτε κατεύθυνση, 360° , γύρω από τον αυχένα της ουροδόχου κύστης. Οι μυϊκές ίνες οι οποίες κατεβαίνοντας προς την ουρήθρα διαπλέκονται μεταξύ τους, σχηματίζουν το εξωτερικό περίβλημα αυτής και επιστρέφοντας προς την ουροδόχο κύστη δημιουργούν το έξω επίμηκες μυϊκό στρώμα της [5].



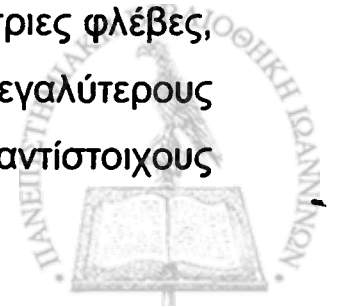
Σύνδεσμοι

Η υπορογόνια πυελική περιτονία, που καλύπτει όλα τα πυελικά όργανα, καλύπτει και την ουροδόχο κύστη. Η συμπύκνωση της περιτονίας αυτής σχηματίζει συνδέσεις της ουροδόχου κύστης με το πρόσθιο κοιλιακό αλλά και το πλάγιο πυελικό τοίχωμα. Οπισθοπλάγια, εμφανίζεται μία σημαντική συμπύκνωση του συνδετικού αυτού ιστού, η οποία σχηματίζει τον οπισθοπλάγιο σύνδεσμο, απ' όπου εισέρχονται στη βάση της ουροδόχου κύστης τα σημαντικότερα αγγεία. Ο μέσος ομφαλοκυστικός σύνδεσμος, ο οποίος είναι το υπόλειμμα του ουραχού, καθλώνει την ουροδόχο κύστη στον ομφαλό. Χαμηλότερα σχηματίζονται οι ηβοκυστικοί σύνδεσμοι στη γυναίκα ή οι ηβοπροστατικοί στον άνδρα.

Αγγείωση

Η αρτηριακή παροχή αίματος προς την ουροδόχο κύστη γίνεται από τις άνω, μέσες και κάτω κυστικές αρτηρίες, οι οποίες είναι κλάδοι της υπογάστριας αρτηρίας. Επίσης μικρότεροι αρτηριακοί κλάδοι προερχόμενοι από τη θυροειδή και κάτω γλουτιαία αρτηρία αιματώνουν την ουροδόχο κύστη. Στη γυναίκα οι μητριάιες και οι κοιλιακές αρτηρίες δίνουν κάποιους μικρούς κλάδους στη βάση του εξωστήρα. Η ουροδόχος κύστη είναι ένα αγγειοβριθές όργανο, όπου όλα τα προαναφερθέντα αγγεία εμφανίζουν πλείστες αναστομώσεις μεταξύ τους.

Υπάρχει ένα πλούσιο φλεβικό πλέγμα που περιβάλλει την ουροδόχο κύστη, το οποίο βρίσκεται μεταξύ του τοιχώματος αυτής και του εξωτερικού περιβλήματός της. Οι φλέβες αυτές παροχετεύουν το περιεχόμενό τους τελικά στις υπογάστριες φλέβες, αφού προηγουμένως σχηματίσουν με την ένωσή τους μεγαλύτερους κλάδους. Μερικές από αυτές συνοδεύουν τους αντίστοιχους



αρτηριακούς κλάδους ενώ άλλες όχι. Το κυστικό πλέγμα επικοινωνεί με το φλεβικό πλέγμα του Santorini ή οπισθοθηβικό, το οποίο παροχετεύει το φλεβικό αίμα του πέους όπως επίσης και άλλων πυελικών οργάνων.

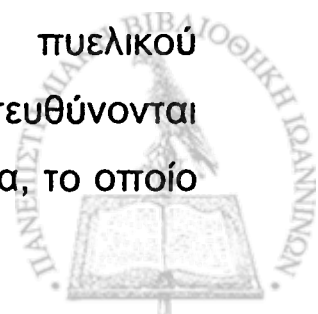
Τα λεμφαγγεία της ουροδόχου κύστης απάγουν τη λέμφο στους έξω λαγόνιους, υπογάστριους και κοινούς λαγόνιους λεμφαδένες. Υπάρχει πλούσιο αναστομωτικό δίκτυο μεταξύ των λεμφαγγείων που παροχετεύουν τη λέμφο από την ουροδόχο κύστη αλλά και τα γεννητικά όργανα, με τα λεμφαγγεία του κατώτερου γαστρεντερικού σωλήνα [6].

Νεύρωση

Η ουροδόχος κύστη εμφανίζει πλούσια νεύρωση από το αυτόνομο νευρικό σύστημα.

Συμπαθητική νεύρωση: οι ίνες αυτές προέρχονται από τα κατώτερα θωρακικά και ανώτερα οσφυϊκά τμήματα, κυρίως από Θ11-Θ12 και Ο1-Ο2. Οι συμπαθητικές αυτές ίνες κατέρχονται με το συμπαθητικό στέλεχος, στη συνέχεια με το οσφυϊκά σπλαγχνικά νεύρα φθάνουν στο άνω υπογάστριο πλέγμα, το οποίο παριστά μία προς τα κάτω προέκταση του αορτικού πλέγματος. Το τελευταίο χωρίζεται σε δεξιό και αριστερό πλέγμα, τα υπογάστρια νεύρα, τα οποία οδεύοντας προς τα κάτω συναντούν το πυελικό πλέγμα που σχηματίζεται από τις πυελικές παρασυμπαθητικές ίνες και από κοινού κατευθύνονται προς την ουροδόχο κύστη και την ουρήθρα.

Παρασυμπαθητική νεύρωση: εγείρεται από τα ιερά τμήματα Ι2-Ι4. Στη συνέχεια οι ίνες αυτές ενώνονται με το υπογάστριο πλέγμα με αποτέλεσμα το σχηματισμό του παρασυμπαθητικού πυελικού πλέγματος. Κυστικοί κλάδοι από το πλέγμα αυτό κατευθύνονται προς τη βάση της ουροδόχου κύστης. Το κυστικό πλέγμα, το οποίο



αποτελεί τη βασική προέκταση του πυελικού πλέγματος, βρίσκεται στα πλάγια της ουροδόχου κύστης και νευρώνει τον εξωστήρα μυ αλλά και την ουρήθρα. Στον άνδρα, ένα ιδιαίτερο τμήμα κατευθύνεται προς τον προστάτη δίνοντας γένεση στο προστατικό πλέγμα. Κλάδοι από το κυστικό πλέγμα διατιτραίνουν το μυϊκό τοίχωμα της ουροδόχου κύστης σε όλη την έκτασή του. Γάγγλια υπάρχουν κατά μήκος του στελέχους των νεύρων που προέρχονται από το κυστικό πλέγμα, αλλά και στους βαθύτερους κλάδους αυτών. Οι παρασυμπαθητικές χολινεργικές ίνες θεωρείται ότι παρουσιάζουν μία αντιστοιχία με τις μυϊκές ίνες της τάξης του 1:1. Οι συμπαθητικές ίνες είναι πλουσιότερες στη βάση της ουροδόχου κύστης απ' ότι στο θόλο και στα πλάγια τοιχώματα αυτής. Είναι αποδεδειγμένο ότι η κινητική νεύρωση του εξωστήρα προέρχεται από παρασυμπαθητικό πυελικό πλέγμα (όλες είναι χολινεργικές ίνες), ενώ αυτή του κυστικού τριγώνου από το συμπαθητικό (κυρίως αδρενεργικές ίνες).

Αισθητική νεύρωση: Θεωρείται ότι η αίσθηση της πληρότητας της ουροδόχου κύστης μεταβιβάζεται μέσω της πυελικής παρασυμπαθητικής νεύρωσης, ενώ αυτή του πόνου και της θερμότητας με τη συμπαθητική. Οι συμπαθητικές αδρενεργικές νευρικές απολήξεις είναι άλφα και βήτα τύπου. Οι α επικρατούν στη βάση της ουροδόχου κύστης και οι β στο θόλο και στα πλάγια τοιχώματα αυτής [7].

Κυστικό τρίγωνο

Το κυστικό τρίγωνο συντίθεται από δύο μυϊκά στρώματα: το επιπολής και εν τω βάθει.

Επιπολής: οι επιμήκεις ίνες του ενδοκυστικού ουρητήρα φθάνουν στο ουρητηρικό στόμιο και συνεχίζουν απρόσκοπτα την



πορεία τους προς τη βάση της ουροδόχου κύστης σχηματίζοντας το επιπολής τρίγωνο.

Εν τω βάθει: όλες οι μυϊκές ίνες οι οποίες σχηματίζουν τη θήκη του Waldayer's συνεχίζουν αδιάκοπτα την προς τα κάτω πορεία τους, προς τη βάση της ουροδόχου κύστης, σχηματίζοντας το εν τω βάθει τρίγωνο. Η μόνη παρατηρούμενη διαφορά είναι ότι η σωληνώδης αυτή θήκη έχει μετατραπεί σε επίπεδη και ότι οι μυϊκές ίνες έχουν γίνει πιο συμπαγείς και συνδέονται πιο στενά μεταξύ τους. Οι πιο ψηλά ευρισκόμενες μυϊκές ίνες εμφανίζουν μία προς τα έσω κατεύθυνση για να συναντήσουν τις ίνες της αντιθέτου πλευράς, σχηματίζοντας κατ' αυτόν τον τρόπο την μεσοουρηθρική πτυχή ή τον φραγμό του Mercier. Οι κατώτερες ίνες κατευθύνονται επίσης προς τα έσω, αλλά και κάτω, κατά ποικίλο λοξό τρόπο, με απώτερο σκοπό την ένωσή τους με τις αντίθετα ερχόμενες ίνες. Το εν τω βάθει τρίγωνο καταλήγει στο έσω ουρηθρικό στόμιο υπό τη μορφή μίας μυϊκής ινοελαστικής κατασκευής. Δεν υπάρχει καμία μυϊκή σύνδεση μεταξύ αυτών των δύο μυϊκών δομών με αποτέλεσμα να μπορούν να διαχωρίζονται με ευκολία. Επίσης το άνω ήμισυ του εν τω βάθει τριγώνου διαχωρίζεται εύκολα από το μυϊκό τοίχωμα της ουροδόχου κύστης, σε αντίθεση με το κατώτερο, το οποίο είναι πιο στενά συνδεδεμένο με αυτό και κυρίως με την κυκλοτερή μυϊκή στιβάδα. Το επιπολής τρίγωνο εμφανίζεται να είναι στενά προσκολλημένο με το υπερκείμενο βλεννογόνο στρώμα.

Τα δύο αυτά στοιχεία του κυστικού τριγώνου αποτελούν τη συνέχεια του κατώτερου ουρητήρα. Έτσι ο ουρητήρας σταδιακά μετατρέπεται από σωληνώδης σε επίπεδο. Κάποιος, παρατηρώντας αυτή τη δομή, θα μπορούσε να πει ότι ο ουρητήρας δεν τελειώνει στην περιοχή των ουρηθρικών στομίων αλλά συνεχίζει την πορεία



του αδιάκοπτα, μετατρέποντας απλά την κυλινδρική του μορφολογία σε επίπεδη [8].

Αυχένας της ουροδόχου κύστης

Η ανατομία του αυχένα της ουροδόχου κύστης διακρίνει τρεις κατασκευές: (1) τον μυ του τριγώνου, (2) τον εξωστήρα μυ και (3) τον ουρηθρικό μυ.

Ο μυς του τριγώνου: προηγουμένα αναφέρθηκε η σχέση του με την κυστεοουρητηρική συμβολή. Όσον αφορά τη σχέση του με τον αυχένα πρέπει να δοθεί έμφαση στο ότι τα δύο μυϊκά στρώματα αυτού καταλήγουν στην περιοχή του αυχένα. Η επιφανειακή στιβάδα είναι πιο πυκνή στην οπίσθια επιφάνεια του αυχένα, περνά πάνω από το οπίσθιο χείλος του έσω στομίου και στις μεν γυναίκες διατρέχει την ουρήθρα σε όλο το μήκος της, στον δε άνδρα οι περισσότερες ίνες της τελειώνουν στο ύψος του σπερματικού λοφιδίου, όπου ενώνονται με τις μυϊκές ίνες του εκσπερματιστικού πόρου. Αντίθετα οι μυϊκές ίνες της εν τω βάθει στιβάδας τελειώνουν στο ύψος του έσω ουρηθρικού στομίου, στη μέση γραμμή της οπίσθιας επιφάνειας.

Ο εξωστήρας μυς: το κυστικό τοίχωμα συχνά περιγράφεται να έχει τρία μυϊκά στρώματα. Αυτό ισχύει μόνο στην περιοχή της εξόδου των ούρων. Στο υπόλοιπο της ουροδόχου κύστης δεν υπάρχει σαφής διαχωρισμός των στιβάδων όπως αναφέρθηκε προηγουμένα. Στην περιοχή του έσω ουρηθρικού στομίου το εσώτερο μυϊκό στρώμα αποτελείται από επιμήκεις ίνες, οι οποίες όμως κοντά στον αυχένα εμφανίζουν ακτινοειδή διάταξη. Κατόπιν εισέρχονται στην ουρήθρα όπου και σχηματίζουν την έσω επιμήκη στιβάδα αυτής.



Το μέσο κυκλικό στρώμα επικρατεί στη μέση κοιλιακή γραμμή. Οι μυϊκές ίνες αυτού δεν εισέρχονται στην περιοχή της ουρήθρας αλλά διαχέονται προς την πλάγια και οπίσθια επιφάνεια του εν τω βάθει τριγώνου. Επίσης το στρώμα αυτό σχηματίζει έναν πλήρη κύκλο γύρω από τη βάση της ουροδόχου κύστης, ο οποίος στην πρόσθια επιφάνεια είναι πιο κοντά στο έσω στόμιο της ουρήθρας σε αντίθεση με την οπίσθια επιφάνεια.

Το έξω επίμηκες στρώμα σχηματίζει μία θήκη, η οποία αποτελείται από ακτινοειδώς φερόμενες ίνες σε ολόκληρο το κυστικό τοίχωμα, πάνω από το επίπεδο του έσω ουρηθρικού στομίου και κοντά στον αυχένα της ουροδόχου κύστης. Στον άνδρα ορισμένες από τις ίνες του στρώματος αυτού συνεχονται με την κορυφή του τριγώνου, ενώ άλλες εισχωρούν στη βάση του προστατικού αδένος και ενώνονται με τις μυϊκές ίνες αυτής. Μερικές ίνες κατεβαίνοντας περιελίσσονται γύρω από την ουρήθρα και στη συνέχεια επιστρέφουν πίσω στην εξωτερική επιφάνεια της ουροδόχου κύστης. Στη γυναίκα η διάταξη είναι η ίδια, με μόνη διαφορά ότι οι μυϊκές ίνες τελειώνουν στο κυστεοκολπικό διάφραγμα. Συγκεκριμένες ίνες από το κοιλιακό τμήμα της έξω επιμήκους στιβάδας επεκτείνονται προς τα κάτω περιβάλλοντας το εγγύς τμήμα της ουρήθρας. Δεν υπάρχουν όμως μία ή δύο μυϊκές περιελίξεις γύρω από την ουρήθρα αλλά πολυάριθμες, όλες τους συνέχεια της έξω επιμήκους στιβάδας. Καμία περιέλιξη δεν αποτελεί συνέχεια της μέσης μυϊκής στιβάδας. Ορισμένες από τις περιελίξεις εμφανίζουν στενούς αυχένες, ενώ άλλες είναι ευρέως ανοιχτές [9].



ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΟΥΡΟΔΟΧΟΥ ΚΥΣΤΗΣ

Η ουροδόχος κύστη λειτουργεί σαν μέσο αποθήκευσης και περιοδικής παροχέτευσης των ούρων. Η μοναδικότητά της σαν όργανο έγκειται στις μυϊκές ιδιότητες που διαθέτει, όπως επίσης και στην πολυπλοκότητα που τη χαρακτηρίζει σε ότι αφορά τη νευρική της ρύθμιση. Η παροχέτευση των ούρων εξαρτάται από εκούσιους νευρικούς μηχανισμούς, οι οποίοι εμπλέκουν τον εγκέφαλο και τον νωτιαίο μυελό. Αν και η νεύρωση παίζει ρόλο στην εμφάνιση της εγκράτειας, η αποθήκευση των ούρων οφείλεται πρωτίστως στις ινοελαστικές και μυϊκές ιδιότητες της ουροδόχου κύστης και της ουρήθρας. Εξαιτίας της σύνθετης αυτής ρύθμισης, η ουροδόχος κύστη και η λειτουργία της είναι εξαιρετικά ευαίσθητη σε μεταβολικές διαταραχές, σε νευρολογικές παθήσεις, σε τραυματισμούς και σε φάρμακα.

Επιθήλιο της ουροδόχου κύστης και ιδιότητες μεταφοράς

Λόγω του ότι η κύρια λειτουργία της ουροδόχου κύστης στα θηλαστικά είναι αυτή της διατήρησης των υπέρτονων ούρων, πρέπει αυτή να είναι αδιάβατη στο νερό. Αν και η κατασκευή του ουροθηλίου υποστηρίζει την έννοια της αδιαπερατότητας, εν τούτοις πειράματα υποστηρίζουν το αντίθετο. Για το λόγο αυτό μία κριτική αναθεώρηση της διαπερατότητας του ουροθηλίου κρίνεται σκόπιμη.

Οι διάφορες μελέτες σε κυτταρικό επίπεδο έχουν δείξει ότι ο αυλός της ουροδόχου κύστης καλύπτεται από μεταβατικό επιθήλιο αποτελούμενο από τουλάχιστον τρεις κυτταρικές στιβάδες. Η εσώτερη από αυτές σχηματίζεται από βασικά κύτταρα προσκολλημένα στη βασική μεμβράνη. Ένα ενδιάμεσο στρώμα σχηματίζεται από μεγαλύτερα κύτταρα τα οποία περιέχουν



λυσσωμάτια και πολυάριθμες κυτταροπλασματικές κύστεις. Τέλος το πιο επιφανειακό στρώμα συντίθεται από μεγάλα εξαγωνικά κύτταρα τα οποία καλύπτονται από γλυκοπρωτεΐνη. Η αδιαπερατότητα του ουροθηλίου διασφαλίζεται από τις στενές κυτταρικές διασυνδέσεις των τελευταίων αυτών κυττάρων [10].

Η σκέψη ότι το μεταβατικό επιθήλιο είναι αδιάβατο, βασίστηκε στην αποτυχία απόδειξης διάχυσης ιόντων ή δεικτών όγκου σε διάφορες μελέτες [11,12,13]. Υπάρχουν όμως και άλλες μελέτες οι οποίες συμπεραίνουν ότι η ουροδόχος κύστη είναι διαπερατή στα ιόντα. Το 1856 αποδείχθηκε ότι ο όγκος και η σύσταση των ούρων άλλαζε μεταξύ των ούρων δωδεκάωρης παραμονής στην ουροδόχο κύστη και αυτών μετά ωριαία ούρηση. Το 1964 αποδείχθηκε ότι η ουροδόχος κύστη των κουνελιών επιτρέπει την διέλευση, από τα ούρα στο αίμα, μικρών ποσοτήτων νατρίου αλλά όχι ασβεστίου. Επιπρόσθετα η έγχυση αμινοξέων στην ουροδόχο κύστη προκαλεί μια αύξηση της κλίσης συγκέντρωσης από τους βλεννογόνους προς τους ορογόνους χιτώνες. Η κλίση του νατρίου και των αμινοξέων θέτει την υπόνοια ύπαρξης μηχανισμών μεταφοράς ουσιών διαμέσου του ουροθηλίου.

Μελέτες *in vitro* αποδεικνύουν ότι η ουροδόχος κύστη των θηλαστικών διαθέτει συστήματα ενεργής μεταφοράς ιόντων. Αν και τα κύτταρα του ουροθηλίου είναι διαπερατά στο νερό, αυτά επιτρέπουν τη μεταφορά νατρίου μέσω ποικίλων διαύλων [14,15,16,17]. Ορισμένοι από αυτούς τους διαύλους είναι ευαίσθητοι στην αλδοστερόνη, ενώ άλλοι δεν απαντούν σε αυτό το αλατοκορτικοειδές. Μία τρίτη, λιγότερο χαρακτηριστική διαδικασία μεταφοράς, βασίζεται σε μία σχετική αστάθεια των διαύλων νατρίου-καλίου.



Η μεταφορά του νατρίου στην ουροδόχο κύστη μπορεί να αυξηθεί μέσω διαφόρων μηχανικών ή χημικών χειρισμών. Για παράδειγμα, η εκτεταμένη διάταση ή η διακοπή της συνέχειας του ουροθηλίου προκαλεί αυξημένη μεταφορά νατρίου από τα κύτταρα αυτού. Επιπρόσθετα, οι δίαυλοι νατρίου μπορούν να ενεργοποιηθούν από τη δράση πρωτεολυτικών ενζύμων στα ούρα όπως η καλλικρεΐνη και η ουροκινάση. Τα ένζυμα αυτά μειώνουν την ενεργό μεταφορά του νατρίου από τα ουροθηλιακά κύτταρα, γεγονός το οποίο μπορεί να εξηγήσει τις αποκλίσεις μεταξύ διαφόρων *in vivo* και *in vitro* μελετών [18].

Έχει αποδειχθεί η ικανότητα των θειούχων πολυσακχαριτών, οι οποίοι καλύπτουν τα κύτταρα της κορυφής του ουροθηλίου, να λειτουργούν σαν ένας επιθηλιακός φραγμός διαπερατότητας για τα μικρά μόρια [19]. Η καταστροφή αυτής της πολυσακχαριτιδικής στιβάδας, έχει σαν αποτέλεσμα την αύξηση της διαπερατότητας της ουρίας και έχει συσχετισθεί με φλεγμονώδεις βλάβες ή υπερευαισθησίες της ουροδόχου κύστης, όπως είναι η διάμεση κυστίτιδα [19]. Είναι επίσης πιθανό ότι άλλες ουσίες, όπως οι προσταγλανδίνες, έχουν έναν κυτταροπροστατευτικό ρόλο και επηρεάζουν τη διαπερατότητα του ουροθηλίου. Ο βλεννογόνος της ουροδόχου κύστης του ανθρώπου συνθέτει μία ποικιλία προσταγλανδινών οι οποίες μπορεί να επηρεάζουν τη φυσιολογία της [20].

Όσον αφορά τον φυσιολογικό ρόλο των μηχανισμών της ενεργού μεταφοράς ιόντων στην ουροδόχο κύστη, αυτός δεν έχει ακόμη διευκρινισθεί. Μία από τις λειτουργίες μπορεί να είναι η ρύθμιση του όγκου των επιθηλιακών κυττάρων, κατά τη διάρκεια αλλαγών, που συνοδεύουν τη διάσταση των κυττάρων αυτών. Λόγω του ότι η μεταφορά των ιόντων συμβαίνει προς διάφορες



κατευθύνσεις, ένας άλλος ρόλος αυτής της διαδικασίας μπορεί να είναι η διατήρηση της υπερτονικότητας των ούρων. Σαν αποδεικτικό στοιχείο αυτής της υπόθεσης έχει χρησιμοποιηθεί η εκτεταμένη αγγείωση της υποεπιθηλιακής περιοχής της ουροδόχου κύστης. Το υποεπιθηλιακό πλέγμα εμφανίζει αυξημένη αιματική ροή προς το βλεννογόνο σε σύγκριση με το μυϊκό τοίχωμα. Από τη στιγμή που δεν απαιτείται μαζική αιματική ροή για τον αυξημένο μεταβολισμό των επιθηλιακών κυττάρων, η ύπαρξη του υποεπιθηλιακού αγγειακού δικτύου μπορεί να βοηθήσει στην ανταλλαγή για τη δημιουργία υπέρτονων ούρων [21].

Η επιθηλιακή διαπερατότητα θα μπορούσε να αποτελεί ένα μηχανισμό έκθεσης του κυστικού τοιχώματος στο ενδοκυστικό περιεχόμενο, προκαλώντας κατ' αυτόν τον τρόπο διέγερση της σύσπασής του. Έχει αποδειχθεί από διάφορους ερευνητές ότι η ενδοκυστική έγχυση αντινεοπλασματικών φαρμάκων, αντιχολινεργικών παραγόντων και αναστολέων των διαύλων ασβεστίου πώς επηρεάζουν τη λειτουργία του κυστικού τοιχώματος και αποκτούν έτσι πρόσβαση στη συστηματική κυκλοφορία [22,23]. Μία καλύτερη κατανόηση της διαπερατότητας του ουροθηλίου μπορεί να βοηθήσει στην εξήγηση διαταραχών, όπως π.χ. η διάμεση κυστίτιδα, αλλά και στο πώς ουσίες εκρινόμενες στα ούρα ή χορηγούμενες ενδοκυστικά επηρεάζουν την αισθητικότητα και το βαθμό σύσπασης της ουροδόχου κύστης.

Ιδιότητες σύσπασης των λείων και γραμμωτών μυϊκών ινών

Η κατανόηση της ούρησης και της εγκράτειας απαιτεί τη γνώση των ιδιοτήτων σύσπασης του εξωστήρα μυ και των λείων μυών της ουρήθρας. Πολλές ιδιότητες των λείων μυών διαφέρουν από αυτές των γραμμωτών.

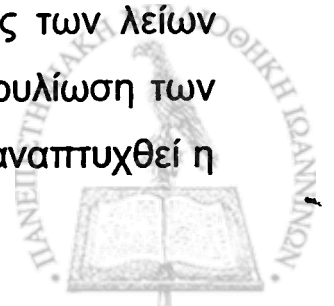


Οι ιδιότητες σύσπασης των λείων μυών της ουροδόχου κύστης ευνοούν είτε τη διατήρηση είτε την αποχέτευση των ούρων. Η πλήρωση της κύστης με ένα φυσιολογικό ρυθμό προκαλεί μία αύξηση της ενδοαυλικής πίεσης που είναι λίγο λιγότερο από 10 cm H₂O [24]. Η οξεία απονεύρωση της ουροδόχου κύστης δεν αυξάνει αξιόλογα την χαμηλή αυτή πίεση πλήρωσης. Αυτό δείχνει ότι οι ενδογενείς μυϊκές και ελαστικές ιδιότητες των κυτταρικών και εξωκυττάρων στοιχείων είναι υπεύθυνες για την ενδοτικότητα της ουροδόχου κύστης, η οποία ορίζεται από την αλλαγή του όγκου διαιρούμενης με τη διαφορά πίεσης. Αντίθετα, η νεύρωση απαιτείται για τη γρήγορη και ισχυρή σύσπαση του τοιχώματός της, η οποία συσχετίζεται με την ούρηση.

Πρωτεΐνες που συμμετέχουν στη σύσπαση

Μία κυκλική δράση των πρωτεϊνών είναι υπεύθυνη για τη σύσπαση των λείων μυών. Οι υπεύθυνες πρωτεΐνες είναι η μυσίνη, η ακτίνη και η τροπομυσίνη. Η μυσίνη είναι το κύριο ενζυμικό συστατικό των λεπτών μυοϊνιδίων. Αποτελείται από δύο βαριές αλυσίδες υψηλού μοριακού βάρους και δύο ελαφρές χαμηλότερου μοριακού βάρους. Τα λεπτά μυοϊνίδια περιέχουν ακτίνη, τροπομυσίνη και μία ανασταλτική πρωτεΐνη γνωστή σαν καλδεσμόνη (caldesmon).

Είναι γενικά αποδεκτό ότι η φωσφορυλίωση της ελαφράς αλυσίδας της μυσίνης (20kd) από μία κινάση που είναι εξαρτώμενη από το Ca²⁺ και την καλμοδουλίνη, επιτρέπει τη συνδυασμένη δράση των λεπτών μυοϊνιδίων με απώτερο αποτέλεσμα την εμφάνιση δύναμης. Συγκεκριμένες ιδιότητες σύσπασης των λείων μυών μπορούν επίσης να συσχετισθούν με τη φωσφορυλίωση των βαρέων αλυσίδων ή των ενδιάμεσων μυοϊνιδίων. Έχει αναπτυχθεί η



θεωρία, ότι το σύμπλεγμα Ca^{2+} -καλμοδουλίνης ενώνεται με μία κινάση της ελαφράς αλυσίδας της μυοσίνης, η οποία φωσφορυλιώνει την ελαφρά αλυσίδα της μυοσίνης. Η φωσφορυλιωμένη μυοσίνη επιτρέπει στην ακτίνη να ενεργοποιήσει την μυοσίνη Mg^{2+} - ATPάση, η οποία προσδίδει την απαιτούμενη ενέργεια για τη συνεργασία των λεπτών ινιδίων με επακόλουθο τη σύσπαση των λείων μυών.

Αν και η φωσφορυλίωση της μυοσίνης αντιπροσωπεύει το σημαντικότερο μηχανισμό σύσπασης, φαίνεται ότι δεν είναι υπεύθυνη για τη γενίκευση της δύναμης, όπου σαφώς εμπλέκονται και άλλοι μηχανισμοί σύσπασης. Εναλλακτικά, η ρύθμιση της ακτίνης των λεπτών ινιδίων μπορεί να οδηγήσει στη ρύθμιση του Ca^{2+} , με τη συμμετοχή της καλδεσμόνης. Από τη στιγμή που η καλδεσμόνη αναστέλλει την ακτομυοσίν- Mg^{2+} - ATPάση, είναι πιθανό ότι η αντιστροφή της αναστολής από την καλδεσμόνη από έναν Ca^{2+} -καλμοδουλίνη αγγελιοφόρο μπορεί να ρυθμίσει τη σύσπαση των λείων μυών.

Η χάλαση των λείων μυών πιστεύεται ότι προκαλείται από την αποφωσφορυλίωση της ελαφριάς αλυσίδας της μυοσίνης. Πάντως με την υπόθεση αυτή δεν μπορεί να προβλεφθεί ποιο είναι το ελάχιστο χρονικό όριο της αποφωσφορυλίωσης της μυοσίνης το οποίο σχετίζεται με την εμφάνιση της χάλασης.

Φάρμακα ή διαταραχές που επηρεάζουν τις ώσεις του Ca^{2+} στους λείους μύες, παίζουν ένα σημαντικό ρόλο στη λειτουργία του εξωστήρα μυ. Το ενδοκυττάριο Ca^{2+} με μία πρωτεΐνη μεταφορέα, την καλμοδουλίνη, η οποία ξεκινά την αλυσιδωτή εκείνη αντίδραση των γεγονότων που είναι απαραίτητα για τη φωσφορυλίωση της μυοσίνης. Η ποσότητα του Ca^{2+} που απαιτείται για την ενεργοποίηση του μηχανισμού σύσπασης, ρυθμίζεται από δύο



διαφορετικούς μηχανισμούς, ένα διάυλο ηλεκτροευαίσθητο και ένα διάυλο με λειτουργία υποδοχέα. Τρεις τύποι ηλεκτροευαίσθητων διαύλων έχουν προταθεί: (1) οι διάυλοι των κλασσικών ανταγωνιστών που αναφέρονται σαν L διάυλοι, (2) οι μικρής τάσης ρεύματος ή T διάυλοι και (3) οι διάυλοι που έχουν βρεθεί στους νευρώνες και ονομάζονται N διάυλοι [25].

Μία δεύτερη μορφή διαύλων Ca^{2+} είναι αυτοί με λειτουργία υποδοχέα, οι οποίοι μπορούν να αυξήσουν το ενδοκυττάριο Ca^{2+} με αποπόλωση της κυτταρικής μεμβράνης ή εκλύοντας ενδοκυττάρια αλλαγές στα δευτερεύοντα μηνύματα σαν απάντηση στους νευρομεταβιβαστές και στα φάρμακα. Από την ένωση του υποστρώματος με τους διαύλους Ca^{2+} με λειτουργία υποδοχέα προκαλείται σύσπαση οφειλόμενη στην είσοδο του εξωκυττάρια Ca^{2+} .

Εκτός από την είσοδο εξωκυττάρια Ca^{2+} , το ιόν αυτό απελευθερώνεται και από ενδοκυττάρια αποθήκες, όπως είναι τα μιτοχόνδρια και το ενδοπλασματικό δίκτυο [26]. Η απελευθέρωση Ca^{2+} από ενδοκυττάρια τμήματα εμπλέκεται με τη φωσφορική ινοσιτόλη.

Η συγκέντρωση του ενδοκυττάρια Ca^{2+} δεν συσχετίζεται άμεσα με τη ένταση της σύσπασης. Για παράδειγμα η έκθεση των λείων μυών στο κάλιο προκαλεί μία ακόμη πιο μεγάλη είσοδο εξωκυττάρια Ca^{2+} απ' ότι η έκθεση στους μουσκαρινικούς ή α-αδρενεργικούς αγωνιστές.

Η απάντηση των λείων μυών της ουροδόχου κύστης σε φάρμακα τα οποία δρουν στους διαύλους Ca^{2+} , οδηγούν στη χρήση αυτών των φαρμακευτικών παραγόντων για την αντιμετώπιση της δυσλειτουργίας της. Διάφορες κλινικές μελέτες αλλά και μελέτες μοριακής βιολογίας έχουν δείξει ότι συγκεκριμένοι ανταγωνιστές



Ca^{2+} εμφανίζουν εντονότερη δράση σε παθοφυσιολογικές καταστάσεις απ' ό,τι σε φυσιολογικές. Έτσι, ορισμένοι τροφικοί παράγοντες απελευθερούμενοι από ιστούς στόχους, μπορεί να αυξήσουν τον αριθμό ή τις ιδιότητες προσκόλλησης συγκεκριμένων ανταγωνιστών διαύλων Ca^{2+} [27]. Τελικά η δράση των ανταγωνιστών Ca^{2+} σε μία υπερτροφική ή απονευρωμένη ουροδόχο κύστη δεν μπορεί να προβλεφθεί στηριζόμενη στις μελέτες που έχουν γίνει στους φυσιολογικούς λείους μυς [28].

• Συμπερασματικά, η σύσπαση των λείων μυών προκαλείται από την φωσφορυλίωση της ελαφράς αλυσίδας της μυοσίνης η οποία είναι Ca^{2+} -εξαρτώμενη. Η διαδικασία αυτή οδηγεί στο σχηματισμό διασταυρούμενων γεφυρών, οι οποίες προκαλούν τη σύσπαση διαμέσου της συνεργασίας των λεπτών μυοϊνιδίων. Η χημειομηχανική μεταγωγή ρυθμίζεται από διάφορες ενδοκυττάρια ρυθμιστικές διαδικασίες. Τα αυξημένα ενδοκυττάρια επίπεδα του Ca^{2+} τα οποία απαιτούνται για την πρόκληση της σύσπασης ρυθμίζονται από τους διαύλους Ca^{2+} ή από την απελευθέρωσή του από διάφορα ενδοκυττάρια οργανίδια. Πάντως η συσχέτιση του ενδοκυττάριου Ca^{2+} με τη σύσπαση είναι πολύπλοκη αλλά η καλύτερη κατανόηση των μηχανισμών θα δώσει νέες ευκαιρίες αντιμετώπισης της υπερ- ή υποαντανακλαστικής κύστης.

Ενέργεια

Οι λείες μυϊκές ίνες διατηρούν τον τόνο τους με μικρή σχετικά κατανάλωση ενέργειας. Η τριφωσφορική αδενοσίνη (ATP), προϊόν της αερόβιας γλυκόλυσης και του μεταβολισμού της γλυκόζης, παρέχει την απαιτούμενη ενέργεια για την πρόκληση της σύσπασης [29]. Υπό συγκεκριμένες συνθήκες ο μεταβολισμός των λιπαρών



οξέων μπορεί επίσης να αποτελέσει παροχέα ενέργειας για τη λειτουργία αυτή [30].

Ηλεκτρομηχανική σύζευξη των λείων μυών

Η ουροδόχος κύστη εμφανίζει ενεργή μυϊκή δραστηριότητα σαν απάντηση σε διάφορα ερεθίσματα. Υπάρχει μία συσχέτιση λοιπόν μεταξύ των ενδογενών μηχανισμών σύσπασης και της ηλεκτρικής δραστηριότητας των λείων μυϊκών κυττάρων. Η γενίκευση ενός ενεργού δυναμικού εξαρτάται από το δίκτυο των ιόντων στην κυτταρική μεμβράνη. Παρόμοια στη σύσπαση, η γενίκευση του ενεργού δυναμικού προκαλείται από ένα άνοιγμα των ηλεκτροευαίσθητων διαύλων Ca^{2+} [31].

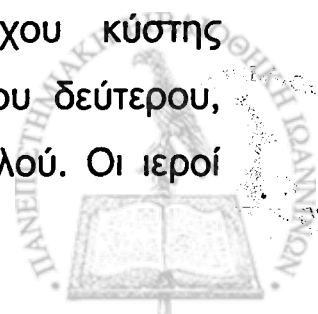
Οι ερεθιστικές ιδιότητες της ουροδόχου κύστης επηρεάζονται επίσης και από το κάλιο. Οι λείοι μύες εμφανίζουν μία ποικίλη απάντηση στους διαύλους καλίου, η οποία βασίζεται στην ηλεκτρική τους τάση αλλά και την ευαισθησία τους στο Ca^{2+} .

Περιφερική νευρο-ανατομία

Η αποχέτευση των ούρων εξαρτάται από τη νεύρωση. Η αυτόνομη νεύρωση της ουροδόχου κύστης ελέγχεται από τη συμπαθητική και την παρασυμπαθητική οδό. Οι γραμμωτοί μύες αντίθετα νευρώνονται από τα σωματικά νεύρα και πιθανά από τα αυτόνομα. Η ούρηση είναι αποτέλεσμα της συνεργασίας μεταξύ των αυτόνομων και σωματικών οδών.

Παρασυμπαθητική οδός

Η παρασυμπαθητική νεύρωση της ουροδόχου κύστης προέρχεται από τα ενδιάμεσα και πλάγια κέρατα του δεύτερου, τρίτου και τέταρτου ιερού τμήματος του νωτιαίου μυελού. Οι ιεροί



προγαγγλιακοί άξονες οδεύοντας προς την κύστη ενώνονται για να σχηματίσουν το πυελικό νεύρο. Το νεύρο αυτό περιέχει επίσης μεταγαγγλιακές συμπαθητικές ίνες από τη γαγγλιακή αλυσίδα. Οι συναπτικές συνδέσεις μεταξύ των αξόνων του πυελικού νεύρου και των γαγγλιακών κυττάρων που νευρώνουν την ουροδόχο κύστη, εμφανίζονται στο πυελικό πλέγμα αλλά και στην επιφάνεια της ανθρώπινης ουροδόχου κύστης.

Το πυελικό πλέγμα είναι ένα νευρικό δίκτυο το οποίο εφάπτεται στην πυελική περιτονία και από τις δύο πλευρές του κατώτερου ουροποιογεννητικού συστήματος και του ορθού. Το πλέγμα αυτό λειτουργεί σαν ένα κέντρο όπου οι προγαγγλιακοί άξονες ενώνονται με τους μεταγαγγλιακούς νευρώνες με απώτερο αποτέλεσμα τη νεύρωση της ουροδόχου κύστης και της ουρήθρας [32].

Θωρακο-οσφυϊκή συμπαθητική οδός

Οι συμπαθητικές προγαγγλιακές νευρικές ίνες της ουροδόχου κύστης προέρχονται από τους νευρώνες της ενδιάμεσης και πλάγιας κυτταρικής στήλης από το δέκατο θωρακικό έως το δεύτερο οσφυϊκό τμήμα του νωτιαίου μυελού. Στις ανώτερες περιοχές, οι προγαγγλιακές ίνες εξέρχονται από την γαγγλιακή αλυσίδα (συμπαθητικό στέλεχος), περνούν δίπλα από τα σπλαγχνικά νεύρα και κατευθύνονται προς τα κάτω, προς το άνω υπογάστριο πλέγμα. Με τη σειρά του, το πλέγμα αυτό, βρίσκεται στα μεγάλα αγγεία στο ύψος του τρίτου οσφυϊκού μέχρι του πρώτου ιερού σπονδύλου, από όπου άρχονται το δεξιό και αριστερό υπογάστριο νεύρο αντίστοιχα. Τα υπογάστρια νεύρα περιέχουν μεταγαγγλιακές ίνες από τους νευρώνες του προσπονδυλικού γαγγλίου. Οι προγαγγλιακοί άξονες του υπογαστρίου νεύρου περνούν διαμέσου των προσπονδυλικών



γαγγλίων και συνάπτονται στο πυελικό πλέγμα ή στο τοίχωμα της ουροδόχου κύστης.

Οι συμπαθητικές ίνες οι οποίες φθάνουν στο πυελικό πλέγμα μπορούν να συνεργήσουν με την ιερή παρασυμπαθητική οδό ή με τους μεταγαγγλιακούς νευρώνες της συμπαθητικής αλυσίδας. Έτσι, το πυελικό πλέγμα μπορεί να παίξει το ρόλο του κέντρου της αυτόνομης νεύρωσης της ουροδόχου κύστης και άλλων πυελικών σπλάγχχνων.

