

Οι Πρωτεΐνες S100 στη Διάγνωση του Καρκίνου

The proteins S100 in cancer diagnosis

Δέσποινα Μαντζάνα

Βιοϊατρικών Επιστημών/Κατεύθυνση Ιατρικών Εργαστηρίων, ΠαΔΑ
despoinamantzana@gmail.com

Πέτρος Καρκαλούσος

Αναπληρωτής καθηγητής
Βιοϊατρικών Επιστημών/Κατεύθυνση Ιατρικών Εργαστηρίων, ΠαΔΑ
petef@uniwa.gr

Εγκρίθηκε τον Φεβρουάριο του 2023

Οι πρωτεΐνες S100 ανήκουν στην υπερικογένεια των πρωτεϊνών δέσμευσης ασβεστίου. Η οικογένεια των πρωτεϊνών S100 στον άνθρωπο αποτελείται από 22 μέλη που έχουν πολλές δομικές ομοιότητες, αλλά και διακριτές λειτουργικές διαφορές. Δρώντας τόσο ως εξωτερικοί παράγοντες όσο και ως ενδοκυτταρικοί αισθητήρες ασβεστίου, επηρεάζουν τις κυτταρικές αποκρίσεις. Οι ανθρώπινες κακοήθειες εμφανίζουν συχνά διαταραγμένη έκφραση πολλών μελών της οικογένειας S100, με κάθε είδος κακοήθειας να εμφανίζει ένα ξεχωριστό προφίλ και για αυτό τον λόγο χρησιμοποιούνται ως διαγνωστικοί και προγνωστικοί δείκτες διαφόρων τύπων καρκίνου. Σήμερα, τα μέλη της οικογένειας αυτής, S100A1, S100A6, S100B και S100A8/S100A9 χρησιμοποιούνται ευρέως στην πρακτική εργαστηριακή ιατρική για την ανάλυση και την παρακολούθηση ασθενειών.

Λέξεις κλειδιά: πρωτεΐνες S100, ασβέστιο, νεοπλασματικές κακοήθειες, διάγνωση, θεραπεία.

S100 proteins belong to the superfamily of calcium-binding proteins. The human S100 protein family consists of 22 members with many structural similarities and distinct functional differences. Acting as external agents and intracellular calcium sensors, they can and do influence cellular responses. Human malignancies often display disrupted expression of several members of the S100 family, with each type of malignancy displaying a distinct profile or feature of each protein. In laboratory medicine, proteins of this superfamily are used clinically as important diagnostic and prognostic markers, as they are closely associated with various types of cancer. Today, the members of this family, S100A1, S100A6, S100B and S100A8/S100A9 are widely used in practical laboratory medicine for disease analysis and monitoring.

Keywords: S100 proteins, calcium, neoplastic malignancies, diagnosis, treatment

I. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Οι πρωτεΐνες S100 αποτελούν τη μεγαλύτερη υποομάδα της υπερικογένειας των πρωτεϊνών EF-hand (helix-loop-helix ή έλικα-βρόγχου-έλικας), που δεσμεύουν το ασβέστιο. Πρόκειται για μικροσκοπικές, όζινες πρωτεΐνες που υπάρχουν μόνο στα σπονδυλωτά και έχουν μοριακό βάρος που κυμαίνεται από 9 έως 13 kDa. Η πλειονότητά τους κωδικοποιείται από το χρωμόσωμα 1q21. Τα γονίδια S100

παράγουν μικροσκοπικές, εκκρινόμενες πρωτεΐνες με περιοχές EF-hand οι οποίες είναι ζωτικής σημασίας για την ικανότητά τους να δεσμεύουν ασβέστιο¹. Η δομική αρχιτεκτονική όλων των πρωτεϊνών S100 είναι ιδιαίτερα συντηρητική (σταθερή), αν και η ομολογία των αλληλουχιών τους κυμαίνεται μεταξύ 25-65%². Σκοπός αυτού του άρθρου, είναι να ερευνηθεί την χρησιμότητα των πρωτεϊνών S100 στο καρκίνο.

