

Αλκοόλ και καρκίνος του μαστού

Πολλές επιδημιολογικές μελέτες έχουν δείξει ότι υπάρχει μια θετική συσχέτιση μεταξύ της αυξημένης ή ακόμα και μέτριας κατανάλωσης αλκοόλ και της εμφάνισης καρκίνου του μαστού. Πιο συγκεκριμένα μια μελέτη του Longnecker έδειξε ότι η χρόνια κατανάλωση αλκοόλ είναι υπεύθυνη για την εμφάνιση ενός ποσοστού 4% των νεοδιαγνωσθέντων περιστατικών καρκίνου του μαστού στις Ηνωμένες Πολιτείες.

Αν και οι ακριβείς μηχανισμοί μέσω των οποίων το αλκοόλ ασκεί καρκινογόνα δράση παραμένουν άγνωστοι, φαίνεται πως και σε αυτήν την περίπτωση η γενετική προδιάθεση κατέχει σημαντικό ρόλο. Η γενετική προδιάθεση στην συγκεκριμένη περίπτωση έχει να κάνει με την παρουσία του ενζύμου της αλκοολικής αφυδρογονάσης (ADH), το οποίο είναι υπεύθυνο για την μετατροπή της αλκοόλης σε ακεταλδεΐδη. Πρόσφατες μελέτες που θα αναλύσουμε παραπάτω έχουν δείξει ότι άτομα που φέρουν γονίδια που κωδικοποιούν ένζυμα ADH με υψηλή δραστηριότητα εμφανίζουν υψηλότερα ποσοστά ακεταλδεΐδης και κατά συνέπεια διατρέχουν υψηλότερο κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου, συμπεριλαμβανομένου του καρκίνου του μαστού.

Συσχέτιση των πολυμορφισμών του γονιδίου της αλκοολικής αφυδρογονάσης (ADH) με τον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του μαστού

Είναι γνωστό από την βιβλιογραφία ότι υπάρχουν επτά διαφορετικές κατηγορίες γονιδίων ADH . Επιπλέον σε δύο από αυτά τα γονίδια , το ADH1B και το ADH1C, εντοπίζονται πολυμορφισμοί- (υπάρχουν περισσότερα από ένα αλληλόμορφα). Τα ένζυμα που κωδικοποιούνται από αυτά τα αλληλόμορφα διαφέρουν ως προς τη δραστηριότητά τους και ως εκ τούτου καθένα από αυτά μπορεί να καταλήξει σε διαφορετικά επίπεδα συγκέντρωσης ακεταλδεΐδης στον οργανισμό. Στον καυκάσιο πληθυσμό, οι πολυμορφισμοί του γονιδίου ADH1C συσχετίζονται ισχυρά με τον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου. Αυτό το γονίδιο έχει δύο γνωστά αλληλόμορφα: ένα ιδιαίτερα ενεργό αλληλόμορφο, το ADH1C*1 και ένα λιγότερο ενεργό αλληλόμορφο, το ADH1C*2. Αρκετές μελέτες έχουν δείξει ότι υπάρχει ιδιαίτερα ισχυρή συσχέτιση μεταξύ της δραστηριότητας του αλληλομόρφου ADH1C*1 και του κινδύνου εμφάνισης καρκίνου του μαστού, ιδιαίτερα σε προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες.

Ο Freudenheim και οι συνεργάτες του διαπίστωσαν ότι στις προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες ο κίνδυνος εμφάνισης καρκίνου του μαστού ήταν υψηλότερος σε αυτές που έφεραν δύο αντίγραφα του αλληλομόρφου ADH1C*1 σε σχέση με αυτές που έφεραν μόνο ένα ή κανένα αντίγραφο του ADH1C*1. Στην μελέτη αυτή συμπεριέλαβαν 315 ασθενείς με καρκίνο του μαστού και ως ομάδα ελέγχου 356 υγιείς γυναίκες ίδιας ηλικίας. Επιπλέον, οι προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες που ήταν ομόζυγες για το αλληλόμορφο ADH1C*1 και κατανάλωναν υψηλά επίπεδα αλκοόλ διέτρεχαν μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του μαστού σε σχέση με αυτές που παρουσίαζαν μέτρια επίπεδα κατανάλωσης.