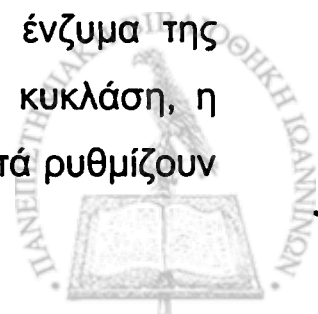
Σωματική οδός

Ο γραμμωτός μυς του έξω ουρηθρικού σφιγκτήρα νευρώνεται από το αιδοϊκό νεύρο, το οποίο περιέχει κινητικούς άξονες από το δεύτερο, τρίτο και τέταρτο τμήμα της ιεράς περιοχής του νωτιαίου μυελού.

Φαρμακολογία των περιφερικών αυτόνομων οδών

Η αντίληψη ότι ο κάθε νευρώνας, μέσω των διεργασιών του, απελευθερώνει έναν νευροδιαβιβαστή, βρίσκεται πλέον υπό αμφισβήτηση με τις τελευταίες μελέτες φαρμακολογίας και φυσιολογίας. Τα περισσότερα νεύρα περιέχουν ένα μείγμα ουσιών το οποίο επηρεάζει τη νευρο-μεταβίβαση.

Όταν ένας νευροδιαβιβαστής ενώνεται με έναν υποδοχέα, η μεταγωγή του σήματος μέσω των δευτέρων μηνυμάτων, οι αλλαγές στην αγωγιμότητα της μεμβράνης ή στους ιονικούς διαύλους που επισυμβαίνουν, είναι υπεύθυνες για τη συναπτική μεταβίβαση, τη νευρωνική ευερεθιστότητα [33] και τη σύσπαση των λείων μυών. Οι πρώτοι ρυθμιστές της μεταγωγής του σήματος είναι ένζυμα της μεμβράνης, όπως η γουανιλική κυκλάση, η αδενλική κυκλάση, η φωσφολιπάση C και η φωσφολιπάση A₂. Τα ένζυμα αυτά ρυθμίζουν



μία σειρά από δεύτερα μηνύματα, όπως η Ca^{2+} -καλμοδουλίνη, η κυκλική μονοφωσφορική γουανοσίνη κ.ά. Τα ενδοκυττάρια ένζυμα δευτερογενώς ενεργοποιούν τα δεύτερα μηνύματα και σχηματίζουν τ κινάσες. Οι κινάσες με τη σειρά τους φωσφορυλιώνουν τα υποστρώματα που είναι υπεύθυνα για τη χάλαση και τη σύσπαση των λείων μυών ή τη σύνθεση και απελευθέρωση μεταβιβαστών [34].

Χολινεργικοί μηχανισμοί

- Σύμφωνα με τις μέχρι τώρα γνώσεις, οι προγαγγλιακοί νευρώνες απελευθερώνουν ακετυλοχολίνη, η οποία ενεργοποιεί τους νικοτινικούς υποδοχείς στα περιφερικά γαγγλιακά κύτταρα. Τα νευρικά ερεθίσματα φθάνουν στην ουροδόχο κύστη μέσω των χολινεργικών νευρώνων, οι οποίοι προέρχονται από το ιερό τμήμα του νωτιαίου μυελού. Οι προγαγγλιακές αυτές ίνες συνάπτονται με τα γαγγλιακά κύτταρα στο πυελικό πλέγμα ή στο τοίχωμα της ουροδόχου κύστης.

Τα παρασυμπαθητικά γαγγλιακά κύτταρα, τα οποία στέλνουν νευράξονες στην ουροδόχο κύστη, περιέχουν επίσης ακετυλοχολίνη. Η ιστοχημική ταυτοποίηση των χολινεργικών νευρών, γίνεται μέσω του εντοπισμού των ενζύμων εκείνων που εμπλέκονται στη σύνθεση της ακετυλοχολίνης (χολινο-ακετυλοτρανσφεράση) και στην αποδόμησή της (ακετυλοχολινεστεράση). Ίνες θετικές στην ακετυλοχολινεστεράση έχουν βρεθεί μεταξύ των λείων μυών της ανθρώπινης ουροδόχου κύστης και του ουροθηλίου [35,36]. Σε ασθενείς με ιδιοπαθή υποτονική κύστη, τα επίπεδα της ακετυλοχολινεστεράσης είναι μειωμένα, γεγονός το οποίο έχει αποδοθεί στη μειωμένη χολινεργική νεύρωση [37].

Ο ηλεκτρικός ερεθισμός των νευρών που κατανέμονται στην ουροδόχο κύστη ή η τοπική χορήγηση χολινεργικών αγωνιστών έχει

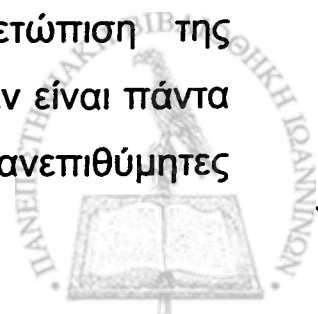


σαν αποτέλεσμα τη σύσπαση του εξωστήρα και την αύξηση της ενδοκυστικής πίεσης. Τα φαινόμενα αυτά λαμβάνουν χώρα μέσω μουσκαρινικών υποδοχέων, από τη στιγμή που εξαφανίζονται μετά από χορήγηση ατροπίνης που είναι ένας μουσκαρινικός ανταγωνιστής. Φάρμακα τα οποία αναστέλλουν την αποδόμηση της ακετυλοχολίνης, όπως η φυσοστιγμίνη, ενισχύουν τη σύσπαση της ουροδόχου κύστης που έχει προκληθεί από ηλεκτρικό ερεθισμό ή χορήγηση χολινεργικών αγωνιστών [38]. Τα φαινόμενα αυτά αναστέλλονται από τους μουσκαρινικούς ανταγωνιστές.

Η επιθυμία πρόκλησης σύσπασης του εξωστήρα, έχει οδηγήσει στην έρευνα μουσκαρινικών αγωνιστών οι οποίοι να είναι σχετικά εκλεκτικοί για την ουροδόχο κύστη. Με διάφορες μελέτες έχει επιβεβαιωθεί ότι το σώμα και η βάση αυτής περιέχουν μουσκαρινικούς υποδοχείς [39]. Τελευταία οι υποδοχείς αυτοί διακρίθηκαν στις εξής κατηγορίες: M_1 , M_2 και M_3 υπότυπος. Ο διαχωρισμός έγινε με βάση τη συγγένεια που εμφανίζουν οι υπότυποι προς τα χολινεργικά μόρια. Οι ιδιότητες ένωσης των μουσκαρινικών υποδοχέων στην ουροδόχο κύστη διεγείρονται σε περίπτωση που αυτή είναι υπερτροφική ή σε νευρολογικές βλάβες.

Η φαρμακολογική ενεργοποίηση των μουσκαρινικών υποδοχέων θα μπορούσε να βοηθήσει προς την κατεύθυνση της ενίσχυσης της ούρησης. Οι χολινεργικοί πάντως αγωνιστές, προκαλούν ταυτόχρονη σύσπαση της ουροδόχου κύστης, του αυχένα της και της ουρήθρας, προλαμβάνοντας τη συγχρονισμένη, και ως εκ τούτου, πλήρη κένωση του εξωστήρα.

Τα αντιχολινεργικά προπρανθελίνη και οξυβουτινίνη είναι οι πιο συχνά χρησιμοποιούμενες ουσίες για την αντιμετώπιση της υπερδραστηριότητας της ουροδόχου κύστης, αν και δεν είναι πάντα τόσο αποτελεσματικές. Επίσης, οι συστηματικές ανεπιθύμητες



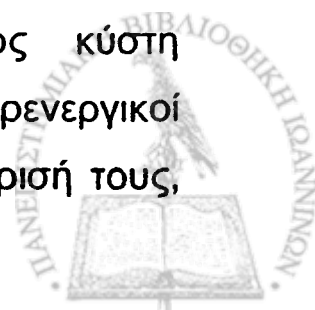
ενέργειες που εμφανίζουν, συνεισφέρουν πολλές φορές στην ελαττωμένη απόκριση του ασθενούς.

Αδρενεργικοί μηχανισμοί

Παλαιότερα εθεωρείτο ότι ο ερεθισμός του υπογάστριου νεύρου στους ανθρώπους, προκαλεί μόνο μία ελαφρά σύσπασση του αυχένα της ουροδόχου κύστης και του τριγώνου. Τελευταία, σε διάφορες μελέτες που έγιναν, βρέθηκε ότι ο ερεθισμός του νεύρου αυτού δεν εμφανίζει καμία δράση, είτε εκλυτική είτε ανασταλτική, στο ουροποιητικό σύστημα του ανθρώπου. Παρ' όλο ότι υπάρχουν αυτές οι διαφορετικές αντιλήψεις για τον ακριβή ρόλο του συμπαθητικού, οι περιφερικοί αδρενεργικοί μηχανισμοί μπορούν να επηρεάσουν τη λειτουργία της ουροδόχου κύστης, εμπλεκόμενοι περισσότερο στον μηχανισμό της εγκράτειας.

Οι χολινεργικοί νευρώνες οι οποίοι προέρχονται από το θωρακο-οσφυϊκό τμήμα του νωτιαίου μυελού, εμφανίζουν εκλυτική δράση στα κύτταρα του αδρενεργικού γαγγλίου στο υπογάστριο και πνευλικό πλέγμα, στα γάγγλια της συμπαθητικής αλυσίδας και στο τοίχωμα της ουροδόχου κύστης. Από τους νευρώνες αυτούς σχηματίζεται το αδρενεργικό δίκτυο στον εξωστήρα και στην ουρήθρα [40]. Η αδρενεργική νεύρωση στην ανθρώπινη ουροδόχο κύστη, σε σύγκριση με άλλα είδη, υπερέχει στη βάση αυτής.

Υπάρχουν μελέτες για το ρόλο του υπογάστριου νεύρου στο κατώτερο ουροποιητικό, οι οποίες είτε είναι αρνητικές είτε δεν έχουν καταλήξει σε σαφή συμπεράσματα. Όμως πολυάριθμες φαρμακολογικές μελέτες έδειξαν ότι η ουροδόχος κύστη ανταποκρίνεται στα αδρενεργικά φάρμακα. Οι αδρενεργικοί υποδοχείς έχουν ταξινομηθεί, σύμφωνα με την ανταπόκρισή τους,



σε διάφορα σύμπλοκα της νορεπινεφρίνης. Η ενεργοποίηση των μετασυναπτικών άλφα υποδοχέων προκαλεί σύσπαση των λείων μυών, ενώ η ενεργοποίηση των βήτα χάλαση. Οι άλφα υποδοχείς έχουν υποδιαιρεθεί σε α_1 και α_2 υποτύπους.

Οι βήτα αδρενεργικοί αγωνιστές αυξάνουν ελαφρά την ικανότητα της ουροδόχου κύστης κατά τη διάρκεια της πλήρωσης. Επίσης μειώνουν τη συχνότητα εμφάνισης των μη ανασταλτικών συσπάσεων αυτής. Η προπανολόλη αυξάνει την πίεση της ουροδόχου κύστης ασθενών με κάκωση της σπονδυλικής στήλης [41]. Άλλες παθολογικές καταστάσεις που συνδέονται με αλλαγές της αδρενεργικής νεύρωσης ή με τη χορήγηση αδρενεργικών φαρμάκων είναι η νευρογενής κύστη, όπου η χορήγηση αναστολέων μειώνει τη συχνότητα των μη ανασταλμένων κυστικών συσπάσεων.

Συμπερασματικά η συμπαθητική οδός φαίνεται να παίζει έναν πολύ μικρό ρόλο στη λειτουργία της ουροδόχου κύστης. Πάντως οι διαταραχές της νεύρωσης και η υπερτροφία των λείων μυών πυροδοτεί αλλαγές στο μηχανισμό που ρυθμίζει την ουροδόχο κύστη και την ουρήθρα.

Πουρινεργικοί μηχανισμοί

Οι προ- και μεταγαγγλιακοί νευρώνες περιέχουν πουρίνες, οι οποίες μπορούν να επηρεάσουν τη λειτουργία της ουροδόχου κύστης. Με ιστοχημικές μεθόδους διαπιστώθηκε η ύπαρξη πουρινών περιεχουσών ATP και αδενοσίνη [42].

Οι δράσεις των πουρινών εκδηλώνονται διαμέσου των υποδοχέων τους που έχουν ταξινομηθεί σε P_1 , P_2 και P_3 υποτύπους. Η ενδοαρτηριακή έγχυση αναλόγων των πουρινών αναστέλλει τη μεταβίβαση στα κυστικά γάγγλια όπου μεγαλύτερες δόσεις προκαλούν συσπάσεις της ουροδόχου κύστης.



Πεπτιδεργικοί μηχανισμοί

Τα νευροπεπτίδια βρίσκονται στις ίδιες θέσεις με άλλους παραδοσιακούς μεταβιβαστές. Το αγγειοδραστικό εντερικό πεπτίδιο (VIP) συναντάται συχνά στους χολινεργικούς νευρώνες και το νευροπεπτίδιο Υ (NPY) στους αδρενεργικούς [43]. Τα προ- και μεταγαγγλιακά νεύρα περιέχουν νευροπεπτίδια. Η σύσπαση της ουροδόχου κύστης επηρεάζεται από τα νευροπεπτίδια τα οποία προέρχονται από τα μεταγαγγλιακά νεύρα. Το αγγειοδραστικό εντερικό πεπτίδιο προκαλεί χάλαση των λείων μυών *in vitro*. Πάντως η συστηματική χορήγησή του δεν αλλάζει τις κυστεομετρικές ιδιότητες της ουροδόχου κύστης.

Γάμμα-αμινοβουτυρικό οξύ

Εκτός από τα νευροπεπτίδια άλλη ουσία που μπορεί να επηρεάσει τη συναπτική μεταβίβαση στο πυελικό πλέγμα είναι το γαμμα-αμινοβουτυρικό οξύ (GABA). Αν και η δράση που του αποδίδεται είναι κεντρική, έχουν βρεθεί στα πυελικά γάγγλια ένζυμα που σχετίζονται με την ουσία αυτή [44]. Πράγματι το γαμμα-αμινοβουτυρικό οξύ αναστέλλει τη νευρομεταβίβαση στα πυελικά γάγγλια.

Σεροτονίνη

Η σεροτονίνη (5-HT) πιθανά συμμετέχει στην περιφερική νευρική ρύθμιση της ουροδόχου κύστης. Η αβεβαιότητα για τη δράση της πηγάζει από την πολυπλοκότητα των υποδοχέων της αλλά και την απουσία εκλεκτικών ανταγωνιστών της [45].



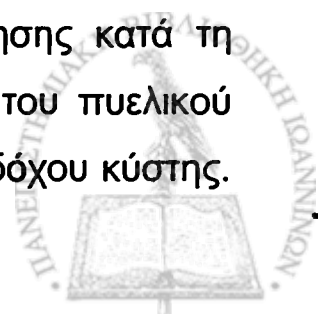
Κεντρομόλοι μηχανισμοί

Σχεδόν όλα τα συμπτώματα της κυστικής δυσλειτουργίας μεταβιβάζονται με τη σωματική οδό, ενώ πολύ λίγη προσοχή είχε δοθεί μέχρι τελευταία στους κεντρομόλους μηχανισμούς. Οι κεντρομόλοι σπλαγχνικοί οδοί μεταβιβάζουν την αίσθηση της πλήρωσης, του επείγοντος και του άλγους. Επίσης απελευθερώνουν τοπικά μεταβιβαστές, οι οποίοι επηρεάζουν (1) τα κυτταρικά στοιχεία του ανοσοποιητικού συστήματος, (2) την αγγειακή διαβατότητα, (3) τη σύσπασση των λείων μυών και (4) τη νευρομεταβίβαση [46]. Οι διάφορες λοιπόν φαρμακολογικές και φυσιολογικές ιδιότητες των μηχανισμών αυτών μπορούν να βοηθήσουν στην αντιμετώπιση ορισμένων ουρολογικών παθήσεων, όπως το ουρηθρικό σύνδρομο και η διάμεση κυστίτιδα, που μέχρι πρόσφατα αποτελούσαν αντικείμενο μελέτης των ψυχιάτρων.

Η διατομή των οπισθίων ιερών ριζών, αλλά όχι των θωρακοσφυϊκών, προκαλεί επίσχεση των ούρων με απώλεια της αίσθησης της ούρησης, εκτός από μία μικρή αίσθηση άλγους κατά την υπερδιάταση. Έτσι βγήκε το συμπέρασμα ότι ο άλγος και η αίσθηση της ούρησης μεταδίδεται μέσω του πυελικού νεύρου [47].

Οι μηχανοϋποδοχείς μπορούν να αντιδράσουν σε διάφορα ερεθίσματα όπως η τάση, η πίεση και ο όγκος. Με τη βοήθεια του νόμου του Laplace βρίσκουμε τη σχέση της τάσης με την πίεση ($T = \pi r^2 P$) για τη δύναμη που αναπτύσσεται σε ολόκληρη την περιφέρεια της ουροδόχου κύστης.

Η ουδός της ενδοκυστικής πίεσης για τις Α-δέλτα κεντρομόλους οδούς ποικίλει μεταξύ 5-15 mmHg, τιμή η οποία στους ανθρώπους αντιστοιχεί σε μία αίσθηση ούρησης κατά τη διάρκεια κυστεομέτρησης [48]. Οι κεντρομόλοι οδοί του πυελικού νεύρου ενεργοποιούνται σε μεγάλη διάταση της ουροδόχου κύστης.



Βρέθηκε ότι η ενεργοποίηση αυτή εμφανίζεται σε πιέσεις που αυξάνουν την ούρηση, ενώ οι επώδυνες πιέσεις προκαλούν συχνότερη ενεργοποίηση των οδών αυτών.

Μία ποικιλία ερεθισμάτων έχει χρησιμοποιηθεί για τη μελέτη του οξέος άλγους της ουροδόχου κύστης. Η έγχυση ερεθιστικών ουσιών, όπως της φορμόλης, προκαλεί αντιδράσεις παρόμοιες με του πόνου και οδηγεί, στα πειραματόζωα, σε εξαγγείωση πλάσματος και απελευθέρωση ουσίας P [49]. Οι αντιδράσεις αυτές είναι δυνατό να μειωθούν σε ένταση με τη χορήγηση καψαΐσινης. Πιθανά η καψαΐσίνη προκαλεί νευροανατομικές ή λειτουργικές αλλαγές οι οποίες προλαμβάνουν τις κεντρομόλους οδούς από το να μεταδώσουν το αλγοϋποδεκτικό ερέθισμα.

Μοντέλα για τη μελέτη του χρόνιου κυστικού άλγους δεν έχουν αναπτυχθεί. Ο χρόνιος πόνος μπορεί να οφείλεται στην ενεργοποίηση των κεντρομόλων οδών, οι οποίοι δεν απαντούν στα ερεθίσματα των φυσιολογικών καταστάσεων. Με έναν άλλο μηχανισμό του χρόνιου άλγους εμπλέκονται δομικές ή βιοχημικές αλλαγές των αισθητικών νευρώνων. Η ιστική βλάβη και/ή η φλεγμονή μπορεί να προκαλέσουν μία απορύθμιση των υποδοχέων της ταχυκινίνης, η οποία εμπλέκεται στα αλγοϋποδεκτικά ερεθίσματα [50].

Διάφορες έρευνες έχουν δείξει ότι οι κεντρομόλοι νευρώνες συμμετέχουν σε κινητικές και εκκριτικές περιφερικές διαδικασίες. Ηλεκτρικά ή χημικά ερεθίσματα των κεντρομόλων οδών στην ουροδόχο κύστη προκαλούν απελευθέρωση νευροπεπτιδίων, τα οποία αυξάνουν την επιθηλιακή διαπερατότητα, τη σύσπασση των λείων μυών και τη νευρομεταβίβαση.

Η καλύτερη μελέτη των αισθητικών νευρών θα επιτρέψει την ανάπτυξη φαρμακευτικής θεραπείας για την αντιμετώπιση του



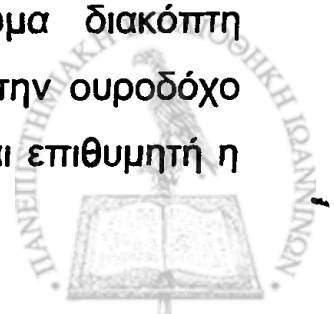
πόνου και της επείγουσας ούρησης. Τα φάρμακα αυτά θα μπορούσαν να: (1) δεσμεύουν την ταχυκίνη ή τους υποδοχείς των νευροπεπτιδίων που εμπλέκονται στη μετάδοση των αλγοϋποδοκτικών ερεθισμάτων, (2) ενεργοποιούν τους αντι-αλγοϋποδοχείς και (3) προάγουν τη σύνθεση ή την απελευθέρωση μεταβιβαστών μέσα στους νευρώνες.

Αντανακλαστικοί μηχανισμοί

Η διαδικασία της ούρησης σχετίζεται με κεντρικούς αντανακλαστικούς μηχανισμούς, στους οποίους εμπλέκονται ο εγκέφαλος και ο νωτιαίος μυελός. Οι κεντρικοί αυτόνομοι οδοί ρυθμίζουν τα τοπικά αντανακλαστικά, συγχρονίζουν τις λειτουργίες πολλών οργάνων και ελέγχουν την αντίδραση των σπλάγχων σε συναισθηματικές καταστάσεις [51]. Η ούρηση και η εγκράτεια στους ενήλικες βρίσκεται υπό εκούσιο έλεγχο και έτσι υποτιμάται συνήθως ο υπερνωτιαίος έλεγχός τους. Η ακούσια ούρηση συναντάται σε παιδιά κάτω των 5 ετών και σε ασθενείς με βλάβες του νωτιαίου μυελού. Η συνεργασία των αυτόνομων και σωματικών μηχανισμών στην οσφουιερά περιοχή του νωτιαίου μυελού, για την πλήρη κένωση της ουροδόχου κύστης, καταργείται σε βλάβες στα νωτιαία και υπερνωτιαία κέντρα.

Αντανακλαστικά της ούρησης

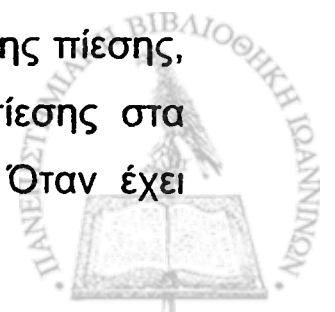
Οι κεντρικοί μηχανισμοί που συμμετέχουν στην λειτουργία του ουροποιητικού είναι οργανωμένοι σε ένα κύκλωμα διακόπτη «ανοικτό-κλειστό» και εμφανίζουν στενή σχέση με την ουροδόχο κύστη και το περιεχόμενό της. Ανάλογα με το αν είναι επιθυμητή η



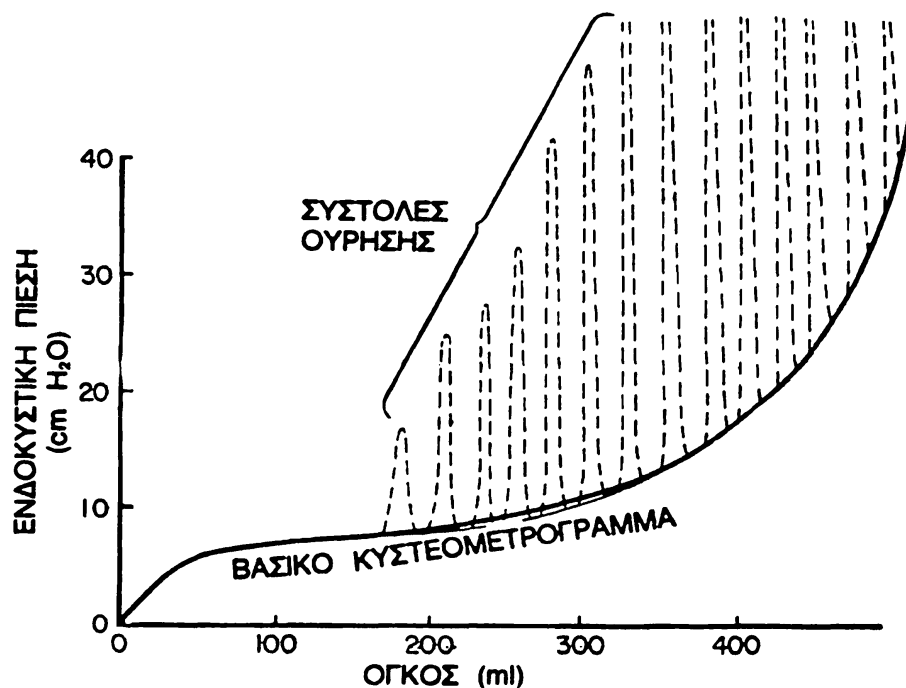
ούρηση ή η διατήρηση των ούρων, τα νευρικά δίκτυα τα οποία συμμετέχουν στη λειτουργία του ουροποιητικού, απαιτούν και τη διέγερση και την αναστολή. Από τη στιγμή μάλιστα που η ούρηση προκαλείται από την πλήρωση της ουροδόχου κύστης, κάποιος θα μπορούσε να πει, ότι απαιτούνται ισχυροί ανασταλτικοί μηχανισμοί για να μετατραπεί μία θετική παλίνδρομη αλληλορύθμιση σε έναν απλό διακόπτη «ανοικτό-κλειστό».

Καθώς η ουροδόχος κύστη γεμίζει αρχίζουν να εμφανίζονται πολλές πρόσθετες συστολές ούρησης. Οι συστολές αυτές οφείλονται σε ένα αντανακλαστικό τάσης που ξεκινά από τους τασεοϋποδοχείς του τοιχώματος της κύστης. Από τους τασεοϋποδοχείς αυτούς ξεκινούν αισθητικά ερεθίσματα που μεταβιβάζονται στα ιερά νευροτόμια του νωτιαίου μυελού με τα πνευρικά νεύρα και επιστρέφουν από εκεί στην ουροδόχο κύστη με τις παρασυμπαθητικές ίνες των ίδιων νεύρων.

Όταν αρχίζει ένα αντανακλαστικό ούρησης, «αυτοαναπαράγεται», δηλαδή η αρχική συστολή της κύστης ενεργοποιεί περισσότερο τους υποδοχείς προκαλώντας ακόμη μεγαλύτερη αύξηση των κεντρομόλων ερεθισμάτων από την κύστη, η οποία οδηγεί σε παραπέρα αύξηση της αντανακλαστικής συστολής της, και ο κύκλος επαναλαμβάνεται ώσπου η κύστη να φτάσει στο μέγιστο βαθμό συστολής. Μετά, ύστερα από λίγα δευτερόλεπτα ως περισσότερο από ένα λεπτό, το αντανακλαστικό αρχίζει να εξασθενεί και ο αναγεννητικός κύκλος του διακόπτεται επιτρέποντας τη γρήγορη ελάττωση της συστολής της κύστης. Με άλλα λόγια το αντανακλαστικό της ούρησης είναι ένας ενιαίος πλήρης κύκλος α) προοδευτικής και γρήγορης αύξησης της πίεσης, β) περιόδου σταθερής πίεσης και γ) επανόδου της πίεσης στα επίπεδα της βασικής τονικής πίεσης της κύστης [52]. Όταν έχει

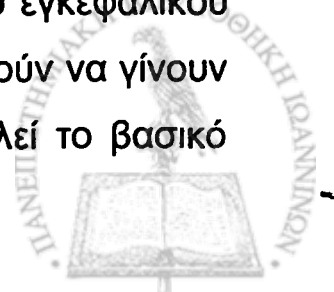


ενεργοποιηθεί το αντανακλαστικό ούρησης χωρίς να ακολουθήσει κένωση της κύστης, τα νευρικά στοιχεία του αντανακλαστικού συνήθως παραμένουν σε κατάσταση αναστολής για λίγα τουλάχιστον δευτερόλεπτα μέχρι, μερικές φορές, και ως μία ώρα και περισσότερο, πριν ξαναρχίσει άλλο αντανακλαστικό. Ωστόσο, καθώς η κύστη γεμίζει όλο και περισσότερο, τα αντανακλαστικά ούρησης γίνονται όλο και πιο συχνά και ισχυρότερα (Εικ.4).



Εικ.4: Φυσιολογικό κυστεόγραμμα. Διακρίνονται επίσης οξεία κύματα πίεσης (καμπύλες με διακεκομμένες γραμμές) που προκαλούνται από αντανακλαστικά ούρησης.

Το αντανακλαστικό της ούρησης είναι τελείως αυτόματο νωτιαίο αντανακλαστικό αλλά είναι δυνατόν να αναστέλλεται ή να εκλύεται από εγκεφαλικά κέντρα. Τέτοια είναι α) ισχυρά οδωτικά και ανασταλτικά κέντρα του εγκεφαλικού στελέχους, που είναι πιθανό ότι βρίσκονται στη γέφυρα, και β) διάφορα κέντρα του εγκεφαλικού φλοιού, κυρίως ανασταλτικά, που μερικές φορές μπορούν να γίνουν και εκλυτικά. Το αντανακλαστικό της ούρησης αποτελεί το βασικό



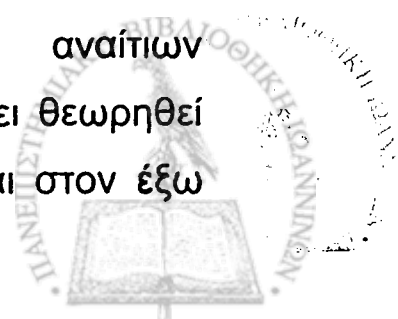
αίτιο ούρησης, αλλά φυσιολογικά τον τελικό έλεγχο ασκούν τα ανώτερα κέντρα με τους εξής τρόπους:

1. Διατηρούν το αντανακλαστικό της ούρησης σε μόνιμη μερική αναστολή, εκτός εάν το άτομο επιθυμεί να ουρήσει.
2. Εμποδίζουν την ούρηση, ακόμα και αν υπάρχει αντανακλαστικό ούρησης, με συνεχή τονική συστολή του έξω σφιγκτήρα μυός της κύστης
3. Όταν έρθει η ώρα της ούρησης, τα φλοιώδη κέντρα μπορούν (α) να διεγείρουν τα ιερά κέντρα της ούρησης ώστε να αρχίσουν ένα αντανακλαστικό ούρησης και (β) να αναστείλουν τον έξω σφιγκτήρα της κύστης ώστε να γίνει δυνατή η έναρξη της ούρησης.

Μελέτες σε βλάβες του εγκεφάλου έχουν δείξει ότι όταν η διαταραχή εντοπίζεται πάνω από το επίπεδο της γέφυρας η ακούσια ούρηση δεν σταματάει [53]. Είναι γεγονός όμως ότι η εκούσια ούρηση στους ανθρώπους καταργείται όταν καταστρέφονται οι συνδέσεις μεταξύ του μετωπιαίου λοβού, υποθαλάμου και του στελέχους του εγκεφάλου. Οι προσθιοπλάγιες χορδοτομίες οι οποίες εκτελούνται για την ανακούφιση από το χρόνιο άλγος, αποκάλυψαν ότι οι οδοί που είναι υπεύθυνοι για τη μετάδοση για της αίσθησης της ουροδόχου κύστης και την έναρξης της ούρησης οδεύουν στην πλάγια νωτιαιοθαλαμική οδό. Με τη διατομή των οδών αυτών καταργείται η αίσθηση της ουροδόχου κύστης καθώς και η ούρηση.

Αντανακλαστικά διατήρησης των ούρων

Το νευρικό σύστημα πρέπει να διαθέτει σημαντικούς ανασταλτικούς μηχανισμούς για την πρόληψη αναίτιων ή τυροδοτήσεων του αντανακλαστικού της ούρησης. Έχει θεωρηθεί ότι αυτό γίνεται με δύο μηχανισμούς. Ο ένας βασίζεται στον έξω



σφιγκτηριακό μηχανισμό, ειδικά σε καταστάσεις αυξημένης ενδοκοιλιακής πίεσης, ενώ ο άλλος αναστέλλοντας το νωτιαίοβολβονωτιαίο αντανεκλαστικό της ούρησης.

Έχει περιγραφεί από διάφορους ερευνητές, ότι κάπιοιο ρόλο στη διατήρηση των ούρων παίζουν το υπογάστριο και το αιδοϊκό νεύρο, αλλά με τη διατομή των νεύρων αυτών στους ανθρώπους δεν προκαλείται υπερδιάταση της ουροδόχου κύστης ούτε και ακράτεια [47].

Η κεντρική αναστολή του νωτιαιοβολβονωτιαίου αντανεκλαστικού της ούρησης μπορεί να επιτελεσθεί σε διάφορα επίπεδα του νευράξονα. Η παρασυμπαθητική νεύρωση της ουροδόχου κύστης μπορεί να ανασταλεί μέσω των προγαγγλιακών αξόνων αμφοτερόπλευρα, των σπλαγχνικών κεντρομόλων διαφόρων πυελικών οργάνων και σωματικών κεντρομόλων [54]. Ο νωτιαίος μυελός μπορεί να αναστείλει της δραστηριότητα του εξωστήρα μέσω νευρώνων οι οποίοι στέλνουν άξονες στους ιερούς προγαγγλιακούς νευρώνες. Οι μηχανισμοί αυτοί είναι απαραίτητοι για την αναστολή της ούρησης κατά τη διάρκεια της σεξουαλικής επαφής ή στον τοκετό.

Μηχανισμοί κεντρικών νευροδιαβιβαστών

Διάφορα φαρμακολογικά πειράματα μαζί με ανοσοιστοχημικές μελέτες έδειξαν ότι μία ποικιλία νευροδιαβιβαστών επηρεάζουν την ούρηση και τη διατήρηση των ούρων.

Οι οσφυοιεροί συμπαθητικοί και παρασυμπαθητικοί αυτόνομοι πυρήνες έχουν σεροτονινεργικές απολήξεις από τη ραφή της ουράς του εγκεφαλικού στελέχους [55]. Ο ηλεκτρικός ερεθισμός των σεροτονινεργικών νευρώνων της ραφής έχει σαν αποτέλεσμα την αναστολή της δραστηριότητας της ουροδόχου κύστης.



Η συστηματική χορήγηση ντοπαμίνης μετά από αποκλεισμό του περιφερικού της μεταβολισμού, προκαλεί υπερδραστηριότητα της ουροδόχου κύστης [56]. Επίσης η χορήγηση ενός αγωνιστή της ντοπαμίνης, όπως είναι η απομορφίνη, στη νόσο του Parkinson, μειώνει το υπόλειμμα των ούρων και αυξάνει τη ροή τους.

Οι νευρώνες του εγκεφαλικού στελέχους οι οποίοι περιέχουν νορεπινεφρίνη δίνουν κλάδους στη θωρακο-οσφυϊκή και ιερή περιοχή του νωτιαίου μυελού. Κατ' αυτόν τον τρόπο οι κεντρικοί μηχανισμοί μπορούν να επηρεάσουν την αυτόνομη λειτουργία.

Το γαμμα-αμινοβουτυρικό οξύ, η γλυκίνη και το γλουταμικό οξύ λειτουργούν σαν νευρομεταβιβαστές στο κεντρικό νευρικό σύστημα των θηλαστικών. Οι ουσίες αυτές είναι δυνατόν να επηρεάσουν τη μεταβίβαση στις κεντρικές οδούς εκείνες που εμπλέκονται στη λειτουργία του κατώτερου ουροποιητικού [57]. Το γαμμα-αμινοβουτυρικό οξύ και η γλυκίνη αναστέλλουν την ενεργοποίηση των νευρώνων ενώ το γλουταμικό οξύ τη διεγείρει.

Παρομοίως με τις προηγούμενες ουσίες έτσι και τα χολινεργικά κύτταρα των βασικών γαγγλίων και του εγκεφαλικού στελέχους φαίνεται να αναστέλλουν τη δραστηριότητα της ουροδόχου κύστης. Η διατήρηση των ούρων μπορεί να αναστέλλεται ή να ευνοείται πρωταρχικά από τους χολινεργικούς νευρώνες των υπερνωτιαίων κέντρων.

Εγκεφαλινεργικά άκρα έχουν βρεθεί στο οπίσθιο κέρασ του νωτιαίου μυελού και στον πυρήνα του Ουφ. Η ενδοθηκική χορήγηση μορφίνης, ενός αγωνιστή των οπιοειδών, αυξάνει τη χωρητικότητα της ουροδόχου κύστης και προκαλεί επίσχεση των ούρων στους ανθρώπους. Οι υποδοχείς των οπιοειδών διαιρούνται σε τρεις κατηγορίες μ, δ και κ. Η γνώση της δράσης των υποδοχέων αυτών στη λειτουργία της ουροδόχου κύστης μπορεί να

αποβεί χρήσιμη στην κλινική πράξη, με το να αποφεύγεται η χρήση φαρμάκων τα οποία προκαλούν επίσχεση των ούρων.

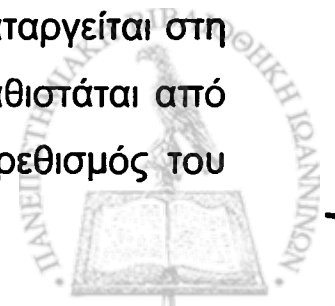
Επίσης διάφορα νευροπεπτίδια έχουν βρεθεί στο κεντρικό νευρικό σύστημα και οι ερευνητές έχουν ενδιαφερθεί στο αν η κεντρική δράση των ουσιών αυτών επηρεάζει τη λειτουργία του κατώτερου ουροποιητικού συστήματος.

ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ

Διατομή του νωτιαίου μυελού

Η διατομή του νωτιαίου μυελού στον άνθρωπο, πάνω από το ιερό επίπεδο, έχει σαν αποτέλεσμα την αναστολή της ούρησης, η οποία όμως δευτεροπαθώς, μετά από μερικές εβδομάδες ή μήνες, επαναπροσδιορίζεται. Όταν αποκατασταθεί, η κένωση της ουροδόχου κύστης είναι ατελής και με χαμηλό όγκο ούρων. Η ατελής κένωση είναι αποτέλεσμα της απουσίας συνεργασίας μεταξύ ουροδόχου κύστης και έξω σφιγκτήρα, κατάσταση η οποία χαρακτηρίζεται σαν δυσενέργεια εξωστήρα-σφιγκτήρα. Σε βλάβες πάνω από το επίπεδο του Θ6, παρουσιάζεται απουσία συνεργασίας μεταξύ εξωστήρα και αυχένα της ουροδόχου κύστης.

Σε πολλά ζωικά είδη, η ούρηση των νεογέννητων απαιτεί την παρουσία κεντρομόλου νεύρωσης [58]. Έτσι η ούρηση βασίζεται σε ένα σωματοकुστικό αντανακλαστικό το οποίο πυροδοτείται μετά από δερματικό ερεθισμό του περινέου. Το αντανακλαστικό αυτό διατηρείται μετά από διατομή του νωτιαίου μυελού. Καταργείται στη συνέχεια, στη μετανεογνική περίοδο, οπότε και αντικαθίσταται από ένα ανασταλτικό αντανακλαστικό, κατά το οποίο ο ερεθισμός του



δέρματος σε περιοχές που αντιστοιχούν στα ιερά δερματοτόμια, προλαμβάνει ή καθυστερεί τη σύσπασση του εξωστήρα. Η διατομή του νωτιαίου μυελού στους ενήλικες προκαλεί την επανεμφάνιση του νεογνικού αντανακλαστικού.

Περιφερική κάκωση

Η διατομή του πυελικού νεύρου ή η κάκωση του πυελικού πλέγματος μπορεί να προκληθεί κατά τη διάρκεια χειρουργικής επέμβασης στην πύελο. Επίσης, εκλεκτική διατομή των ιερών ριζών μπορεί να γίνει με σκοπό τη διακοπή των αντανακλαστικών οδών που είναι υπεύθυνοι για τη δραστηριότητα της ουροδόχου κύστης.

Η αποκοπή της ουροδόχου κύστης από τον κεντρικό έλεγχο συνοδεύεται από μία ποικιλία νευροανατομικών, φαρμακολογικών και ηλεκτροφυσιολογικών διαταραχών. Ανάλογα με το βαθμό εμφάνισης των διαταραχών αυτών, σε ορισμένους ασθενείς η νευρική κάκωση εκδηλώνεται με υπότονη κύστη, ενώ σε άλλους με υπερδραστήρια.

Απόφραξη

Η απόφραξη της ουροδόχου κύστης εκδηλώνεται συχνά με υπερτροφία του εξωστήρα και με υπεδραστηριότητα. Η αστάθεια του υπερτροφικού εξωστήρα, που εκδηλώνεται με ερεθιστικά συμπτώματα, αποδίδεται σε μία αυξημένη συσπαστικότητα η οποία οφείλεται σε έναν φαρμακολογικό και ηλεκτρικό ερεθισμό των λείων μυών [59]. Μελέτες της μοριακής βιολογίας έδειξαν επίσης ότι οι αυξημένες συσπάσεις της ουροδόχου κύστης μπορεί να οφείλονται σε αλλαγές των πρωτεϊνών σύσπασσης.