Η νοσηρότητα του καρκίνου (νεοπλασματική νόσος) σχετίζεται όχι μόνο με τη μη φυσιολογική ανάπτυξη των κυττάρων ενός οργάνου καθώς και με την πιθανότητα διάδοσης των νεοπλασματικών κυττάρων σε άλλα σημεία του οργανισμού³. Η ανάγκη για ανάπτυξη καινούργιων μεθόδων για περισσότερο έγκαιρη διάγνωση καρκινικών ασθενειών γίνεται ολοένα και πιο επιτακτική. Παρακάτω θα γίνει λόγος για το πώς οι πρωτεΐνες S100 μπορούν να παίξουν σημαντικό ρόλο στην ανάπτυξη αυτών των μεθόδων διάγνωσης του καρκίνου στα ανθρώπινα κύτταρα⁴. Ο ανεξέλεγκτος κυτταρικός πολλαπλασιασμός, η αύξηση της κυτταρικής μετανάστευσης, η αγγειογένεση, η διείσδυση και η εξέλιξη του καρκίνου συνδέονται στενά με την αναδιάρθρωση της ομοιοστάσης του ασβεστίου και τη δυσλειτουργία της σηματοδότησης αυτού στα κύτταρα. Σε ότι αφορά στις πρωτεΐνες S100, αν και έχουν πολλές δομικές ομοιότητες, οι ειδικοί βιολογικοί ρόλοι τους καθώς και η συμβολή τους στις καρκινογόνες διαδικασίες είναι αρκετά διαφορετικές⁵.

Τρία χαρακτηριστικά είναι μοναδικά για τις πρωτεΐνες S100 σε σύγκριση με άλλες πρωτεΐνες EF-hand.

- Πρώτον, τα δυο μοτίβα EF-hand σε κάθε μονομερές πρωτεϊνών S100 διαφέρουν ως προς την αλληλουχία αλλά και τους μηχανισμούς συντονισμού του ασβεστίου⁶.
- Το δεύτερο χαρακτηριστικό των πρωτεϊνών S100 είναι η διμερής φύση τους. Πειράματα in vivo και in vitro έχουν δείξει ότι οι πρωτεΐνες S100 μπορούν να σχηματίζουν μη ομοιοπολικά ομοδιμερή αλλά και ετεροδιμερή. Αυτό υποδηλώνει ότι μπορεί να συμβεί δυναμική ανταλλαγή των υπομονάδων S100, ανάλογα με τους πληθυσμούς των επιμέρους μελών των πρωτεϊνών S100 σε ένα κυτταρικό διαμέρισμα⁶.

Mantzana D, Karkalousos P. The proteins S100 in cancer diagnosis. J Med Sci 2023 (1):10-14

- Τρίτον, οι πρωτεΐνες S100 εκφράζονται κατά τρόπο που είναι ειδικός για ιστούς και τα κύτταρα⁶ (Πίνακας 1)⁷.

ΠΙΝΑΚΑΣ Ι
ΕΚΦΡΑΣΗ ΚΑΙ ΔΡΑΣΗ ΤΩΝ ΠΡΩΤΕΪΝΩΝ S100

S100	ΕΚΦΡΑΣΗ	ΔΡΑΣΗ
S100A1	Σκελετικές μυϊκές ίνες, κύτταρα του μυοκαρδίου, νευρικά κύτταρα	Προαγωγή της ροής ασβεστίου σε κύτταρα των κοιλιών του μυοκαρδίου (εξωκυτταρικά)
S100A2	Επιθηλιακά κύτταρα	Εμπλοκή στην χημειοταξία των ηωσινόφιλων και στην ασβεστοποίηση των χόνδρων/οστών (εξωκυτταρικά)
S100A3	Επιδερμικά κύτταρα των θυλάκων των τριχών	Διαφοροποίηση επιθηλιακών κυττάρων, πρόληψη της τρίχας από οξειδωτικές βλάβες (ενδοκυτταρικά)
S100A6	Παγκρεατικό και αμνιακό υγρό, καρκινικά κύτταρα	Συμμετοχή στον κυτταρικό πολλαπλασιασμό, τη δυναμική του κυτταροσκελετού και την καρκινογένεση (ενδοκυτταρικά)
S100A11	Πλακούντας, καρδιά, πνεύμονες, πάγκρεας, νεφροί, δέρμα, σπλήνας, νεφροί, υποδόριος ιστός και στομάχι	Καταστολή της κυτταρικής ανάπτυξης, συμμετοχή στην ανασυνδυαστική επιδιόρθωση βλαβών του DNA (ενδοκυτταρικά)
S100A14	Καρκινικά κύτταρα	Διαμόρφωση της οδού p53 ως κατασταλτικός παράγοντας του καρκίνου (ενδοκυτταρικά)
S100A16	Λιπώδης ιστός	Αναστολή της έκφρασης της ογκοκατασταλτικής πρωτεΐνης p53 σε ορισμένους όγκους (ενδοκυτταρικά)

II. ΥΛΙΚΟ – ΜΕΘΟΔΟΣ

A. Γενικότερα για τον καρκίνο

Η ικανότητα των καρκινικών κυττάρων να μετατρέπονται από καλοήγη σε κακοήγη και να εισβάλλουν σε γειτονικούς ιστούς παρακάμπτοντας τους φυσιολογικούς ιστικούς φραγμούς είναι γνωστή ως μετάσταση⁸. Η παρουσία των μεταστάσεων καθιστά επιτακτική την ανάγκη για την ανάπτυξη μοριακών δεικτών και απλών κλινικών εφαρμόσιμων δοκιμασιών για τη διάγνωση, την πρόγνωση και την παρακολούθηση της θεραπείας⁹.