Πιο πρόσφατα, ο Terry και οι συνεργάτες του σε μια άλλη μελέτη σύγκριναν 1.000 ασθενείς με καρκίνο του μαστού με περισσότερες από 1.100 υγιείς γυναίκες τις οποίες χρησιμοποίησαν ως ομάδα ελέγχου. Τα αποτελέσματά αυτής της μελέτης απέδειξαν ότι οι γυναίκες που ήταν ομόζυγες για το αλληλόμορφο ADH1C*1, και κατανάλωναν από 15 έως 30 g αλκοόλης ημερησίως (το οποίο αντιστοιχεί σε περίπου ένα έως δύο ποτά ημερησίως) εμφάνιζαν διπλάσια πιθανότητα ανάπτυξης καρκίνου του μαστού. Ωστόσο, σε γυναίκες ομόζυγες ή ετερόζυγες για το αλληλόμορφο ADH1C*2 οι οποίες εμφάνιζαν τα ίδια ποσοστά κατανάλωσης αλκοόλ δεν παρουσίασαν αύξηση του κινδύνου εμφάνισης καρκίνου του μαστού. Σε μια άλλη ευρωπαϊκή μελέτη, ο Coutelle και οι συνεργάτες του ανέφεραν ότι η παρουσία του αλληλομόρφου ADH1C*1 ήταν συχνότερη σε ασθενείς με καρκίνο του μαστού στους οποίους καταγράφηκε ότι έκαναν μέτρια κατανάλωση αλκοόλ σε σχέση με υγιή άτομα ίδιας ηλικίας που ανήκαν στην ομάδα ελέγχου τη μελέτης. Επιπλέον υπάρχουν μελέτες που αποδεικνύουν ότι γυναίκες ομόζυγες για το αλληλόμορφο ADH1C * 1 εμφανίζουν 1,8 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του μαστού σε σχέση με γυναίκες που διαθέτουν άλλο συνδυασμό αλληλομόρφων.

ADH και επίπεδα οιστρογόνων

Ένας από τους παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση καρκίνου του μαστού είναι η παρουσία αυξημένων επιπέδων οιστρογόνων. Σε ορισμένες περιπτώσεις καρκινικών κυττάρων του μαστού, τα κύτταρα αυτά φέρουν υποδοχείς οιστρογόνων στην επιφάνειά τους και κατα συνέπεια η ανάπτυξή τους εξαρτάται από την παρουσία οιστρογόνων (αυτό δεν συμβαίνει σε όλες τις περιπτώσεις καρκινικών κυττάρων του μαστού). Η κατανάλωση αλκοόλ και ο μεταβολισμός του από την ADH φαίνεται να επηρεάζει τα επίπεδα των οιστρογόνων και των οιστρογονικών -υποδοχέων, και κατα

συνέπεια να αποτελεί ένα παράγοντα κινδύνου όσον αφορά την εμφάνιση του καρκίνου του μαστού. Αυτό μπορεί να εξηγηθεί με βάση τις παρακάτω παρατηρήσεις:

- Το ένζυμο που κωδικοποιείται από το γονίδιο ADH1C μεταβολίζει το αλκοόλ σε ακεταλδεΐδη ενώ εμπλέκεται και στο μεταβολισμό των στεροειδών ορμονών, συμπεριλαμβανομένων των οιστρογόνων.
- Υπάρχουν στοιχεία που αποδειχθούν ότι το αλκοόλ επάγει την αύξηση της έκφρασης των υποδοχέων των οιστρογόνων στα κύτταρα του μαστού η οποία συσχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου.
- Τόσο σε γυναίκες με φυσιολογικό έμμηνο κύκλο όσο και σε γυναίκες που κάνουν χρήση αντισυλληπτικών, η συγκέντρωση της ακεταλδεΐδης μετά την κατανάλωση αλκοόλ εμφανίζεται σε αυξημένα επίπεδα στο στάδιο του έμμηνου κύκλου όπου παρουσιάζονται και τα υψηλότερα επίπεδα οιστραδιόλης. Ο συνδυασμός των δυο αυτών παραγόντων (ακεταλδεΐδης και οιστρογόνων) φαίνεται πως αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου.
- Σε προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, η κατανάλωση αλκοόλ φαίνεται να συσχετίζεται με αυξημένες συγκεντρώσεις οιστρογόνων στο αίμα, αν και πολλές μελέτες υποστηρίζουν ότι αυτό παρατηρείται μόνο σε γυναίκες που κάνουν χρήση αντισυλληπτικών.
- Σε μια άλλη μελέτη στην οποία συμμετείχαν υγιείς προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, παρατηρήθηκε ότι η κατανάλωση αλκοόλ σε πολύ χαμηλά επίπεδα (μέχρι 0,225 g καθαρής αλκοόλης ανά kg σωματικού βάρους, που αντιστοιχεί περίπου σε ένα ποτό) είχε ως αποτέλεσμα την αύξηση της συγκέντρωσης των επιπέδων της οιστραδιόλης στον ορό σε ποσοστό από 27% έως 38 % σε οποιαδήποτε φάση του έμμηνου κύκλου και αν βρίσκονταν.
- Σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, η αύξηση των επιπέδων των οιστρογόνων μετά την κατανάλωση αλκοόλ φαίνεται να συσχετίζεται με το αν χρησιμοποιούν θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης (HRT) για την αντιμετώπιση των συμπτωμάτων της εμμηνόπαυσης.

Λόγω όλων των παραπάνω ενδείξεων μπορούμε να καταλήξουμε στο συμπέρασμα ότι το αλκοόλ, ακόμη και σε χαμηλές δόσεις, αυξάνει τα επίπεδα των οιστρογόνων στον ορό κάτω από ορισμένες συνθήκες και αυτός θα μπορούσε να είναι ένας ακόμα

πιθανός μηχανισμός μέσω του οποίου θα μπορούσαμε να εξηγήσουμε την συν-καρκινογόνα δράση του.