Ο νευρικός αυξητικός παράγων χρησιμοποιείται από τους περιφερικούς ιστούς σαν ένας αγγελιοφόρος. Είναι ενδιαφέρον το



γεγονός ότι η αύξηση του παράγοντα αυτού σε καταστάσεις απόφραξης της ουροδόχου κύστης, σχετίζεται με έναν περιοδικό διπλασιασμό της συχνότητας ούρησης [60]. Τελευταία υπό μελέτη είναι και η παραγωγή των ενδογενών αντισωμάτων του νευρικού αυξητικού παράγοντα. Οι διάφορες μελέτες δείχνουν τη σχέση εξάρτησης μεταξύ των νευρικών αλλαγών και των αλλαγών λειτουργίας ή μορφολογίας της ουροδόχου κύστης. Η μελέτη διαφόρων αυξητικών παραγόντων μπορεί να βοηθήσει στο μέλλον στη θεραπεία της κυστικής δυσλειτουργίας.

ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΤΗΣ ΟΥΡΟΔΟΧΟΥ ΚΥΣΤΗΣ

Επιδημιολογία και αιτιολογικοί παράγοντες

Σκοπός της ανάλυσης επιδημιολογικών και αιτιολογικών παραγόντων στον καρκίνο της ουροδόχου κύστης είναι η αναγνώριση νέων καρκινογόνων ουσιών και η μελέτη της έκθεσης σε ήδη γνωστά καρκινογόνα, έτσι ώστε η ουροθηλιακή καρκινωματώδης νόσος να μπορεί να χαρακτηριστεί ως επαγγελματική νόσος και να διακοπεί η έκθεση των πασχόντων ατόμων στα καρκινογόνα για να μπορεί έτσι να επηρεασθεί θετικά η πορεία της νόσου.

Ο καρκίνος της ουροδόχου κύστης αποτελεί το 3% του συνόλου των κακοήθων όγκων του ανθρώπου και είναι ο συχνότερος κακοήθης όγκος του αποχετευτικού ουροποιητικού συστήματος. Μετά τον καρκίνο του προστάτη είναι ο δεύτερος σε συχνότητα όγκος όλου του ουροποιογεννητικού συστήματος. Από πλευράς συχνότητας όλων των καρκινωματώδων νόσων ο καρκίνος της ουροδόχου κύστης βρίσκεται στον άνδρα στην έκτη και στη



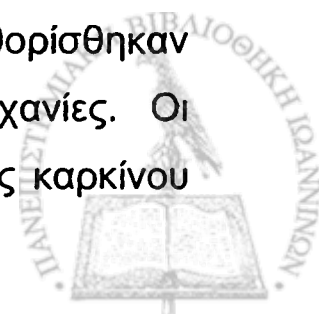
γυναίκα στην όγδοη θέση, αθροιστικά δε και για τα δύο φύλα στη δέκατη θέση.

” Η θνησιμότητα διαφέρει σημαντικά στις διάφορες βιομηχανικές χώρες. Το υψηλότερο ποσοστό θνησιμότητας έχει η Αγγλία, το χαμηλότερο οι ασιατικές χώρες. Η σχέση εμφάνισης της νόσου μεταξύ ανδρών και γυναικών είναι 3:1. Εξαιρέσεις απ’ αυτό τον κανόνα βρίσκονται μόνο σε λίγες χώρες, όπως στη Νέα Ζηλανδία στους Maori, στους οποίους οι γυναίκες νοσούν συχνότερα από τους άνδρες.

Οι λόγοι για τη συχνότερη εμφάνιση καρκίνου της ουροδόχου κύστης στους άνδρες ερμηνεύονται κυρίως από τη συχνότερη έκθεση των ανδρών, λόγω επαγγέλματος, σε καρκινογόνα και από το γεγονός ότι οι άνδρες καπνίζουν περισσότερο από τις γυναίκες. Τα τελευταία χρόνια όμως, όπου αυξήθηκε σημαντικά ο αριθμός των γυναικών καπνιστών, παρατηρήθηκε επίσης αύξηση των όγκων της ουροδόχου κύστης και στις γυναίκες.

Ακόμη και σήμερα όμως η αιτιολογία των όγκων της ουροδόχου κύστης σε ποσοστό μέχρι και 80% δεν είναι γνωστή. Ο Perkin ανακοίνωσε το 1856 ότι υπάρχει συχνότερη εμφάνιση όγκων της ουροδόχου κύστης σε εργάτες βιομηχανιών που εκτίθεντο στην ανιλίνη. Ιδιαίτερα γνωστή είναι η ανακοίνωση του Rehn (1895), στην οποία υποστήριζε ότι υπάρχει σχέση αυξημένου κινδύνου εμφάνισης καρκίνου της ουροδόχου κύστης και έκθεσης των εργατών σε χρωστικές ουσίες ανιλίνης στη Γερμανία.

Μετά από 50 χρόνια όμως κατέστη δυνατή η απομόνωση και η ταυτοποίηση των καρκινογόνων ουσιών, καθώς επίσης και η απόδειξη της δράσης τους πειραματικά. Από τότε καθορίστηκαν μέτρα για την προστασία των εργατών στις βιομηχανίες. Οι σημαντικότεροι βεβαίως παράγοντες κινδύνου εμφάνισης καρκίνου



της ουροδόχου κύστης θεωρούνται η ηλικία και το φύλο. Ο καρκίνος αυτός είναι νόσος της μεγαλύτερης ηλικίας. Άλλοι σημαντικοί παράγοντες θεωρούνται η φυλή και η γεωγραφική κατανομή. Έτσι, π.χ., οι λευκοί αμερικανοί νοσούν σχεδόν διπλάσια από τους μαύρους.

Βασικά τα καρκινώματα του ουροθηλίου εμφανίζονται σε όλη την επιφάνεια του ουροποιητικού τυχαία, δηλαδή κατανέμονται με ίση συχνότητα στα τμήματα της αποχετευτικής οδού του ουροποιητικού συστήματος (νεφρούς, ουρητήρες, ουροδόχο κύστη) [61]. Το γεγονός αυτό εξηγείται από την ποσοστιαία κατανομή της ουροθηλιακής επιφάνειας στα διάφορα όργανα του ουροποιητικού συστήματος. Έτσι, π.χ., η επιφάνεια του ουροθηλίου της νεφρικής πυέλου αποτελεί το 4%, του ουρητήρα το 3% και της ουροδόχου κύστης το 93%. Η αναλογία αυτή αντιστοιχεί περίπου και στα ποσοστά εμφάνισης των καρκινωμάτων του ουροθηλίου.

Μια άλλη κατάσταση που επηρεάζει τη συχνότητα εμφάνισης ουροθηλιακών όγκων είναι οι διαταραχές αποχέτευσης των ουροφόρων οδών. Η διαταραχή της ουροδυναμικής, όπως, π.χ., η απόφραξη των ουρητήρων, οδηγεί σε επιμήκυνση του χρόνου παραμονής των ούρων και κατ' επέκταση των καρκινογόνων εντός του αποχετευτικού συστήματος. Η επιβράδυνση αυτή δίνει τη δυνατότητα στο, κατ' αρχάς, αδρανές καρκινογόνο να μεταβολιστεί πλήρως και στη συνέχεια στους καρκινο-δραστικούς μεταβολίτες του να δράσουν τοπικά.

Μια άλλη παρατήρηση είναι ότι καρκινογόνα μπορούν να προκαλέσουν την ανάπτυξη καρκινωμάτων όχι μόνο στο ουροθήλιο αλλά και σε άλλα όργανα (π.χ. έντερο). Προϋπόθεση βεβαίως για αυτή την εξέλιξη είναι ότι τα ούρα που φέρνουν τα καρκινογόνα να φτάνουν σε αυτά τα όργανα. Έτσι εμφανίζονται καρκινώματα μετά



από εμφύτευση των ουρητήρων στο έντερο με την ίδια συχνότητα και ταχύτητα όπως και στη μη απομονωθείσα ουροδόχο κύστη [62]. Αντίθετα, στην απομονωμένη ουροδόχο κύστη δεν εμφανίζονται καρκινώματα.

Βιομηχανικοί τοξικοί παράγοντες

Τα χρώματα ανιλίνης αναφέρονται ακόμη και σήμερα ως ουσίες που προκαλούν ουροθηλιακά καρκινώματα της ουροδόχου κύστης. Μετά τις επιδημιολογικές αυτές μελέτες ακολούθησε και η απαγόρευση των υπεύθυνων για την ανάπτυξη των καρκινωμάτων της ουροδόχου κύστης ουσιών.

Για τον άνθρωπο ισχύουν σήμερα ως «σίγουρα» καρκινογόνα για την ανάπτυξη καρκινωμάτων της ουροδόχου κύστης από την ομάδα των αρωματικών αμινών τα εξής [61]:

- 2-ναφθυλαμίνη
- Βενζιδίνη
- 4-αμινοβιφενύλη
- Διχλωροβενζιδίνη
- Ορθοδιαμισιδίνη
- Ορθοτολιδίνη
- Φαινακετίνη
- Χλωροναφαζίνη
- Κυκλοφωσφαμίδη

Η ένταση και η διάρκεια της έκθεσης στις αρωματικές αμίνες παρουσιάζουν σημαντική σχέση προς τον κίνδυνο νόσησης. Οι αρωματικές αμίνες λαμβάνονται μέσω διαφόρων οδών όπως το πεπτικό σύστημα, οι πνεύμονες και το δέρμα και μετατρέπονται



μέσω διαφόρων μεταβολικών οδών, κυρίως όμως στο ήπαρ- σε δραστικές καρκινογόνες ουσίες.

Πολλά επαγγέλματα, στα οποία οι εργαζόμενοι εκτίθενται σε αρωματικές αμίνες, είναι γνωστά. Ιδιαίτερα επικίνδυνες θεωρούνται βιομηχανικές περιοχές ή επαγγέλματα σε: βιομηχανίες αρωμάτων, βιομηχανίες καλωδίων, μονάδες παραγωγής βιομηχανικών αερίων, στη βιομηχανία κάρβουνου, βιομηχανία αλουμινίου, υφαντουργίες, τυπογραφεία, ζωγραφική κιμονό, κομμωτήρια, καθαριστές καπνοδόχων κλπ.

Χρόνια φλεγμονή

Στις χρόνιες φλεγμονές σημαντικό ρόλο στην καρκινογένεση της ουροδόχου κύστης παίζει ο σχηματισμός των νιτροδοαμινών. Ακόμη δεν έχει αποσαφηνισθεί εάν «χρόνια φλεγμονή» και «νιτροδοαμίνες» μπορούν να χρησιμοποιηθούν ως ταυτόσημες έννοιες. Είναι γνωστό όμως ότι χρόνιες φλεγμονές οδηγούν σε αύξηση της συχνότητας των ουροθηλιακών όγκων στα όργανα, τα οποία έχουν υποστεί χρόνιες βλάβες.

Μη ειδική χρόνια φλεγμονή, λιθίαση, ξένα σώματα

Σε ασθενείς με χρόνιες ουρολοιμώξεις, ιδιαίτερα εάν αυτές συνοδεύονται από λιθίαση, ή σε ασθενείς με μόνιμο καθετήρα παρατηρήθηκε αυξημένη εμφάνιση καρκίνου της ουροδόχου κύστης [63]. Οι όγκοι αυτοί είναι κατά πλειονότητα όγκοι από πλακώδες επιθήλιο.

Σχιστοσωμίαση (βιλχαρζίαση)

Στη σχιστοσωμίαση (βιλχαρζίαση) της ουροδόχου κύστης υπάρχει σε ποσοστό 10% υψηλότερη ανάπτυξη καρκινωμάτων. Στις



χώρες όπου ενδημεί η σχιστοσωμίαση (π.χ. πολλές αφρικανικές και αραβικές χώρες) το 40% των όγκων της ουροδόχου κύστης είναι καρκινώματα από πλακώδες επιθήλιο. Στη χρόνια φάση της φλεγμονής με σχιστόσωμα αναπτύσσονται, μετά από εξέλιξη μιας επιθηλιακής υπερπλασίας, δυσπλασίας και μεταπλασίας του πλακώδους επιθηλίου, καρκινώματα από πλακώδες επιθήλιο [64,65,66]. Αιτιολογικά ισχύει η θεωρία του σχηματισμού νιτροδοαμίνης μέσω της φλεγμονής.

Βαλκανική νεφροπάθεια

Σε ορισμένες περιοχές των βαλκανικών χωρών, όπως στην Γιουγκοσλαβία, Ρουμανία, Βουλγαρία και Ελλάδα, συσχετίστηκε η αυξημένη εμφάνιση ουροθηλιακών καρκινωμάτων με τη γνωστή βαλκανική νεφροπάθεια [67]. Το 90% των καρκινωμάτων αυτών εμφανίζονται στο ανώτερο ουροποιητικό, το δε 10% αμφοτεροπλεύρως. Η αιτιολογία δεν είναι γνωστή. Ως αιτία πιθανολογούνται πυριτικά άλατα, άλατα βαρέων μετάλλων, ιοί, καθώς επίσης γενετικοί παράγοντες και αυτοάνοσοι μηχανισμοί [68]. Ιδιαίτερα όμως φαίνεται να παίζει ρόλο ένας σαπροφυτικός μύκητας στα αποθηκευμένα σιτηρά, ο οποίος σχηματίζει νεφροτοξίνες και καρκινογόνες μυκοτοξίνες [69].

Νεοπλάσματα της ουροδόχου κύστης στους καπνιστές

Περίπου το 1/3 όλων των νεοπλασμάτων της ουροδόχου κύστης σχετίζεται με κατάχρηση νικοτίνης. Ο κίνδυνος ανάπτυξης ενός καρκινώματος αυξάνεται σημαντικά στα άτομα που καπνίζουν άνω των 20 ετών, μειώνεται δε και φτάνει στα επίπεδα των μη καπνιστών μετά από περίοδο 7-15 ετών από τη διακοπή του καπνίσματος.



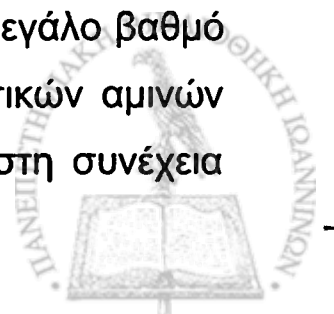
Στους καπνιστές βρέθηκε στα ούρα ένας μεταβολίτης της 2-ναφθυλαμίνης, η 2-αμινο-7-ναφθόλη, σε πολύ υψηλότερη συγκέντρωση από τη 2-ναφθυλαμίνη. Είναι γνωστές επίσης οι σχέσεις μεταξύ διαταραγμένου μεταβολισμού της τρυπτοφάνης και του σχηματισμού αμινοφαινολών [70]. Σύμφωνα με τις σημερινές γνώσεις δεν υπάρχει αυξημένος κίνδυνος νόσησης στους καπνιστές πούρων και πίπας [71].

Όγκοι της ουροδόχου κύστης άλλης αιτιολογίας

Αυξημένη εμφάνιση όγκων της ουροδόχου κύστης παρατηρείται σε άτομα, τα οποία εκτίθενται σε κυκλοφωσφαμίδη (αντίδοτο MESNA) ως συνέπεια μιας χρόνιας κυστίτιδας, καθώς επίσης μετά από ακτινοβολία της πυέλου και κατάχρηση φαινακετίνης (3 μέχρι 9 φορές μεγαλύτερος κίνδυνος). Στις γλυκαντικές ουσίες όπως το κυκλαμάτιο και η σακχαρίνη αποδίδεται ένας αμφιλεγόμενος ρόλος αυξημένης ανάπτυξης καρκινωμάτων της ουροδόχου κύστης και μόνο στα πλαίσια μιας πολυπαραγοντικής καρκινογένεσης. Άλλα ύποπτα καρκινογόνα θεωρούνται ουσίες, οι οποίες περιέχονται στον «καβουρντισμένο» καφέ (π.χ. η καφεΐνη ως συγκαρκινογόνος ουσία, η οποία επηρεάζει την υδατοδιαλυτότητα των αρωματικών αμινών). Άλλοι παράγοντες κινδύνου θεωρούνται η υψηλή περιεκτικότητα νιτρωδών στο πόσιμο νερό καθώς επίσης και η χλωρίωση του πόσιμου ύδατος.

Αιτιολογική παθογένεση των όγκων

Ο μεταβολισμός, μέσω του οποίου οι αρωματικές αμίνες μετατρέπονται σε ουροθηλιακά καρκινογόνα, είναι σε μεγάλο βαθμό γνωστός. Στο ήπαρ γίνεται υδροξυλίωση των αρωματικών αμινών στη Ν-θέση. Οι Ν-υδροξυ-μεταβολίτες αποβάλλονται στη συνέχεια



με τα ούρα. Οι αρωματικές αμίνες στα ούρα γίνονται ανενεργοί μέσω του ενζυμικού συστήματος της N-ακετυλο-τρανσφεράσης. Η ταχύτητα ανενεργοποίησης των αρωματικών αμινών μέσω του ενζυμικού αυτού συστήματος διαφέρει από είδος σε είδος των ζώων, γεγονός που υπογραμμίζει την ύπαρξη εξατομικευμένων βραδύτερων ή ταχύτερων τύπων ανενεργοποίησης. Οι παρατηρήσεις αυτές ερμηνεύουν επίσης τη διαφορετική ευαισθησία των διαφόρων ατόμων στη δράση των καρκινογόνων [72].

Οι συνδεδεμένοι N-υδροξυ-μεταβολίτες θα πρέπει να αποσυνδεθούν στα ούρα προτού να εισέλθουν στη «φάση δράσης» επί των ουροθηλιακών κυττάρων. Ορισμένα ένζυμα, όπως, π.χ., η β-γλυκουρονιδάση, τα οποία προέρχονται από τους νεφρούς ή και από το ίδιο το ουροθήλιο, προκαλούν αυτή την αποσύνδεση απελευθερώνοντας κατ' αυτό τον τρόπο το δραστικό καρκινογόνο. Προσπάθειες αποκλεισμού της β-γλυκουρονιδάσης, οι οποίες έγιναν στα πλαίσια πειραματικής πρόκλησης και ανάπτυξης ενός καρκινώματος της ουροδόχου κύστης, καθώς επίσης με στόχο την προφύλαξη υποτροπών του όγκου σε πάσχοντες ασθενείς, αποδείχθηκαν στην πράξη ως μη αποτελεσματικές.

Στα όξινα ούρα οι N-υδροξυλαμίνες έχουν απώλεια ύδατος και έτσι μπορούν να αντιδράσουν με τα κυτταρικά πυρηνικά οξέα και να οδηγήσουν σε αλλοιώσεις του DNA των κυττάρων. Το γεγονός αυτό αποτελεί τη βασική προϋπόθεση για την ανάπτυξη ενός καρκινώματος. Οι αλλοιώσεις αυτές του DNA είναι δυνατόν να αποδειχθούν στα πλαίσια της αλυσιδωτής αντίδρασης της πολυμεράσης (PCR = polymerase chain reaction) ή μέσω του *in situ* υβριδισμού ή με μοριακές βιολογικές μεθόδους.

Η φυσιολογική ανάπτυξη και λειτουργία ενός οργανισμού εξαρτάται από την ελεγχόμενη ισορροπία μεταξύ του κυτταρικού



πολλαπλασιασμού, της κυτταρικής διαφοροποίησης για την επιτέλεση ειδικών λειτουργιών και του προγραμματισμένου κυτταρικού θανάτου (απόπτωσης). Το DNA των κυττάρων περιέχει, ως γνωστόν, ένα μεγάλο αριθμό γονιδίων, τα οποία φέρουν κωδικοποιημένες γενετικές πληροφορίες για την παραγωγή ειδικών πρωτεϊνών με καθορισμένη δομή και λειτουργία (π.χ. ενζύμων, υποδοχέων, αυξητικών παραγόντων, ορμονών κλπ.). Η καρκινογένεση είναι μια πολυσταδιακή διαδικασία αθροιστικών γενετικών μεταβολών στους κυτταρικούς μηχανισμούς αύξησης, διαφοροποίησης και απόπτωσης. Στην καρκινογένεση εμπλέκονται τρεις ομάδες γονιδίων: τα ογκογονίδια, τα αντιογκογονίδια ή ογκοκατασταλτικά γονίδια και τα γονίδια, τα οποία ελέγχουν τον προγραμματισμένο κυτταρικό θάνατο (απόπτωση). Τα ογκογονίδια σχηματίζονται από τα φυσιολογικά ομόλογά τους γονίδια μέσω μιας σειράς γενετικών αλλοιώσεων (π.χ. ενσωματώσεων, σημειακών μεταλλάξεων, ελλείψεων και αντιμεταθέσεων αλληλουχιών βάσεων) και ενισχύουν τον καρκινικό μετασχηματισμό. Τα ογκοκατασταλτικά γονίδια εμποδίζουν τη διαφοροποίηση και τον πολλαπλασιασμό των κυττάρων, συμμετέχουν δε στην καρκινογένεση κυρίως με μηχανισμούς έλλειψης. Για να δημιουργηθούν προϋποθέσεις ανάπτυξης νεοπλασματος θα πρέπει βεβαίως να απουσιάζουν τα ογκοκατασταλτικά γονίδια και από τα δύο χρωμοσώματα [73,74].

Οι μεταλλάξεις της δομής του DNA κατά συνέπεια μπορούν να οδηγήσουν, μέσω αλλοιωμένου mRNA-προϊόντος ή μέσω αλλοιωμένων ρυθμιστικών ογκοκατασταλτικών γονιδίων, σε λάθος κατευθυνόμενη παραγωγή RNA. Η υπό την επίδραση των καρκινογόνων αλλοιωμένη καταγραφή μπορεί να προκαλέσει ποιοτικές και ποσοτικές βλάβες της τελικής πρωτεΐνης στα επίπεδα της μετάδοσης των εντολών [75]. Χαρακτηριστικά παραδείγματα για



τέτοια πρωτεϊνικά παράγωγα είναι οι ογκοπρωτεΐνες, όπως π.χ. η ras ογκοπρωτεΐνη, η p53-πρωτεΐνη, η p21 ή η c-myc-ογκοπρωτεΐνη [76]. Η καρκινογένεση στο ουροθήλιο συνδέεται στις περισσότερες περιπτώσεις με μεταλλάξεις του ογκοκατασταλτικού γονιδίου p53 και ενεργοποίηση του ογκογονιδίου H-ras.

Μια εκδήλωση της επίδρασης των καρκινογόνων μπορεί επίσης να είναι η έκφραση ειδικών κυτοκερατινών όπως, π.χ., η κυτοκερατίνη 18 [77]. Επί πλέον οι αλλοιώσεις αυτές μπορεί να οδηγήσουν στην αυξημένη εμφάνιση ορισμένων υποδοχέων, όπως ο επιδερμικός αυξητικός παράγοντας (EGF = Epidermal Growth Factor) ή ο υποδοχέας της τρανσφερίνης (TFR = Transferrin Receptor) [78,79].

Γενική κατάταξη των όγκων της ουροδόχου κύστης

Στην ουροδόχο κύστη εμφανίζονται καλοήθεις και κακοήθεις όγκοι επιθηλιακής και μεσεγχυματικής προέλευσης(πίν.1). Οι πρωτοπαθείς όγκοι, οι οποίοι εξορμούνται πρωτοπαθώς από την ουροδόχο κύστη, θα πρέπει να διαχωρίζονται από τους δευτεροπαθείς, οι οποίοι διηθούν την ουροδόχο κύστη εκ των έξω ή αποτελούν μεταστάσεις όγκων άλλων οργάνων.

Πίνακας 1. Γενική ταξινόμηση των όγκων της ουροδόχου κύστης

Πρωτοπαθείς όγκοι

Επιθηλιακοί όγκοι

Καλοήθεις: • θήλωμα -εξωφυτικό
-ανάστροφο



- Κακοήθεις:**
- ουροθηλιακό καρκίνωμα (G1-3)
με μεταπλασία του πλακώδους επιθηλίου
με αδενική μεταπλασία
 - καρκίνωμα του πλακώδους επιθηλίου
 - αδenoκαρκίνωμα
 - μικροκυτταρικό (νευροενδοκρινικό) καρκίνωμα

Μεσεγχυματικοί όγκοι

Καλοήθεις: ίνωμα, μύξωμα, λειομύωμα, αιμαγγείωμα, νευρίνωμα, φαιοχρωμοκύτωμα κλπ.

Κακοήθεις: λειομυοσάρκωμα, ινωδοσάρκωμα, οστεοχονδροσάρκωμα, ραβδομυοσάρκωμα, όγκοι δικτυοενδοθηλιακού συστήματος

Αλλοιώσεις ομοιάζουσες με νεόπλασμα

- Αντιδραστική ουροθηλιακή υπερπλασία
- Φλεγμονώδης πολύποδας
- Φλεγμονώδης ψευδο-όγκος
- Μεταπλασία: -πλακώδους επιθηλίου
-αδenoματώδης μεταπλασία
-εντερική μεταπλασία
-νεφρογενές αδένωμα
- Μαλακοπλακία
- Αμαρτονία
- Αμυλοείδωση

Δευτεροπαθείς όγκοι

Διηθητικοί όγκοι προερχόμενοι από: -γυναικεία γεννητικά όργανα
-προστάτη, παχύ έντερο

Μεταστάσεις όγκων άλλων οργάνων: Ca στομάχου, μελάνωμα,
Ca μαστού, βρογχογενές
καρκίνωμα



TNM κλινική σταδιοποίηση

Η κλινική (TNM) σταδιοποίηση καθώς και ο βαθμός διαφοροποίησης (grade) των όγκων της ουροδόχου κύστης γίνεται σύμφωνα με τις κατευθυντήριες γραμμές της Union Internationale Contre le Cancer (UICC 1997) (πίν. 2). Η κλινική σταδιοποίηση λαμβάνει υπόψη, εκτός της ιστοπαθολογικής αξιολόγησης του υλικού του όγκου που λαμβάνεται στα πλαίσια μιας ουροθροκυστεοσκόπησης, την κλινική εξέταση με την αμφίχειρη εξέταση υπό νάρκωση, καθώς επίσης απεικονιστικές μεθόδους όπως: υπερηχοτομογραφία, ενδοφλέβια πυελογραφία, ακτινογραφία θώρακος, αξονική και ενδεχομένως μαγνητική τομογραφία.

Η προσθήκη του συμβόλου (m) στην T-κατηγορία υποδηλώνει ότι υπάρχουν πολλαπλές εστίες όγκου. Η προσθήκη του συμβόλου (is) θα πρέπει να χρησιμοποιείται σε κάθε T-κατηγορία για να δείξει τη συνύπαρξη ενός καρκινώματος in situ.

Πίνακας 2. TNM σταδιοποίηση των όγκων της ουροδόχου κύστης

Επέκταση πρωτοπαθούς όγκου (T-στάδιο)

- T_x: πρωτοπαθής όγκος δεν μπορεί να εκτιμηθεί
- T₀: δεν υπάρχει κανένα στοιχείο για πρωτοπαθή όγκο
- T_{is}: καρκίνωμα in situ (μη εξωφυτικό, μη διηθητικό 'flat tumor')
- T_a: εξωφυτικό μη διηθητικό θηλωματώδες καρκίνωμα
- T₁: όγκος διηθεί υποεπιθηλιακό συνδετικό ιστό
- T₂: όγκος διηθεί το μυϊκό στρώμα
 - T_{2a}: το έσω ήμισυ
 - T_{2b}: το έξω ήμισυ
- T₃: όγκος διηθεί περικυστικό λιπώδη ιστό
 - T_{3a}: μικροσκοπικά
 - T_{3b}: μακροσκοπικά (εξωκυστικός όγκος)
- T₄: όγκος διηθεί γειτονικά όργανα (προστάτη, μήτρα, κόλπο, τοίχωμα πυέλου, τοίχωμα κοιλίας)



T_{4a}: όγκος διηθεί προστάτη ή μήτρα ή κόλπο

T_{4b}: όγκος διηθεί τοίχωμα πυέλου ή κοιλίας

Διήθηση επιχωρίων λεμφαδένων (N-κατηγορία)

N_x: επιχώριοι λεμφαδένες δεν μπορούν να εκτιμηθούν

N₀: δεν υπάρχουν μεταστάσεις επιχωρίων λεμφαδένων

N₁: υπάρχει μετάσταση σε μονήρη λεμφαδένα, 2cm ή λιγότερο στη μεγαλύτερη έκτασή της

N₂: μετάσταση (ή μεταστάσεις) σε μονήρη λεμφαδένα άνω των 2cm, αλλά όχι άνω των 5cm στη μεγαλύτερη έκτασή της, ή σε πολλαπλούς λεμφαδένες, καμιά όμως άνω των 5cm στη μεγαλύτερη έκτασή της

N₃: υπάρχουν μεταστάσεις σε λεμφαδένες άνω των 5cm στη μεγαλύτερη έκτασή της

Απομακρυσμένες μεταστάσεις (M-κατηγορία)

M_x: η ύπαρξη μεταστάσεων δεν μπορεί να εκτιμηθεί

M₀: δεν υπάρχουν απομακρυσμένες μεταστάσεις

M₁: υπάρχουν απομακρυσμένες μεταστάσεις

Ιστοπαθολογικός βαθμός διαφοροποίησης (grade)

G_x: ο βαθμός διαφοροποίησης δεν μπορεί να προσδιορισθεί

G₁: καλή διαφοροποίηση

G₂: μέση διαφοροποίηση

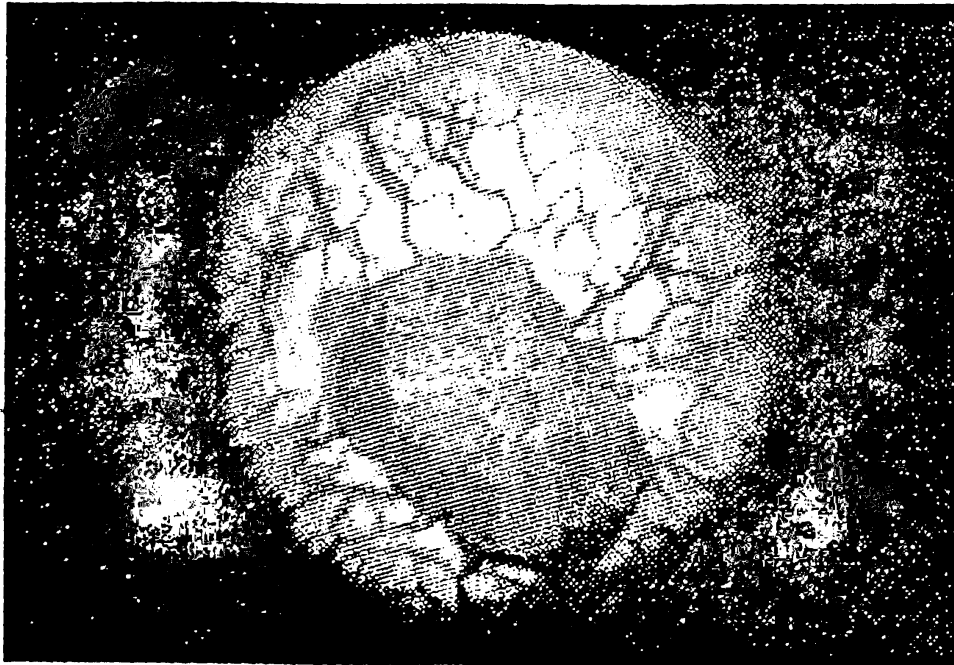
G₃: κακή διαφοροποίηση

G₄: αδιαφοροποίητα, αναπλαστικά



Μορφολογία των όγκων της ουροδόχου κύστης

Μακροσκοπικά οι περισσότεροι όγκοι της ουροδόχου κύστης φαίνονται θηλωματώδεις, σπανιότερα συμπαγείς ή με εξελκώδεις αλλοιώσεις (Εικ. 5). Οι συμπαγείς όγκοι και οι όγκοι με εξελκώσεις διακρίνονται από υψηλή κακοήθεια και έχουν κακή πρόγνωση.



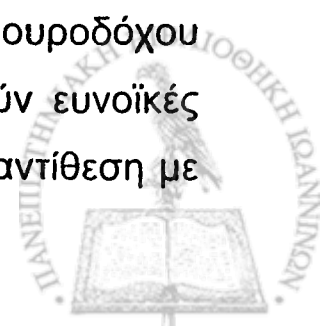
Εικ. 5: Θηλωματώδης όγκος στο οπίσθιο τοίχωμα της ουροδόχου κύστης

Εντόπιση των όγκων στην ουροδόχο κύστη

Το 60-70% των όγκων της ουροδόχου κύστης αναπτύσσονται πολυεστιακά με προτίμηση το πλάγιο και το οπίσθιο τοίχωμα καθώς και την περιοχή του τριγώνου. Όγκοι στο θόλο και το πρόσθιο τοίχωμα είναι σπάνιοι (<9%).

Μεταστάσεις

Η πλούσια δικτύωση των μυϊκών στιβάδων της ουροδόχου κύστης με αιμοφόρα αγγεία και λεμφαγγεία δημιουργούν ευνοϊκές προϋποθέσεις για εισβολή και γενίκευση της νόσου. Σε αντίθεση με



τους επιφανειακούς όγκους σταδίου T_1 , οι οποίοι παρουσιάζουν λεμφαδενικές μεταστάσεις σε χαμηλό ποσοστό (5%), οι διηθητικοί όγκοι T_{2a}/T_{2b} παρουσιάζουν λεμφαδενικές μεταστάσεις σε ποσοστό περίπου 30% και οι T_3 -όγκοι σε ποσοστό >60% [80]. Στην περίπτωση διήθησης του περικυστικού λίπους βρίσκονται απομακρυσμένες μεταστάσεις σε ποσοστό >60%, κυρίως στο ήπαρ, στους πνεύμονες και στα οστά. Άλλα προτιμητέα όργανα για μεταστάσεις είναι το κεντρικό νευρικό σύστημα και ενδοκρινικά όργανα όπως οι θυροειδείς αδένες και τα επινεφρίδια. Πολύ συχνά επίσης βρίσκονται μεταστάσεις στους λεμφαδένες της περιοχής του θυροειδούς νεύρου (75%), της έσω λαγονίου αρτηρίας (65%), της κοινής λαγονίου αρτηρίας (20%), της υπογαστρικής αρτηρίας (15%) και των περικυστικών αγγείων (15%). Τα ποσοστά των αιματογενών μεταστάσεων κυμαίνονται μεταξύ 7 και 16%.

Προγνωστικοί παράγοντες

Οι Jewett και Strong υπογράμμισαν ήδη το 1946 τη σχέση μεταξύ διηθητικής επέκτασης ενός όγκου της ουροδόχου κύστης και της πρόγνωσης του. Στη βιβλιογραφία έχουν περιγραφεί πολλές προγνωστικές παράμετροι, οι οποίες, όπως υποστηρίζεται, επηρεάζουν την πρόγνωση των ουροθηλιακών όγκων. Ως τέτοιες παράμετροι έχουν μελετηθεί η ηλικία, το φύλο, το μέγεθος του όγκου, η εντόπισή του, η πολυεστιακή εμφάνισή του, ο τύπος του όγκου, η μορφή ανάπτυξής του, η συνύπαρξη δυσπλασίας, η θετική κυτταρολογική των ούρων καθώς και τα ευρήματα της πυελογραφίας και της υπερηχογραφίας. Η στατιστική ανάλυση έδειξε ότι πράγματι πολλές από αυτές τις παραμέτρους μπορούν να επηρεάσουν την πρόγνωση του όγκου, εάν βεβαίως αυτές



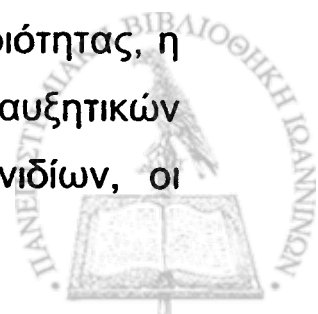
παρατηρηθούν υπό το πρίσμα της μονομερούς επίδρασής τους και χωρίς να ληφθεί υπόψη η σχέση τους προς άλλες παραμέτρους.

Στην κλινική πράξη βρέθηκε ότι το τοπικό στάδιο του όγκου (T), ο βαθμός διαφοροποίησης (grade), η κατηγορία των λεμφαδένων (N), οι μεταστάσεις (M) και το καρκίνωμα *in situ* αποτελούν τους σημαντικότερους προγνωστικούς παράγοντες για τον καρκίνο της ουροδόχου κύστης. Από τους επιπλέον μελετηθέντες παράγοντες φαίνεται ότι προγνωστική σημασία έχουν μόνο το μέγεθος του όγκου και το εύρημα της ενδοφλέβιας πτυελογραφίας.

Βιολογικοί προγνωστικοί δείκτες των ουροθηλιακών όγκων

Το σύστημα ελέγχου της συμπεριφοράς ενός κυττάρου επηρεάζεται από ένα δίκτυο αυξητικών παραγόντων και γονιδίων, το οποίο επηρεάζει τον πολλαπλασιασμό των κυττάρων και τον προγραμματισμένο κυτταρικό θάνατο (απόπτωση). Στην εξέλιξη ενός φυσιολογικού ουροθηλιακού κυττάρου σε καρκινικό κύτταρο εμπλέκεται ένας μεγάλος αριθμός διαφόρων διεργασιών, οι οποίες συνοδεύονται από μορφολογικές και βιοχημικές μεταβολές. Οι μεταβολές αυτές βασίζονται κυρίως σε γενετικές αλλοιώσεις. Με τη βοήθεια της μοριακής βιολογίας και της μοριακής γενετικής είναι δυνατό να ληφθούν σήμερα μόνο μικρές φάσεις της πολύπλοκης αυτής διεργασίας ανάπτυξης ενός καρκινώματος.

Βιολογικοί προγνωστικοί δείκτες, οι οποίοι άρχισαν ήδη να χρησιμοποιούνται στην κλινική πράξη χωρίς όμως να αποτελούν καθημερινή ρουτίνα, είναι η πλοειδικότητα του DNA, οι διάφορες χρωμοσωματικές ανωμαλίες, ο δείκτης μιτωτικής δραστηριότητας, η αντιγονικότητα του καρκινικού κυττάρου, η έκφραση αυξητικών παραγόντων, ογκογονιδίων και ογκοκατασταλτικών γονιδίων, οι



αλλοιώσεις των βασικών στοιχείων της μεσοκυττάρου ουσίας, η έκφραση παραγόντων κυτταρικής κινητικότητας κλπ [81,82].

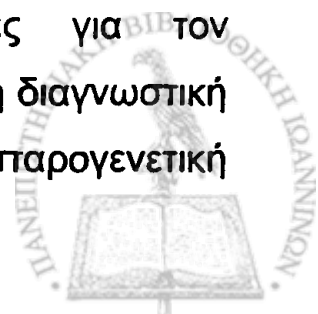
Κυτταρικά αντιγόνα

A B O-αντιγόνα: Εκτός από διάφορα αντιγόνα της μεμβράνης, το ουροθήλιο περιέχει και ισοαντιγόνα των ομάδων αίματος A B O, η σύνθεση των οποίων κατευθύνεται από πολλά γονίδια. Η εξαφάνιση των αντιγόνων A B O συνδέεται στενά με την τάση ενός ουροθηλιακού καρκινώματος για υποτροπή και πρόοδο. Σε προγραμματισμένες μελέτες που ακολούθησαν ωστόσο δεν επιβεβαιώθηκε η προγνωστική σημασία των αντιγόνων A B O, δεδομένου ότι το 50% των καρκινωμάτων της ουροδόχου κύστης παρουσιάζει φυσιολογική έκφραση των αντιγόνων των ομάδων του αίματος. Εκτός αυτού, διάφοροι άλλοι παράγοντες (π.χ. φλεγμονές, ακτινοβολία, κυτταροστατική θεραπεία) επηρεάζουν θετικά ή αρνητικά την έκφραση των A B O-αντιγόνων.

Thompson-Friedenreich (T) αντιγόνο: Το T-αντιγόνο βρίσκεται συνήθως στη μεμβράνη των ερυθροκυττάρων. Καρκινικά κύτταρα όγκων της ουροδόχου κύστης παράγουν το T-αντιγόνο σε σχέση με την επέκταση του όγκου στο μυϊκό τοίχωμα και ανεξάρτητα από τα ισοαντιγόνα των ομάδων του αίματος.

Ευπλοειδικότητα του DNA

Ήδη από τη δεκαετία του '60 γίνονται προσπάθειες λήψης αντικειμενικών και αναπαραγώγιμων πληροφοριών για τα ουροθηλιακά κύτταρα πέραν από αυτές που λαμβάνονται με τις κυτταρολογικές εξετάσεις. Χαρακτηριστικό παράδειγμα αυτών των προσπαθειών είναι οι κυτταρομετρικές τεχνικές για τον προσδιορισμό του DNA των κυττάρων. Τη βάση για τη διαγνωστική μέτρηση του DNA των κυττάρων αποτέλεσε η ογκοκυτταρογενετική



με την απόδειξη ανευπλοειδικών χρωμοσωματικών συμπλεγμάτων των καρκινικών κυττάρων, τα οποία συμπλέγματα δεν υπάρχουν στα υγιή κύτταρα. Η έκταση και η μεταβλητότητα της ανευπλοειδικότητας παρουσιάζουν στενή σχέση προς το βαθμό διαφοροποίησης του όγκου [76].