Πρόσφατα κλινικά και πειραματικά δεδομένα έχουν υποδείξει ότι οι αλλαγές στην έκφραση ή/και τη λειτουργία των πρωτεϊνών S100 μπορεί να αποτελέσουν ένα βασικό βήμα κατά την ανάπτυξη του καρκίνου. Επιπλέον, γονιδιωματικές αναδιατάξεις στη χρωμοσωμική περιοχή 1q21, στην οποία συγκεντρώνονται τα περισσότερα γονίδια S100, παρατηρήθηκαν συχνά σε ανθρώπινους επιθηλιακούς όγκους, όπως είναι αυτοί του πνεύμονα, του μαστού, του οισοφάγου, του παχέος εντέρου και του ήπατος, καθώς και σε όγκους μαλακών μορίων και οστών¹⁰. Ο ρόλος των πρωτεϊνών S100 στον ανθρώπινο καρκίνο, την διάγνωση και

θεραπεία του, καθώς και οι προσπάθειες ανακάλυψης φαρμάκων που αξιοποιούν την ταυτοποίηση επιλεκτικών αναστολέων της οικογένειας S100 (που βρίσκονται ήδη σε κλινικές δοκιμές σε ασθενείς με καρκίνο) έχουν ανασκοπηθεί και πρόκειται να αναλυθούν παρακάτω¹¹.

B. Η διαγνωστική σημασία των πρωτεϊνών S100A2 και S100A6 στον μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα

Η διάγνωση του καρκίνου του πνεύμονα βασίζεται συχνά σε μεγάλο βαθμό σε βιοχημικούς δείκτες. Η σύνδεση του μικροκυτταρικού καρκίνου του πνεύμονα (Non-Small Cell Lung Cancer ή NSCLC) με τις πρωτεΐνες δέσμευσης ασβεστίου S100A2 και S100A6 έχουν συνδεθεί σε πρόσφατες μελέτες, αλλά η σκοπιμότητα μετρήσεων των επιπέδων τους στον ορό ασθενών με NSCLC δεν έχει ακόμη τεκμηριωθεί. Οι ερευνητές Ting Wang *et al*, αξιολόγησαν κατά πόσο υπάρχει δυνατότητα τα επίπεδα των πρωτεϊνών S100A2 και S100A6 στον ορό να χρησιμεύσουν ως διαγνωστικοί δείκτες του NSCLC. Η έρευνα τους αφορούσε 141 ασθενείς με NSCLC και 150 υγιή άτομα, στους οποίους μετρήθηκαν τα επίπεδα των πρωτεϊνών S100A2 και S100A6 με τη χρήση ενζυμικά συνδεδεμένης ανοσοπροσροφητικής ανάλυσης (Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay ή ELISA). Τα αποτελέσματα αυτής της μεθόδου έδειξαν ότι, σε σύγκριση με τους υγιείς μάρτυρες, οι ασθενείς με NSCLC είχαν μεγαλύτερα επίπεδα των δύο πρωτεϊνών στον ορό. Επιπλέον, τα επίπεδα των S100A2 και S100A6 ήταν μεγαλύτερα στους ορούς των ασθενών με NSCLC σταδίου I/II σε σύγκριση με τους υγιείς μάρτυρες. Η χρήση των λειτουργικών καμπύλων ROC (Receiver Operating Characteristic) έδειξε ότι τόσο η πρωτεΐνη S100A2 όσο και η S100A6 ήταν ικανές να διακρίνουν τους ασθενείς με NSCLC από τους υγιείς μάρτυρες. Εν τω μεταξύ, αυτές οι δύο πρωτεΐνες έδειξαν σημαντική ικανότητα διάκρισης του NSCLC σταδίου I/II από τους υγιείς μάρτυρες ελέγχου.

Σύμφωνα με όλα τα παραπάνω ευρήματα, επιβεβαιώθηκε το γεγονός ότι στο πρώιμο στάδιο του NSCLC υπάρχουν αυξημένα επίπεδα S100A2 και S100A6 στον ορό, τα οποία μπορούν να χρησιμοποιηθούν ως βιοδείκτες για τον συγκεκριμένο τύπο καρκίνου¹².

G. Η πρωτεΐνη S100A1 στον καρκίνο των ωοθηκών

Ο καρκίνος των ωοθηκών είναι η πιο θανατηφόρα γυναικολογική κακοήθεια και ο πέμπτος πιο συχνός καρκινικός θάνατος των γυναικών. Έχει τυπικά ποσοστό επιβίωσης 30% για πέντε χρόνια και συνήθως ανακαλύπτεται σε προχωρημένο στάδιο. Η πρωτεΐνη S100A1, εκφράζεται σημαντικά στον καρκίνο των ωοθηκών. Ωστόσο, η λειτουργία της στον συγκεκριμένο καρκίνο δεν είναι ακόμη πλήρως κατανοητή. Οι ερευνητές Tian Tian *et al*, εξέτασαν την έκφραση της πρωτεΐνης S100A1 σε ιστούς καρκίνου των ωοθηκών και σε φυσιολογικούς ιστούς ελέγχου και μελέτησαν με αυτόν τον τρόπο, τη σχέση μεταξύ της έκφρασης της πρωτεΐνης S100A1 και των κλινικοπαθολογικών παραμέτρων. Στη συνέχεια, διερεύνησαν τις βιολογικές λειτουργίες της πρωτεΐνης S100A1 στον καρκίνο των ωοθηκών με δοκιμασίες κυτταρικού πολλαπλασιασμού, διαλογής κυττάρων με ενεργοποίηση φθορισμού (Fluorescence-Activated Cell Sorting ή

Mantzana D, Karkalousos P. The proteins S100 in cancer diagnosis. J Med Sci 2023 (1):10-14

FACS) και δοκιμασίες μετανάστευσης και εισβολής¹³. Με το πέρας της έρευνας αυτής, οι ερευνητές Tian Tian *et al* διαπίστωσαν ότι η έκφραση της πρωτεΐνης S100A1 είναι σημαντικά αυξημένη στους ιστούς του καρκίνου των ωοθηκών σε σύγκριση με τους ιστούς της σάλπιγγας και του φυσιολογικού επιθηλίου των ωοθηκών. Τα επίπεδα της S100A1 σχετιζόταν σημαντικά με τη μετάσταση στους λεμφαδένες και τα στάδια και τους βαθμούς του όγκου σύμφωνα με την Διεθνής Ομοσπονδία Γυναικολογίας και Μαιευτικής (International Federation of Gynecology and Obstetrics ή FIGO). Ακόμη, τα αποτελέσματα έδειξαν ότι η πρωτεΐνη S100A1 ενίσχυσε τον πολλαπλασιασμό και τη μετανάστευση των καρκινικών κυττάρων των ωοθηκών. Συνολικά, τα ευρήματα αυτά επιβεβαιώνουν ότι η πρωτεΐνη S100A1 διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην κακοήθεια του καρκίνου των ωοθηκών και χρησιμεύει ως χρήσιμος δείκτης για την ανίχνευση της κακοήθειας αυτής. Ωστόσο, οι λεπτομέρειες του τρόπου με τον οποίο η πρωτεΐνη S100A1 ρυθμίζει τους μεταγενέστερους στόχους του και του τρόπου με τον οποίο αυτές οι αλληλεπιδράσεις επηρεάζουν τις ιδιότητες πολλαπλασιασμού και μετανάστευσης χρήζουν περαιτέρω διαλεύκανσης¹³.

4. Ο ρόλος της πρωτεΐνης S100A3 στο ανθρώπινο ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα

Το ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα (HepatoCellular Carcinoma ή HCC), το οποίο έχει ετήσιο ποσοστό θνησιμότητας περίπου 80.000 ατόμων, είναι ο πέμπτος πιο διαδεδομένος καρκίνος στον κόσμο. Κατά την διάρκεια της έρευνας που πραγματοποιήσαν οι Ran Tao *et al*, μελετήθηκε η έκφραση του γονιδίου που κωδικοποιεί την πρωτεΐνη S100A3, σε ένα σύνολο 62 ιστών με ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα και ιστών που περιβάλλουν τον όγκο αυτό. Συγκεκριμένα, με την χρήση της μεθόδου «ανοσοαποτύπωση κηλίδας» (western blotting) και της αντίστροφης μεταγραφής - ποσοτικής αλυσιδωτής αντίδρασης πολυμεράσης (Reverse Transcription - quantitative Polymerase Chain Reaction ή RT-qPCR) διερευνήθηκαν τα επίπεδα έκφρασης της πρωτεΐνης S100A3 και του mRNA αυτής, στην ανθρώπινη κυτταρική σειρά ηπατοκυτταρικού καρκινώματος (HepG2). Η κυτταρική σειρά HepG2 είναι μια ειδική ανθρώπινη κυτταρική σειρά ηπατοκυτταρικού καρκινώματος που έχει χρησιμοποιηθεί συχνά για μελέτες μηχανισμών *in vitro*¹⁴. Τα αποτελέσματα των παραπάνω μεθόδων έδειξαν ότι η πρωτεΐνη S100A3 εκφράστηκε στο κυτταρόπλασμα των ιστών με ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα καθώς και στους παρακείμενους μη ογκώδεις ιστούς των ασθενών. Το μέσο ποσοστό της εμφάνισης της πρωτεΐνης S100A3 στους παρακείμενους μη ογκολογικούς ιστούς και στους ιστούς του ηπατοκυτταρικού καρκινώματος ήταν 8% και 22%, αντίστοιχα. Να υπογραμμισθεί στο σημείο αυτό ότι μετρήθηκε σημαντική διαφορά μεταξύ των επιπέδων S100A3 mRNA στο ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα και των παρακείμενων μη ογκώδη ιστών. Τα αποτελέσματα επιβεβαιώθηκαν και με ανοσοϊστοχημική χρώση. Συμπερασματικά, η παρούσα μελέτη έδειξε ότι η πρωτεΐνη S100A3 έχει σημαντικό ρόλο στην εμφάνιση και την ανάπτυξη του ανθρώπινου ηπατοκυτταρικού καρκινώματος¹⁴.