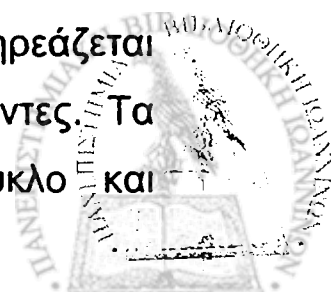
Με τον κυτταρομετρικό προσδιορισμό του DNA των κυττάρων λαμβάνονται, εκτός από τις διαγνωστικές πληροφορίες, και πληροφορίες σχετικά με την αποτελεσματικότητα μιας θεραπείας. Έτσι, π.χ., η εξαφάνιση κυτταρικών πληθυσμών με ανευπλοειδικό χαρακτήρα υπό θεραπεία μπορεί να ερμηνευθεί ως ανταπόκριση του όγκου στη θεραπεία, σε αντίθεση με την εμμονή της ανευπλοειδικότητας στην περίπτωση κακής ανταπόκρισης του όγκου στη θεραπεία ή καρκινικής υποτροπής.

Παρ' όλο ότι υπάρχει στενή σχέση μεταξύ ευπλοειδικότητας του DNA και κινδύνου υποτροπής και προόδου του όγκου, η τελική αξιολόγηση της παραμέτρου αυτής θεωρείται ακόμη πρόωρη.

Κυτταρογενετικοί δείκτες

Υπό την επήρεια περιβαλλοντικών ή κληρονομικών γενετικών παραγόντων πραγματοποιούνται, κατά την πολυσταδιακή διαδικασία της καρκινογένεσης, αθροιστικές γενετικές μεταβολές στους κυτταρικούς μηχανισμούς αύξησης, διαφοροποίησης και προγραμματισμού του κυτταρικού θανάτου (απόπτωση). Προϋπόθεση για την κινητοποίηση αυτής της διαδικασίας φαίνεται να είναι οι μεταβολές της χρωμοσωμιακής δομής, μέσω μεταλλάξεων του DNA.

Η φάση της επαγωγής του όγκου φαίνεται να επηρεάζεται επίσης από περιβαλλοντικούς ή κληρονομικούς παράγοντες. Τα ογκογονίδια, τα οποία επηρεάζουν τον κυτταρικό κύκλο και



αλλοιώνουν τη διαβίβαση ρυθμιστικών σημάτων από εξωτερικά ερεθίσματα, επάγουν τον καρκινικό μετασχηματισμό. Για την ανάπτυξη του όγκου είναι απαραίτητη η ύπαρξη πολλών ογκογονιδίων.

Στους όγκους έχουν βρεθεί ανωμαλίες των χρωμοσωμάτων. Οι ανωμαλίες αυτές εμφανίζονται σε διάφορες χρονικές φάσεις του σχηματισμού ενός όγκου και βρίσκονται σε πολλές νεοπλασίες. Στην περίπτωση του καρκίνου της ουροδόχου κύστης, η απώλεια του γενετικού υλικού βρίσκεται σε πολλά χρωμοσώματα (2p, 6p, 9q, 11q, 17q) και συχνά τόσο στον πρωτοπαθή όγκο όσο και στον δευτεροπαθή. Η απώλεια του ογκοκατασταλτικού γονιδίου p53 προκαλεί κατά πάσα πιθανότητα τη μετάβαση του όγκου σε διηθητική μορφή ανάπτυξης. Η αλλοιωμένη έκφραση αυτού του γονιδίου έχει περιγραφεί ότι συνοδεύεται από έντονη τάση για πρόοδο του όγκου. Όλα τα μέχρι τώρα μελετηθέντα ογκογονίδια, με εξαίρεση το p53, και όλοι οι αυξητικοί παράγοντες δεν παρουσιάζουν καμία σίγουρη στατιστικά σημαντική σχέση προς το καρκίνωμα της ουροδόχου κύστης.

Ογκοπρωτεΐνες

Για τα αντιγόνα, καρκινο-εμβρυϊκό (CEA) και Carbohydrant (CA50), βρέθηκε επίσης κάποια σχέση της συγκέντρωσής τους στο πλάσμα και τα ούρα ασθενών προς τα ουροθηλιακά καρκινώματα. Προχωρημένοι όγκοι της ουροδόχου κύστης έδειξαν θετική έκφραση των αντιγόνων αυτών στο πλάσμα ή τα ούρα. Για την πρώιμη διάγνωση βεβαίως όγκων με υψηλή διηθητική τάση δεν είναι κατάλληλοι αυτοί οι δείκτες.

Η χοριακή γοναδοτροπίνη (HCG) παράγεται επίσης από καρκινώματα της ουροδόχου κύστης και βρίσκεται περιστασιακά στο



πλάσμα ή τα ούρα των ασθενών. Και αυτός ο δείκτης όμως δεν είναι κατάλληλος για την πρώιμη διάγνωση καρκίνων με υψηλή διηθητικότητα [83].

Δείκτες πολλαπλασιασμού

Το ουροθήλιο χαρακτηρίζεται από έντονη διακυτταρική εναλλαγή μεταβολικών προϊόντων μέσω των χασματικών συνδέσεων ('gap junctions') και της έκκρισης αυξητικών παραγόντων [84,85]. Οι αυξητικοί παράγοντες έχουν μελετηθεί ερευνητικά σε μεγάλη έκταση. Είναι πρωτεΐνες μικρού μοριακού βάρους, οι οποίες την αύξηση και διαφοροποίηση των κυττάρων. Η δράση τους διαμεσολαβεί με μέσω ειδικών πρωτεϊνικής φύσεως υποδοχέων της κυτταρικής μεμβράνης και έτσι διαβιβάζονται ενδοκυττάρια ρυθμιστικά σήματα προς τον κυτταρικό πυρήνα. Μεταβολές αυτής της διεργασίας μπορεί να έχουν ως αποτέλεσμα μια αλλοιωμένη αυξητική συμπεριφορά του κυττάρου.

Στην περίπτωση του υποδοχέως του επιδερμικού αυξητικού παράγοντα EGFR (Epidermal Growth Factor Receptor) αποδείχθηκε ότι υπάρχει στενή σχέση μεταξύ της αυξημένης έκφρασής του και της υψηλής θνησιμότητας στους διηθητικούς καρκίνους της ουροδόχου κύστης.

Τα μέχρι τώρα αποτελέσματα κλινικών μελετών τόσο για τα καρκινικά αντιγόνα και τους δείκτες πολλαπλασιασμού όσο και την ευπλοειδικότητα του DNA δεν έχουν οδηγήσει στην καθιέρωσή τους ως προγνωστικών δεικτών του καρκινώματος της ουροδόχου κύστης και στην εισαγωγή τους στην κλινική ρουτίνα.



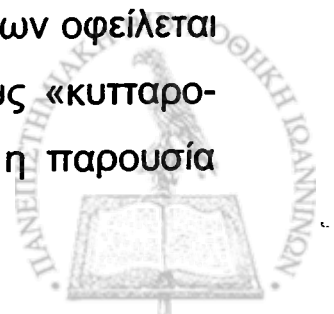
Αλλοιώσεις της εξωκυτταρίου ουσίας

Η δομή και η λειτουργία της εξωκυτταρίου ουσίας βρίσκονται υπό τον έλεγχο ενός πολύπλοκου ρυθμιστικού μηχανισμού, στον οποίο συμμετέχει, εκτός των άλλων, μια σειρά αλληλοενεργοποιούμενων πρωτεϊνών. Ενεργοποιητές του πλασμινογόνου του τύπου της ουροκινάσης (uPA) παίζουν σημαντικό ρόλο σ' αυτή τη διαδικασία μέσω της μετατροπής του πλασμινογόνου σε πλασμίνη. Στα καρκινώματα της ουροδόχου κύστης βρέθηκαν και στο δεκαπλάσιο αυξημένες συγκεντρώσεις uPA σε σύγκριση με το φυσιολογικό ουροθήλιο. Επιπλέον βρέθηκαν σημαντικές διαφορές στις τιμές της uPA μεταξύ G1- και G3- καρκινωμάτων καθώς επίσης μεταξύ επιφανειακών και διηθητικών όγκων. Η πλασμίνη, εκτός από τον καταβολισμό ορισμένων στοιχείων της εξωκυτταρίου ουσίας, ενεργοποιεί δύο σημαντικές μεταλλοπρωτεϊνάσες:

1. την κολλαγονάση του ενδιάμεσου ιστού (τύπος I-III), η οποία καταβολίζει κολλαγοοϊνίδια
2. την κολλαγενάση τύπου IV, η οποία καταστρέφει τη δικτύωση των κολλαγοοϊνιδίων στη βασική μεμβράνη.

Η καταστροφική δράση της πλασμίνης και των ενεργοποιημένων απ' αυτή ενζύμων στην περιοχή της εξωκυτταρίου ουσίας μπορεί να έχει μεγάλη σημασία για τη διηθητική ανάπτυξη των καρκινωμάτων της ουροδόχου κύστης.

Χαρακτηριστικό των φυσιολογικών επιθηλιακών και ουροθηλιακών κυττάρων είναι το κλειστό συνδετικό σύστημα των ιστών, στο οποίο βρίσκονται σταθερά και ακινητοποιημένα τα ουροθηλιακά κύτταρα. Η σταθερότητα αυτή των κυττάρων οφείλεται σε μεσοκυτταρίους σχηματισμούς, τους ονομαζόμενους «κυτταρο-κυτταρο-συνδετικούς σχηματισμούς», όπου κυριαρχεί η παρουσία

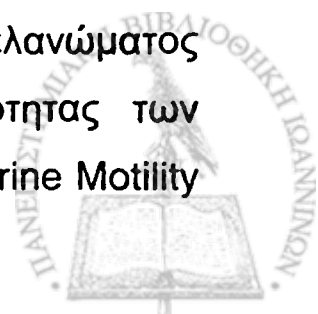


μορίων γνωστών ως μόρια προσκόλλησης (cell adhesion molecules), και οι οποίοι προκαλούν στενή σύνδεση των κυττάρων. Αποφασιστικό σημείο για το σχηματισμό καρκινικών κυττάρων από φυσιολογικά επιθηλιακά κύτταρα θα μπορούσε να είναι η απώλεια των συνδετικών σχηματισμών μεταξύ των κυττάρων.

Μία παράμετρος για τη μεσοκυττάρια σύνδεση είναι η κυτταρική ουσία επιθηλιακή καντερίνη (epithelial cadherin; E-cad) που εκκρίνεται κυρίως από επιθηλιακά κύτταρα [86]. Η έκφραση της E-καντερίνης είναι ειδική για το επιθήλιο. Σε μελέτες *in vitro* βρέθηκε ότι η E-καντερίνη παρουσιάζει στενή σχέση προς το βαθμό διαφοροποίησης και τη διηθητικότητα του καρκίνου της ουροδόχου κύστης [87]. Καρκινικά κύτταρα τα οποία είναι αρνητικά στην E-καντερίνη, παρουσιάζουν υψηλή τάση για διηθητική ανάπτυξη. Το φυσιολογικό επιθήλιο και οι όγκοι με υψηλή διαφοροποίηση παράγουν E-καντερίνη. Εάν καρκινικά κύτταρα με υψηλή διαφοροποίηση υποβληθούν σε θεραπεία με αντισώματα αντι- E-καντερίνης (Arc-1-mAb, DEGMA 1), τότε αυτά μετατρέπονται σε κύτταρα χαμηλής διαφοροποίησης. Απ' αυτές τις *in vitro* πειραματικές μελέτες εξάγεται το συμπέρασμα ότι η απώλεια της E-καντερίνη συμμετέχει κατά ένα μέρος στη μείωση της διαφοροποίησης των καρκινικών κυττάρων και την αύξηση της διηθητικότητας των όγκων [88].

Παράγοντες κινητικότητας των κυττάρων

Το 1986 περιεγράφη για πρώτη φορά ένας παράγοντας κινητικότητας των κυττάρων. Πρόκειται για μια πρωτεΐνη, η οποία λαμβάνεται από καλλιέργειες ανθρώπινων κυττάρων μελανώματος και η οποία προκαλεί έντονη αύξηση της κινητικότητας των κυττάρων. Ο αυτοκρινής αυτός παράγοντας AMF (Autocrine Motility



Factor) με μοριακό βάρος 55 kD προκαλεί σε μια συγκέντρωση 10 nM ή και λιγότερο αύξηση της κινητικότητας των κυττάρων και σχηματισμό κυτταρικών αποφύσεων ψευδοποδών καθώς επίσης διάλυση των υπάρχοντων κυτταρο-κυτταρικών συνδέσεων. Συνέχεια του φαινομένου αυτού είναι η ακανόνιστη κίνηση των κυττάρων μέσα στο σταθεροποιητικό συνδετικό δίκτυο ιστού. Η προσθήκη του παράγοντα AMF σε καλλιέργειες κυττάρων (in vitro) προκαλεί σημαντικές βιοχημικές αλλοιώσεις στο μεταβολισμό των φωσφολιπιδίων της κυτταρικής μεμβράνης με σημαντική αύξηση της ινοσιτολ-τριφωσφατάσης. Άλλοι ερευνητές να αναγνωρίσουν τον υποδοχέα του AMF-παράγοντα στην κυτταρική μεμβράνη, ο οποίος είναι μια γλυκοπρωτεΐνη με μοριακό βάρος 78 kD.

Στα ούρα των ασθενών με καρκίνωμα της ουροδόχου κύστης βρέθηκαν, σε συνάρτηση με το στάδιο του όγκου, υψηλότερες συγκεντρώσεις του αυτοκρινούς παράγοντα κινητικότητας AMF απ' ό,τι στα ούρα υγιών ατόμων. Υψηλές τιμές του παράγοντα AMF βρέθηκαν επίσης σε περιπτώσεις καρκίνων με αυξημένη τάση για υποτροπές και διηθητικότητα [89]. Με βάση τα αποτελέσματα αυτών των μελετών διατυπώθηκε η υπόθεση ότι ο παράγοντας AMF αποτελεί μια ιδιαίτερη ομάδα ουσιών, οι οποίες δεν έχουν σχέση με τους γνωστούς αυξητικούς παράγοντες ή με άλλες κυτοκίνες.

Άλλοι παράγοντες κινητικότητας των κυττάρων, εκτός του AMF, είναι ο παράγων MSF (Motility Stimulated Factor) και ο παράγων 'scatter factor' ('διασκορπιστικός' παράγων). Η δράση του MSF ομοιάζει με τις δράσεις in vitro του AMF-παράγοντα, ενώ ο 'scatter factor' δρα επί άλλων επιθηλιακών κυττάρων (παρακρινής δράση). Ως προς τον 'scatter factor' γίνονται υποθέσεις ότι έχει σχέση με τη μεταστατικότητα και όχι με τη διηθητικότητα του όγκου.



Συμπερασματικά, λοιπόν, σήμερα θεωρείται ότι ο συνδυασμός δράσης των «κύτταρο προς κύτταρο-συνδετικών στοιχείων» (απώλεια έκφρασης της E-καντερίνης) και των παραγόντων κινητικότητας των κυττάρων (αυξημένη έκφραση, π.χ., του AMF-παράγοντα) αποτελούν ένα προγνωστικά κακό συνδυασμό για τον καρκίνο της ουροδόχου κύστης.

Προκαρκινωμάτωσης καταστάσεις της ουροδόχου κύστης

Λευκοπλακία

Στη λευκοπλακία υπάρχει κερατινοποίηση μιας, υπό φυσιολογικές συνθήκες, μη κερατινοποιούμενης μεμβράνης. Εκτός από την πλακώδη μεταπλασία του επιθηλίου βρίσκονται επιπλέον κυτταρικές ατυπίες. Η λευκοπλακία θεωρείται προκαρκινωμάτωσης κατάσταση με 20% κίνδυνο για περαιτέρω εξέλιξη της σε καρκίνωμα του πλακώδους επιθηλίου της ουροδόχου κύστης [90]. Ως αίτιο φέρεται να είναι η αντίδραση του φυσιολογικού ουροθηλίου σε διάφορα ερεθίσματα όπως π.χ η χρόνια κυστίτιδα, οι λίθοι της ουροδόχου κύστης, οι καθετήρες διαρκείας, η βιλχαρζίαση κ.λπ.

Αδενική κυστίτιδα (Cystitis glandularis)

Η αλλοίωση αυτή θεωρείται ως πιθανή προκαρκινωμάτωσης κατάσταση του αδενοκαρκινώματος της ουροδόχου κύστης. Μοιάζει με την κυστική κυστίτιδα, με τη διαφορά ότι το ουροθήλιο παρουσιάζει αλλοιώσεις του τύπου της αδενικής μεταπλασίας.

Νεφρογενές αδένωμα

Η ιστολογική του εικόνα μοιάζει με ανώριμα αθροιστικά σωληνάρια των νεφρών. Εμφανίζεται κυρίως σαν μεταπλασία μετά



από φλεγμονές, ακτινοβολίες ή άλλους χρόνιους ερεθισμούς του ουροθηλίου και παρατηρείται κύρια στους άνδρες.

Ανάστροφο θήλωμα

Πρόκειται για καλοήγη σχηματισμό δοκιδωτής δομής (εάν προέρχεται από τα βασικά κύτταρα) ή αδενικής δομής (εάν προέρχεται από τα διάμεσα κύτταρα). Στο σχηματισμό αυτό ανευρίσκεται μία θηλωματώδης υπερπλασία κυρίως στο ινομυώδες στρώμα. Το ανάστροφο θήλωμα με αδενική μορφή θεωρείται κυρίως προκαρκινωματώδης κατάσταση της ουροδόχου κύστης.

Δυσπλασία του ουροθηλίου

Στην περίπτωση αυτή βρίσκονται κυτταρικές αλλοιώσεις διάφορης βαρύτητας υπό τη μορφή των αλλοιώσεων των κυτταρικών πυρήνων, χωρίς να αποδεικνύονται αυξημένες μιτώσεις ή αύξηση του αριθμού των κυτταρικών στρωμάτων. Η δυσπλασία χωρίζεται σε ελαφράς, μέσης και βαριάς μορφής. Η βαριά δυσπλασία δημιουργεί συχνά διαφοροδιαγνωστικά προβλήματα με το καρκίνωμα *in situ*, έχοντας την ίδια βιολογική συμπεριφορά με αυτό (νεοαγγείωση, απεικόνιση φθορισμού κλπ.).

Ουροθηλιακά καρκινώματα

Καρκίνωμα *in situ*

Αν και πιστεύεται ότι είναι μία επιθετική μορφή καρκίνου εν τούτοις εμφανίζει μία πορεία που ποικίλλει πάρα πολύ. Η αναλογία εμφάνισής του σε άνδρες και γυναίκες είναι 6/1.



Διακρίνεται σε:

- **πρωτοπαθές εστιακό**, όπου η βλάβη είναι εστιακή και ασυμπτωματική. Η πρώιμη ανίχνευσή του είναι δύσκολη και μπορεί να εξελιχθεί σε διηθητικό όγκο στο 8% των περιπτώσεων.
- **πρωτοπαθές διάχυτο**, συνήθως με έντονα συμπτώματα από το κατώτερο ουροποιητικό. Εξελίσσεται σε διηθητικό όγκο σε ποσοστό 0-83% μέσα σε 4 χρόνια.
- **δευτεροπαθές**, όπου συνυπάρχει ή προϋπήρχε επιφανειακός ή συμπαγής όγκος της ουροδόχου κύστης.

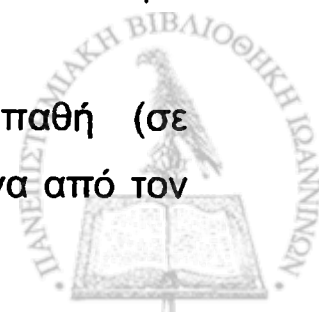
Καρκίνωμα μεταβατικού επιθηλίου

Τα καρκινώματα αυτά παρουσιάζουν ποικίλη εικόνα. Μπορεί να είναι θηλωματώδη-εξωφυτικά, συμπαγή-διηθητικά, οζώδη και καρκινώματα με μικτή μορφή. Ο θηλωματώδης τύπος υπερτερεί των άλλων σε ποσοστό 70%. Τα ουροθηλιακά καρκινώματα παρουσιάζουν σε συνάρτηση με την κυτταρική μορφολογία, καλή (45%), μέση (30%) και κακή διαφοροποίηση (25%). Ο βαθμός της διαφοροποίησης (grade) παρουσιάζει σημαντική σχέση προς το στάδιο του όγκου.

Αδενοκαρκίνωμα

Εμφανίζεται σε ποσοστό 0,2-2% των ουροθηλιακών όγκων, πολύ σπάνιο [91]. Φυσιολογικά δεν υπάρχουν αδενωματώδη στοιχεία στο ουροθήλιο, έτσι για την ανάπτυξή του ενοχοποιούνται χρόνιες φλεγμονώδεις αλλοιώσεις του ουροθηλίου με αποτέλεσμα την μεταπλαστική του αντίδραση.

Τα αδενοκαρκινώματα διακρίνονται σε πρωτοπαθή (σε διάφορα σημεία της ουροδόχου κύστης), σε προερχόμενα από τον



ουραχό και μεταστάσεις από αδενοκαρκινώματα άλλων οργάνων (π.χ. στομάχου, εντέρου, ενδομητρίου, προστάτη, μαστού κλπ.).

Σε αντίθεση με τα ουροθηλιακά καρκινώματα, είναι μονήρεις όγκοι με κακή πρόγνωση. Η κακή αυτή πρόγνωση οφείλεται στο γεγονός ότι τα περισσότερα αδενοκαρκινώματα αναπτύσσονται διηθητικά και είναι πολύ προχωρημένα κατά τη στιγμή της διάγνωσης.

Καρκινώματα από πλακώδες επιθήλιο

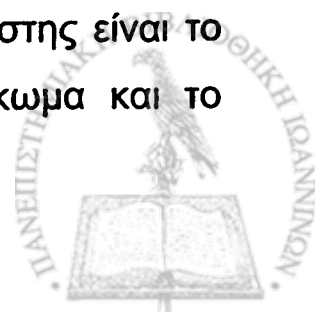
Είναι σπάνια, με συχνότητα εμφάνισης 3-6% στην Ευρώπη. Όπου ενδημεί η βιλαρζίαση (σχιστόσωμα το αιματόβιο), μπορεί να φθάσει μέχρι και το 80% των όγκων της ουροδόχου κύστης. Παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξή του αποτελούν οι χρόνιες φλεγμονώδεις αλλοιώσεις, τα στενώματα της ουρήθρας, λίθοι και ξένα σώματα επί μακρόν στην ουροδόχο κύστη (π.χ. καθετήρας διαρκείας).

Μικτά καρκινώματα

Εμφανίζονται σε ποσοστό 4-6% και είναι αποτέλεσμα σύγχρονης εμφάνισης καρκινωμάτων από μεταβατικό, αδενικό και πλακώδες επιθήλιο. Ο πιο συνηθισμένος τύπος είναι αυτός με στοιχεία μεταβατικού και πλακώδους επιθηλίου. Κατά στη στιγμή της διάγνωσης είναι ευμεγέθη και διηθητικά.

Μη ουροθηλιακοί όγκοι

Σπάνιοι μεσεγχυματικοί όγκοι της ουροδόχου κύστης είναι το λειομυοσάρκωμα, το ραβδομυοσάρκωμα, το ινοσάρκωμα και το οστεοχονδρσάρκωμα.



Κλινική συμπτωματολογία των ουροθηλιακών όγκων

Η ανώδυνη μακροσκοπική αιματουρία αποτελεί το τυπικό και πιο συχνό πρώτο σύμπτωμα (75%) των όγκων της ουροδόχου κύστης. Βαριές αιματουρίες που προκύπτουν από διήθηση των αγγείων υποδηλώνουν πιθανά κακοήθεια του όγκου. Περίοδοι χωρίς μακροσκοπική αιματουρία συνοδεύονται συνήθως από μικροσκοπική αιματουρία.

Υποκειμενικά ενοχλήματα μπορεί να μην υπάρχουν για αρκετά μεγάλο χρονικό διάστημα. Η μείωση της χωρητικότητας της ουροδόχου κύστης λόγω εκτεταμένης διήθησης ή εκτεταμένης θηλωμάτωσης και οι συνοδές λοιμώξεις που παρουσιάζονται όταν συνυπάρχουν νεκρωτικές αλλοιώσεις του όγκου, μπορεί να εκδηλωθούν με υποκειμενικά ενοχλήματα όπως καύσος κατά την ούρηση, πολλακισουρία, νυκτουρία και επιτακτική ούρηση. Σε προχωρημένες καταστάσεις, με προοδευτική αύξηση του μεγέθους του όγκου, παρουσιάζονται συμπτώματα από τη διήθηση των ουρητηρικών στομίων (π.χ. πόνοι στη νεφρική και οσφυϊκή χώρα). Με τη διήθηση γειτονικών οργάνων παρουσιάζονται συμπτώματα από τη συμπίεση και το στραγγαλισμό των πνευλικών αγγείων καθώς επίσης και από τη διήθηση των νεύρων της πυέλου. Από τις μεταστάσεις στους πνευλικούς λεμφαδένες και το μπλοκάρισμα των λεμφικών οδών μπορεί να παρουσιασθεί ασύμμετρη διόγκωση των κάτω άκρων.

Γενικά κλινικά συμπτώματα όπως αδυναμία, αναιμία, ανορεξία και απώλεια βάρους παρουσιάζονται σε προχωρημένα στάδια του όγκου. Ακόμα σπανιότερα μπορεί να εμφανισθούν διάφορα παρανεοπλασματικά σύνδρομα (υπερασβεστιαμία, λευχαιμικές αντιδράσεις κλπ.)



Συχνά η δυσουρία ή το σύνδρομο της κυστίτιδας αποτελούν και τα πρώτα συμπτώματα των όγκων της ουροδόχου κύστης στο 30% των περιπτώσεων. Η δυσουρία μπορεί να αποτελεί το μοναδικό σύμπτωμα ενός καρκινώματος *in situ* ή ένα διηθητικό ενδοτοιχωματικό όγκο. Για το λόγο αυτό σε κάθε επιμένουσα δυσουρία ή κυστίτιδα σε άτομα ηλικίας άνω των 40 ετών πρέπει να γίνεται έλεγχος για καρκίνο της ουροδόχου κύστης.

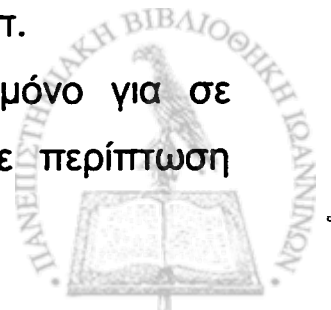
Διαγνωστική προσπέλαση

Ο στόχος της είναι η αναγνώριση, ο διαχωρισμός και κατάταξη των ασθενών με διαφορετική πρόγνωση. Τούτο επιτυγχάνεται με την εντόπιση του πρωτοπαθούς όγκου, τον προσδιορισμό του σταδίου (επιφανειακός/διηθητικός), του βαθμού διαφοροποίησής του (*grade*) και της μονο- ή πολυεστιακής εμφάνισής του, καθώς με την απόδειξη ενός ενδεχομένως συνοδού καρκινώματος *in situ* ή μιας δυσπλασίας ή τον αποκλεισμό λεμφογενών/αιματογενών μεταστάσεων.

Η διάγνωση των όγκων της ουροδόχου κύστης βασίζεται στο αναμνηστικό, την κλινική εξέταση, την υπερηχογραφία, την ενδοφλέβιο ουρογραφία, την κυστεοσκόπηση, την κυτταρολογική εξέταση, την τεταρτομοριακή βιοψία, τη διαγνωστική διουρηθρική αφαίρεση του όγκου, την αμφίχειρη εξέταση υπό νάρκωση και άλλες απεικονιστικές μεθόδους.

Με τη λήψη του **αναμνηστικού ιστορικού** ελέγχεται η συσχέτιση επαγγελματικών παραγόντων κινδύνου με την ανάπτυξη του όγκου. Επίσης γίνονται ερωτήσεις σχετικά με την κλινική συμπτωματολογία, όπως π.χ. αιματουρία δυσουρία κλπ.

Η **κλινική εξέταση** μας δίδει πληροφορίες μόνο για σε προχωρημένους όγκους της ουροδόχου κύστης. Σε περίπτωση



πίεσης των λαγόνιων αγγείων από τους διηθημένους λεμφαδένες έχουμε την εμφάνιση οιδήματος στα κάτω άκρα.

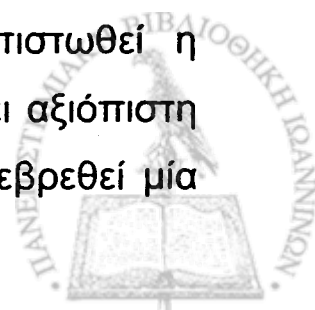
• Η **κυστεοσκόπηση** αποτελεί τη βάση της διαγνωστικής των όγκων αυτών. Κατά τη διάρκεια αυτής μπορεί να εντοπισθεί η πηγή προέλευσης μιας αιματοουρίας ή να προσδιορισθεί η πλευρά (δεξιά/αριστερά). Επίσης λαμβάνονται πληροφορίες σχετικά με τη θέση, το μέγεθος και τον αριθμό των όγκων. Επιπλέον υπάρχει η δυνατότητα λήψης ιστοτεμαχίων για ιστολογική εξέταση.

• Με την **κυστεοσκόπηση** συνδέεται και η λήψη ούρων για **κυτταρολογική** εξέταση. Τούτο έχει ιδιαίτερη σημασία για την αναγνώριση ενός καρκινώματος *in situ*, επειδή υπάρχει μεγάλη απώλεια κυτάρων σε αντίθεση με τα καλά διαφοροποιημένα καρκινώματα όπου η κυτταρολογική είναι χρήσιμη στο 60% των περιπτώσεων.

Σήμερα σε ορισμένα ουρολογικά κέντρα εφαρμόζεται, σε δύσκολα αναγνωρίσιμους όγκους της κύστης, η **φωτοδυναμική** διαγνωστική μέθοδος. Στη μέθοδο αυτή χορηγείται ενδοφλεβίως ή ενδοκυστικά ένα φωτοευαίσθητο φάρμακο και χρησιμοποιείται φωτεινή ενέργεια Laser, μέσω οπτικών ινών, για τη σήμανση των καρκινικών κυτάρων [92]. Το φάρμακο κατανέμεται ομοιογενώς αμέσως μετά τη χορήγησή του, συγκρατείται όμως και εντοπίζεται εκλεκτικά μόνο από τον καρκινικό ιστό.

Με την **αμφίχειρη** κλινική εξέταση της ουροδόχου κύστης υπό νάρκωση επιτρέπεται η εκτίμηση της κινητικότητάς της, τυχόν καθήλωσή της στα κοιλιακά τοιχώματα και ενδεχομένως ψηλάφηση διογκωμένων λεμφαδένων.

Με την **υπερηχογραφία** είναι δυνατό να διαπιστωθεί η ύπαρξη ενός εξωφυτικού όγκου, αλλά δε μπορεί να γίνει αξιόπιστη εκτίμηση της διήθησης του όγκου. Είναι δυνατό να ανεβρεθεί μία



υδρονέφρωση, σε ποσοστό άνω του 80% σε τοπικά προχωρημένο καρκίνο. Ταυτόχρονα ελέγχεται και το ανώτερο ουροποιητικό για πιθανή συνύπαρξη καρκινώματος στην περιοχή, γεγονός το οποίο συμβαίνει σε ποσοστό 3%. Παρ' όλα τα ευεργετήματα του υπερήχου δε θα πρέπει σε καμία περίπτωση να υποκαθιστά την κυστεοσκόπηση.

Η ενδοφλέβια πνευλογραφία έχει σαν στόχο τη διερεύνηση πιθανού αποφρακτικού κωλύματος της αποχετευτικής οδού λόγω διήθησης των ουρητηρικών στομιών από τον όγκο. Τυπικά παθολογικά ευρήματα είναι η μονόπλευρη ή αμφοτερόπλευρη διάταση του ουρητηρο-πυελοκαλυκικού συστήματος μέχρι και η νεφρική σιγή, έλλειμμα σκιαγράφησης στην περιοχή του όγκου και ακαμψία του τοιχώματος της ουροδόχου κύστης.

Η αξονική τομογραφία μπορεί να απεικονίσει εκτεταμένες διηθήσεις του τοιχώματος της ουροδόχου κύστης ή γειτονικών οργάνων. Με τη μέθοδο αυτή απεικονίζονται επίσης λεμφαδενικές και ηπατικές μεταστάσεις, αλλά δεν είναι δυνατή η ακριβής σταδιοποίηση των ουροθηλιακών όγκων [93].

Η διουρηθρική εκτομή του όγκου αποτελεί μία διαγνωστική αλλά και θεραπευτική ταυτόχρονα επέμβαση. Με την επέμβαση αυτή θα πρέπει να λαμβάνεται καρκινικός ιστός για ιστολογική εξέταση αλλά και να επιδιώκεται η πλήρης αφαίρεση του όγκου. Λόγω του ότι οι εξωφυτικοί όγκοι εμφανίζουν στη βάση τους κύτταρα με χαμηλότερη διαφοροποίηση απ' ότι στο εξωφυτικό τμήμα τους, πρέπει να αφαιρείται πρώτα το εξωφυτικό τμήμα και στη συνέχεια τα βαθύτερα στρώματα, δηλαδή η βάση του όγκου. Από τις πλησιέστερες προς τον όγκο περιοχές αφαιρείται επίσης ιστός. Τα τρία αυτά τμήματα στέλνονται χωριστά για ιστολογική εξέταση. Με



τον τρόπο αυτό μπορεί να αξιολογηθεί καλύτερα ο πραγματικός βαθμός διαφοροποίησης του όγκου.

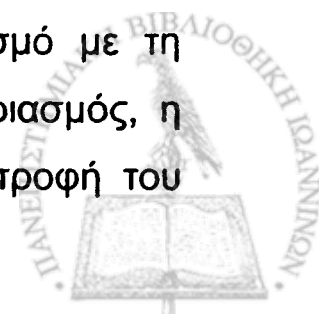
Οι συστηματικές βιοψίες (mapping) έχουν ένδειξη στον καρκίνο της ουροδόχου κύστης διότι εμφανίζει πολυεστιακή εντόπιση σε ποσοστό 50%. Βιοψία θα πρέπει να γίνεται και στην προστατική ουρήθρα. Τα σημεία λήψης ιστικών τεμαχίων είναι το έδαφος της ουροδόχου κύστης, το τρίγωνο, τα πλευρικά τοιχώματα, το οπίσθιο τοίχωμα, ο θόλος, το πρόσθιο τοίχωμα, η περιοχή των ουρητηρικών στομίων και ο αυχέννας της ουροδόχου κύστης.

Θεραπεία

Η θεραπεία πρέπει να προσανατολίζεται και να προσαρμόζεται πάντα προς τα κλινικά και προγνωστικά δεδομένα. Παράγοντες που έχουν αποφασιστική σημασία για το είδος της θεραπείας είναι η επέκταση του όγκου (στάδιο T), ο βαθμός διαφοροποίησης (grade), το ιστορικό, η τοπική πρόοδος του όγκου ή η ύπαρξη μεταστάσεων, η συχνότητα των υποτροπών, η μονοεστιακή ή πολυεστιακή εμφάνιση του όγκου, η ηλικία και η βιολογική κατάσταση του ασθενούς. Οι θεραπευτικές μέθοδοι (χειρουργική επέμβαση, χημειοθεραπεία, ανοσοθεραπεία, ακτινοβολία) εφαρμόζονται είτε σαν μονοθεραπεία είτε υπό μορφή συνδυασμού.

Επιφανειακοί όγκοι (pTa, pT1, pTis)

Υπάρχουν διάφορα θεραπευτικά σχήματα για την αντιμετώπιση των επιφανειακών όγκων, τα οποία μπορούν να εφαρμοσθούν είτε σαν μονοθεραπεία είτε σε συνδυασμό με τη διουρηθρική εκτομή του όγκου όπως: ο ηλεκτροκαυτηριασμός, η Laser-θεραπεία για τη θερμική ή φωτοδυναμική καταστροφή του



όγκου, οι ενδοκυστικές εγχύσεις κυτταροστατικών ή ανοσοθεραπευτικών φαρμάκων και η ακτινοθεραπεία.

Η διουρηθρική εκτομή του όγκου εκτελείται σε όλους τους επιφανειακούς όγκους της ουροδόχου κύστης. Τα θεραπευτικά αποτελέσματα της μεθόδου αυτής σαν μονοθεραπεία, παρουσιάζουν σημαντικές διαφορές όσον αφορά τα ποσοστά της 5ετούς επιβίωσης, των μεταστάσεων, καθώς και τη συχνότητα των υποτροπών.

Η ακτινοθεραπεία των επιφανειακών όγκων δε μπόρεσε να καθιερωθεί σαν προφυλακτική θεραπεία κατά των υποτροπών. Ακόμη σε επιλεγμένα περιστατικά δεν διαπιστώθηκαν πλεονεκτήματα της πρόσθετης ακτινοβολίας έναντι της TUR-μονοθεραπείας.

Η θεραπεία με **Laser** χρησιμοποιείται στην ουρολογία κυρίως για τη θερμική καταστροφή των όγκων. Ένα σοβαρό μειονέκτημα της θεραπείας αυτής είναι το γεγονός ότι δεν είναι δυνατή η λήψη ιστοτεμαχίων κατά τη διάρκεια της επέμβασης για ιστολογική εξέταση. Σε διάφορες συγκριτικές μελέτες με τη διουρηθρική εκτομή, βρέθηκαν σημαντικά χαμηλότερα ποσοστά υποτροπών με τη Laser θεραπεία. Σε αυτές τις παρατηρήσεις λείπει βεβαίως η στατιστική απόδειξη σε μεγάλες, προοπτικές, τυχαιοποιημένες μελέτες.

Στη **φωτοδυναμική** θεραπεία χρησιμοποιείται ένα φωτοευαίσθητο φάρμακο το οποίο αποθηκεύεται κατά προτίμηση σε ταχέως πολλαπλασιαζόμενους ιστούς π.χ. καρκινικούς ιστούς. Λόγω της υψηλής αποθήκευσης του φωτοευαίσθητοποιητικού φαρμάκου στον καρκινικό ιστό, είναι δυνατή η κατευθυνόμενη θεραπεία των επιφανειακών όγκων ακόμη και στην περίπτωση της πολυεστιακής εμφάνισής τους. Μειονεκτήματα της μεθόδου είναι η δερματική φωτοτοξικότητα και το «σύνδρομο μετά φωτοδυναμική



θεραπεία», το οποίο χαρακτηρίζεται από συχνουρία, επιτακτική ούρηση, νυκτουρία και σπασμούς της ουροδόχου κύστης. Η πιο σοβαρή επιπλοκή είναι η μόνιμη ρίκνωση της κύστης.

Η ενδοκυστική έγχυση κυτταροστατικών και/ή ανοσοθεραπευτικών αποτελεί συμπληρωματική μορφή θεραπείας μετά από διουρηθρική εκτομή και Laser εφαρμογή. Σαν σκοπό έχει την επιβράδυνση των υποτροπών, την καταστροφή ενδεχομένως παραμένουστος όγκου ή συνυπάρχοντος καρκινώματος *in situ*.

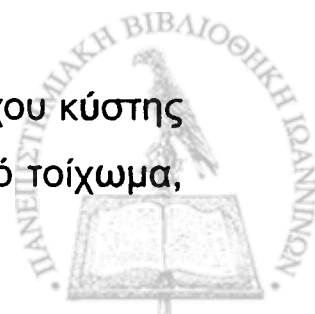
• Τα κυτταροστατικά που χρησιμοποιούνται ευρέως σήμερα είναι το Thiotepa, το Erodyl, η Doxorubicin και το Mitomycin C. Μετά από πολλές συζητήσεις και μελέτες συνιστάται πλέον η έναρξη της ενδοκυστικής θεραπείας να γίνεται 2 εβδομάδες μετά τη διουρηθρική αφαίρεση του όγκου, χρόνος που θεωρείται ικανός για τη μικρότερη εμφάνιση επιπλοκών.

Στον γενικό όρο ανοσοθεραπεία μπορούν να καταταχθούν διάφορα θεραπευτικά σχήματα. Σήμερα χρησιμοποιούνται ευρέως για τοπική ανοσοθεραπεία των επιφανειακών όγκων της ουροδόχου κύστης BCG και α-ιντερφερόνες. Για τα άλλα ανοσοθεραπευτικά όπως η ιντερλευκίνη 2, η ανοσοκυανίνη και η β- και γ-ιντερφερόνη υπάρχουν περιορισμένες εμπειρίες.

Πολλές μελέτες δείχνουν σαφή πλεονεκτήματα της BCG-θεραπείας, όσον αφορά τη μείωση του ποσοστού των υποτροπών, έναντι της χημειοθεραπείας. Επίσης η συνδυασμένη θεραπεία με α-ιντερφερόνη και κυτταροστατικά εμφανίζει καλύτερα αποτελέσματα απ' ότι η μονοθεραπεία με α-ιντερφερόνη ή κυτταροστατικό.

Διηθητικοί όγκοι

Ένα ποσοστό 12% των καρκινωμάτων της ουροδόχου κύστης διηθούν ήδη, στο χρόνο της πρώτης διάγνωσης, το μυϊκό τοίχωμα,



χωρίς να έχουν δώσει λεμφαδενικές ή άλλες μεταστάσεις. Η ομάδα αυτή των διηθητικών όγκων περιλαμβάνει τα στάδια pT2-4 N0M0. Η διάγνωσή τους γίνεται με την διουρηθρική αφαίρεση και η θεραπεία τους είναι χειρουργική.