Ε. Η ταυτόχρονη έκφραση των πρωτεϊνών S100A14 και S100A16 στον καρκίνο του μαστού

Τα μέλη S100A14 και S100A16 της πρωτεϊνικής οικογένειας S100 θεωρούνται επίσης κρίσιμα για την ανάπτυξη των όγκων, αλλά και πιθανοί προγνωστικοί δείκτες και θεραπευτικοί στόχοι για τον καρκίνο του μαστού. Αρχικά, η έκφραση των πρωτεϊνών S100A14 και S100A16 σε αρχαιοθετημένα πρωτογενή δείγματα όγκων από 167 ασθενείς με καρκίνο του μαστού αναλύθηκε ανοσοϊστοχημικά από τους ερευνητές Mizuko Tanaka *et al*¹⁵. Έπειτα, πραγματοποιήθηκε στατιστική ανάλυση για να διαπιστωθεί πώς η έκφραση των S100A14 και S100A16 σχετίζεται με την επιβίωση των ασθενών και τους κλινικοπαθολογικούς παράγοντες. Στην πειραματική αυτή έρευνα, οι πρωτεΐνες S100A14 και S100A16, οι οποίες εκφράζονται και οι δύο σε μεγάλο βαθμό στις ανθρώπινες κυτταρικές σειρές καρκίνου του μαστού MCF7 και SK-BR-3, χρησιμοποιήθηκαν για την αξιολόγηση του υποκυτταρικού εντοπισμού και της λειτουργίας αυτών των μορίων. Μετά από ανοσοϊστοχημική εξέταση 167 ασθενών με καρκίνο του μαστού, παρατηρήθηκε ισχυρή χρώση της κυτταρικής μεμβράνης κυττάρων με πρωτεΐνες S100A14 (53% των περιπτώσεων) και S100A16 (31% των περιπτώσεων). Επίσης, παρατηρήθηκε συν-έκφραση των δύο αυτών πρωτεϊνών σε σημαντικό αριθμό περιπτώσεων. Όταν οι δύο πρωτεΐνες συν-εκφράζονταν, ήταν ορατά και πιο επιθετικά, τα χαρακτηριστικά του καρκίνου και χειρότερη η πρόγνωση αυτού. Και οι δύο πρωτεΐνες βρέθηκαν να είναι συν-εντοπισμένες στην κυτταρική μεμβράνη των κυτταρικών σειρών του καρκίνου του μαστού MCF7 και SK-BR-3, κυρίως στις θέσεις προσκόλλησης κυττάρου-κυττάρου (cell-cell attachment sites). Επιπλέον, αποδείχθηκε με μελέτες ανοσοκατακρήμνισης και ανοσοφθορισμού ότι η πρωτεΐνη S100A14 μπορεί να συνδεθεί με την ακτίνη που βρίσκεται στην κυτταρική μεμβράνη χωρίς την ανάγκη ασβεστίου. Η μείωση της έκφρασης τόσο της πρωτεΐνης S100A14, όσο και της S100A16 μείωσε σημαντικά την επεμβατική δραστηριότητα και των δύο κυτταρικών σειρών MCF7 και SK-BR-3. Η μελέτη των Mizuko Tanaka *et al*¹⁵, είναι και η πρώτη που συνδέει την έκφραση των S100A14 και S100A16 και την συν-έκφραση αυτών με την κακή πρόγνωση των ασθενών με καρκίνο του μαστού. Επιπλέον, τα αποτελέσματα της συγκεκριμένης έρευνας υποδηλώνουν ότι οι πρωτεΐνες αυτές αλληλοεπιδρούν με τη δυναμική του κυτταροσκελετού για να βοηθήσουν τα καρκινικά κύτταρα του μαστού να γίνουν πιο διεισδυτικά¹⁵.

ΣΤ. Η πρωτεΐνη S100A11 στον καρκίνο του παγκρέατος

Η πρωτεΐνη S100A11 συνδέεται με μια ποικιλία καρκινικών και μεταστατικών γεγονότων. Στην μελέτη που διεξήχθη από τους Mingbing Xiao *et al*¹⁶, διερευνήθηκε η σημασία της συγκεκριμένης πρωτεΐνης και οι πιθανές υποκείμενες διεργασίες της στον κυτταρικό πολλαπλασιασμό, την απόπτωση και την κατανομή του κυτταρικού κύκλου στον ανθρώπινο καρκίνο του παγκρέατος. Στην έρευνα χρησιμοποιήθηκαν 30 εκτοπισμένα υλικά ασθενών με καρκίνο του παγκρέατος, στα οποία πραγματοποιήθηκαν ανοσοϊστοχημικές εξετάσεις για την πρωτεΐνη S100A11. Τα αποτελέσματα

έδειξαν ότι τα πολύ αυξημένα επίπεδα έκφρασης της πρωτεΐνης S100A11 αύξησαν σημαντικά τον πολλαπλασιασμό των κυττάρων PANC-1 σε σύγκριση με τους υγιείς μάρτυρες ελέγχου και μείωσαν το ποσοστό των πρώιμων αποπτωτικών κυττάρων. Επιπλέον, σε απόκριση στην υπερέκφραση της πρωτεΐνης S100A11, η κυτταρομετρία ροής έδειξε ότι το ποσοστό των κυττάρων PANC-1 στη φάση S του κυτταρικού κύκλου αυξήθηκε δραματικά, ενώ στην φάση G0/G1 μειώθηκε. Αυτά τα αποτελέσματα υποδηλώνουν συνολικά ότι η πρωτεΐνη S100A11 προάγει τη βιωσιμότητα και την ανάπτυξη των ανθρώπινων παγκρεατικών καρκινικών κυττάρων PANC-1. Ως αποτέλεσμα, η πρωτεΐνη αυτή μπορεί να θεωρηθεί ως πιθανός φαρμακολογικός στόχος για τη στοχευμένη θεραπεία του καρκίνου του παγκρέατος¹⁶.

Z. Η πρωτεΐνη S100A14 στο γαστρικό καρκίνο

Έχει αποδειχθεί μέσα από πειραματικές μελέτες¹⁷ ότι η πρωτεΐνη S100A14 εμπλέκεται στη μετάσταση των όγκων καθώς και στον κυτταρικό πολλαπλασιασμό και τη διαφοροποίηση. Σε μια έρευνα που έγινε από τους Min Zhu *et al*, προσδιορίστηκαν οι μοριακοί δείκτες και τα κλινικά παθολογικά χαρακτηριστικά που ρυθμίζουν την έκφραση της πρωτεΐνης S100A14 στον γαστρικό καρκίνο. Τα ευρήματα της έρευνας αυτής έδειξαν ότι η πρωτεΐνη S100A14 αυξάνει την έκφραση του μορίου E-cadherin και του ενζύμου PG-II, τα οποία με τη σειρά τους προκαλούν τη διαφοροποίηση στον γαστρικό καρκίνο. Επιπλέον, τόσο τα πειραματικά μοντέλα *in vitro* όσο και τα *in vivo* αποκάλυψαν αρνητική συσχέτιση μεταξύ της έκφρασης της πρωτεΐνης S100A14 και της κυτταρικής εισβολής και μετανάστευσης. Τα ευρήματα αυτά υποδηλώνουν ότι η πρωτεΐνη S100A14 έχει ρόλο στην προώθηση της διαφοροποίησης και την πρόληψη της κυτταρικής μετάστασης στον γαστρικό καρκίνο. Μέσω της συγκεκριμένης έρευνας διαπιστώθηκε ότι η μειωμένη έκφραση της πρωτεΐνης S100A14 σχετίζεται με φτωχή διαφοροποίηση, μεγάλος βάθος διείσδυσης των καρκινικών κυττάρων, κακή κατάσταση λεμφαδένων και μετάσταση. Συγκεκριμένα, τα ευρήματά της καταδεικνύουν ότι η S100A14 επάγει τη διαφοροποίηση στον γαστρικό καρκίνο και καταστέλλει τη μετάσταση, οδηγώντας σε καλύτερη πρόγνωση για τους ασθενείς¹⁷.