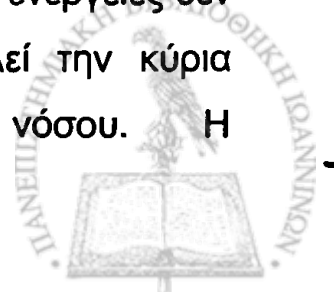
Η **μερική κυστεκτομή** έχει σαν ένδειξη τους όγκους εντός των εκκολπωμάτων, μονήρεις όγκους στο θόλο της ουροδόχου κύστης (καρκίνωμα του ουραχού) και τους περιγεγραμμένους διηθητικούς όγκους της περιοχής των ουρητηρικών στομιών. Το μειονέκτημά της είναι τα ψηλά ποσοστά υποτροπών που παρατηρούνται [94].

Η **ριζική κυστεκτομή** έχει σαν ένδειξη τους εντός της ουροδόχου κύστης περιορισμένους όγκους, οι οποίοι δε μπορούν να τεθούν υπό έλεγχο με τη διουρηθρική εκτομή. Οι όγκοι των σταδίων pT2N0M0 και pT3N0M0, καθώς επίσης και pT4apN0M0 (συμμετοχή του προστάτη), αποτελούν κλασικές ενδείξεις της μεθόδου αυτής.

Μία άλλη μορφή αντιμετώπισης των διηθητικών όγκων είναι η **ακτινοβολία**. Πάντοτε προηγείται αυτής η κατά το δυνατόν πλήρης διουρηθρική εκτομή του όγκου, συνδυασμός ο οποίος έχει επιδείξει τα καλύτερα αποτελέσματα. Το πλεονέκτημα της ακτινοβολίας είναι η δυνατότητα διατήρησης ενός λειτουργικά ακέραιου οργάνου.

Μεταστατικοί όγκοι

Ο μεταστατικός καρκίνος της ουροδόχου κύστης, έχει κακή πρόγνωση. Ο χρόνος επιβίωσης των ασθενών αυτών κυμαίνεται μεταξύ 3 και 6 μηνών. Δύο είναι οι θεραπευτικές στρατηγικές που συζητούνται σήμερα: η χημειοθεραπεία και η ανοσοθεραπεία. Η τελευταία λόγω του ότι εμφανίζει πολλές ανεπιθύμητες ενέργειες δεν καθιερώθηκε, με αποτέλεσμα η πρώτη να αποτελεί την κύρια μέθοδο αντιμετώπισης της μεταστατικής νόσου. Η

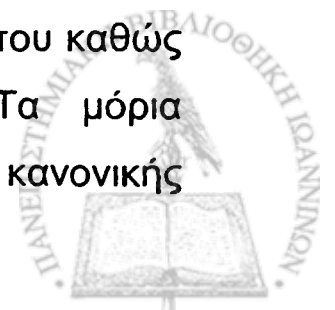


πολυχημειοθεραπεία βρέθηκε να είναι πιο αποτελεσματική από τη μονοχημειοθεραπεία και συγκεκριμένα το σχήμα MVAC (μεθοτρεξάτη, βινπλαστίνη, αδριαμυκίνη και σισπλατίνη).

ΜΟΡΙΑ ΠΡΟΣΚΟΛΗΣΗΣ ΚΑΙ ΚΑΡΚΙΝΟΣ

Η δημιουργία δεσμών προσκόλλησης μεταξύ των κυττάρων είναι μία βασική διεργασία η οποία θα μπορούσε να χαρακτηριστεί σαν διαδικασία «κλειδί», μιας και διαδραματίζει πρωτεύοντα ρόλο τόσο κατά την αρχική φάση της συγκρότησης των ιστών, όσο και μετέπειτα. Τούτο συμβαίνει γιατί σχετίζεται άμεσα με την διαφοροποίηση, την αρχιτεκτονική και την φυσιολογική τους ανάπτυξη. Η ανάπτυξη και η φυσιολογική λειτουργία των ιστών όλων των πολυκύτταρων οργανισμών ελέγχεται από ένα σύνολο αντιδράσεων που συμβαίνουν είτε μεταξύ των κυττάρων, πρόκειται για αντίδραση κυττάρου προς κύτταρο (cell-cell), είτε μεταξύ των κυττάρων και του μεσοκυττάρου περιβάλλοντός τους, οπότε μιλούμε για αντίδραση του κυττάρου προς την εξωκυττάρια θεμέλια ουσία (cell-matrix) [95,96,97].

Την τελευταία δεκαετία παρατηρήθηκε μία έκρηξη γνώσεων στον τομέα της φυσιολογίας, βιοχημείας και γενετικής επί του θέματος αυτού, καθώς έγινε εμφανές ότι σε πολλές από τις αντιδράσεις κυττάρου προς κύτταρο ή κυττάρου προς θεμέλιο ουσία, μεσολαβούν ουσίες που ονομάζονται μόρια προσκόλλησης (adhesive molecules) [98,99,100]. Τα μόρια αυτά έχουν ιδιαίτερη σημασία μιας και παίζουν καθοριστικό ρόλο στο εάν ένα κύτταρο θα παραμείνει κάπου και που ή εάν θα κινηθεί και προς τα που καθώς και στο πότε θα σταματήσει να μεταναστεύει. Τα μόρια προσκόλλησης συμμετέχουν στις διαδικασίες της κανονικής

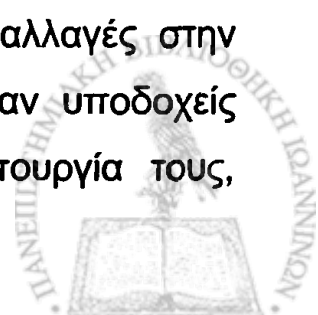


ανάπτυξης, της εξαγγείωσης των λευκών αιμοσφαιρίων, της επούλωσης των τραυμάτων, της φλεγμονής, αλλά και της καρκινικής διήθησης και των μεταστάσεων [101,102].

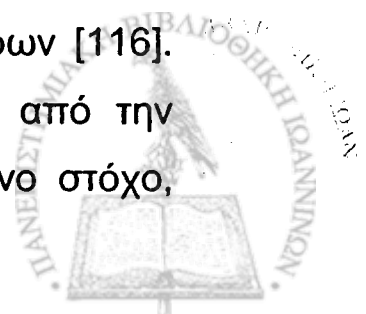
Εδώ και πολλά χρόνια έχει τεθεί το ερώτημα σχετικά με το τι είναι αυτό που καθορίζει 'ποια όργανα θα πάσχουν στην περίπτωση ενός διάσπαρτου καρκίνου' [103]. Νέες έρευνες έχουν βελτιώσει σημαντικά τις γνώσεις μας σχετικά με τη συμπεριφορά του καρκίνου σε καθαρά μοριακό επίπεδο.

Πράγματι η μοριακή βιολογία συνέβαλε τα μέγιστα στην εκτίμηση και αξιολόγηση της συμπεριφοράς των όγκων σε κυτταρικό επίπεδο καθώς επίσης και στη διάγνωση, πρόγνωση και θεραπεία του καρκίνου.

Η έννοια των προσκολλητικών δυνάμεων που συγκρατούν τα καρκινικά κύτταρα μεταξύ τους και η ελάτπωση αυτής της προσκολλητικής ικανότητας, η οποία επιτρέπει στα καρκινικά κύτταρα να διασπείρονται μακριά από την πρωτοπαθή εστία, δεν είναι έννοια καινούργια. Για πρώτη φορά διατυπώθηκε η θεωρεία αυτή από τον Coman το 1944 [104]. Η διαδικασία της κυτταρικής προσκόλλησης και τα υπεύθυνα για αυτή' μόρια προσελκύουν με συνεχώς αυξανόμενους ρυθμούς το ενδιαφέρον και την προσοχή των επιστημόνων [105,106,107]. Αφ' ενός μεν η δυνατότητα παραγωγής μονοκλωνικών αντισωμάτων που κατευθύνονται εναντίον των μορίων της κυτταρικής προσκόλλησης, αφ' ετέρου δε οι δυνατότητες που υπάρχουν σήμερα για τη δημιουργία προκαθορισμένων γενετικών παραλλαγών και παρεμβάσεων στη γενετική δομή των κυττάρων, επέτρεψαν τη μελέτη μιας συγκεκριμένης πρωτεΐνης. Ποιοτικές και ποσοτικές αλλαγές στην παραγωγή των ουσιών-μορίων που λειτουργούν σαν υποδοχείς προσκόλλησης, καθώς και τροποποιήσεις στη λειτουργία τους,



έχουν προσδιοριστεί σήμερα στην πλειονότητα των ανθρώπινων όγκων με τη χρήση πειραματικών συστημάτων *in vivo* [108]. Είναι πλέον προφανές ότι οι βασικές συνιστώσες της κακοήθειας (ο ανεξέλεγκτος πολλαπλασιασμός, η αποδιοργάνωση της κυτταρικής και μορφολογικής διαφοροποίησης, η διήθηση και ο αποικισμός των καρκινικών κυττάρων σε απομακρυσμένα όργανα) μπορούν να ερμηνευθούν τουλάχιστον μερικώς, με τις παρατηρούμενες αλλαγές στις προσκολλητικές ιδιότητες των νεοπλασματικών κυττάρων [109]. Έτσι μία ελάττωση στην προσκολλητική δυνατότητα ενός κυττάρου προς την θεμέλιο ουσία μπορεί να επιτρέψει στα νεοπλασματικά κύτταρα να διαφύγουν από τον έλεγχο που φυσιολογικά ασκείται από το εξωκυττάριο περιβάλλον τους και να αποκτήσουν έτσι ένα πιο ευκίνητο και διηθητικό φαινότυπο [110]. Η απώλεια της ικανότητας επίτευξης μεσοκυττάρων δεσμών είναι επίσης απαιτούμενο στοιχείο προκειμένου ένας κακοήθης όγκος να προσβάλλει έναν ιστό, αλλά και για να προκαλέσει μετάσταση, επιτρέποντας σε καρκινικά κύτταρα να αποκολληθούν από την πρωτοπαθή εστία [111]. Έχει επίσης αποδειχθεί ότι οι υποδοχείς προσκόλλησης καθώς και οι σχετιζόμενες με αυτούς κυτταροσκελετικές πρωτεΐνες είναι δυνατόν να μεταφέρουν διεγερτικά ή/και ανασταλτικά της αύξησης ενδοκυτταρικά μηνύματα, καθώς επίσης ότι ποσοτικές και ποιοτικές εναλλαγές των υποδοχέων αυτών μπορεί να συμβάλλουν στην ανεξέλεγκτη υπερπλασία των καρκινικών κυττάρων [99,110,112,113,114,115]. Ο νεοπλασματικός μετασχηματισμός είναι λοιπόν το αποτέλεσμα της απώλειας των φυσιολογικών μηχανισμών ελέγχου επί των διαδικασιών αυξήσεως και διαφοροποιήσεως των κυττάρων [116]. Όπως έχει ειπωθεί, για να αποσπασθούν τα κύτταρα από την πρωτοπαθή εστία και να μεταναστεύσουν σε ένα όργανο στόχο,

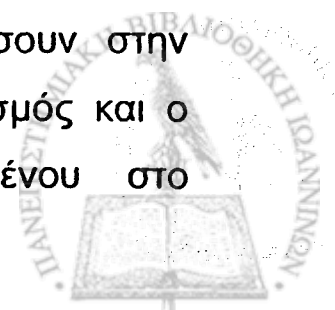


πρέπει να αλλάξουν οπωσδήποτε οι δυνάμεις που τα συγκρατούν σε συνάφεια με το ενδοθήλιο ή το λεμφικό αγγείο. Για να προσκολληθεί όμως κάπου το νεοπλασματικό κύτταρο και να δώσει κατά συνέπεια μετάσταση σε ένα συγκεκριμένο όργανο, απαιτούνται περαιτέρω αλλαγές συμπεριφοράς και των υποδεχόμενων το νεοπλασματικό κύτταρο ιστών του συγκεκριμένου αυτού οργάνου. Απαιτούνται δηλαδή αλλαγές παραγωγής μεσοκυτταρικών υποδοχέων τόσο στο διηθούν κύτταρο, όσο και στο διηθούμενο ιστό. Οι αλλαγές αυτές είναι δυνατό να πραγματοποιούνται ανεξάρτητα η μία από την άλλη [117,118]. Έτσι, θεωρητικά η κακοήθης διαδικασία είναι δυνατό να επηρεασθεί σε κάθε στάδιο και να αναχαιτισθεί από τη διαδικασία της προσκόλλησης. Πράγματι, έχει ήδη διαπιστωθεί ότι η διασπορά ενδοφλεβίως ενεθέντων καρκινικών κυττάρων σε ιστούς επίμυων, ανεστάλη με την ταυτόχρονη χορήγηση επίσης ενδοφλεβίως, πεπτιδίου που αναστέλλει τη λειτουργία ενός μορίου προσκόλλησης (μιας ιντεγκρίνης) δεσμεύοντας τον υποδοχέα της [119]. Μελέτες *in vivo* και *in vitro* έχουν δείξει ότι και σε ανθρώπινους καρκίνους παρατηρείται μία ευρέως φάσματος απορύθμιση της παραγωγής πρωτεϊνικών μορίων κυτταρικής προσκόλλησης και ότι αυτό έχει επιπτώσεις στη συμπεριφορά αυτών των νεοπλασμάτων, επιπτώσεις που σαφώς σχετίζονται με την πορεία της νόσου [120,121,122]. Επιπλέον δε, καθώς είναι γνωστό ότι υπάρχει μία αντίστροφος σχέση μεταξύ της ικανότητας ανάπτυξης του όγκου και της μορφολογικής διαφοροποίησής του σε πολλά είδη ανθρώπινων καρκίνων [123]. Ελπίζεται ότι η αποκατάσταση της φυσιολογικής λειτουργίας των μορίων προσκόλλησης θα μπορούσε να οδηγήσει σε φαινότυπους με καλύτερη ανταπόκριση στη θεραπεία [124].



Πράγματι εναλλαγές στην έκκριση μορίων ιντεγκρίνης και καντερίνης όπως αυτές προέκυψαν, είτε κατόπιν δέσμευσής τους με μονοκλωνικά αντισώματα [125] είτε μετά από γενετικούς χειρισμούς παρέμβασης με cDNA ή με antisense RNAs, οδήγησαν σε δραματικά αποτελέσματα στο πεδίο της διαφοροποίησης των καρκινικών κυττάρων. Ερευνητές έχουν δείξει ότι η διηθητική και μεταστατική δυνατότητα των νεοπλασματικών κυττάρων μειώνεται όταν οι όγκοι των κυττάρων αυτών υπόκεινται σε ανάλογες θεραπείες [126,127]. Τέτοια ευρήματα δίνουν μία άλλη διάσταση και προοπτική στην μεταστατική καταρρακτοειδή διαδικασία. Παρ' όλα αυτά όμως φαίνεται πως η μεταστατική διαδικασία είναι πολύ πιο σύνθετη καθώς και οι άλλοι τροποποιητές των βιολογικών ανταποκρίσεων παρεμβαίνουν, όπως π.χ οι διαλυτοί παράγοντες αύξησης (growth factors) [128,129] και οι κυτοκίνες που σαφώς εμφανίζουν ένα βαθμό αλληλεπίδρασης με τα μόρια προσκόλλησης [130,131].

Κλινικά τα μόρια προσκόλλησης των κυττάρων μπορεί να αποτελούν εκλεκτικούς δείκτες ορισμένων νεοπλασμάτων. Αυτό θα μπορούσε να αποβεί χρήσιμο τόσο στη διάγνωση, όσο και στην πρόγνωση της καρκινικής διαδικασίας [132]. Επιπλέον ο εντοπισμός αυτών των μορίων ή των νεοπλασματικών ισοτύπων τους στην επιφάνεια των κυττάρων, μπορεί να διευκολύνει τη χρησιμοποίηση μονοκλωνικών αντισωμάτων, τα οποία συζευγμένα με φάρμακα ή ραδιοϊσότοπα θα μπορούν να συνεισφέρουν τα μέγιστα στη διάγνωση και στη θεραπεία κακοηθειών [133]. Η κατανόηση του τρόπου λειτουργίας των μορίων προσκόλλησης και η πρόοδος που σημειώνεται μέχρι σήμερα, είναι δυνατόν να οδηγήσουν στην αξιοποίησή τους στον κλάδο της θεραπείας. Ο κλωνισμός και ο χαρακτηρισμός το 1992 ενός γονιδίου εντοπισμένου στο



χρωμόσωμα 16q που ρυθμίζει την κυτταρική προσκόλληση [134], αποτέλεσε το πρώτο σημαντικό βήμα για την κατανόηση των πολύπλοκων σχέσεων που διέπουν τα κύτταρα με το περιβάλλον τους.

Μέχρι σήμερα έχει βρεθεί και πλήρως προσδιορισθεί ένας μεγάλος αριθμός μορίων προσκόλλησης, πάνω από εκατό, που προκαλούν προσκόλληση είτε κυτάρου προς κύτταρο (cell-cell adhesion molecules, CAMs), είτε κυτάρου προς την υποστρωματική εξωκυττάριο θεμέλιο ουσία (substrate adhesion molecules, SAMs) [135]. Η δομή, η μοριακή γενετική και η βιοχημεία τους έχουν διευκρινισθεί, ενώ σε μεγάλο βαθμό έχει κατανοηθεί η φυσιολογική λειτουργία τους και ο ρόλος που διαδραματίζουν σε διάφορες καταστάσεις, όπως η φυσιολογική ανάπτυξη, η εξαγγείωση των λευκών αιμοσφαιρίων [136,137,138], η επούλωση των τραυμάτων [139], η φλεγμονή [139,140,141], η πήξη και αιμόσταση γενικά [142,143,144], η εμβρυογένεση [145] αλλά και η καρκινική διήθηση, η μετάσταση και η συμμετοχή τους στη μεταβίβαση ενδοκυτταρικών μηνυμάτων [146]. Οι υποδοχείς προσκόλλησης ανήκουν σε πέντε γνωστές οικογένειες υποδοχέων. Είναι οι ιντεγκρίνες (integrins) [98], οι καντερίνες (cadherins) [100], η γονιδιακή υπεροικογένεια των ανοσοσφαιρινών (immunoglobulin supergene family-IgSF) [147], οι σελεκτίνες (selectins) και το CD44 [109,138,141,146,148]. Οι υποδοχείς αυτοί είναι διαφορετικοί γενετικώς και βιοχημικώς, αν και σε μερικές περιπτώσεις έχουν ρόλους που σχετίζονται μεταξύ τους.

Ιντεγκρίνες

Πρόκειται για διαμεμβρανικές γλυκοπρωτεΐνες υφιστάμενες σαν α και β διμερείς αλυσίδες που εκκρίνονται τόσο από τα



επιθηλιακά κύτταρα, όσο και από τα άλλα είδη κυττάρων [98]. Ειδικότερα εκκρίνονται από οποιοδήποτε τύπο κυττάρου που προέρχεται από τις τρεις πρωτογενείς σπερματικές γραμμές. Η κανονική λειτουργία των ιντεγκρινών είναι απαραίτητη για τη δημιουργία και τη διατήρηση της φυσιολογικής αρχιτεκτονικής των ιστών, αλλά και για τις λειτουργίες της κυτταρικής διαφοροποίησης [98]. Υπάρχουν τουλάχιστον 15 διαφορετικές α αλυσίδες και 9 διαφορετικές β αλυσίδες που επιτρέπουν με τους συνδυασμούς τους την ύπαρξη ενός σημαντικού αριθμού μοριακών διατάξεων (πίν. 3) [149].

Δέσμευση ιντεγκρινών με μόρια της εξωκυττάριας θεμέλιας ουσίας	
Υποδοχείς κολλαγόνου	$\beta 1-\alpha 1, \alpha 2, \alpha 3, \alpha \nu$
Υποδοχείς φιμπρονεκτίνης	$\beta 1-\alpha 3, \alpha 4, \alpha 5$ $\beta 3-\alpha \nu, \alpha 11 \beta$ $\beta 6-\alpha \nu$ $\beta 7-\alpha 4$
Υποδοχείς λαμινίνης	$\beta 1-\alpha 1, \alpha 2, \alpha 3, \alpha 6, \alpha 7$ $\beta 3-\alpha \nu$ $\beta 4-\alpha 6$
Υποδοχείς βιτρονεκτίνης	$\beta 1-\alpha \nu$ $\beta 3-\alpha \nu, \alpha 11 \beta$ $\beta 5-\alpha \nu$
Μη προσδιορισμένα	$\beta 1-\alpha 8, \alpha 9$ $\beta 8-\alpha \nu$

Πίνακας 3. Λειτουργική ταξινόμηση των υποδοχέων ιντεγκρίνης με βάση τη συνδετική τους εξειδίκευση

Οι ιντεγκρίνες εκκρίνονται σε πολύ υψηλές ποσότητες στην επιφάνεια του κυττάρου. Η εξειδίκευση και η κατανομή τους στους



ιστούς έχει αποσαφηνισθεί με τη βοήθεια των μονοκλωνικών αντισωμάτων.

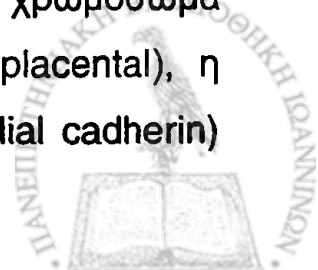
Στην πλειονότητά τους είναι υποδοχείς προσκόλλησης κυττάρου προς θεμέλιο ουσία, σε μερικές περιπτώσεις όμως μπορεί να λειτουργούν σα μόρια προσκόλλησης κυττάρου προς κύτταρο. Το εύρος των δυνατοτήτων δράσης τους είναι πολύ σύνθετο, ακόμη και στις φυσιολογικές καταστάσεις [150,151].

In vitro, παίζουν σημαντικό ρόλο στη διαδικασία της προσκόλλησης των κυττάρων και στη μετανάστευσή τους. Αλλαγές στην έκκρισή τους ή/και στη λειτουργικότητά τους *in vivo* σε όγκους, οδηγούν σε αποδιαφοροποίηση των όγκων και σε υιοθέτηση πιο επιθετικής συμπεριφοράς [109,152]. Αρκετά συχνά η έκκριση των ιντεγκρινών εντός των όγκων είναι ετερογενής. Οι εναλλαγές στην έκκριση και στη λειτουργική δραστηριότητα των υποδοχέων integrin, φαίνεται να προσδιορίζουν μερικώς την ανάπτυξη και την εξέλιξη των κακοήθων όγκων [153].

Καντερίνες

Πρόκειται για διαμεμβρανικές γλυκόπρωτεΐνες, οι οποίες παριστούν τους κύριους μεσολαβητές της κυττάρου προς κύτταρο προσκόλλησης που πραγματοποιείται με σειρά ομοτυπικών αντιδράσεων, οι οποίες εξαρτώνται πλήρως από την παρουσία ιόντων ασβεστίου [100,104,109,110,111]. Σε απουσία των ιόντων αυτών αποδομούνται ταχέως με τη δράση ειδικής πρωτεάσης [154].

Ο σπουδαιότερος τύπος καντερίνης είναι η οφθαλμική καντερίνη (επιθηλιακή). Ανευρίσκεται κυρίως στους νευρικούς και μυϊκούς ιστούς του ενήλικα και χαρτογραφήθηκε στο χρωμόσωμα 18q [155,156]. Άλλοι τύποι είναι η πλακουντιακή (placental), η retinal και η αγγειακή ενδοθηλιακή (vascular endothelial cadherin)



[157,158]. Η χαμηλή έκφραση της E-καντερίνης είναι ένα γενικό φαινόμενο που συμβαίνει σε μία ποικιλία ανθρώπινων καρκίνων [159,160,161]. In vitro μελέτες έχουν δείξει καθαρά ότι η απώλεια της προσκολλητικής λειτουργίας της E-cadherin είναι ένα κριτικό βήμα στην απόκτηση ενός αποδιαφοροποιημένου και διηθητικού φαινοτύπου. Έτσι σε μη μετασχηματισμένα επιθηλιακά κύτταρα της ουροδόχου κύστης, τα κύτταρα αποκτούν ένα χαμηλής διαφοροποίησης φαινότυπο όταν η μεσοκυτταρική προσκόλληση αναστέλλεται με ειδικά αντι- E-cadherin μονοκλωνικά αντισώματα. Αντίστροφα, αποκατάσταση της φυσιολογικής έκφρασης της E-cadherin με συμπληρωματικό DNA, προκαλεί αύξηση της μεσοκυττάριας συνοχής που σχετίζεται με την αναστολή του διηθητικού φαινοτύπου in vitro [162].

Η λειτουργία της E-cadherin ρυθμίζεται από την καρβοξυλομάδα-COOH της τελικής ενδοκυτταρικής περιοχής της, η οποία αντιδρά με μία σειρά ενδοκυττάρων πρωτεϊνών που αποκαλούνται σύμπλεγμα των κατενινών και που συμμετέχουν στον κυτταροσκελετό [163,164].

Πειράματα αφαίρεσης του γενετικού υλικού καθώς και μεταλλάξεων αφορώντας στην περιοχή των καντερινών που συνδέεται με τις κατενίνες, έχουν δείξει καθαρά ότι η συγκεκριμένη αυτή περιοχή είναι απολύτως απαραίτητη για να γίνει η σύνδεση της cadherin με τις κυτταροσκελετικές πρωτεΐνες και να έχουμε έτσι τη συνάφεια των παραπλήσιων κυττάρων [165]. Όλα τα μόρια των κατενινών περιέχουν σε υψηλές ποσότητες τυροσίνη, που ως γνωστό φωσφορυλιώνεται κάτω από συγκεκριμένες συνθήκες [166,167,168,169,170,171,172].

Απώλεια της έκκρισης E-καντερίνης έχει συσχετισθεί σε υψηλό βαθμό με τη μορφολογία χαμηλής διαφοροποίησης σε ένα μεγάλο



αριθμό κακοηθειών, μεταξύ των οποίων και στον καρκίνο της ουροδόχου κύστης [173,174,175,176,177]. Στον όγκο της ουροδόχου κύστης, αλλά και σε άλλους, υπάρχει μία αξιοσημείωτη συσχέτιση μεταξύ της έκκρισης της E-καντερίνης και του χρόνου επιβίωσης.

Σήμερα μεγάλες κλινικοπαθολογοανατομικές μελέτες βρίσκονται σε εξέλιξη για να ισχυροποιήσουν τη χρήση της E-cadherin και των catenins σαν προγνωστικούς δείκτες προκειμένου να προβλεφθεί η βιολογική συμπεριφορά των προδιηθητικών και διηθητικών όγκων [135,178].

Γονιδιακή υπεροικογένεια ανοσοσφαιρινών (Immunoglobulin gene superfamily – IgSF)

Τα μέλη της ομάδας αυτής είναι μόρια της κυτταρικής επιφάνειας με κοινή ομόλογο δομική μονάδα στην ανοσοσφαιρίνη, που αποτελείται από μία σειρά 70 έως 110 αμινοξέα [147,179].

Στην οικογένεια αυτή συμπεριλαμβάνονται και μόρια τα οποία ενέχονται στη διαδικασία της κυτταρικής αναγνώρισης, όπως τα αντιγόνα μείζονος ιστοσυμβατότητας, ο υποδοχέας των T-κυττάρων, ο υποδοχέας του από τα αιμοπετάλια ορμώμενου αυξητικού παράγοντα, ο υποδοχέας του αιμοποιητικού παράγοντα καθώς και μόρια που συμμετέχουν στην κυτταρική προσκόλληση (neural cell adhesion molecule, vascular cell adhesion molecule, intercellular cell adhesion molecule, CEA, deleted in colon cancer) [147]. Τα μέλη της οικογένειας αυτής μεσολαβούν στη διαδικασία προσκόλλησης προκαλώντας είτε ομοιοτυπικές είτε ετεροτυπικές αντιδράσεις.



Σελεκτίνες (selectins)

Πρόκειται για διαμεμβρανικές γλυκοπρωτεΐνες με μία περιοχή πλούσια σε λεκτίνη, ένα ποικίλλοντα αριθμό επαναλαμβανόμενης αλληλουχίας αμινοξέων και βραχεία κυτταροπλασματική περιοχή. Με την παρουσία ασβεστίου, η περιοχή της λεκτίνης συνδέεται με υδατάνθρακες όπως π.χ το αντιγόνο Lewis, σε γειτονικά κύτταρα.

Οι σελεκτίνες μεσολαβούν σε ετεροτυπικές αντιδράσεις μεταξύ κυττάρων του αίματος και ενδοθηλιακών κυττάρων κατά τη διάρκεια της λεμφοκυτταρικής εγκατάστασης και προσκόλλησης [180].

Η Ρ-σελεκτίνη και η Ε-σελεκτίνη βρίσκονται σε ενεργοποιημένα ενδοθηλιακά κύτταρα παρέχοντας υποδοχή δέσμευσης σε κύτταρα που φέρουν τον κατάλληλο υποδοχέα. Στο όλο αίνιγμα της καρκινικής συμπεριφοράς, ίσως παίζουν ρόλο και οι έτσι καλούμενες «addressins» ('διευθυνσιογόνες ουσίες' σε ελεύθερη μετάφραση), παίζοντας ρόλο στο κύκλωμα όγκος-θέση εγκατάστασης-θέση μετάστασης. Οι παραπάνω παρατηρήσεις έχουν οδηγήσει στη διατύπωση της υπόθεσης 'σπόρος και χώμα' (seed and soil) σχετικά με τη διαδικασία της μετάστασης [117].

CD44

Πρόκειται για μία γλυκοπρωτεΐνη της επιφανείας του κυττάρου, η οποία παίζει ρόλο στον αποικισμό των λεμφοκυττάρων, στην ενεργοποίηση των Τ-κυττάρων και στην προσκόλληση με υαλουρικές και άλλες πρωτεΐνες της θεμέλιας ουσίας [181]. Έχουν περιγραφεί 9 ισότυποι του μορίου CD44 [182]. Οι μέχρι τώρα μελέτες πάνω στο μόριο αυτό εμφανίζουν αντιφατικά αποτελέσματα όσον αφορά την υπερέκκρισή του στις διάφορες νεοπλασίες [183,184,185]. Για το λόγο αυτό, ο πιθανός ρόλος του CD44 στη διάγνωση και την πρόγνωση του καρκίνου [186] θα χρειαστεί να

επανεκτιμηθεί σε μεγαλύτερες prospective μελέτες, στις οποίες η έκκριση των ισοτύπων του θα προσδιορίζεται με πιο ακριβείς μεθόδους όπως η PCR και με τη χρήση ειδικών μονοκλωνικών αντισωμάτων των ισοτύπων του CD44 [187,188].

Αξιοποίηση των μορίων προσκόλλησης στην εργαστηριακή και κλινική πράξη

Τελευταία υπάρχει μία έκρηξη πληροφοριών γύρω από τα μόρια προσκόλλησης και τους πιθανούς ρόλους τους τόσο στον φυσιολογικό οργανισμό όσο και στις διάφορες παθολογικές καταστάσεις. Η ιστορία της χρήσης των κυτταρικών μορίων προσκόλλησης στην κλινική ιατρική άρχισε αρκετές δεκαετίες πριν, βασισμένη στο εύρημα ότι αυξημένα επίπεδα του CEA στον ορό παρατηρήθηκαν σε διάφορες κακοήθειες [189]. Σήμερα το ενδιαφέρον εστιάζεται περισσότερο στα μόρια προσκόλλησης που θεωρούνται δυναμικοί βιοδείκτες στην κακοήθεια και μάλιστα με ρόλο στην πρόγνωση και διαφορική διάγνωση καθώς επίσης και στην εκτίμηση της πρόγνωσης της εξελισσόμενης νόσου. Ο ρόλος των μορίων προσκόλλησης που είναι υποψήφιοι δείκτες για κλινική χρήση πρέπει να αποδειχθεί και αυτό για μια σειρά αιτιών:

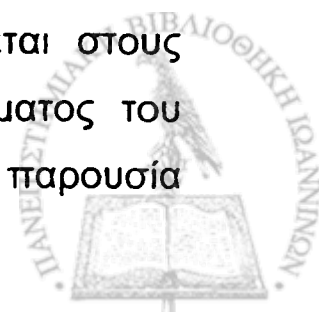
1. Τα κανονικά πρότυπα έκκρισης των μορίων προσκόλλησης και οι μηχανισμοί διαμόρφωσης των υποδοχέων τους βρίσκονται ακόμη υπό μελέτη.
2. Το παθολογικό profile πολλών μελετών μικρού μεγέθους και μικτών περιπτώσεων στο θέμα της έκκρισης των μορίων προσκόλλησης, μπορεί να σημαίνει ότι τα αποτελέσματα δεν είναι αντιπροσωπευτικά και επομένως πρέπει να παρουσιάζονται με προσοχή.



Έτσι, ειδικότερα η E-καντερίνη, είναι πρωτίστου ενδιαφέροντος στην ομάδα των μορίων κυτταρικής προσκόλλησης. Ελάττωση ή πλήρης απώλεια της έκκρισής της σχετίζεται με υψηλού βαθμού και προχωρημένου σταδίου όγκους σε ποικιλία κακοηθειών, μεταξύ των οποίων και στον καρκίνο της ουροδόχου κύστης.

Προς απόδειξη είναι η σκέψη ότι πιο επιρρεπείς για μια υπόστροφο πορεία είναι οι όγκοι που εμφανίζουν εκτεταμένη τοπική διασπορά και μεταστατική διάθεση. Η πρώτη ανακοίνωση πάνω σε αυτό το θέμα έγινε με την E-καντερίνη σαν δείκτη με αποδεδειγμένη κλινική σημασία [173]. Η μελέτη έγινε σε ασθενείς με καρκίνο εκ μεταβατικού επιθηλίου, όπου η συσχέτιση είχε να κάνει με τον αυξημένο βαθμό κακοήθειας και το στάδιο αυτής, καθώς επίσης και με τη μικρή επιβίωση των ασθενών με διηθητικού τύπου νόσο [173].

Σειρά μελετών έχουν δείξει ότι υπάρχει μία στενή σχέση μεταξύ της έκκρισης των ιντεγκρινών και του βαθμού σταδιοποίησης. Επειδή συμβατικά κριτήρια σταδιοποίησης είναι δύσκολο να εφαρμοσθούν ενιαία και ομοιόμορφα, προτάθηκε η εκτίμηση έκκρισης των integrins να γίνεται σε συνάρτηση με άλλους βιολογικούς δείκτες, ώστε να καταστεί δυνατός ο προσδιορισμός του κακοήθους δυναμικού του χαμηλού βαθμού όγκων [190]. Επιπλέον οι β1 ιντεγκρίνες δείχνουν χαρακτηριστικά πρότυπα κατανομής σε συμπαγείς όγκους [191] και είναι δυναμικώς χρήσιμοι για την τυποποίηση των όγκων. Ορισμένοι υποστήριξαν ένα πιθανό ρόλο του CD44 στην πρώιμη διάγνωση του καρκίνου [186]. Με τη βοήθεια της αλυσιδωτής αντίδρασης της πολυμεράσης (PCR) έδειξαν ότι οι νεοπλασματικοί ιστοί παρουσιάζουν υπερέκκριση πολλών ομόλογων μορίων, πράγμα το οποίο δεν παρουσιάζεται στους φυσιολογικούς ιστούς. Η έκφραση συγκεκριμένου τμήματος του αντίστοιχου γονιδίου φαίνεται να συσχετίζεται με την παρουσία



μετάστασης. Η επιβεβαίωση του ευρήματος αυτού με μεγαλύτερες μελέτες θα επέτρεπε, με την ευαισθησία της μεθόδου, την πρώιμη αποκάλυψη των μεταστάσεων που σχετίζονται με αυτές τις ποικιλίες [187]. Εκτροπές στη δραστικότητα του CD44 γονιδίου έχουν καταδειχθεί σε αποφολιδωμένα κύτταρα καρκίνου της ουροδόχου κύστης σε δείγματα ούρων πασχόντων ασθενών με τη χρήση PCR [187].

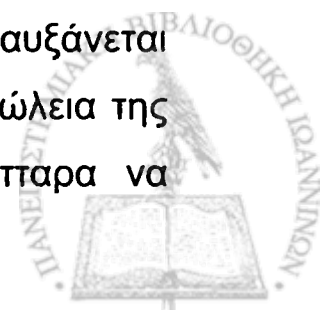
Φαίνεται πως τον 21^ο αιώνα η εργαστηριακή ιατρική και η κλινική βιοχημεία θα παίξουν σημαντικότατο ρόλο στην έγκαιρη διάγνωση, στη σωστή αξιολόγηση και στην ακριβή πρόγνωση των νεοπλασματικών νοσημάτων [192].



Καρκίνος ουροδόχου κύστης και μόρια προσκόλλησης

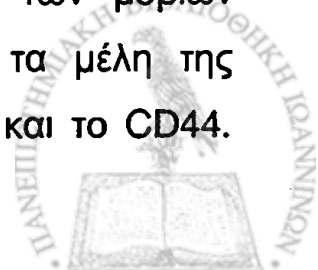
Ο καρκίνος της ουροδόχου κύστης είναι ο τέταρτος πιο συχνός καρκίνος στον άνδρα και αντιπροσωπεύει το 2% όλων των όγκων. Περίπου το 75% από αυτούς, τη στιγμή της διάγνωσης, περιορίζονται στον βλεννογόνο, στον υποβλεννογόνο και στη βασική μεμβράνη. Οι περισσότεροι από αυτούς τους όγκους μπορούν να αφαιρεθούν χειρουργικά. Ατυχώς τα ποσοστά υποτροπής είναι υψηλά (30% με 85%) και το 10% με 30% των επιφανειακών όγκων θα προχωρήσουν σε μυϊκή διήθηση η οποία έχει μία πιο φτωχή πρόγνωση. Επιβάλλεται συνεπώς η τακτική παρακολούθηση με κυστεοσκόπηση, η οποία είναι μη επιθυμητή από τους ασθενείς [193].

Ευρέως αναγνωρίζεται πλέον ότι η δευτεροπαθής επανεμφύτευση των νεοπλασματικών κυττάρων στη ουροδόχο κύστη μπορεί να ευθύνεται μερικώς για τα υψηλά ποσοστά υποτροπής του καρκίνου αυτού. Υπάρχει ένας αυξημένος αριθμός στοιχείων τα οποία υποθέτουν ότι οι πυροδοτήσεις των ιδιοτήτων προσκόλλησης των καρκινικών κυττάρων μπορεί να παίζουν σημαντικό ρόλο στην ανάπτυξη και εξέλιξη του κακοήθους φαινοτύπου στον καρκίνο της ουροδόχου κύστης. Τα μόρια προσκόλλησης έχουν προσφάτως εμπλακεί στον έλεγχο τέτοιων διαδικασιών, όπως η μορφολογική διαφοροποίηση, η κυτταρική διαφοροποίηση, η διήθηση και ο εποικισμός σε απομακρυσμένα όργανα [109]. Η μειωμένη προσκόλληση του κυττάρου στην μεσοκυττάρια ουσία επιτρέπει στα νεοπλασματικά κύτταρα να εμπλέκονται στον έλεγχο της διαφοροποίησης η οποία αυξάνεται από το φυσιολογικό εξωκυττάριο περιβάλλον [111]. Η απώλεια της κυτταρικής προσκόλλησης επιτρέπει στα καρκινικά κύτταρα να



αποκολληθούν και να μεταναστεύσουν αποκτώντας έναν πιο κινητικό και διηθητικό φαινότυπο, οδηγώντας έτσι τελικά σε διήθηση και μετανάστευση [111]. Ειδικά στον καρκίνο της ουροδόχου κύστης η απολέπιση λίγων κυττάρων ή ολόκληρων ομάδων από την υποκείμενη βασική μεμβράνη απαιτεί τη διακοπή των στεγανών συνδέσεων μεταξύ των γειτονικών κυττάρων και την αναδιοργάνωση των διάμεσων μυοϊνιδίων [194].

Για τις διαδικασίες της διήθησης και της μετάστασης είναι θεμελιώδης η ύπαρξη της κυτταρικής προσκόλλησης λόγω του ότι δημιουργεί αλλά και διατηρεί τις μεσοκυττάριες διασυνδέσεις στους πολυκύτταρους οργανισμούς. Η φυσιολογική ανάπτυξη και λειτουργία των ιστών ελέγχεται από τις επιδράσεις τόσο των κυττάρων μεταξύ τους, όσο και των κυττάρων με το περιβάλλον τους. Στις αντιδράσεις αυτές μεσολαβούν τα μόρια προσκόλλησης. Επιπλέον οι αλληλεπιδράσεις μεταξύ του κυτταροσκελετού και των μορίων προσκόλλησης ρυθμίζουν ή συνεισφέρουν σημαντικά σε μία ποικιλία λειτουργιών μεταξύ των οποίων περιλαμβάνονται η μεταγωγή του σήματος, η κυτταρική αύξηση, η διαφοροποίηση, η για συγκεκριμένο σημείο έκφραση των γονιδίων, η ανοσοποιητική λειτουργία, η κυτταρική κινητικότητα, η πήξη του αίματος, η επούλωση των τραυμάτων και η φλεγμονή [195]. Για το λόγο αυτό το πεδίο των μορίων προσκόλλησης αποτελεί αντικείμενο εντατικής μελέτης την τελευταία δεκαετία. Σήμερα, ένα σύνολο επιφανειακών και διαμεμβρανικών γλυκοπρωτεϊνών έχει διαπιστωθεί ότι συμβάλλει στην προσκόλληση κυττάρου προς στοιχεία της εξωκυττάριας ουσίας (SAMs-μόρια) και στην προσκόλληση κυττάρου προς κύτταρο (CAMs-μόρια) [99]. Οι κύριες οικογένειες των μορίων προσκόλλησης είναι οι καντερίνες, οι ιντεγκρίνες, τα μέλη της υπεροικογένειας των ανοσοσφαιρινών, οι σελεκτίνες και το CD44.