IV. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Τα επόμενα χρόνια θα μπορέσει να γίνει κατανοητός ο ρόλος *in vivo* ορισμένων πρωτεϊνών S100 καθώς και η διαφοροποίηση της συμβολής των ενδοκυτταρικών και εξωκυτταρικών αυτών πρωτεϊνών, με την ανάπτυξη μοριακών ανιχνευτών, όπως αντισώματα και μικρομοριακούς αναστολείς. Αυτοί οι ανιχνευτές θα μπορούσαν να αναλυθούν στην συνέχεια σε περισσότερο βάθος, με σκοπό την θεραπεία του καρκίνου ή άλλων διαταραχών. Προς το παρόν, πολύ λίγα είναι γνωστά για το πώς οι μετα-μεταφραστικές αλλαγές ή ο σχηματισμός ετεροδιμερών επηρεάζουν τη σηματοδότηση των πρωτεϊνών S100, παρά τη σημαντική πρόοδο που έχει γίνει με σκοπό την κατανόηση των περαιτέρω λειτουργιών τους. Επομένως, απαιτείται μια πιο βαθιά μηχανιστική εξέταση τόσο της βιολογίας όσο και της βιοχημείας των πρωτεϊνών S100 για να καθοριστεί το πώς κάθε

μέλος αυτής της οικογένειας συμβάλλει στον πολλαπλασιασμό, τη μετάσταση, την αγγειογένεση και την ανοσοολογική αποφυγή του καρκίνου και άλλων ασθενειών¹⁸.

Σήμερα, τα μέλη της οικογένειας των πρωτεϊνών S100 χρησιμοποιούνται κυρίως στον τομέα της εργαστηριακής ιατρικής για την ανάλυση και την παρακολούθηση ασθενειών και αποτελούν σημαντικούς διαγνωστικούς και προγνωστικούς βιοδείκτες. Βέβαια, μέχρι στιγμής, μόνο ένας μικρός αριθμός αυτής της μεγάλης οικογένειας πρωτεϊνών που δεσμεύουν το ασβέστιο έχει διερευνηθεί για την κλινική τους σημασία. Να σημειωθεί στο σημείο αυτό ότι υπάρχουν τυποποιημένα ELISA kits των εταιριών CircuLex™, Biomatik, G-BIOSCIENCES®, κ.α για την εξέταση ανθρώπινου ορού αίματος, ενώ οι εταιρίες ROCHE® και SNIBE® διαθέτουν και αντιδραστήρια για την εξέταση των πρωτεϊνών S100 στους αυτόματους αναλυτές *Elecsys 2010* και *cobas* (ROCHE) και *MAGLUMI* (SNIBE). Ακόμη, μέσω της διαδικτυακής πλατφόρμας www.antibodies-online.com, μπορούν να βρεθούν επικυρωμένα αντισώματα έναντι των ανθρώπινων πρωτεϊνών S100 για την χρήση τους σε μεθοδολογίες Western Blot, ανοσοφθορισμού και ανοσοιστοχημείας.

Ο προσδιορισμός των μεταβολών της συγκέντρωσης των πρωτεϊνών S100 σε βιολογικά δείγματα και σε διαφορετικές καταστάσεις θα μπορούσε να συμβάλει στην χρήση αυτών ως διαγνωστικών βιοδεικτών στο μέλλον. Η μελλοντική έρευνα θα πρέπει να επικεντρωθεί στην επικύρωση των μεθόδων προσδιορισμού των διαφόρων πρωτεϊνών S100 ως βιοδεικτών για την έγκαιρη ανίχνευση και πρόγνωση του καρκίνου¹⁹.

ΑΝΑΦΟΡΕΣ

1. Peter H. Watson, Etienne R. Leygue, Leigh C. Murphy. Psoriasis (S100A7). *The Intern. Jour. of Bioch. & Cell Biol.* 1998; 567-571. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9693957/>
2. Fatemeh Shabani, Alireza Farasat, Majid Mahdavi, Nematollah Gheibi. Calprotectin (S100A8/S100A9): a key protein between inflammation and cancer. *Of. Jour. Of the Europ. Hist. Res. Soc.* 2018; 801-812. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30083975/>
3. Anon. 2022. National Cancer Institute. Available from: <https://www.cancer.gov/about-cancer/understanding/what-is-cancer>
4. Χουντής, Π.Γ. Μελέτη της έκφρασης της πρωτεΐνης S100 και συσχέτισμός με άλλα μοριακά μονοπάτια που συμμετέχουν στην καρκινογένεση, σε ασθενείς με μη-μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα (Διδακτορική Διατριβή). Δημοκρίτειο Πανεπιστήμιο Θράκης. 2013.
5. Heizmann, C. W. S100 proteins: Diagnostic and prognostic biomarkers in laboratory medicine. *Mol. Cell Res.* 2019;1197-1206. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30392897/>
6. David Rohde, Julia Ritterhoff, Mirko Voelkers, Hugo A. Katus, Thomas G. Parker, Patrick Most. S100A1: A Multifaceted Therapeutic Target in Cardiovascular Disease. *Jour. of Cardiovas. Transl. Res.* 2010; 525-537. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20645037/>
7. Xuan Xiao, Chen Yang, Shun-Lin Qu, Yi-Duo Shao, Chu-Yi Zhou, Ru Chao, Liang Huang, Chi Zhang. S100 proteins in atherosclerosis. *Clin. Chim. Ac.* 2020; 293-304. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31794767/>