Αυτά τα μόρια προσκόλλησης είναι γενετικά και βιοχημικά διακριτά μεταξύ τους αν και σε ορισμένες περιπτώσεις λειτουργούν κατά παρόμοιο τρόπο [115].

Οι καντερίνες (cadherins) είναι οι κύριοι διαμεσολαβητές της προσκόλλησης κυτάρου προς κύτταρο [100]. Λειτουργικά είναι τα πιο σημαντικά από τα μόρια προσκόλλησης γιατί όταν η έκφρασή τους είναι φυσιολογική τότε η απενεργοποίηση άλλων μορίων προσκόλλησης φαίνεται να μην επηρεάζει την κυτταρική βιολογία [196]. Οι καντερίνες εμφανίζουν ασβεστιοεξαρτώμενες αντιδράσεις προσκόλλησης ομοτυπικού χαρακτήρα.

Η Ε-καντερίνη (E-cadherin) είναι μία διαμεμβρανική πρωτεΐνη η οποία συνδέεται με κυτταροσκελετικές πρωτεΐνες που ονομάζονται κατενίνες (α, β και γ) και αποτελούν στοιχεία του κυτταροσκελετού [163].

Το σύμπλεγμα Ε-καντερίνης-κατενίνης έχει εντοπιστεί στις συμφυτικού τύπου περιοχές κυτταρικής διασύνδεσης, μαζί με μερικές ακόμη πρωτεΐνες. Το σύμπλεγμα Ε-καντερίνης-κατενίνης αποσταθεροποιείται όταν φωσφορυλιώνεται η καντερίνη. Έτσι γίνεται ανενεργό [197]. Τελικά φαίνεται ότι η Ε-καντερίνη λειτουργεί σαν ογκοκατασταλτικό γονίδιο (suppressor) γιατί η απώλεια έκφρασής της ή η ανώμαλη λειτουργία της οδηγεί σε απώλεια της πολικότητας του κυτάρου και σε διαταραχή συνεπώς της φυσιολογικής ιστικής αρχιτεκτονικής. Το γονίδιο της Ε-καντερίνης έχει χαρτογραφηθεί στο βραχύ σκέλος του χρωμοσώματος 16q.

Ο ρόλος των κατενινών (catenins) είναι υπό διερεύνηση. Φαίνεται ότι εκτός από τη διαδικασία της προσκόλλησης εμπλέκονται και σε διάφορες άλλες κυτταρικές λειτουργίες.





Εικ. 6: Φυσιολογική έκφραση κατενίνης σε φυσιολογικό ουροθήλιο.

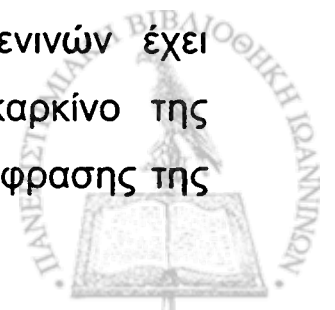
Οι βήτα- και γάμα-κατενίνη έχει αποδειχθεί ότι συνεργούν με το ογκοκατασταλτικό γονίδιο της αδενωματώδους πολυποδίασης (APC) [198,199]. Επειδή υπάρχει μία δυναμική ισορροπία μεταξύ των συμπλεγμάτων E-cadherin-catenin και των APC-catenin, παράγοντες οι οποίοι επηρεάζουν τη λειτουργία τους ή την προτίμηση σύνδεσης με την κατενίνη άλλου φαινοτύπου, μπορεί να οδηγήσουν στην εμφάνιση κινητικότητας αντί για προσκόλληση, που επιτρέπει σε μερικά κύτταρα να διηθούν τοπικά ή να μεταναστεύουν σε απομακρυσμένα σημεία [200,201].

Διάφορες μελέτες *in vitro* σε κυτταρικές σειρές καρκίνου της ουροδόχου κύστης στον άνθρωπο απέδειξαν τη συσχέτιση μεταξύ της ανώμαλης έκφρασης (απουσία έκφρασης, ελαττωμένη έκφραση, κυτταροπλασματική εντόπιση ή ετερογενής) της E-κατενίνης και του επιθετικού φαινοτύπου του όγκου. Η απώλεια έκφρασης της E-κατενίνης συνοδεύεται από απώλεια της κυτταρικής

διαφοροποίησης και αυξημένη κυτταρική διηθητικότητα στα δείγματα γέλης κολλαγόνου [162,202]. Ο διεμβολισμός αυτών των κυτταρικών σειρών με E-καντερίνη cDNA είναι δυνατόν να καταστείλει τη διηθητικότητα αυτή [162]. Ερευνητές ασχολούμενοι με την έκφραση της E-καντερίνης σε ανθρώπινο ιστοπαθολογικό υλικό καρκίνου ουροδόχου κύστης έχουν αποδείξει ότι η ανώμαλη έκφρασή της συσχετίζεται με την απουσία διαφοροποίησης, με μυϊκή διήθηση και με απομακρυσμένες μεταστάσεις [203,204]. Έχει επίσης δειχθεί ότι η απώλεια έκφρασης της E-καντερίνης συσχετίζεται με μειωμένο χρονικό διάστημα ελεύθερων νόσου υποτροπών αν και μερικές αναλύσεις αναφέρουν ότι δεν εμφανίζει ανεξάρτητη προγνωστική αξία έναντι του σταδίου και του βαθμού του όγκου [174,205,206].

Για μερικά από τα μόρια προσκόλλησης υπάρχει σήμερα η δυνατότητα να ανιχνευθούν στον ορό ασθενών. Έτσι η αναζήτηση μεταβολών τους σε ασθενείς με καρκίνο της ουροδόχου κύστης καθώς και ο ρόλος τους στην παρακολούθηση αυτών των ασθενών είναι υπό συνεχή διερεύνηση με πολλά υποσχόμενα αποτελέσματα τόσο για την διάγνωση ενδεχομένως, όσο και για την πρόγνωση. Τα αυξημένα επίπεδα διαλυτής E-καντερίνης έχουν συσχετισθεί με το βαθμό του όγκου και τον αριθμό των επιφανειακών βλαβών και οι ασθενείς με αυξημένα επίπεδα ορού E-καντερίνης εμφανίζουν μεγαλύτερη πιθανότητα υποτροπής της νόσου που διαπιστώνεται κυστεοσκοπικά [207]. Οι διαλυτές μορφές της E-καντερίνης έχουν επίσης ανιχνευθεί και στα ούρα ασθενών με καρκίνο ουροδόχου κύστης και μπορεί να αντανakλούν την απόπτωση του ουροθηλίου σαν αποτέλεσμα των αλλαγών που συμβαίνουν [208].

Η απώλεια της ανοσοδραστικότητας των κατενινών έχει συνδυαστεί με αυξημένο στάδιο και βαθμό στον καρκίνο της ουροδόχου κύστης, ενώ η απώλεια της μεμβρανικής έκφρασης της



γάμα-κατενίνης συνδυάστηκε με άσχημη πρόγνωση των ασθενών αυτών. Επιπρόσθετα η παρουσία πολλαπλών ανωμαλιών στο σύμπλεγμα E-καντερίνης-κατενίνης σε ασθενείς με καρκίνο της ουροδόχου κύστης συσχετίστηκε με προχωρημένο στάδιο, βαθμό αλλά και φτωχή πρόγνωση [206].

Έχει προταθεί ένας αριθμός πιθανών μηχανισμών για να αποδειχθεί η μειωμένη λειτουργία της E-καντερίνης στα κύτταρα της ουροδόχου κύστης τα οποία μετατρέπονται σε κακοήθη. Οι μηχανισμοί αυτοί περιλαμβάνουν την καταστολή του γονιδίου της E-καντερίνης [209], τις διαταραχές της μετάφρασης μηνυματικής διαπόρευσης [162] (signal transduction) και την απώλεια του 16q [210]. Πάντως ένα πρέπει να έχουμε υπ' όψη μας, ότι η συχνά παρατηρούμενη ετερογενής έκφραση της E-καντερίνης μπορεί να προκληθεί είτε από την ετερογένεια του καρκίνου είτε λόγω ασταθούς έκφρασής της *in vivo* [211].

Συμπεραίνοντας, μπορούμε να πούμε ότι η απώλεια της φυσιολογικής αντίδρασης αντιγόνου-αντισώματος του συμπλέγματος E-καντερίνης-κατενίνης εμφανίζεται συχνά στον καρκίνο εκ μεταβατικού επιθηλίου και συσχετίζεται με τον μεγάλο βαθμό, το προχωρημένο στάδιο και τη φτωχή πρόγνωση. Εξαιτίας της λειτουργίας των κατενινών για το σχηματισμό στεγανών κυτταρικών επαφών οι όγκοι της ουροδόχου κύστης με ανώμαλη έκφραση των στοιχείων αυτών πιθανολογείται ότι αναπτύσσουν διηθητική και μεταστατική δράση μέσω μίας διαδικασίας κακοήθους εξαλλαγής με πολλά βήματα.

Η εμπλοκή του APC με τις κατενίνες, μαζί με την ογκοκατασταλτική δράση της E-καντερίνης παίζουν κάποιο ρόλο στην καρκινογένεση της ουροδόχου κύστης. Η μελέτη της συνεργικής δράσης των πρωτεϊνών αυτών στη διαδικασία της



προσκόλλησης θα συνεισφέρει σημαντικά στην καλύτερη κατανόηση της βιολογικής συμπεριφοράς του καρκίνου της ουροδόχου κύστης.

Οι ιντεγκρίνες (integrins) είναι διμερή, διαμεμβρανικές γλυκοπρωτεΐνες με μοριακό βάρος μεταξύ 100 και 140 kDa. Εκφράζονται από τα κύτταρα τα οποία προέρχονται από τα τρία αρχικά βλαστικά δέρματα και η παρουσία τους είναι απαραίτητη για την εμφάνιση της φυσιολογικής αρχιτεκτονικής δομής των ιστών [99,212]. Οι ιντεγκρίνες είναι SAMs μόρια τα οποία λειτουργούν σαν υποδοχείς των εξωκυττάρων πρωτεϊνών της θεμέλιας ουσίας. Όσον αφορά την ουροδόχο κύστη, διάφορες ανοσοϊστοχημικές μελέτες έχουν δείξει ότι το φυσιολογικό ουροθήλιο παράγει ιντεγκρίνες $\alpha 3$, αV , $\beta 1$ και $\beta 4$. Η παρουσία τους στη βασική μεμβράνη του ουροθηλίου θεωρείται απαραίτητη για την αδιαπερατότητα του κυστικού τοιχώματος [213]. Η πιο συχνά εκφραζόμενη ιντεγκρίνη στη φυσιολογική ουροδόχο κύστη είναι η $\alpha 6$ και η $\beta 4$. Η εκσεσημασμένη έκφραση αυτών έχει παρατηρηθεί, σαν πρώιμο φαινόμενο στην εμφάνιση του καρκίνου της ουροδόχου κύστης [214,215] σε συνδυασμό με την απώλεια του φυσιολογικού προσανατολισμού των κυττάρων. Αυτή η απώλεια των $\alpha 6$ και $\beta 4$ ιντεγκρινών μπορεί να προδιαθέτει τα καρκινικά κύτταρα για τοπική διήθηση ή για μετάσταση. Η υπόθεση αυτή υποστηρίζεται από την παρατήρηση ότι ο βαθμός της διαταραχής της έκφρασής τους σχετίζεται θετικά με τους προχωρημένους όγκους ή με τους όγκους χαμηλής διαφοροποίησης [216].

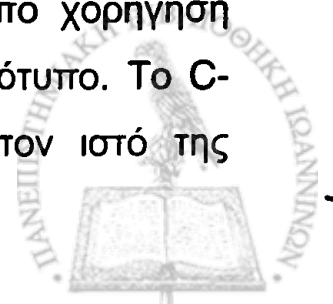
Συμπερασματικά, η έκφραση των ιντεγκρινών στον καρκίνο της ουροδόχου κύστης χαρακτηρίζεται από μία προοδευτική απώλεια της έκφρασης από το φυσιολογικό ουροθήλιο προς τον διηθητικό όγκο. Η ανώμαλη αυτή έκφραση συσχετίζεται με έναν ακόμη πιο επιθετικό φαινότυπο, με τοπική διήθηση και τέλος με



μετάσταση. Δεν έχει διερευνηθεί ακόμη η πιθανότητα της θεραπευτικής παρέμβασης στον καρκίνο της ουροδόχου κύστης μέσω δεσμεύσεως σημείων προσκόλλησης.

Στην υπεροικογένεια των ανοσοσφαιρινών περιλαμβάνονται τα διακυτταρικά μόρια προσκόλλησης ICAMs (intercellular adhesion molecules I και II) και τα VCAMs (αγγειακά μόρια προσκόλλησης), τα μείζονα ιστοσυμβατά μόρια, οι υποδοχείς των T- κυττάρων, ο υποδοχέας του αιμοπεταλιακού αυξητικού παράγοντα, το DCC (deleted in colorectal cancer) αλλά και άλλα μόρια προσκόλλησης όπως το γνωστό CEA. Η έκφραση ορισμένων μελών της οικογένειας αυτής έχει μελετηθεί στον καρκίνο της ουροδόχου κύστης και έχει βρεθεί ότι είναι διαταραγμένη.

Στον χωρίς αντιμετώπιση επιφανειακό καρκίνο της ουροδόχου κύστης τα καρκινικά κύτταρα δεν παράγουν ICAM-1, του οποίου όμως έκφραση παρατηρείται μετά την ανοσοθεραπεία με BCG (bacilli Calmette-Guerin) ή IFN-gamma (ιντερφερόνη γάμα) [217,218]. Όταν παράγεται αυτό το μόριο προσκόλλησης μπορεί να ανιχνευθεί στα ούρα των καρκινοπαθών ασθενών και η παρουσία του έχει συσχετισθεί με την απάντηση του όγκου στην ανοσοθεραπεία [217]. Φαίνεται ότι το μόριο αυτό μπορεί να κάνει τα καρκινικά κύτταρα της ουροδόχου κύστης ευαίσθητα σε μη ειδικά αντιγονικά κυτταροτοξικά μέσω ενεργοποιημένων λεμφοκυττάρων [217]. Επίσης εμπλέκεται στην λύση των καρκινικών κυττάρων προάγοντας την προσκόλληση σε αυτά των κυττάρων 'φονέων', τα οποία ενεργοποιούνται μέσω των λεμφοκινών [219]. Σε in vitro πειράματα έχει αποδειχθεί ότι όταν σε κύτταρα με ανώμαλη έκφραση του ICAM-1 αυτή δε διορθώνεται μετά από χορήγηση ιντερφερόνης γάμα τότε έχει έναν πιο επιθετικό φαινότυπο. Το ICAM-1, ένα άλλο μέλος αυτής της οικογένειας, στον ιστό της



ανθρώπινης ουροδόχου κύστης λειτουργεί σαν καταστολέας του όγκου και η έκφρασή του στα καρκινικά κύτταρα μειώνεται [220].

Το DCC (deleted in colorectal cancer) θεωρείται ότι είναι ένα ογκοκατασταλτικό γονίδιο για το αδενοκαρκίνωμα του ορθού αλλά έχει επίσης επιβεβαιωθεί η παρουσία του και στο 36% των όγκων της ουροδόχου κύστης. Η απώλειά του έχει παρατηρηθεί σε διηθητικούς όγκους αλλά και σε περιπτώσεις αυξημένων υποτροπών [220,221]. Επιπλέον μελέτες χρειάζονται για να διαπιστωθεί αν η απώλεια του DCC αποτελεί αιτία προόδου του καρκίνου της ουροδόχου κύστης.

Το CEA (καρκινοεμβρυϊκό αντιγόνο) είναι επίσης μέλος της υπερικογένειας των ανοσοσφαιρινών. Πρόκειται για ένα φυσιολογικό κυτταρικό προϊόν το οποίο υπερεκφράζεται στα αδενοκαρκινώματα. Σε διάφορες μελέτες *in vitro* και *in vivo* έχει μελετηθεί διεξοδικά η έκφρασή του στον καρκίνο από μεταβατικό επιθήλιο. Τα αποτελέσματα των μελετών αυτών είναι αντικρουόμενα. Η θετική χρώση του μορίου ποικίλλει, ανάλογα τη μελέτη, από 10% έως 80% [222]. Η έκφραση του καρκινοεμβρυϊκού αντιγόνου δεν συσχετίσθηκε με το στάδιο ή το βαθμό (grade) του όγκου αν και το εύρημα αυτό δεν είναι γενικά αποδεκτό [223,224]. Οι αυξήσεις του CEA στον ορό και στα ούρα είναι λιγότερο συχνές [225]. Καμία συσχέτιση δεν έχει βρεθεί μεταξύ των επιπέδων του CEA στον ορό ή στα ούρα και της έκφρασής του στους ιστούς. Συμπερασματικά φαίνεται ότι η έκφραση του CEA από τα καρκινικά κύτταρα της ουροδόχου κύστης είναι σποραδική και με αμφισβητήσιμη κλινική αξία. Πιθανόν ο συνδυασμός της έκφρασής του με άλλους καρκινικούς δείκτες σε συνολική εκτίμηση να αποκτά διαγνωστική και προγνωστική αξία. Απαιτείται όμως παραπέρα έρευνα.



Οι σελεκτίνες (selectins) είναι διαμεμβρανικές πρωτεΐνες που μεσολαβούν στις ετεροτυπικές αντιδράσεις μεταξύ των κυττάρων του αίματος και των ενδοθηλιακών κυττάρων [180]. Λόγω του ότι τα μόρια αυτά εκφράζονται αρχικά από τα ενδοθηλιακά κύτταρα και εμπλέκονται κυρίως στη διαδικασία της φλεγμονής, δεν αποτελεί έκπληξη το γεγονός ότι δεν υπάρχουν διαθέσιμες ανακοινώσεις-αναφορές σχετικές με την έκφραση των σελεκτινών στον καρκίνο της ουροδόχου κύστης.



ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Κατηγορία	Αριθμός	Περιγραφή
Α	01	...
Α	02	...
Α	03	...
Α	04	...
Α	05	...
Α	06	...
Α	07	...
Α	08	...
Α	09	...
Α	10	...
Α	11	...
Α	12	...
Α	13	...
Α	14	...
Α	15	...
Α	16	...
Α	17	...
Α	18	...
Α	19	...
Α	20	...
Α	21	...
Α	22	...
Α	23	...
Α	24	...
Α	25	...
Α	26	...
Α	27	...
Α	28	...
Α	29	...
Α	30	...
Α	31	...
Α	32	...
Α	33	...
Α	34	...
Α	35	...
Α	36	...
Α	37	...
Α	38	...
Α	39	...
Α	40	...
Α	41	...
Α	42	...
Α	43	...
Α	44	...
Α	45	...
Α	46	...
Α	47	...
Α	48	...
Α	49	...
Α	50	...
Α	51	...
Α	52	...
Α	53	...
Α	54	...
Α	55	...
Α	56	...
Α	57	...
Α	58	...
Α	59	...
Α	60	...
Α	61	...
Α	62	...
Α	63	...
Α	64	...
Α	65	...
Α	66	...
Α	67	...
Α	68	...
Α	69	...
Α	70	...
Α	71	...
Α	72	...
Α	73	...
Α	74	...
Α	75	...
Α	76	...
Α	77	...
Α	78	...
Α	79	...
Α	80	...
Α	81	...
Α	82	...
Α	83	...
Α	84	...
Α	85	...
Α	86	...
Α	87	...
Α	88	...
Α	89	...
Α	90	...
Α	91	...
Α	92	...
Α	93	...
Α	94	...
Α	95	...
Α	96	...
Α	97	...
Α	98	...
Α	99	...
Α	100	...



ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ

Σαράντα πέντε (45) ασθενείς της Ουρολογικής Κλινικής του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Ιωαννίνων, όλοι άνδρες, πάσχοντες από καρκίνο της ουροδόχου κύστης επιλέχθηκαν για τη μελέτη αυτή. Ο μέσος όρος της ηλικίας των ασθενών αυτών ήταν τα 63 έτη (ηλικίες κυμαινόμενες μεταξύ 39 και 87 έτη)(πίν.4). Από όλους τους ασθενείς ελήφθησαν δείγματα φλεβικού αίματος, πριν αυτοί υποβληθούν σε κυστεοσκόπηση και ακολούθως σε χειρουργική αφαίρεση (TURP) του πρωτοπαθούς όγκου της ουροδόχου κύστης. Από το σύνολο των ασθενών 14 υπεβλήθησαν σε ριζική κυστεκτομή σε δεύτερο χρόνο.

Πίνακας 4. Ταξινόμηση ασθενών της μελέτης

Ασθενείς	Φύλο	Ηλικία	Πάθηση
1	Άρρεν	39	Ca ουροδόχου κύστεως
2	Άρρεν	60	Ca ουροδόχου κύστεως
3	Άρρεν	87	Ca ουροδόχου κύστεως
4	Άρρεν	66	Ca ουροδόχου κύστεως
5	Άρρεν	52	Ca ουροδόχου κύστεως
6	Άρρεν	70	Ca ουροδόχου κύστεως
7	Άρρεν	74	Ca ουροδόχου κύστεως
8	Άρρεν	56	Ca ουροδόχου κύστεως
9	Άρρεν	69	Ca ουροδόχου κύστεως
10	Άρρεν	57	Ca ουροδόχου κύστεως
11	Άρρεν	75	Ca ουροδόχου κύστεως
12	Άρρεν	71	Ca ουροδόχου κύστεως
13	Άρρεν	51	Ca ουροδόχου κύστεως
14	Άρρεν	56	Ca ουροδόχου κύστεως
15	Άρρεν	64	Ca ουροδόχου κύστεως



16	Άρρεν	62	Ca ουροδόχου κύστεως
17	Άρρεν	67	Ca ουροδόχου κύστεως
18	Άρρεν	59	Ca ουροδόχου κύστεως
19	Άρρεν	42	Ca ουροδόχου κύστεως
20	Άρρεν	68	Ca ουροδόχου κύστεως
21	Άρρεν	84	Ca ουροδόχου κύστεως
22	Άρρεν	58	Ca ουροδόχου κύστεως
23	Άρρεν	64	Ca ουροδόχου κύστεως
24	Άρρεν	62	Ca ουροδόχου κύστεως
25	Άρρεν	66	Ca ουροδόχου κύστεως
26	Άρρεν	65	Ca ουροδόχου κύστεως
27	Άρρεν	60	Ca ουροδόχου κύστεως
28	Άρρεν	61	Ca ουροδόχου κύστεως
29	Άρρεν	79	Ca ουροδόχου κύστεως
30	Άρρεν	47	Ca ουροδόχου κύστεως
31	Άρρεν	65	Ca ουροδόχου κύστεως
32	Άρρεν	64	Ca ουροδόχου κύστεως
33	Άρρεν	61	Ca ουροδόχου κύστεως
34	Άρρεν	62	Ca ουροδόχου κύστεως
35	Άρρεν	63	Ca ουροδόχου κύστεως
36	Άρρεν	63	Ca ουροδόχου κύστεως
37	Άρρεν	57	Ca ουροδόχου κύστεως
38	Άρρεν	69	Ca ουροδόχου κύστεως
39	Άρρεν	66	Ca ουροδόχου κύστεως
40	Άρρεν	60	Ca ουροδόχου κύστεως
41	Άρρεν	59	Ca ουροδόχου κύστεως
42	Άρρεν	67	Ca ουροδόχου κύστεως
43	Άρρεν	63	Ca ουροδόχου κύστεως
44	Άρρεν	80	Ca ουροδόχου κύστεως
45	Άρρεν	46	Ca ουροδόχου κύστεως

Η κλινική (TNM) και η παθολογοανατομική (pTNM) σταδιοποίηση καθώς και ο βαθμός (grade) διαφοροποίησης του



αρχικού υλικού βιοψίας καθορίσθηκε σύμφωνα με το σύστημα που έχει εγκρίνει η Union Internationale Contre le Cancer (UICC 1997). Όλοι οι ασθενείς εμφάνιζαν εξωφυτικά μη διηθητικά καρκινώματα, εξωφυτικά διηθητικά ή όγκους που διηθούσαν το υπενδοθήλιο. Δεν συμπεριελήφθησαν περιπτώσεις ασθενών με καρκίνωμα *in situ*.

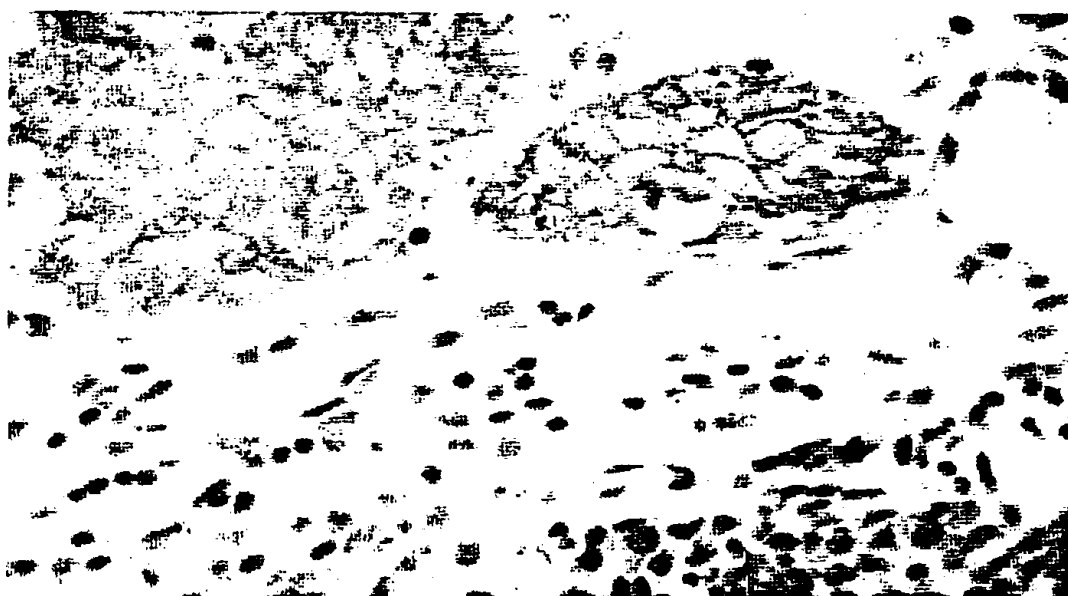
Στην παρούσα μελέτη εξετάσθηκαν ανοσοϊστοχημικά με τεχνική αβιδίνης-βιοτίνης ανοσοϋπεροξειδάσης, δείγματα σε παραφίνη από 45 περιπτώσεις πρωτοπαθούς καρκίνου ουροδόχου κύστης. Έγινε διάκριση των όγκων σε κατηγορίες καλής, ήπιας και χαμηλής διαφοροποίησης. Σαν ομάδα ελέγχου χρησιμοποιήθηκαν δέκα (10) περιπτώσεις ατόμων με φυσιολογικό ουροθήλιο. Τα μονοκλωνικά αντισώματα έναντι της Ε-καντερίνης χρησιμοποιήθηκαν σε αραιώση 1:5000 (Affinity Research Products Limited Exeter, United Kingdom).

Περιγραφή ανοσοϊστοχημικής μεθόδου

Αρχικά έγινε αποπαραφινολοποίηση των τομών σε ξυλένιο (5 λεπτά επαρκούν για τομές πάχους 5μ). Στη συνέχεια ακολούθησε έκπλυση με λουτρά σε φρέσκο διάλυμα ξυλένιου και ακολούθως δύο λουτρά σε πλήρη αλκοόλη. Έγινε κατόπιν επώαση αυτών σε 300 cm³ πλήρους μεθανόλης η οποία περιείχε 30 cm³ 20 όγκων υπεροξειδίου του υδρογόνου για 15 λεπτά. Στην επόμενη φάση στα δείγματα εφαρμόσθηκαν 2 λουτρά σε πλήρη αλκοόλη και ξέπλυμα σε τρέχον νερό βρύσης και επώαση σε 1:5 φυσιολογικού ορού χοίρου για 20 λεπτά. Ακολούθησε στέγνωμα και σκούπισμα της περίσσειας του ορού και επώαση στο πρωτοπαθές αντίσωμα για 30 λεπτά. Έκπλυση με μεγάλη ροή αλατούχου ρυθμιστικού TRIS/HCl με pH 7.6 και μετά έκπλυση με TBS για 3 λεπτά. Επώαση σε

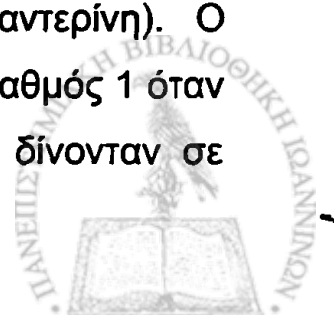


δευτεροπαθές αντίσωμα με βιοτίνη για 30 λεπτά και στη συνέχεια έκπλυση με μεγάλη ροή TBS και πλύση σε TBS για 3 λεπτά. Στη συνέχεια έγινε επώαση σε διάλυμα DAB για 10 λεπτά, ξέπλυμα με τρέχον νερό βρύσης, επώαση σε φυσιολογικό ορό 0,9% ο οποίος περιείχε θειϊκό χαλκό 0,5% για 10 λεπτά. Τελειώνοντας, έγινε ξέπλυμα σε τρέχον νερό βρύσης, χρώση αντίθεσης με αιματοξυλίνη, αφυδάτωση και καθαρισμός.



Εικ. 7: Φυσιολογική έκφραση του μορίου προσκόλλησης E-καντερίνη σε φυσιολογικό επιθήλιο. Ταυτόχρονη απεικόνιση καρκινικού επιθηλίου με παντελή έλλειψη E-καντέρινης.

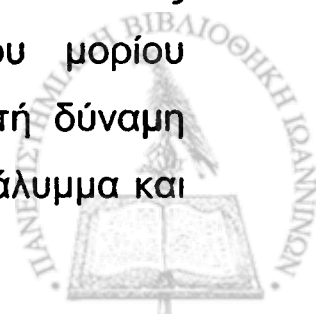
Η εκτίμηση των αποτελεσμάτων έγινε με την χρήση μικροσκοπίου φωτός από δύο άτομα ξεχωριστά και ανεξάρτητα τα οποία δεν είχαν καμία γνώση των κλινικοπαθολογικών στοιχείων. Υπήρξε μεγάλος βαθμός σύμπτωσης. Η ανοσοϊστοχημική χρώση εκτιμήθηκε με την χρήση κλίμακας από 0 έως 3 κατά τρόπο ημιποσοτικό. Ο βαθμός 3 δίνονταν όταν η έκκριση του αντιγόνου θεωρούνταν κανονική (μεμβρανώδης για την E-καντερίνη). Ο βαθμός 2 δίνονταν όταν η χρώση ήταν ετερογενής, ο βαθμός 1 όταν η χρώση ήταν κυτταροπλασματική και ο βαθμός 0 δίνονταν σε



απουσία χρώσης. Για την στατιστική ανάλυση των αποτελεσμάτων έγινε διάκριση σε δύο ομάδες, μία με κανονική αντιγονική έκκριση (βαθμός 3) και μία άλλη με ελαττωμένη αντιγονική έκκριση (βαθμός 0, 1 και 2). Οι συσχετίσεις με τα κλινικοπαθολογικά στοιχεία έγιναν με το fisher's test. Τιμές $p < 0.05$ θεωρήθηκαν στατιστικά σημαντικές.

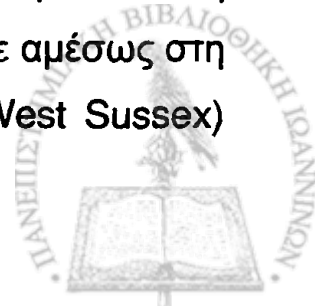
Περιγραφή της Ενζυμοσυνδεδετικής Ανοσολογικής Δοκιμασίας (ELISA) για τον προσδιορισμό των επιπέδων ορού των υπό έλεγχο διαλυτών μορίων προσκόλλησης

Επίσης ελήφθησαν δείγματα φλεβικού αίματος από τους ίδιους ασθενείς, τα οποία φυγοκεντρήθηκαν αμέσως για 10 λεπτά στις 400 στροφές. Με αυτό τον τρόπο κατέστη δυνατός ο διαχωρισμός του ορού ο οποίος διατηρήθηκε στους -20° C. Πριν από την ανάλυση τα δείγματα ομογενοποιήθηκαν με απαλές κινήσεις. Τα επίπεδα των κυκλοφορούντων διαλυτών μορίων προσκόλλησης μετρήθηκαν με τη μέθοδο Elisa (με τα kit που κυκλοφορούν στο εμπόριο). Αρχικά μεταφέρθηκαν όλα τα αντιδραστήρια και τα δείγματα ορού σε θερμοκρασία δωματίου πριν από οποιαδήποτε χρήση τους. Στη συνέχεια ετοιμάστηκαν όλα τα αντιδραστήρια, τα δείγματα και οι ομάδες ελέγχου για το κάθε υπό έλεγχο μόριο προσκόλλησης. Σε κάθε θήκη φυγοκέντρησης τοποθετήθηκαν 100μL από την ουσία στανταρίσματος, το μόριο προσκόλλησης ελέγχου και το διάλυμα από τον ορό του δείγματος υπό εξέταση. Προηγουμένως είχε εξασφαλισθεί η απρόσκοπτη πρόσθεση του δείγματος μέσα σε 15 λεπτά. Κλείσθηκε το κάλυμμα και έγινε επώαση σε θερμοκρασία δωματίου για 1 ώρα. Ακολούθως προστέθηκαν σε κάθε θήκη 100 μL συνδεδεμένου μορίου προσκόλλησης (αντίστοιχου κατά περίπτωση) με αρκετή δύναμη έτσι ώστε να επιτευχθεί ανάμιξη. Κλείσθηκε εκ νέου το κάλυμμα και



επαναλήφθηκε η επώαση σε θερμοκρασία δωματίου για 30 λεπτά. Μετά έγινε αναρρόφηση του καθαρού υγρού πάνω από το ίζημα και πλύση. Η διαδικασία αυτή επαναλήφθηκε ακόμη πέντε φορές μέχρι να γίνουν έξι πλύσεις. Η πλύση της κάθε θήκης γινόταν με Wash Buffer (400μL) με πολυκάναλες πιπέτες. Η πλήρη απομάκρυνση του υγρού μετά από κάθε πλύση είναι ουσιώδης για τα καλά αποτελέσματα. Μετά την τελευταία πλύση, αφού απομακρύνθηκαν και τα τελευταία υπολείμματα του καθαριστικού υγρού, αντιστράφηκε η φυγόκεντρος και τινάχθηκε πάνω σε καθαρό χαρτί. Προστέθηκε στη συνέχεια σε κάθε θήκη 100 μL υποστρώματος και έγινε επώαση σε θερμοκρασία δωματίου για 30 λεπτά. Προστέθηκαν άλλα 100 μL Stop Solution (11 ml διαλύματος οξέως) κατά τον ίδιο τρόπο που προστέθηκε και το υπόστρωμα.

Η μέθοδος αυτή προσδιορισμού των αντιγόνων, βασίζεται στην ταυτόχρονη αντίδραση των διαλυτών μορίων προσκόλλησης του ορού του δείγματος με δύο αντιανθρώπινα αντισώματα μορίων προσκόλλησης. Το ένα από τα αντισώματα αυτά ενώνεται με το ένζυμο υπεροξειδάση του αλόγου (horseradish). Η ένωση αυτή προκαλεί την εμφάνιση χρώσης, η πυκνότητα της οποίας είναι ανάλογη με τα επίπεδα των διαλυτών μορίων προσκόλλησης. Για τον ανοσοπροσδιορισμό της διαλυτής E-καντερίνης χρησιμοποιήθηκαν τα μονοκλωνικά αντισώματα HECD-1 και SHE 13-6. Η συγγένειά τους και για τις δύο μορφές της διαλυτής E-καντερίνης (τη μορφή με μοριακό βάρος 120 kDa που βρίσκεται στην επιφάνεια των επιθηλιακών κυττάρων και το διαλυτό τμήμα μοριακού βάρους 80 kDa του ορού) έχει αποδειχθεί με την ανάλυση Western blot. Η οπτική πυκνότητα αυτών υπολογίστηκε αμέσως στη συνέχεια με τη μέθοδο Elisa (MR 5000, Dynatech, West Sussex)



χρησιμοποιώντας διπλή διόρθωση του μήκους κύματος ($\lambda = 450\text{nm}$, $\lambda = 630\text{nm}$ για διόρθωση).

Στατιστική ανάλυση:

Οι συσχετίσεις και η στατιστική ανάλυση μεταξύ των τιμών των δειγμάτων του ορού των ασθενών που έλαβαν μέρος στη μελέτη έγιναν με την εκτίμηση των συντελεστών συσχέτισης χρησιμοποιώντας το ειδικό λογισμικό «Minitab for Windows» (Release 9). Οι τιμές παρουσιάστηκαν σαν μέσες με 95% διαστήματα εμπιστοσύνης. Οι επιμέρους αναλογίες συγκρίθηκαν με το Fisher's exact test. Τέλος το επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας καθορίστηκε σε $p < 0.05$ σε κάθε περίπτωση.



ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Βαθμός του όγκου (grade)

Από τις 45 περιπτώσεις ασθενών που συμπεριλήφθηκαν στη μελέτη 7 εμφάνισαν αλλοιώσεις βαθμού I, 17 βαθμού II και 21 βαθμού III. Οι 6 από τους 7 ασθενείς με βλάβες βαθμού I (85,71%) ήταν σταδίου Ta και T1. Οι 15 ασθενείς από τους 17 με αλλοιώσεις βαθμού II (88,24%) επίσης ήταν σταδίου Ta και T1, ενώ από τους 21 ασθενείς με βλάβες βαθμού III μόνο 1 ήταν στα στάδια αυτά. Οι υπόλοιποι 20 με καρκινώματα (95,23%) βαθμού III εμφάνισαν στάδια T2, T3 και T4 (πίν.5).

Πίνακας 5. Συσχέτιση ασθενών με grade και στάδιο

Αριθμός ασθενών: 45		
Grade 1: 7	Grade II: 17	Grade III: 21
Ta-T1: 85,71% (6/7)	Ta-T1: 88,24% (15/17)	Ta-T1: 4,76% (1/21)

Έκφραση της E-καντερίνης

Φυσιολογική έκφραση της E-καντερίνης παρατηρήθηκε στο 57,14% των ασθενών με καρκίνωμα βαθμού I. Αντίθετα αξιοσημείωτη μείωση εμφάνισης της φυσιολογικής έκφρασης της E-καντερίνης παρατηρήθηκε στους ασθενείς με καρκίνωμα βαθμού II, σε ποσοστό 35,29% και ακόμη μεγαλύτερη στους ασθενείς με βαθμό III, σε ποσοστό 19,05% (πίν. 5).



Παρατηρήθηκε ότι η Ε-καντερίνη εμφάνισε ανώμαλη έκφραση στους 32 από τους 45 ασθενείς, δηλ. ποσοστό 71,1% το οποίο είναι στατιστικά σημαντικό ($p < 0.001$).

Η προοδευτικά παρατηρούμενη απώλεια της έκφρασης της Ε-καντερίνης σε σχέση με την αύξηση του βαθμού του όγκου βρέθηκε επίσης να είναι στατιστικά σημαντική ($P < 0.02$).

Όταν έγινε η μελέτη με βάση το στάδιο βρέθηκε ότι το μεγαλύτερο ποσοστό διατήρησης της φυσιολογικής έκφρασης της Ε-καντερίνης παρατηρήθηκε στους 8 ασθενείς σταδίου Τα, ποσοστό το οποίο έφθασε το 62,5%. Το ποσοστό αυτό μειώθηκε στο 48% στους 25 ασθενείς με στάδιο Τα και Τ1, χωρίς όμως διήθηση του υπενδοθηλιακού μυός και τέλος στους 20 ασθενείς σταδίου Τ2, Τ3 και Τ4 έφθασε να είναι 33,33% (πίν.6).