Mantzana D, Karkalousos P. The proteins S100 in cancer diagnosis. J Med Sci 2023 (1):10-14

8. Shrawan Kumar Mishra, Hifzur Rahman Siddique, Mohammad Saleem. S100A4 calcium-binding protein is key player in tumor progression and metastasis: preclinical and clinical evidence. *Can. and Met. Rev.* 2012; 163-172. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22109080/>
9. Ulrike Stein, Susen Burock, Pia Herrmann, Ina Wendler, Markus Niederstrasser, Klaus-Dieter Wernecke, Peter M. Schlag. Diagnostic and Prognostic Value of Metastasis Inducer S100A4 Transcripts in Plasma of Colon, Rectal, and Gastric Cancer Patients. *The Jour. of Mol. Diag.* 2011; 13(2):189-198. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3128604/>
10. Christoffer Gebhardt, Julia Németh, Peter Angel. S100A8 and S100A9 in inflammation and cancer. *Bioch. Pharm.* 2006; 1622-1631. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16846592/>
11. Heizmann, C. W. S100 proteins: Diagnostic and prognostic biomarkers in laboratory medicine. *Mol. Cell Res.* 2019; 1197-1206. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30392897/>
12. Ting Wang, Yiqian Liang, Asmitananda Thakur, Shuo Zhang, Tian Yang, Tianjun Chen, Lei Gao, Mingwei Chen, Hui Ren. Diagnostic significance of S100A2 and S100A6 levels in sera of patients with non-small cell lung cancer. *Tum. Biol.* 2015; 2299-2304. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26361956/>
13. Tian Tian, Xukun Li, Zhen Hua, Jianlin Ma, Zhihua Liu, Hongyan Chen, Zhumei Cui. S100A1 promotes cell proliferation and migration and is associated with lymph node metastasis in ovarian cancer. *Disc. Med.* 2017; 235-245. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28595036/>
14. Ran Tao, Zhong-Feng Wang, Wei Qiu, Yu-Fang He, Wei-Qun Yan, Wen-Yi Sun, Hai-Jun Li. Role of S100A3 in human hepatocellular carcinoma and the anticancer effect of sodium cantharidinate. *Exp. and Ther. Med.* 2017; 2812-2818. Available from: <https://pdfs.semanticscholar.org/4b43/2fa39d8d221686739bface31ffe107d19cfb.pdf>
15. Mizuko Tanaka, Naoki Ichikawa-Tomikawa, Namiko Shishito, Keisuke Nishiura, Tomiko Miura, Ayumi Hozumi, Hideki Chiba, Sayaka Yoshida, Tohru Ohtake, Takashi Sugino. Co-expression of S100A14 and S100A16 correlates with a poor prognosis in human breast cancer and promotes cancer cell invasion. *BMC Can.* 2015; 1-14. Available from: <https://bmccancer.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12885-015-1059-6>
16. Mingbing Xiao, Tao Li, Yifei Ji, Feng Jiang, Wenkai Ni, Jing Zhu, Baijun Bao, Cuihua Lu, Runzhou Ni. S100A11 promotes human pancreatic cancer PANC - 1 cell proliferation and is involved in the PI3K/AKT signaling pathway. *Onc. Let.* 2018; 175-182. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29375710/>
17. Min Zhu, Hongyi Wang, Jiantao Cui, Wenmei Li, Guo An, Yutanming Pan, Qingying Zhang, Rui Xing, Youyong Lu. Calcium-binding protein S100A14 induces differentiation and suppresses metastasis in gastric cancer. *Cell Death & Dis.* 2017; 1-12. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28726786/>
18. Anne R. Bresnick, David J. Weber, Danna B. Zimmer. S100 proteins in cancer. *Nat. Rev. Can.* 2015; 96-109. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25614008/>
19. Heizmann, C. W. S100 proteins: Diagnostic and prognostic biomarkers in laboratory medicine. *Mol. Cell Res.* 2019;1197-1206. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30392897/>