Πίνακας 6. Κλινικοπαθολογικά στοιχεία και συσχέτιση με την έκφραση της Ε-καντερίνης στους ασθενείς της μελέτης

Γενικά χαρακτηριστικά					
Ανδρες	45			100%	
Ηλικία (μέση τιμή)	63			29-87	
Μέγεθος όγκου (μέση τιμή σε cm)	3.5			1,0-6,0	
	Αριθμός ασθενών	Φυσιολογική έκφραση	%	Ανώμαλη έκφραση	%
Όγκοι	45				
Στάδιο T					
Ta	8	5	62,5	3	37,5
T1	17	7	41,16	10	58,84
Ta+T1	25	12	48	13	52
T2	15	5	33,33	10	66,66
T3	4	1	25	3	75

T4	1	-	-	1	100
Βαθμός (grade)					
G1	7	4	57,14	3	42,86
G2	17	6	35,29	11	64,71
G3	21	4	19,05	17	80,95
Μεταστάσεις					
M0	36	11	30,55	25	69,44
M1	9	1	11,11	8	88,88

Λεπτομέρειες για τις ταξινομήσεις στο κείμενο.

Φαίνεται λοιπόν ότι η απώλεια/ανώμαλη έκφραση της E-κάντερίνης συνοδεύει τους διηθητικούς όγκους γεγονός το οποίο είναι στατιστικά σημαντικό ($p < 0.001$).

Όσον αφορά το άλλο σκέλος της μελέτης, δηλαδή τη μελέτη των διαλυτών μορφών των μορίων προσκόλλησης σε σχέση με τον καρκίνο της ουροδόχου κύστης, διαπιστώθηκαν τα εξής:

Καρκίνος ουροδόχου κύστης έναντι ομάδας ελέγχου

Η μέση τιμή συγκέντρωσης της E-κάντερίνης στον ορό των ασθενών με καρκίνο της ουροδόχου κύστεως βρέθηκε να είναι 3955 ng/ml^{-1} σε σύγκριση με τη μέση τιμή των φυσιολογικών ατόμων της ομάδας ελέγχου που βρέθηκε να είναι 1013 ng/ml^{-1} ($p=0.017$). Αντίθετα δεν βρέθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των τιμών των άλλων διαλυτών μορίων προσκόλλησης (E-σελεκτίνης και ICAM-1) και αυτών των φυσιολογικών ατόμων της ομάδας ελέγχου ($p=0.403$ και $p=0.092$ αντίστοιχα).



Τα επίπεδα των τιμών των διαλυτών μορίων προσκόλλησης σε σχέση με τον βαθμό διαφοροποίησης και το στάδιο φαίνονται στον πίνακα 7.

Πίνακας 7. Οι συγκεντρώσεις των διαλυτών μορίων προσκόλλησης στον ορό (ng/ml⁻¹) σε σχέση με τον βαθμό διαφοροποίησης και το στάδιο του όγκου

	E-καντερίνη	E-σελεκτίνη	ICAM-1
Ομάδα ελέγχου (n=10)	1013 (655-1753)	55,8 (40,2-71)	458 (340-572)
Ασθενείς (n=45)	3955 (2045-5102)	48 (41-55,3)	348 (311-396)
G1 (n=7)	1686 (132-3241)	44,8 (15,6-79,7)	335 (83-587)
G2 (n=17)	4777 (2236-6644)	51,2 (38,7-65)	348 (288-419)
G3 (n=21)	3707 (1397-5497)	7,4 (38,3-55,8)	358 (296-427)
Ta (n=8)	2992 (1596-5100)	6,1 (33,1-59,9)	335 (271-411)
T1 (n=17)	4294 (428-5622)	57,5 (42,7-69,7)	400 (312-513)
T2-T4 (n=20)	4916 (2056-6711)	44,6 (33,7-54,8)	328 (262-394)

Διάστημα εμπιστοσύνης CI 95%.

Βρέθηκε λοιπόν ότι οι όγκοι βαθμού 1 εμφάνισαν παραπλήσια επίπεδα E-καντερίνης στον ορό με την ομάδα ελέγχου ($p=0.554$). Αντίθετα οι όγκοι υψηλότερου βαθμού διαφοροποίησης (2 και 3) εμφάνισαν αξιοσημείωτα μεγαλύτερα επίπεδα συγκέντρωσης E-καντερίνης στον ορό σε σύγκριση πάντα με την ομάδα ελέγχου ($p=0.011$). Η ίδια σημαντική αύξηση των επιπέδων της E-καντερίνης παρατηρήθηκε και στους ασθενείς που διαγνώστηκαν διηθητικοί όγκοι της ουροδόχου κύστης (T2-T4) ($p=0.004$), αλλά όχι και στους αντίστοιχους ασθενείς με επιφανειακούς όγκους ($p=0.085$).

Συμπαγείς έναντι πολυεστιακών επιφανειακών όγκων



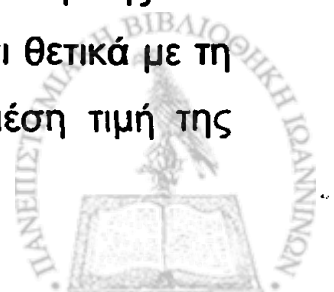
Κατά τη στιγμή της διάγνωσης 11 από τους 25 ασθενείς (46%) εμφάνισαν συμπαγείς επιφανειακούς όγκους και 14 (54%) πολυεστιακούς. Η συγκέντρωση της διαλυτής E-καντερίνης ήταν αξιοσημείωτα υψηλότερη στους ασθενείς με πολυεστιακούς όγκους ($p=0.008$), ενώ αντίθετα κάτι ανάλογο δεν παρατηρήθηκε με την διαλυτή E-σελεκτίνη ($p=0.214$) και το διαλυτό ICAM-1 ($p=0.890$) (πίν.8).

Πίνακας 8. Συσχέτιση διαλυτών μορίων προσκόλλησης με πολυεστιακούς επιφανειακούς και συμπαγείς όγκους

	Πολυεστιακοί επιφανειακοί	Συμπαγείς
Αρ. ασθενών	14/25 (54%)	11/25(46%)
E-καντερίνη	$p=0.008$	
E-σελεκτίνη	$p=0.214$	
ICAM	$p=0.890$	

Αποτελέσματα κυστεοσκόπησης μετά 3μηνο

Τέσσερις από τους ασθενείς με επιφανειακό καρκίνο της ουροδόχου κύστης δεν μπόρεσαν να υποβληθούν σε κυστεοσκόπηση τρεις μήνες μετά τη διάγνωση, λόγω της κακής γενικότερης κατάστασης που εμφάνιζαν. Ένας ασθενής σε στάδιο T1G3 υπεβλήθη σε ριζική κυστεκτομή. Στους οκτώ από τους 25 ασθενείς (30%) με επιφανειακό καρκίνο της ουροδόχου κύστης διεγνώσθη υποτροπή κατά τη διάρκεια της κυστεοσκόπησης που έγινε τρεις μήνες μετά τη διάγνωση, στα πλαίσια της παρακολούθησής τους. Τα αυξημένα επίπεδα της E-καντερίνης που είχαν βρεθεί κατά τη στιγμή της διάγνωσης σχετίζονται θετικά με τη μετά τρίμηνο θετική κυστεοσκόπηση ($p=0.036$). Η μέση τιμή της



συγκέντρωσης της E-καντερίνης των ασθενών με υποτροπή μετά τρεις μήνες βρέθηκε να είναι 7805 ng/ml^{-1} , ενώ αυτή των ασθενών που δεν εμφάνισαν υποτροπή 1828 ng/ml^{-1} . Η πολυεστιακότητα εμφάνισε αυξημένη συσχέτιση με την υποτροπή του όγκου (Fisher's exact test $p=0.027$). Ένας από τους 11 ασθενείς με συμπαγή επιφανειακό όγκο (9%) εμφάνισε υποτροπή στην κυστεοσκόπηση μετά τρεις μήνες. Αντίθετα 7 από τους 14 (50%) ασθενείς με πολυεστιακούς όγκους εμφάνισαν υποτροπή μετά τρίμηνο. Οι υποτροπιάζοντες μετά τρίμηνο όγκοι δεν βρέθηκε να έχουν σχέση με τις τιμές της E-σελεκτίνης ($p=0.703$) και του ICAM-1 ($p=0.228$) (πίν.9).

Πίνακας 9. Συσχέτιση μορίων προσκόλλησης και κυστεοσκοπικών ευρημάτων μετά 3μηνο

Περίοδος διάγνωσης	Ασθενείς με υποτροπή	Ασθενείς χωρίς υποτροπή
E-καντερίνη	Θετική συσχέτιση (μ.τ ↑, 7805 ng/ml^{-1}) $p=0.036$ (επιφανειακοί) $p=0.027$ (πολυεστιακοί)	Χωρίς συσχέτιση (μ.τ ↓, 1828 ng/ml^{-1})
E-σελεκτίνη	$p=0.703$	-
ICAM	$p=0.228$	-

Διαλυτά μόρια προσκόλλησης και μεταστατική νόσος

Στον έλεγχο που έγινε στους ασθενείς με διηθητικό καρκίνο της ουροδόχου κύστης, με αξονική τομογραφία, για τη σταδιοποίηση της νόσου, βρέθηκε ότι στους δεκαπέντε από τους είκοσι δεν αναγνωρίστηκαν στοιχεία μετάστασης. Αργότερα, επτά από τους ασθενείς αυτούς υπεβλήθησαν σε ριζική κυστεκτομή, έξι σε ακτινοβολία και δύο μόνο σε διουρηθρική αφαίρεση του όγκου. Από



τους ασθενείς που υπεβλήθησαν σε ριζική κυστεκτομή δύο βρέθηκε να έχουν μεταστατική νόσο κατά τη χειρουργική επέμβαση (λεμφαδένες). Πρόωρα στοιχεία δείχνουν ότι οι ασθενείς με διηθητικό καρκίνο της ουροδόχου κύστης αλλά χωρίς μεταστάσεις εμφανίζουν ευρείες τιμές διαλυτής E-καντερίνης.



ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η γενικότερη αντίληψη που επικρατεί στους ιατρικούς κόλπους αρκετά χρόνια τώρα, ότι οι καρκινικοί δείκτες αποτελούν σημαντικά εργαλεία στην πρώιμη διάγνωση αλλά και στην επιθετικότητα της θεραπείας που πρέπει κατά περίπτωση να ακολουθείται, οδήγησε τους ερευνητές στη μελέτη ύπαρξης δεικτών διάγνωσης-πρόγνωσης επιβίωσης του καρκίνου της ουροδόχου κύστης.

Το 1990 ο Raghaven και οι συνεργάτες του δημοσίευσαν ένα άρθρο ανασκόπησης για τη βιολογία και τους θεραπευτικούς χειρισμούς του καρκίνου της ουροδόχου κύστης. Στο άρθρο αυτό παρουσίασαν μία λίστα προγνωστικών παραγόντων που ήταν γνωστό ότι εμφάνιζαν υψηλότερες ή χαμηλότερες τιμές ανάλογα με το θεραπευτικό αποτέλεσμα, καθώς επίσης και ότι εμφάνιζαν αυξημένη συσχέτιση με τις μεταστάσεις ή τις υποτροπές της πάθησης αυτής [226]. Εκτός λοιπόν από τον βαθμό (grade) και το στάδιο του όγκου, τους κλασικούς παράγοντες παρακολούθησης της εξέλιξής του, οι νέοι τότε παράγοντες που καθιερώθηκαν σαν προγνωστικοί ήταν η απώλεια έκφρασης των αντιγόνων της ομάδας αίματος (ABO), η ανευπλοειδία του DNA, η υπερέκφραση των ογκοπρωτεϊνών, η κυττοκερατίνη και ο υποδοχέας του επιδερμικού αυξητικού παράγοντα. Αργότερα η μετάλλαξη του γονιδίου p53, η απώλεια της ετεροζυγώτητας και η πυρηνική υπερ-συσσώρευση της πρωτεΐνης p53 στον καρκίνο της ουροδόχου κύστης συσχετίσθηκαν με τον αυξημένο βαθμό και στάδιο του όγκου, όπως επίσης συσχετίσθηκαν και με την αυξημένη πιθανότητα υποτροπής ή θανάτου από την πάθηση αυτή [227-230].

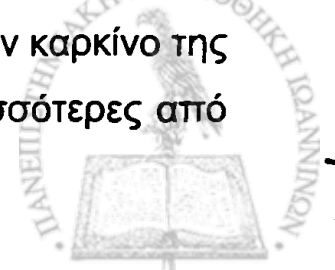


Δύο χρόνια αργότερα (1992), οι Lopez-Beltran και οι συνεργάτες τους σε μία δική τους μελέτη, συσχέτισαν την φτωχή πρόγνωση των ασθενών με καρκίνο της ουροδόχου κύστης, εκτός από το γνωστό βαθμό και στάδιο, με την απώλεια έκφρασης του αντιγόνου της ομάδας αίματος, με την κατάσταση της πλοειδίας του DNA και με την έκφραση του Ras ογκογονιδίου της ογκοπρωτεΐνης [231].

Από τα μέχρι τότε λοιπόν άρθρα ανασκόπησης κανένα δεν αναφέρθηκε στην έκφραση των μορίων προσκόλλησης σαν πιθανό προγνωστικό παράγοντα του καρκίνου της ουροδόχου κύστης εκ μεταβατικού επιθηλίου.

Στο ρόλο των μορίων προσκόλλησης στην εξέλιξη και στην μετάσταση των διαφόρων μορφών καρκίνου αναφέρθηκε σε άρθρο ανασκόπησης το 1993 ο Albelda [232]. Στο άρθρο αυτό υπήρξε συζήτηση για τις ιντεγκρίνες, την υπεροικογένεια των ανοσοσφαιρινών, το CD-44, τις καντερίνες, τη λεκτίνη και άλλες αγγειακές ουσίες.

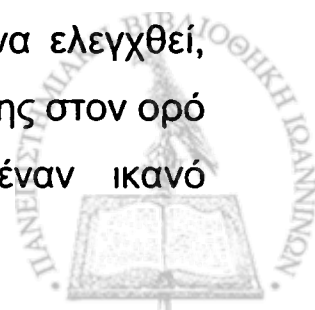
Από τις καντερίνες μελετήθηκε πάρα πολύ η E-καντερίνη, μία ασβέστιο-εξαρτώμενη διαμεμβρανική γλυκοπρωτεΐνη, η οποία παρεμβάλλεται στην κύτταρο προς κύτταρο προσκόλληση των επιθηλιακών ιστών. Η διήθηση των υγιών ιστών από τα καρκινικά κύτταρα αλλά και η μετανάστευση των κυττάρων αυτών απαιτεί την αποκόλλησή τους από την πρωτοπαθή βλάβη. Η αποκόλληση των καρκινικών κυττάρων ευνοείται από την απώλεια/ελάτπωση της έκφρασης της E-καντερίνης. Διαταραχή στην έκφραση της E-καντερίνης έχει παρατηρηθεί σε μεγάλη ποικιλία καρκινωμάτων και συνήθως σε προχωρημένα στάδια αυτών. Πολλές μελέτες έχουν γίνει για τη διερεύνηση του ρόλου της E-καντερίνης στον καρκίνο της ουροδόχου κύστης από μεταβατικό επιθήλιο. Οι περισσότερες από



αυτές κατέδειξαν αλλαγές στον τρόπο έκφρασής της. Οι μελέτες αυτές έχουν καταλήξει επίσης από κοινού στο συμπέρασμα ότι η ελαττωμένη έκφραση της E-καντερίνης σχετίζεται με υψηλού βαθμού και προχωρημένου σταδίου όγκους της ουροδόχου κύστης. Επιπλέον η ελαττωμένη έκφρασή της έχει συσχετισθεί με τις υποτροπές και την φτωχή επιβίωση. Τα αποτελέσματα των μελετών αυτών έχουν επιβεβαιωθεί και μέσα από άλλες μελέτες που ακολούθησαν για τον καρκίνο της ουροδόχου κύστης και του ανώτερου ουροποιητικού εκ μεταβατικού επιθηλίου [233,234].

Τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης που ξεκίνησε από το 1998 φαίνεται να ευρίσκονται σε ευθεία συσχέτιση με τα μέχρι τώρα βιβλιογραφικά δεδομένα. Βρέθηκε λοιπόν ότι η ελάτωση της έκφρασης της E-καντερίνης αποτελεί ένα σημαντικό προγνωστικό παράγοντα του καρκίνου της ουροδόχου κύστης, διότι η ελάττωσή της αυτή εκφράσθηκε περισσότερο στους ασθενείς με υψηλό βαθμό (grade) όγκου αλλά και προχωρημένου σταδίου. Είναι σημαντική λοιπόν η βοήθεια που μπορεί να μας προσφέρει η μελέτη της έκφρασης της E-καντερίνης, γιατί μπορεί να γίνει επιλογή των ασθενών εκείνων στους οποίους θα πρέπει να εφαρμοσθεί νωρίς μία πιο επιθετική θεραπευτική αντιμετώπιση. Η μελέτη των άλλων δύο μορίων προσκόλλησης σε διαλυτή μορφή (E-σελεκτίνης και ICAM-1) δεν ευοδώθηκε από αντίστοιχα καλά ευρήματα, γεγονός το οποίο δεν τα καθιστά ικανούς προγνωστικούς δείκτες για την εξέλιξη του καρκίνου της ουροδόχου κύστης από μεταβατικό επιθήλιο (αποτέλεσμα που συμβαδίζει με τα δεδομένα της διεθνούς βιβλιογραφίας).

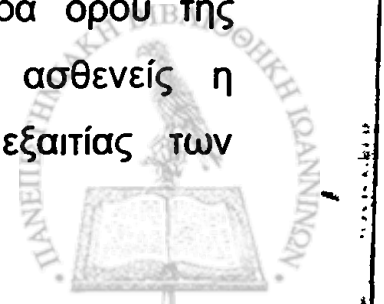
Παράλληλα έγινε προσπάθεια στη μελέτη αυτή να ελεγχθεί, κατά πόσο τα διαλυτά επίπεδα των μορίων προσκόλλησης στον ορό των ασθενών αυτών μπορούν να αποτελέσουν έναν ικανό



προγνωστικό παράγοντα της εξέλιξης του καρκίνου της ουροδόχου κύστης. Στη διεθνή βιβλιογραφία υπήρξαν κάποιες μελέτες παλαιότερα με τον ίδιο αντικειμενικό σκοπό, όπως το 1993 από τον Banks και συνεργάτες οι οποίοι μελέτησαν έξι ασθενείς που βρισκόνταν σε διάφορα στάδια της θεραπείας, γεγονός όμως το οποίο έκανε πιο δύσκολη την εξαγωγή σαφών συμπερασμάτων λόγω του μικρού αριθμού των ασθενών [235]. Ο Parmar και οι συνεργάτες του (1989) και ο Reading και οι συνεργάτες του (1995) είχαν δείξει ότι η εμφάνιση πολλαπλών όγκων στην ουροδόχο κύστη και η υποτροπή του όγκου σε τρεις μήνες συνοδεύεται από μικρότερα χρονικά μεσοδιαστήματα ελεύθερα νόσου, αλλά και από υψηλότερα ποσοστά υποτροπών [236,237]. Ο Parmar είχε εκφέρει τότε την άποψη ότι τα μεγαλύτερα χρονικά μεσοδιαστήματα ελεύθερα νόσου τα εμφάνιζαν οι συμπαγείς επιφανειακοί όγκοι που δεν υποτροπιάζαν σε τρεις μήνες.

Δώδεκα από τους 25 (46%) ασθενείς της παρούσας μελέτης ήταν στην κατηγορία αυτή και εμφάνισαν χαμηλότερα επίπεδα συγκέντρωσης διαλυτής E-καντερίνης κατά τη στιγμή της διάγνωσης ($p=0.011$), σε σύγκριση με τους 11 ασθενείς με επιφανειακό όγκο. Σύμφωνα με τα κριτήρια του Parmar, οι ασθενείς με την μικρότερη πιθανότητα υποτροπής είχαν τη στιγμή της διάγνωσης μέση συγκέντρωση διαλυτής E-καντερίνης 1462 ng/ml^{-1} σε σύγκριση με τους υπόλοιπους που είχαν μέση τιμή 5648 ng/ml^{-1} . Δεν παρατηρήθηκαν αντίστοιχες διαφορές στις συγκεντρώσεις της διαλυτής E-σελεκτίνης ($p=0.118$) και διαλυτού ICAM-1 ($p=0.954$).

Στη μελέτη αυτή η απουσία/ελάττωση της έκφρασης της E-καντερίνης δεν συνοδεύτηκε από αυξημένα επίπεδα ορού της διαλυτής E-καντερίνης. Αντίθετα σε ορισμένους ασθενείς η ομοιογενής έκφραση της E-καντερίνης βρέθηκε εξαιτίας των



αυξημένων επιπέδων της διαλυτής στον ορό. Είναι πιθανό λοιπόν τα επίπεδα της διαλυτής E-καντερίνης στον ορό να αντανακλούν το ρυθμό της αλλαγής της έκφρασης αυτής, τη στιγμή που η έκφραση αντανακλά γενετικές ανωμαλίες.

Τα αποτελέσματα της μελέτης όσον αφορά τις τιμές της διαλυτής E-καντερίνης δείχνουν ότι αύξηση των τιμών αυτών βρίσκεται σε ασθενείς υψηλού κινδύνου για υποτροπή μετά τη διουρηθρική αφαίρεση του όγκου (TURP), αποδεικνύοντας έτσι ότι μπορεί να αποτελέσει έναν χρήσιμο καρκινικό δείκτη του ορού. Φαίνεται ότι στον καρκίνο της ουροδόχου κύστης η μελέτη των αντίστοιχων επιπέδων της E-σελεκτίνης και του ICAM-1 στον ορό δεν προσφέρει κάποια σημαντική βοήθεια.

Είναι ενδιαφέρον το ότι έχει αποδειχθεί η απευθείας εμπλοκή της διαλυτής E-καντερίνης στην κύτταρο προς κύτταρο προσκόλληση σε καλλιέργειες επιθηλιακών κυττάρων [238]. Το γεγονός αυτό ενισχύει ακόμη περισσότερο την άποψη της απευθείας εμπλοκής της στην διαδικασία της προσκόλλησης παρά το ότι αποτελεί ένα προϊόν αποδόμησης της μεμβρανικής έκφρασης της E-καντερίνης. Είναι γεγονός όμως ότι χρειάζονται περισσότερες μελέτες για να διαπιστωθεί αν τα αυξημένα επίπεδα ορού της διαλυτής E-καντερίνης σχετίζονται με υψηλά ποσοστά υποτροπής στον επιφανειακό καρκίνο της ουροδόχου κύστης, όπως επίσης και με τη διηθητικότητα του όγκου, τη μετάσταση αλλά και την ελαττωμένη επιβίωση. Επίσης πρέπει να αξιολογηθεί η ακριβής συσχέτιση της ανώμαλης έκφρασης της E-καντερίνης και των χρωμοσωμιακών ανωμαλιών (απώλεια 16q), καθώς και οι παράγοντες που ρυθμίζουν τη μετατροπή της διαμεμβρανικής μορφής της E-καντερίνης στη διαλυτή μορφή.



ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Με βάση τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης τα συμπεράσματα που εξάγουμε είναι τα εξής:

- το μόριο προσκόλλησης E-καντερίνη είναι ένας χρήσιμος δείκτης για τους ασθενείς που πάσχουν από καρκίνο εκ μεταβατικού επιθηλίου της ουροδόχου κύστης
- η απώλεια έκφρασης της E-καντερίνης παρατηρείται στα καρκινώματα υψηλού βαθμού και προχωρημένου σταδίου
- η μέτρηση της τιμής της διαλυτής E-καντερίνης στον ορό των ασθενών μπορεί να αποτελέσει χρήσιμο προγνωστικό δείκτη γιατί η αύξηση των τιμών της διαλυτής E-καντερίνης έχει παρατηρηθεί σε ασθενείς υψηλού κινδύνου για υποτροπή μετά την διουρηθρική αφαίρεση του όγκου.

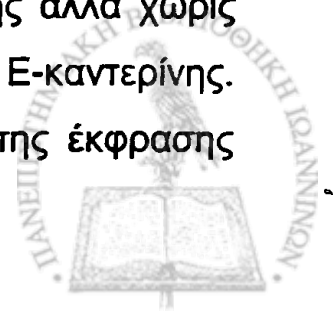


ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η παρούσα μελέτη πραγματοποιήθηκε σε ασθενείς της Ουρολογικής Κλινικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων κατά το χρονικό διάστημα από Μάρτιο 1998 έως Μάρτιο 2003. Ο σκοπός της εργασίας ήταν να μελετηθεί ο ρόλος των μορίων προσκόλλησης σε φυσιολογικά και κακοήγη κύτταρα μεταβατικού επιθηλίου *in vitro* και *in vivo*. Στην μελέτη συμπεριελήφθησαν 45 ασθενείς της Ουρολογικής Κλινικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων οι οποίοι βρέθηκαν πάσχοντες από καρκίνο της ουροδόχου κύστης εκ μεταβατικού επιθηλίου. Όλοι οι ασθενείς διαγνώσθηκαν για πρώτη φορά και το μέγεθος του όγκου υπολογίσθηκε κατά τη διάρκεια της κυστεοσκόπησης (μέση τιμή 2,5cm). Κανείς από τους ασθενείς δεν υποβλήθηκε σε ακτινοβολία ή χημειοθεραπεία προεγχειρητικά. Δέκα ασθενείς με οξεία κυστίτιδα χρησιμοποιήθηκαν σαν ομάδα ελέγχου. Τα ιστολογικά τεμάχια που ελήφθησαν από τους πάσχοντες από καρκίνο αλλά και τους πάσχοντες από κυστίτιδα αξιολογήθηκαν όσον αφορά το βαθμό (grade) σύμφωνα με την Παγκόσμια Οργάνωση Υγείας (WHO), ενώ όσον αφορά το στάδιο σύμφωνα με την UICC TNM ταξινόμηση. Για τη μελέτη της έκφρασης της E-καντερίνης χρησιμοποιήθηκε η μέθοδος αβιδίνης-βιοτίνης ανοσοϋπεροξειδάσης με τη χρήση μονοκλωνικών αντισωμάτων. Τα αποτελέσματα εκτιμήθηκαν με τη χρήση μικροσκοπίου φωτός από δύο άτομα ξεχωριστά και ανεξάρτητα τα οποία δεν είχαν καμία γνώση των κλινικοπαθολογικών στοιχείων με τη χρήση κλίμακας από 0 έως 3 κατά τρόπο ημιποσοτικό. Ο βαθμός 3 δίνονταν στην περίπτωση μεμβρανικής έκφρασης, ο βαθμός 2 όταν η χρώση ήταν ετερογενής, ο βαθμός 1 όταν η χρώση ήταν κυτταροπλασματική και



ο βαθμός 0 σε απουσία χρώσης. Σε 13 από τους 45 ασθενείς (28,88%) παρατηρήθηκε φυσιολογική έκφραση (μεμβρανώδης) της E-καντερίνης ενώ στους υπόλοιπους 32 (71,1%) ανώμαλη έκφραση (ετερογενής, κυτταροπλασματική, απώλεια) αυτής. Ανώμαλη έκφραση της E-καντερίνης παρατηρήθηκε κυρίως στους ασθενείς με καρκίνο τη ουροδόχου κύστης βαθμού (grade) 3 (17/21, 80,95%), σε αντίθεση με αυτούς βαθμού 1 (3/7, 43,86%) ($p < 0.001$). Επίσης ανώμαλη έκφρασή της παρατηρήθηκε στους ασθενείς με λεμφαδενικές και απομακρυσμένες σε άλλα όργανα μεταστάσεις (T4) (1/1, 100%) σε σύγκριση με τους ασθενείς χωρίς λεμφαδενικές μεταστάσεις (13/25, 52%) (T1) ($p < 0.001$). Από τους ίδιους ασθενείς ελήφθησαν δείγματα φλεβικού αίματος τα οποία μελετήθηκαν για τα διαλυτά μόρια προσκόλλησης με τη μέθοδο της ενζυμοσυνδετικής ανοσολογικής δοκιμασίας (ELISA) με ειδικά kit του εμπορίου που διατίθενται μόνο για ερευνητικούς σκοπούς. Η μέση τιμή συγκέντρωσης της διαλυτής E-καντερίνης στον ορό των ασθενών με καρκίνο της ουροδόχου κύστης βρέθηκε να είναι στατιστικά σημαντικά υψηλότερη σε σύγκριση με τη μέση τιμή των φυσιολογικών ατόμων ($p = 0.017$). Οι όγκοι υψηλού βαθμού διαφοροποίησης εμφάνισαν αξιοσημείωτα υψηλότερα επίπεδα συγκέντρωσης E-καντερίνης από ότι η ομάδα ελέγχου ($p = 0.011$). Υψηλότερη συγκέντρωση της διαλυτής E-καντερίνης παρατηρήθηκε στους ασθενείς που κατά τη στιγμή της διάγνωσης εμφάνιζαν πολυεστιακούς όγκους ($p = 0.008$) και το 50% των ασθενών αυτών εμφάνισαν υποτροπή στην κυστεοσκόπηση μετά τρίμηνο (αυξημένη θετική συσχέτιση $p = 0.027$). Επίσης πρόωρα στοιχεία δείχνουν ότι οι ασθενείς με διηθητικό καρκίνο της ουροδόχου κύστης αλλά χωρίς μεταστάσεις εμφανίζουν ευρείες τιμές διαλυτής E-καντερίνης. Συμπερασματικά μπορούμε να πούμε ότι η μελέτη της έκφρασης



της E-καντερίνης όπως επίσης και ο προσδιορισμός της τιμής της διαλυτής μορφής της στον ορό ασθενών με καρκίνο της ουροδόχου κύστης εκ μεταβατικού επιθηλίου μπορεί να αποτελέσει ένα σημαντικό προγνωστικό δείκτη. Η βοήθεια του δείκτη αυτού μπορεί να είναι σημαντική όχι μόνο για την πρόγνωση της επιβίωσης αλλά αν είναι δυνατόν και για την τροποποίηση της θεραπείας σε μία πιο ριζική μορφή όταν χρειάζεται.

Η αντίστοιχη μελέτη της έκφρασης και των επιπέδων των τμηών πλάσματος των άλλων μορίων προσκόλλησης (E-σελεκτίνη και ICAM), σε ασθενείς με καρκίνο της ουροδόχου εκ μεταβατικού επιθηλίου, δεν οδήγησε σε ανάλογα ενθαρρυντικά συμπεράσματα όπως αυτά με την E-καντερίνη.

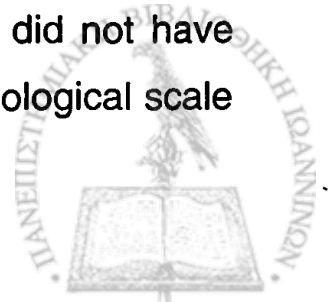


SUMMARY

«The, in vitro and in vivo, role of adhesion molecules in normal and malignant cells of transitional epithelium»

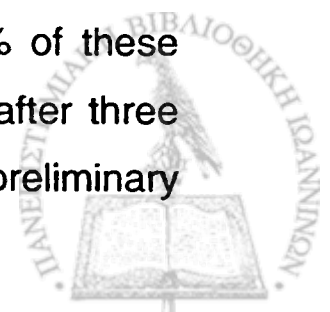
Stavros Tsambalas, Doctoral Thesis, 2003

This research was completed in cooperation with patients from the Urology Clinic, University of Ioannina. The time period started in March, 1998, and ended in March, 2003. The objective of this investigation is to study the in vitro and in vivo role of adhesion molecules in patients with physiological cells and patients with cancer of the transitional epithelial cells. In the carefully searched forty-five patients from the out-patient clinic all were diagnosed with cancer of the urinary bladder found in the transitional epithelium. All patients were diagnosed for the first time with a tumor (averaged size of 2.5cm) which was verified via cystoscopic examination. None of the patients underwent radiation therapy or chemotherapy prior to operation. In addition to the 45 patients studied, a group of 10 patients with acute cystitis having normal cytoscopic findings were used as control. The histological sections removed from the patients who were diagnosed with cancer were verified according to grade. This grade is in accordance with the World Health Organization. Therefore, in relation to the stage of UICC TNM categorization. For the study of the expression of E-cadherins, the avidin-biotin immuno-hyperoxidase method was used with monoclonal antibodies. The results were evaluated with the use of a light microscope from two isolated individuals who did not have any knowledge of clinical pathological data. A methodological scale



of 0-3 was used. The rating of 3 was given in the case of membrane expression, the rating of 2 was for heterogeneous staining, and the rating of 1 was for staining in the cytoplasm and a 0 grade was for failure of staining.

In 13 of the 45 patients (28.88%) physiological expression was observed (in the cell membrane) for E-cadherins. The remaining 32 patients (71.1%) showed not easily classified (heterogeneous, cytoplasm, failure of) expression for E-cadherins. Diverse expression of E-cadherins was observed mainly in the patients with grade 3 cancer of the urinary bladder (17/21, 80.95%) in comparison with those who had grade 1 cancer of the urinary bladder (3/7, 43.86%, $p < 0.001$). Diverse expression also was observed in the patients with lymph node metastasis and distant metastases (T4, 1/1, 100%) in comparison with the patients without lymph node metastasis and without distant metastases (T4, 13/25, 52%, $p < 0.001$.) From these same patients venous blood samples were taken and studied for adsorbed adhesion molecules by the method of enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). This kit is sold for professional use strictly in research. The average concentration value of the solvent E-cadherins in blood of the patients with cancer of the urinary bladder was found to be statistically and notably higher in comparison with the average value of physiological samples ($p = 0.017$). The tumors of high grade of differentiation showed a markedly higher level of E-cadherin concentration as compared to the control group ($p = 0.011$). High concentration of dissolved E-cadherin was observed in patients who, at the time of diagnosis, showed multifocal tumors ($p = 0.008$) and 50% of these patients experienced relapse in cystoscopic examination after three months (increased positive correlation $p = 0.027$). Also, preliminary



data shows that the patients with invasive cancer of the urinary bladder but without metastasis have determinable values of E-cadherins. In conclusion, it can be said that the study of E-cadherin expression, like the identification of the values of the solvent form in a group of patients with cancer of the urinary bladder in transitional epithelium, can result in a distinctive prognostic index. The assistance of this index can be outstanding not only in the prediction of life span but if possible planning very specific patient therapies when needed.

The companion study on expression and the plasma level values of other adhesion molecules (E-selectin and ICAM) in patients with urinary bladder cancer in transitional epithelium did not give such encouraging results as with the results of E-cadherin.



ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Tanagho E.A. Anatomy of the genitourinary tract. In Tanagho, E.A., McAninch, J.W. (Eds.). *Smith's General Urology*, 12th ed. San Mateo, Calif., Appleton and Lange, 1988, pp. 1-15.
2. Βιβλίο Ιστολογίας Όθωνα Κωτούλα.
3. Hutch J.A. *Anatomy and Physiology of the Bladder, Trigone and Urethra*. New York, Appleton-Century-Crofts, 1972.
4. Hodges C.V. Surgical anatomy of the urinary bladder and pelvic ureter. *Surg Clin North Am* 44:1327, 1964.
5. Crafts R.C. Abdominopelvic cavity and perineum. In Crafts, R.C. (Ed.). *A textbook of human anatomy*, 2nd ed. New York, John Wiley & Sons, 1979, pp. 269-327.
6. Christensen J.B., Telford I.R. Perineum and pelvis. In Christensen, J.B., Telford, I.R. (Eds.). *Synopsis of Gross Anatomy*, 4th ed. New York, Harper & Row, 1982.
7. Elbadawi A., Schenk EA. New theory of innervation of bladder musculature: Part 4. Innervation of vesicourethral junction and external urethral sphincter. *J Urol* 111:613, 1974.
8. Warwick R., Williams PL. The urogenital system. In Warwick R., Williams PL. (Eds.). *Gray's Anatomy*, 36th ed. Philadelphia, WB Saunders Co., 1980, pp. 1385-1409.
9. Tanagho EA, Smith DR. The anatomy and function of the bladder neck. *Br J Urol* 38:54, 1966.
10. Jacob J., Ludgate CM., Forder J., Tulloch WS. Recent observations of the ultra structure of human urothelium. I.



Normal bladder of older subjects. *Cell Tiss Res* 193:543, 1978.

11. Englund SE. Observations on the migration of somal labelled substances between the urinary bladder and blood in rabbit. Review of the literature. *Acta Radiol (Suppl.)* 135:1, 1956.
12. Hicks RM. The mammalian urinary bladder: An accommodating organ. *Biol Rev* 50:215, 1976.
13. Strohmeyer P., Sack H. Resorption radioactive Markierter substanzen aus hornlose and isoliertec Duendarmschlinge. *Urol Int* 21:538, 1966.
14. Donaldson PJ., Chen LK., Lewis SA. Effects of serosal axion composition on the permeability properties of rabbit urinary bladder. *Am J Physiol* 256:F1125, 1989.
15. Eaton GC., Hamilton KL., Johnson KE. Intracellular acidosis blocks the basolateral Na-K pump in rabbit urinary bladder. *Am J Physiol* 247:F946, 1984.
16. Hanrahan JW., Alles WP., Lewis SA. Single anion-selective channels in basolateral membrane of a mammalian tight epithelium. *Proc Natl Acad Sci USA* 82:7791, 1985.
17. Lewis SA., Hanrahan JW. Apical and basolateral membrane ionic channels in rabbit urinary bladder epithelium. *Pflugers Arch* 405(Suppl.):583, 1985.
18. Lewis S.A. The mammalian urinary bladder: It's more than accommodating. *News Physiol Sci* 1:61, 1986.
19. Parsons CL., Boychuk D., Jones S., Hurst R., Callahan H. Bladder surface glycosaminoglycans: An epithelial permeability barrier. *J Urol* 143:139, 1990.



20. Jeremey JY., Tsang V., Mikhaifidis H., Rogers H., Morgan RJ., Dandona P. Eicosanoid synthesis by human urinary bladder mucosa: Pathological implications. *Br J Urol* 59:36, 1987.
21. Holbrugger G. Changes in hypo- and hypertonic sodium chloride induced by the rat urinary bladder at various filling stages. *Eur Urol* 13:83, 1987.
22. Brendler CB., Radebaugh LC., Mohler JL. Topical oxybutinin chloride for relaxation of dysfunctional bladders. *J Urol* 141:1350, 1989.
23. Mattiasson A., Ekstrom B., Andersson K.E. Effects of intravesical instillation of verapamil in patients with detrusor hyperactivity. *J Urol* 141:174, 1989.
24. Klevmark B. Motility of the urinary bladder in cats during filling at physiologic rates: I: Intravesical pressure patterns studied by a new method of cystometry. *Acta Physiol Scand* 90:565, 1974.
25. Miller RJ. Multiple calcium channels and neuronal function. *Science* 235: 46, 1987.
26. Andersson KE., Fovaeus M., Hedlund H., Sundler R. Muscarinic receptor stimulation of phosphoinositide hydrolysis in human urinary bladder. *J Urol* 141:324A, 1989.
27. Godfraind T., Govoni S. Increasing complexity revealed in regulation of Ca^{2+} antagonist receptor. *Trends Pharmacol Sci* 10:120, 1989.
28. Saito M., Gotoh M., Kato K., Kondo A. Denervation supersensitivity of the rabbit urinary bladder to calcium ion. *J Urol* 142:418, 1989.



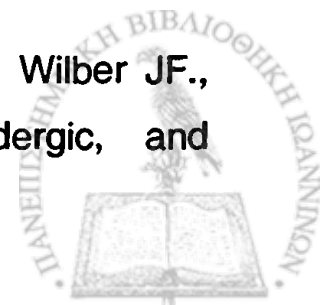
29. Levin RM., Staskin DR., Wein AJ. the muscarinic cholinergic binding kinetics of the human urinary bladder. *Neurourol. Urodynam* 1:221, 1982.
30. Hypolite JA., Haugaard N., Wein AJ., Ruggieri MR., Levin RA. Comparison of palmitic acid and glucose metabolism in the rabbit urinary bladder. *Neurourol Urodynam* 8:599, 1989.
31. Mostwin JL. the action potential of guinea pig bladder smooth muscle. *J Urol* 135:1299, 1986.
32. Keast JF., Booth AM., and de Groat WC. Distribution of neurons in the major pelvic ganglion of the rat which supply bladder, colon, or penis. *Cell Tiss Res* 156:105, 1989a.
33. Zucker RS., Lando L. Mechanism of transmitter release: Voltage hypothesis and calcium hypothesis. *Science* 231:574-578, 1986.
34. Hoffmann F. The molecular basis of second messenger systems for regulation of smooth muscle contractility. State of the art lecture. *J Hypertens* 3(Suppl. 3):S3-S8, 1985.
35. Ek A., Alan P., Hendersson K.E., Persson CG. Adrenergic and cholinergic nerves of the human urethra and urinary bladder: A histochemical study. *Acta Physiol Scand* 99:345, 1977.
36. Kluck P. The autonomic innervation of the human urinary bladder, bladder neck, and urethra, a histochemical study. *Anat Rec* 198:439, 1980.
37. Kinn AC., Alm P., Lundgren G., Negardh A. Changes in cholinergic innervation and neuropharmacological properties in idiopathic hypotonic urinary bladders. *Scand J Urol Nephrol* 21:17, 1987.



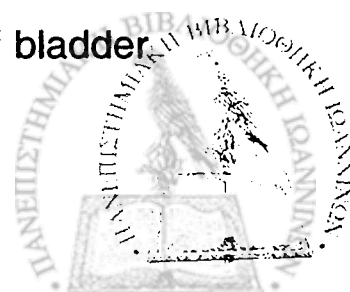
38. Sibley GNA. A comparison of spontaneous and nerve-mediated activity in bladder muscle from man, pig, and rabbit. *J Physiol (Lond.)*, 354:431, 1984.
39. Lepor H., Gup D., Shapiro E., Baumann M. Muscarinic cholinergic receptors in normal and neurogenic human bladder. *J Urol* 142:869, 1989.
40. Dixon J., Gosling J. Structure and innervation of human bladder. In: Torrens, M., Morrison, J.F.B. (Eds.). *The Physiology of the Lower Urinary Tract*. Berlin, Springer-Verlag, 1987, pp. 3-22.
41. McGuire EJ., Herlihy EL. Bladder and urethral responses to isolated sacral motor root stimulation. *Invest Urol* 16:219, 1978.
42. Senba E., Daddona PF., Nagy JIA subpopulation of preganglionic parasympathetic neurons in the rat containing adenosine deaminase. *Neuroscience* 20:487, 1987.
43. Dail WG., Minorsky N., Moll MA., Manzanares K. The hypogastric nerve pathway to penile erectile tissue and histochemical evidence supporting a vasodilatory role. *J Auton Nerv Syst* 15:341, 1986.
44. Karhula T., Happola O., Joh T., Wu JY. Localization of L-glutamate decarboxylase immunoreactivity in the major pelvic ganglion and in the coeliac-superior mesenteric ganglion complex of the rat. *Histochemistry* 90:255, 1988.
45. Cohen ML. Canine, but not rat bladder contracts to serotonin via activation of 5-HT₂ receptors. *J Urol* 143:1032, 1990.
46. de Groat WC. Neuropeptides in pelvic afferent pathways. *Experientia* 43:801, 1987.



47. Bors E., Comar AE. Neurological Urology Baltimore, University Park Press, 1971.
48. Abrams P., Fineley R., Torrens MJ. Urodynamics Berlin, Springer-Verlag, 1983, pp. 229.
49. Birder LA., Roppolo JR., Iadarola MJ., de Groat WC. Spinal cord distribution of C-fos protein in visceral versus somatic models of chemical inflammation. *Abstr Soc. Neurosci* 15:468, 1990.
50. Helke CJ., Krause JE., Mantyh PW., Couture R., Bannon MJ. Diversity in mammalian tachykinin peptidergic neurons: Multiple peptides, receptors, and regulatory mechanisms. *Fed Am Soc Exp Biol* 4:1606-1615, 1990.
51. de Groat WC., Steers WD. Autonomic regulation of the urinary bladder and sexual organs. *In* Loewy, A. D., and Spyer, K. M. (Eds.): *Central Regulation of the Autonomic Functions*. Oxford, Oxford University Press. 1990, pp. 313-333.
52. Bissada NK., Finkbeiner AE. Lower urinary tract function and dysfunction. New York, Appleton-Century-Crofts, 1978.
53. Kuru M. Nervous control of micturition. *Physiol Rev* 45:425, 1965.
54. de Groat WC., Booth AM., Krier J., Milne RJ., Morgan C., Nadelhaft I. Neural control of the urinary bladder and large intestine. *In* Brooks, C., Koizumi, K., Sato, A. (Eds.): *Integrative Function of the Autonomic Nervous System*. Amsterdam, Elsevier/North Holland Biomed Press, 1979, pp. 50-66.
55. Bowker RM., Westlund KN., Sullivan MC., Wilber JF., Coulter JD. Descending serotonergic peptidergic, and



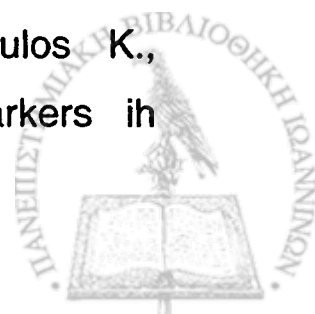
- cholinergic pathways from raphe nuclei: A multiple transmitter complex. *Brain Res* 288:33, 1983.
56. Sillen U., Rubenson A., Hjalmas K. Central cholinergic mechanisms in L-dopa induced hyperactive urinary bladder of the rat. *Urol Res* 10:239, 1982.
57. de Groat WC. The effects of glycine, GABA, and strychnine on sacral parasympathetic preganglionic neurons. *Brain Res* 18:542, 1970.
58. Thor K., Kawatani M., de Groat WC. Plasticity in reflex pathways to the lower urinary tract of the cat during postnatal development and following spinal cord injury. In Goldberger, A.G., Murray, M. (Eds.). *Development and Plasticity of the Mammalian Spinal Cord*. Padova, Liviana Press, 1986, pp. 65-80.
59. Speakman MJ., Brading AF., Gilpin CJ., Dixon SA. Bladder outflow obstruction—A cause of denervation supersensitivity. *J Urol* 138:1461, 1987.
60. Steers WD. Future of neurourology. *In Future of Urology Symposium*. Orlando. Fla., American Urological Association, January 1989, pp. 157-173.
61. Rübber H., Otto T. Harnblasenkarzinome. In: Rübber H. (Hrsg) *Uro-onkologie*. Springer Verlag, Berlin-Heidelberg-NewYork, 1993.
62. Huepper WC., Wiley FH., Wolfe HD. Experimental production of bladder tumours in dogs by administration of beta-naphthylamine. *J Indust Hyg Toxicol* 20/1:46, 1938.
63. Wynder EL., Goldsmith R. The epidemiology of bladder cancer: a second look. *Cancer* 40:1246, 1977.



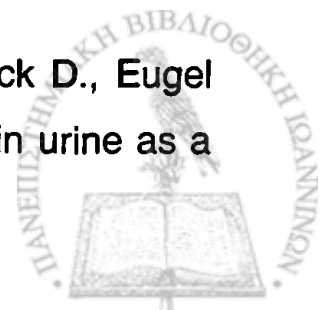
64. Morrison AS., Cole P. Urinary tract. In: Schottenfeld D., Franmeni, F.J., Saunders, W.B. (eds). Cancer epidemiology and Prevention. Saunders, Philadelphia, P. 925, 1982.
65. Papadopoulos I. Bilharziose-Infektionen im Urogenitalbereich – auch in Deutschland keine Rarität mehr. Urologe B 24:307-311, 1984.
66. Papadopoulos I., Ebert W. Urogenital Bilharziose in Deutschland. Dtsch Med Wschr 109:136-138, 1984.
67. Petcovic S., Multavdzic M., Petronic V., Marcovic V. Tumours of the renal pelvis and ureter: Clinical and etiologic studies. J Urol Nephrol (Paris) 77:429, 1971.
68. Petcovic SD. Epidemiology and treatment of renal pelvic and ureteral tumours. J Urol (Baltimore) 114:858, 1975.
69. Sattler TA., Dimitrov T., Hall PW. Relation between endemic (Balkan) nephropathy and urinary tract tumours. Lancet 2:278-280, 1977.
70. Jocham D. Maligne Tumoren der Harnblase. In : Jocham, D., Miller, K. Praxis der Urologie. Georg Thieme Verlag Stuttgart-NewYork, 1994 S.49-115, 1994.
71. Augustine A., Hebert JR., kabat GC. Bladder cancer in relation to cigarette smoking. Cancer Res 48:4405-4407, 1988.
72. Cartwright RA., Glashan RW., Rogers HJ. et al. Role of N-acetyltransferase phenotypes in bladder carcinogenesis: a pharmacogenetic epidemiology approach to bladder cancer. Lancet 2:842-843, 1982.
73. Bishop JM. The molecular genetics of cancer. Science 235:305-311, 1987.



74. Leving A., Momond J. Tumour suppressor genes. *Biochem. Biophys Acta* 1032:1119-1136, 1990.
75. Χαραλαμπόπουλος Κ., Παπαλιμναίου Β., Καραχάλιος Γ. p27^{kip1}: ένας σημαντικός αναστολέας των κυκλινοεξαρτωμένων κινασών. *Ιατρικά χρονικά* 22:345-346, 1999.
76. Masters JRW., Camplejohn RS., Parkinson MC., Woodhouse CRJ. DNA ploidy and the prognosis of stage pT1 bladder cancer. *Br J Urol* 64:403-408, 1985.
77. Ramackers F., Huysmans A., Moesker O., et al. Cytokeratin expression during neoplastic progression of human transitional cell carcinoma as detected by a monoclonal and a polyclonal antibody. *Lab Invest* 52:31-34, 1985.
78. Neal DE., Smith K., Fennelly JA., et al. Epidermal growth factor receptor in human bladder cancer: a comparison of immunohistochemistry and ligand binding. *J Urol* 141:517-519, 1989.
79. Smith NW., Strutton GM., Walsh MD., et al. Transferrin receptor expression in primary superficial human bladder tumours identifies patients who develop recurrences. *Br J Urol* 65:339-344, 1990.
80. Schubert G.E. Präinvasive Befunde des Harnblasenurothels. In: Bicher, K.H., Harzmann, R. *Das Harnblasenkarzinom. Epidemiologie, Pathogenese, Früherkennung.* Springer, Berlin, 1988.
81. Ioackim E., Stavropoulos N., Charalabopoulos K., Agnantis N. Immunohistochemical prognostic markers in bladder cancer. *J Buon* 7:207-216, 2002.



82. Giannakopoulos X., Charalabopoulos K., Baltogiannis D., Chatzikiriakidou A., Alamanos Y., Georgiou I., Evangelou A., Agnantis N., Sofikitis N. The role of N-acetyl-transferase-2 and glutathione transferase in the risk and aggressiveness of bladder cancer. *Anticancer Research* 22:3801-3804, 2002.
83. Syrigos K., Fyssas I., Charalabopoulos A., Koustadarakis M., Charalabopoulos K., Deveretos P. β -human chorionic gonadotropin levels in the serum of patients with pancreatic adenocarcinoma. 5th Meeting of the Balcan Clinical Laboratory Federation BCLF, Ioannina Gr 27,61, 1997.
84. Παπαλιμναίου Β., Καραχάλιος Γ., Χαραλαμπόπουλος Κ. TGF β και καρκίνος. *Ιατρικά Χρονικά* 22:145-148, 1999.
85. Παπαλιμναίου Β., Καραχάλιος Γ., Χαραλαμπόπουλος Κ. Ρυθμιστικά της αύξησης πεπτιδία. *Ιατρικά Χρονικά* 22:221-224, 1999.
86. Birchmeier W., Weidner MK., Schipper J., Behrens J. Molekulare Aspekte der Invasion von Krebszellen. In: Rübber, H., Goepel, M., Schmitz-Dräger B. (Hsg) *Immuntherapie in der Uroonkologie*. Springer, Berlin-Heidelberg-New York, 1993.
87. Frixen U., Behrens J., Sachas M., et al. E-Cadherin-mediated cell-cell adhesion prevents invasiveness of human carcinoma cells. *J Cell Biol* 113(1):173-185, 1991.
88. Otto T., Birchmeier W., Schmidt U. et al. Inverse relation of E-Cadherin and autocrine motility factor receptor expression as prognostic factors in patients with bladder carcinoma. *Cancer Res* 54:3120-3123, 1994.
89. Giurguis R., Schriffmann E., Lin B., Birkbeck D., Eugel J., Liotta L. Detection of autocrine motility factor in urine as a



- marker of a cancer. J Nat Cancer Inst 80 (15):1203-1211, 1988.
90. Benson jr RC. Endoscopic management of bladder cancer with hematoporphyrin derivative phototherapy. Urol Clin N Amer 11:637-640, 1984.
91. Anderström C., Johansson S.L., von Schulz L. Primary adenocarcinoma of urinary bladder. Cancer 52:1273-1276, 1983.
92. Zaak D., Hofstetter A.G., Baumgartner R., et al. Die 5-Aminolävulinsäure-induzierte Fluoreszenz-endoskopie des oberflächlichen Harnblasenkarzinoms. Urologe B 39:113-120, 1999.
93. Voges GE., Tauschke E., Stöckle P. Computerized tomography – an unreliable method for accurate staging of bladder tumors in patients who are candidates for radical cystectomy. J Urol 142:972-974, 1989.
94. Παπαδόπουλος Η. Μερική κυστεκτομή επί καρκίνου της ουροδόχου κύστης. Πρακτικά 5^{ου} Πανελληνίου Ουρολογικού Συνεδρίου 2:697-703, 1982.
95. Charalabopoulos K., Binolis J., Karkabounas S. Adhesion molecules in the carcinogenetic process. Experimental Oncology in press, 2002.
96. Χαραλαμπόπουλος Κ. Οι υποδοχείς προσκόλλησης σε επιθηλιακούς όγκους. Νοσοκομειακά Χρονικά 60:307-313, 1998.
97. Χαραλαμπόπουλος Κ. Μόρια προσκόλλησης και καρκίνος. Αυτοέκδοση, Αθήνα, 1997.
98. Hynes RO. Integrins: Versatility, modulation, and signaling in cell adhesion. Cell 69:11-25, 1992.



99. Edelman GM., Crossin KL. Cell adhesion molecules: Implications for a molecular histology. *Annu Rev Biochem* 60:155, 1991.
100. Takeichi M. Cadherin Cell Adhesion receptors as a morphogenetic regulator. *Science* 251:1451, 1991.
101. Desplaces A., Poupon MF. The metastatic process. *Bull Cancer* 81(9): 751-754, 1994.
102. Saiki I., Inhibition of tumor cell adhesion and metastasis. *Gan To Kagaku Ryoho* 20(3):363-372, 1993.
103. Paget S., The distribution of secondary growths in cancer of the breast. *Lancet* i:571-3, 1989.
104. Coman DR. Decreased mutual adhesiveness, property of cells from squamous cell carcinomas. *Cancer Res* 4:625-9, 1994.
105. Zetter BR. Adhesion molecules in tumor metastasis. *Semin. Cancer Biol* 4(4):219-229, 1993.
106. Χαραλαμπόπουλος Κ. Πρωτεΐνες της εξωκυτταρικής θεμέλιας ουσίας με αντιπροσκολλητική δράση. *Ιατρική* 74:(2)151-154,1998.
107. Χαραλαμπόπουλος Κ. Πρόσφατα δεδομένα αξιοποίησης των μορίων προσκόλλησης στις νεοπλασίες. *Ελληνική Ιατρική* 65:(4-6)241-245, 1999.
108. Pignatelli M., Lin D., Nigam AK., Gagliardi G., Lalani EN., Stamp GWH. Adhesion molecules in neoplasia: An overview, *Cell Adhesion in Cancer and Inflammation*, Epenetos, A.A. and Pignatelli. M., Eds., Harwood Academic Publishers SA, Yverdon, Switzerland, 1995.



109. Albelda SM. Biology of Disease: Role of integrins and other cell adhesion molecules in tumour progression and metastasis. *Lab Invest* 68:4, 1993.
110. Pignatelli M., Bodmer WF. Genetics and biochemistry of collagen binding-triggered glandular differentiation in a human colon carcinoma cell line. *Proc Natl Acad Sci U.S.A* 85:5561, 1988.
111. Takeichi M. Cadherins in cancer: Implications for invasion and metastasis. *Curr Opin Cell Biol* 5:806, 1993.
112. Pignatelli M., Bodmer WF. Integrin cell adhesion molecules and colorectal cancer. *Editorial J Pathol* 162:95, 1990.
113. Watabe M., Nagafuchi A., Tsukita S., Takeichi M. Induction of polarised cell-cell association and retardation of growth by activation of the E-cadherin-catenin adhesion system in a dispersed carcinoma line. *J Cell Biol* 127:247, 1994.
114. Tsukita S., Itoh M., Nagafuchi A., Yonemura S., Tsukita S. Submembranous junctional plaque proteins include potential tumor suppressor molecules. *J Cell Biol* 123:1049, 1993.
115. Hedrick L., Cho KR., Vogelstein B. Cell adhesion molecules as tumour suppressors. *Trends Cell Biol* 3:36, 1994.
116. Weinberg RA. Tumour suppressor genes. *Science* 254:1138-46, 1991.
117. Liotta LA., Stetler-Stevenson WG. Tumour invasion and metastasis: an imbalance of positive and negative regulation. *Cancer Res* 51:5054-5059s, 1991.



118. Aznavoorian S., Stracke ML., Krutzch H., Schiffman E., Liotta LA. Signal transduction for chemotaxis and haptotaxis by matrix molecules in tumour cells. *J Cell Biol* 110:1427-38, 1990.
119. Ruoslahti E., Giancotti F.G. Integrins and tumour cell dissemination. *Cancer Cells* 1:119-26, 1989.
120. Shiozaki H., Tahara H., Oka H., Miyata M., Kobayashi K., Tamura S., et al. Expression of immunoreactive E-cadherin adhesion molecules in human cancers. *Am J Pathol* 139:17-23, 1991.
121. Pignatelli M., Smith MEF., Bodmer WF. Low expression of collagen receptors in moderate and poorly differentiated colorectal adenocarcinomas. *Br J Cancer* 61:636-638, 1990.
122. Nigam AK., Savage FJ., Boulos PB., Stamp GWH., Liu D., Pignatelli M. Loss of cell-cell and cell matrix adhesion molecules in colorectal cancer. *Br J Cancer* 68:507-514, 1993.
123. Harris CC. Human tissues and cells in carcinogenesis research. *Cancer* 47:1-10, 1987.
124. Spremulli EN., Dexter DL. Polar solvents: a novel class of antineoplastic agents. *J Clin Oncol* 2:227-41, 1984.
125. Pignatelli M., Liu D., Nasim MM., Stamp GWH., Hirano S., Takeichi M. Morphoregulatory activities of E-cadherin and beta-1 integrins in colorectal tumour cells. *Br J Cancer* 66:629-34, 1992.
126. Vleminckx K., Vakaet L Jr., Mareel M., Fiers W., Van Roy F. Genetic manipulation of E-cadherin expression by epithelial tumour cells reveals an invasion suppressor role. *Cell* 66:107-19, 1991.



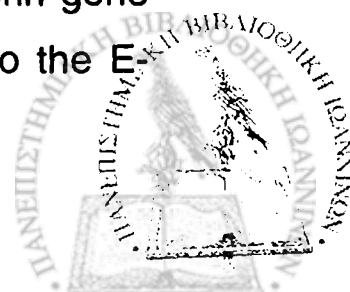
127. Seftor REB., Seftor EA., Gehlsen KR., Stetler-Stevenson WG., Brown PD., Ruoslahti E., et al. Role of the $\alpha\beta 3$ integrin in human melanoma cell invasion. *Proc Natl Acad Set U.S.A* 89:1557-61, 1992.
128. Pignatelli M., Gilligan CJ. Transforming growth factor beta in gastrointestinal neoplasia, wound healing and immune response. *Bailliers Clin Gastroenterol* 10(1):65-81, 1996.
129. Stamp GW., Nasim M., Cardillo M., Sudhindra SG., Lalani EN., Pignatelli M. Transforming growth factor beta distribution in basal cell carcinomas: relationship to proliferation index., *Br J Dermatol* 129 (I):57-64, 1993.
130. Pignatelli M., Bodmer WF. Integrin receptor mediated differentiation and growth inhibition are enhanced by transforming growth factor- β in colorectal tumour cells grown in collagen gel. *Int. J Cancer* 44:518-23, 1989.
131. Charalabopoulos K. Antigrowth activity at interleukin-4 on cancer cells. *Galenous* 43:(2)129-139,2001.
132. Χαραλαμπόπουλος Κ. Μόρια προσκόλλησης: που είμαστε σήμερα; Μελλοντικές κατευθύνσεις. *Ελληνική Ιατρική Επιθεώρηση* 12:(3)82-117,2000.
133. Rougon G., Durbec P., Figarella-Branger D. Adhesion molecules in cancer. *Cancer J* 5:137-41, 1992.
134. Pullman WE., Bodmer WF. Cloning and characterization of a gene that regulates cell adhesion. *Nature* 356:529-32, 1992.
135. Nigam A.K., Pignatelli M. Adhesion and the cancer jigsaw. *Brit Med Journ* 307(6895):3-4, 1993.



- 136.** Dejana E., Breviario F., Caveda L. Leucocyte endothelial cell adhesive receptors. *Clin Exp Rheumatol* 12 Suppl. 10:525-28, 1994.
- 137.** Lampugnani MG., Caveda L., Breviario F., Del Maschio A., Dejana E. Endothelial cell to cell junctions. Structural characteristics and functional role in the regulation of vascular permeability and leucocyte extravasation. *Baillieres Clin Haematol* 6(3):539-558, 1993.
- 138.** Χαραλαμπόπουλος Κ. Φυσιολογία μετανάστευσης λευκοκυττάρων και μόρια προσκόλλησης. *Ιατρικά Χρονικά* 20:566-568, 1997.
- 139.** Morigi M., Zoja C., Figliuzzi M., Foppolo M., Micheletti G., Bontenpelli M., Saronni M., Remuzzi G., Remuzzi A. Fluid shear stress modulates surface expression of adhesion molecules by endothelial cells. *Blood* 85(7):1696-1703, 1995.
- 140.** Stefanovic J. Inflammation, immunity and surgery. *Bratisl Lek Listy* 96(5):245-249, 1995.
- 141.** Χαραλαμπόπουλος Κ. Ενδοθηλιακά και λευκοκυτταρικά μόρια προσκόλλησης στη διαδικασία της φλεγμονής. *Γαληνός* 40:(6)583-594, 1998.
- 142.** Wu KK., Thiagarajan P. Role of endothelium in thrombosis and hemostasis. *Ann Rev Med* 47:315-331, 1996.
- 143.** Villa Garcia M., Li L., Riely G., Bray PP. Isolation and characterization of a TATA-less promoter for the human beta 3 integrin gene. *Blood* 83(3):668-676, 1994.
- 144.** Hawiger J. Macromolecules that link platelets following vessel wall injury. *Ann NY Acad Sci* 509:131-141, 1987.



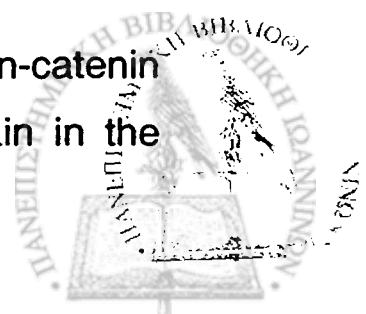
145. Albelda SM., Buck CA. Integrins and other cell adhesion molecules. *Faseb J* 4:2868-80, 1990.
146. Χαραλαμπόπουλος Α., Χαραλαμπόπουλος, Κ. Οι υποδοχείς προσκόλλησης ως στόχος κλινικής θεραπείας. *Ιατρικά Χρονικά*, 24:68-70, 2002.
147. Williams AF., Barclay AN. The immunoglobulin superfamily domains for cell surface recognition. *Ann Rev Immunol* 6: 381, 1988.
148. Heynes RO., Lander AD. Contact and Adhesive specificities in the associations, migrations and targeting of cells and axons. *Cell* 68:303-322, 1992.
149. Pignatelli M., Liu D., Nigam AK., et.al. Adhesion molecules in neoplasia: An overview, in Epenetos, A.A., Pignatelli, M. (eds): *Cell Adhesion in Cancer and inflammation*. Amsterdam, The Netherlands, Harpwood, 1994.
150. Χαραλαμπόπουλος Κ., Παπαλιμναίου Β. Τα μόρια προσκόλλησης στην ανάπτυξη των νεφρών και την οξεία σωληναριακή νέκρωση. *Ιατρικά Χρονικά* 3(4):237-242,2000.
151. Χαραλαμπόπουλος Κ., Παπαλιμναίου Β. Υποδοχείς προσκόλλησης εντεγκρινών και σπειραματονεφρίτιδα. *Ιατρικά Χρονικά* 23:(3)177-180, 2000.
152. Pignatelli M., Stamp GWH. Integrins in tumour development and spread, in *Tumour Cell Adhesion*, Hart, I. and Hogg, N., Eds., Cold Spring Harbor Laboratory Press, New York, in press.
153. Walsh FS., Barton CH., Putt W., et al. N-cadherin gene maps to human chromosome 18 and is not linked to the E-cadherine gene. *J Neurochem* 55:805-812, 1990.



- 154.** Χαραλαμπόπουλος, Κ Δομή και λειτουργία των καντερινών. Ο ρόλος τους στην καρκινογένεση και άλλες παθολογικές καταστάσεις. Αρχεία Ελληνικής Ιατρικής 16:(2)127-135,1999.
- 155.** Kljavin IJ., Lagenaur C., Bixby JL., Rehr A. Cell adhesion molecules regulating neurite growth from amacrine and rod photoreceptor cells. J. Neurosci 14(8):5035-5049, 1994.
- 156.** Breier G., Breviario F., Caveda L, Berthier R., Schnurch H., Gotsch V., Vestweber D., Risau W., Dejana E. Molecular cloning and expression of murine vascular endothelial cadherin in early stage development of cardiovascular system. Blood 87(2):630-641, 1996.
- 157.** Caveda L, Martin-Padura I., Navarro P., Breviario F., Corada M., Gulino D., Lampugnani M.G., Dejana E. Inhibition of cultured cell growth by vascular endothelial cadherin. J Clin Invest 98(4):886-893, 1996.
- 158.** Frixen VH., Behrens J., Sachs M., et al. E-cadherin mediated cell-cell adhesion prevents invasiveness of human carcinoma cells. J Cell Biol 113:173-185, 1991.
- 159.** Χαραλαμπόπουλος Κ. Η χαμηλή έκφραση Ε-καντερίνης είναι ένα γενικό φαινόμενο που συμβαίνει σε μία ποικιλία ανθρώπινων όγκων. Γαληνός 40:(3)300-311,1998.
- 160.** Charalabopoulos K., Karachalios G. Adhesion molecules and lung cancer. Pneumon Med J 13(1):50-56,2000.



161. Παπαλιμναίου Β., Χαραλαμπόπουλος Κ. Μόρια προσκόλλησης και καρκίνος πνεύμονος. Πνεύμων 14(2):109-117, 2001.
162. Ozawa M., Kemmer R. Molecular organization of the uvomorulin-catenin complex. J Cell Biol 116:989-996, 1992.
163. Gumbiner BN., McCrea PO. Catenins as mediators of the cytoplasmic functions of cadherins. J Cell Sci Suppl 17:155, 1993.
164. Nagafuchi A., Takeichi M. Cell binding function of E-cadherin is regulated by the cytoplasmic domain. EMBO J 7:3679-3689, 1988.
165. Birchmeier W., Weidner KM., Behrens J. Molecular mechanisms leading to loss of differentiation and gain of invasiveness in epithelial cells. J Cell Sci Suppl 17:159, 1993.
166. Hamaguchi M., Matsuyoshi N., Olinishi Y., Gotoh B., Takeichi M., Nagai Y. p60V-src causes tyrosine phosphorylation and inactivation of the N-cadherin-catenin cell adhesion system. EMBO J 12:307, 1993.
167. Sommers CL., Gelmann EP., Kemler R., Cavin P., Byers SW. Alterations in beta catenin phosphorylation and plakoglobin expression in human breast cancer cells. Cancer Res 54:3544, 1994.
168. Matsuyoshi M., Hamaguchi M., Taniguchi S., Nagafuchi A., Tsukita S., Takeichi M. Cadherin mediated cell-cell adhesion is perturbed by v-src tyrosine phosphorylation in metastatic fibroblasts. J Cell Biol 118:703, 1992.
169. Ozawa M., Ringwald M., Kemler R. Uvomorulin-catenin complex formation is regulated by a specific domain in the



cytoplasmic region of the cell adhesion molecule. Proc Natl Acad Sci USA 87:4246, 1990.

170. Bringuier PP., Umbas R., Schaafsma HE., Karthaus HF., Debruyne FM., Schalken JA. Decreased E-cadherin immunoreactivity correlates with poor survival in patients with bladder tumours. Cancer Res 53:3241, 1993.
171. Χαραλαμπόπουλος Κ. Το σύμπλεγμα E-καντερίνης/κατενινών στην οικογενή αδενωματώδη πολυποδίαση και όχι μόνο. Health Review 53:45-46, 1998.
172. Syrigos K., Harrington K., Charalabopoulos K. Karayiannakis A., Waxman J., Pignatelli M. Altered expression of the catenin complex in bladder cancer. XII Congress of the European Association of Urology, EAU, Barcelona, 343, 1998.
173. Syrigos K., Krausz T., Waxman J., Pandha H., Rowlinson-Busza G., Verne J., Epenetos AA., Pignatelli M. E-cadherin expression in bladder cancer using formalin – fixed, paraffin embedded tissues: correlation with histopathological grade, tumour stage and survival. Int J Cancer 64(6):367-370, 1995.
174. Pignatelli M., Vessey CJ. Adhesion Molecules: Novel molecular tools in tumour pathology. Human Pathol 25:849, 1994.
175. Τσαμπαλάς Σ., Χαραλαμπόπουλος Κ., Γιαννακόπουλος Ξ., Ευαγγέλου Α., Αγνάντη Ν., Σοφικίτης Ν. Ο ρόλος του μορίου προσκόλλησης E-καντερίνης σε ασθενείς με καρκίνο της ουροδόχου κύστεως. Καρκινικοί Δείκτες (Εκδ. Αγνάντη Ν., Χαραλαμπόπουλος Κ., Εκδ. Οίκος 'Σύνεδρο'), 142-144, 2002.



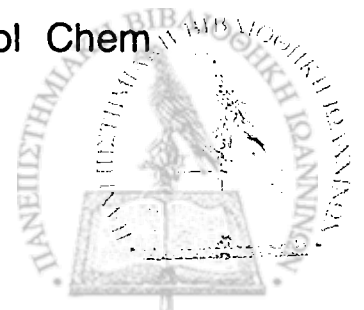
176. Τσαμπαλάς Σ., Χαραλαμπόπουλος Κ., Γιαννακόπουλος Ξ., Ευαγγέλου Α., Αγνάντη Ν., Σοφικίτης Ν. Ο ρόλος του μορίου προσκόλλησης E-καντερίνης σε ασθενείς με καρκίνο της ουροδόχου κύστεως. 4^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Δεικτών Καρκίνου με Διεθνή Συμμετοχή, Αθήνα, p39,2002.
177. Tsambalas S., Charalabopoulos A., Syrigos K., Giannakopoulos X., Evangelou A., Agnantis N., Charalabopoulos K. E-cadherin adhesion molecule is a useful prognostic marker in bladder cancer patients. 13th International Congress on Anti-cancer Treatment, ICACT, Paris,178, 2002.
178. Hunkapiller TH., Hood L. Diversity of the immunoglobulin gene superfamily. *Adv Immunol* 44:1-63, 1989.
179. Bevilacqua M., Butcher E., Furie B., et al. Selectins: A family of adhesion receptors. *Cell* 67:233, 1991.
180. Aruffo A., Stamenovic I., Melnick M., et al. CD44 is the principal cell surface receptor for hyaluronate. *Cell* 61:1303-1313, 1990.
181. Haynes BF., Liao HX., Patton KL. The transmembrane hyaluronate receptor (CD44): Multiple functions, multiple forms. *Cancer Cells* 3:347, 1991.
182. Heider KH., Hofmann M., Hors E., Van DBF., Ponta H., Herrlich P., Pals ST. A human homologue of the rat metastasis-associated variant of CD44 is expressed in colorectal carcinomas and adenomatous polyps. *J Cell Biol* 120:227, 1993.
183. Heider KH., Dammrich J., Skroch A.P., Muller HH., Vollmers HP., Herrlich P., Ponta H. Differential expression of CD44 splice variants in intestinal-and diffuse-type human



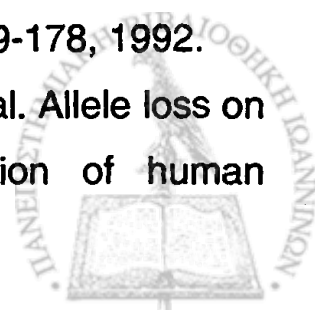
- gastric carcinomas and normal gastric mucosa. *Cancer Res* 53:4197, 1993.
- 184.** Fox SB., Fawcett J., Jackson DG., Collins C., Gatter KC., Harris AL., Gearing A., Simmons DL. Normal human tissues, in addition to some tumors express multiple different CD44 isoforms. *Cancer Res* 54:4539, 1994.
- 185.** Matsumura Y., Tarin D. Significance of CD44 gene products for cancer diagnosis and disease evaluation. *Lancet* 340:1053, 1992.
- 186.** Tarin D., Matsumura Y. Deranged CD44 gene activity in malignancy. *J Pathol* 171:249-250, 1993.
- 187.** Gold P., Freedman SO. Demonstration at tumour specific antigens in human colonic carcinomata by immunological tolerance and absorption techniques. *J Exp Med* 121:439, 1965.
- 188.** Χαραλαμπόπουλος Κ., Συρίγος Κ., Pignatelli M. Έκφραση των μορίων προσκόλλησης CD44 σε καρκίνο του παχέος εντέρου. 12^ο Πανεπιστημιακό Ιατρικό Συνέδριο, 12-14 Οκτωβρίου, Ιωάννινα, 75,2000.
- 189.** Koukoulis G.K., Vitranen I., Moll R., et al. Immunolocalization of integrins in the normal and neoplastic colonic epithelium. *Virchows Arch B Cell Pathol* 63:373-383, 1993.
- 190.** Miettinen M., Castello R., Wayner E., et al. Distribution of VLA integrins in solid tumours. *Am. J. Pathol.*, 142:1009-1018. 1993.
- 191.** Masopust J. Clinical biochemistry and laboratory medicine in the 21st century. *Cas Lek Cesk* 134(15):482-483, 1995.



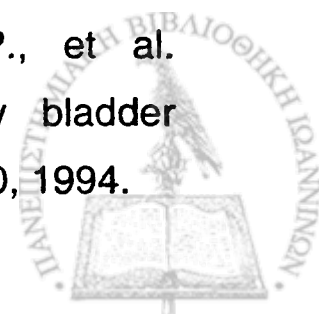
192. Parker SL., Tong T., Bolden S., et al. Cancer statistics, 1997. *CA Cancer J Clin* 47:5-17, 1997.
193. Jezernik K. Desquamation of urinary bladder epithelial cells. *Pflugers Arch* 431:249-250, 1996.
194. Tuckwell DS., Weston SA., Humphries MJ. Integrins: a review of their structure and mechanisms of ligand binding. *Symp Soc Exp Biol* 47:107-136, 1993.
195. Duband JL., Dufour S., Hatta K., et al. Adhesion molecules during somitogenesis in the avian embryo. *J Cell Biol* 104:1361-1374, 1987.
196. Shibamoto S., Hayakawa M., Takeuchi K., et al. Tyrosine phosphorylation of beta-catenin and plakoglobin enhanced by hepatocyte growth factor and epidermal growth factor in human carcinoma cells. *Cell Adhes Commun* 1:295-305, 1994.
197. Su LK., Vogelstein B., Kinzler KW. Association of the APC tumor suppressor protein with catenins. *Science* 262:1734-1737, 1993.
198. Tsao J., Shibata D. Further evidence that one of the earliest alterations in colorectal carcinogenesis involves APC. *Am J Pathol* 145:531-534, 1994.
199. Hulsken J., Birchmeier W., Behrens J. E-cadherin and APC compete for the interaction with beta-catenin and the cytoskeleton. *J Cell Biol* 127:2061-2069, 1994.
200. Rubinfeld B., Souza B., Albert I., et al. The APC protein and E-cadherin form similar but independent complexes with alpha-catenin, beta-catenin, and plakoglobin. *J Biol Chem* 270:5549-5555, 1995.



- 201.** Behrens J., Mareel MM., Van-Roy FM., et al. Dissecting tumor cell invasion: epithelial cells acquire invasive properties after the loss of uvomorulin-mediated cell-cell adhesion. *J Cell Biol* 108:2435-2447, 1989.
- 202.** Fujisawa M., Miyazaki J., Takechi Y., et al. The significance of E-cadherin in transitional-cell carcinoma of the human urinary bladder. *World J Urol* 14:S12-S15, 1996.
- 203.** Ross JS., del-Rosario AD., Bui HX., et al. Expression of the CD44 cell adhesion molecule in urinary bladder transitional cell carcinoma. *Mod Pathol* 9:854-860, 1996.
- 204.** Lipponen PK., Eskelinen MJ. Reduced expression of E-cadherin is related to invasive disease and frequent recurrence in bladder cancer. *J Cancer Res Clin Oncol* 121:303-308, 1995.
- 205.** Shimazui T., Schalken JA., Girolodi LA., et al. Prognostic value of cadherin-associated molecules (alpha-, beta-, and gamma-catenins and p120cas) in bladder tumors. *Cancer Res* 56:4154-4158, 1996.
- 206.** Griffiths TR., Brotherick I., Bishop RI., et al. Cell adhesion molecules in bladder cancer: soluble serum E-cadherin correlates with predictors of recurrence. *Br J Cancer* 74:579-584, 1996.
- 207.** Banks RE., Porter WH., Whelan P., et al. Soluble forms of the adhesion molecule E-cadherin in urine. *J Clin Pathol* 48:179-180, 1995.
- 208.** Behrens J., Frixen U., Schipper J., et al. Cell adhesion in invasion and metastasis. *Semin. Cell Biol* 3:169-178, 1992.
- 209.** Tsuda H., Zhang WD., Shimosato Y., et al. Allele loss on chromosome 16 associated with progression of human



- hepatocellular carcinoma. Proc Natl Acad Sci USA 87:6791-6794, 1990.
210. Shiozaki H., Oka H., Inoue M., et al. E-cadherin mediated adhesion system in cancer cells. Cancer 77:1605-1613, 1996.
211. Hynes RO. The impact of molecular biology on models for cell adhesion. Bioessays 16:663-669, 1994.
212. Wilson CB., Leopard J., Cheresch DA., et al. Extracellular matrix and integrin composition of the normal bladder wall. World J Urol 14:S30-S37, 1996.
213. Grossman HB., Washington RW Jr, Carey TE., et al. Alterations in antigen expression in superficial bladder cancer. J Cell Biochem Suppl 161:63-68, 1992.
214. Liebert M., Washington R., Wedemeyer G., et al. Loss of co-localization of alpha 6 beta 4 integrin and collagen VII in bladder cancer. Am J Pathol 144:787-795, 1994.
215. Liebert M., Washington R., Stein J., et al. Expression of the VLA beta 1 integrin family in bladder cancer. Am J Pathol 144:1016-1022, 1994.
216. Jackson AM., Alexandroff AB., McIntyre M., et al. Induction of ICAM 1 expression on bladder tumours by BCG immunotherapy. J Clin Pathol 47:309-312, 1994.
217. Nouri AM., Hussain RF., Dos-Santos AV., et al. Defective expression of adhesion molecules on human bladder tumour and human tumour cell lines. Urol Int 56:6-12, 1996.
218. Campbell SC., Tanabe K., Alexander JP., et al. Intercellular adhesion molecule-1 expression by bladder cancer cells: functional effects. J Urol 151:1385-1390, 1994.



- 219.** Brewster SF., Gingell JC., Browne S., et al. Loss of heterozygosity on chromosome 18q is associated with muscle-invasive transitional cell carcinoma of the bladder. *Br J Cancer* 70:697-700, 1994.
- 220.** Miyamoto H., Shuin T., Ikeda I., et al. Loss of heterozygosity at the p53, RB, DCC and APC tumor suppressor gene loci in human bladder cancer. *J Urol* 155:1444-1447, 1996.
- 221.** Takashi M., Murase T., Mitsuya H., et al. Immunohistochemical localization of epithelial membrane antigen, carcinoembryonic antigen and secretory component in urinary bladder cancer. *Hinyokika Kiyo* 32:541-552, 1986.
- 222.** Casetta G., Cavallini A., Piana P., et al. Immunohistochemical determination of antigen 19-9 (CA 19-9) in transitional carcinoma of the bladder. *Minerva Urol Nefrol* 44:169-172, 1992.
- 223.** Wolf H. Prognostic factors in bladder carcinoma. *Scand J Urol Nephrol* 138:153-160, 1991.
- 224.** Vogel J., Oehr P., Maisey R., et al. Comparison between tissue antigen analysis and plasma determinations for TPA and CEA in transitional cell carcinomas and in tumorfree urothelium of the urinary bladder. *Cancer Detect Prev* 11:389-396, 1988.
- 225.** Jakse G., Rauschmeier H., Rosmanith P., et al. Determination of carcinoembryonic antigen in tissue, serum and urine in patients with transitional cell carcinoma of the urinary bladder. *Urol Int* 38:121-125, 1983.





- 235.** Banks RE., Gearing AJH., Hemingway IK., et al. Circulating intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1), E-selectin and vascular cell adhesion molecule-1 (VCAM-1) in human malignancies. *Br J Cancer* 68:122-124, 1993.
- 236.** Parmar MKB., Freedman LS., et al. Prognostic factors for recurrence and follow-up policies in the treatment of superficial bladder cancer: Report from the British Medical Research Council Subgroup on Superficial Bladder Cancer (Urological Working Party). *J Urol* 142:284-287, 1989.
- 237.** Reading J., Hall RR., and Parmar MKB. The application of a prognostic factor analysis for Ta T1 bladder cancer in routine urological practice. *Br J Urol* 75:604-607, 1995.
- 238.** Wheelock MJ., Buck CA., et al. Soluble 80 kd fragment of cell-CAM 120/80 disrupts cell-cell adhesion. *J Cell Biochem* 34:187-202, 1987.

