

medycyna weterynaryjna

ORGAN POLSKIEGO TOWARZYSTWA NAUK WETERYNARYJNYCH

Czasopismo poświęcone nauce i praktyce weterynaryjnej, założone w 1945 r. przez Wydział Weterynaryjny UMCS w Lublinie. Wydawane z pomocą finansową: Polskiej Akademii Nauk, Ministerstwa Rolnictwa i Gospodarki Żywnościowej, Akademii Rolniczej w Lublinie — program badawczy RR-II-24, Akademii Rolniczo-Technicznej w Olsztynie — programy badawcze CPBP-05.06. i CPBR-10.16, Akademii Rolniczej we Wrocławiu — program badawczy RR-II-23, SGGW-Akademii Rolniczej w Warszawie — program badawczy CPBR-19.13, oraz Instytutu Weterynarii w Puławach.

REDAKCJA

Redaktor naczelny: prof. dr hab. Edmund PROST. Członkowie Komitetu Redakcyjnego: prof. dr hab. Ryszard BADURA, prof. dr hab. Stanisław WOŁOSZYN, doc. dr hab. Elżbieta PEŁCZYŃSKA — sekretarz naukowy.

Sekretarz redakcji:
mgr Maria WITKIEWICZ-TOKARSKA

Sekretarz administracyjny:
dr Krzysztof SZKUCIK

RADA PROGRAMOWA

Prof. dr hab. Stanisław Cąkała, prof. dr hab. Zygmunt Cygan, prof. dr hab. Zygmunt Ewy, prof. dr hab. Tomasz Janowski, prof. dr hab. Teodor Juszkiewicz, prof. dr hab. Stefan Kossakowski, prof. dr hab. Zdzisław Larski, prof. dr hab. Władysław Lutyński, prof. dr hab. Józef Maleszewski, prof. dr hab. Michał Mazurkiewicz, prof. dr hab. Kazimierz Roslanowski, prof. dr hab. Zbigniew Samborski, prof. dr hab. Abdon Stryszak, prof. dr hab. Tadeusz Studziński, prof. dr hab. Eustachy Szeligowski, prof. dr hab. Marcin Szulc, doc. dr hab. Krzysztof Swiężyński, prof. dr hab. Stefan Tarczyński, prof. dr hab. Marian Tischner, doc. dr hab. Jan Tropiło, prof. dr hab. Marian Truszczyński, prof. dr hab. Janusz Wawrzkiwicz.

PATOLOGIA I TERAPIA

JANUSZ A. MADEJ
Wrocław

*Człowiek nie dlatego umiera,
że choruje, ale dlatego, że żyje —*
Seneka Młodszy

Ewolucyjny aspekt onkogenezy jako przeciwstawności procesu starzenia się organizmu

Najistotniejszą cechą okresu starzenia się jest utrata przez organizm właściwości fizjologicznego przystosowania. Wraz z wiekiem dochodzi do osłabienia wielu funkcji fizjologicznych w sposób linearny, przy czym należy zaznaczyć, że rozpiętością życia i proliferacją komórek rządzi wbudowany w ich genom „zegar biologiczny” (25). Każdy bowiem gatunek posiada określoną swoistą rozpiętość życia, np. mysz — ok. 3 lata, pies ok. 20 lat, a człowiek ok. 110 lat. Dane te świadczą o tym, że rozpiętość życia jest cechą uwarunkowaną genetycznie. Długość życia osobniczego, np. myszy, zależy od haplotypu MHC (major histocompatibility complex — kompleks antygenów zgodności tkankowej). Na tym samym chromosomie co MHC są *loci* genu kodującego dysmutazę nadtlenkową (SOD) oraz genu kodującego sprzężenie cyklicznych nukleotydów (17). W związku z tym, że SOD chroni ustrój przed wolnymi rodnikami (WR), będącymi prawdopodobnie powodem starzenia się, a cykliczne nukleotydy regulują proliferację i różnicowanie komórek, związek genetyczny tych trzech

loci sugeruje, że chromosom 6 u ludzi, a 17 u myszy zawierają geny warunkujące długość życia osobniczego (17).

Przedstawione dane świadczą o tym, że proces starzenia się uwarunkowany jest genetycznie, a różnica między maksymalną a przeciętną rozpiętością życia w obrębie gatunku jest w znacznym stopniu odzwierciedleniem wpływu środowiska na organizm ludzi i zwierząt. Stąd też przyjmuje się, że starzenie wynika z właściwości genomu w związku z występowaniem tzw. genów „starzenia się” (15). Inni uważają, że genom komórki całkowicie zużywa swą informację genetyczną dotyczącą podziałów, względnie kod DNA gromadzi stopniowo mylną informację, co powoduje syntezę białek pozbawionych niezbędnej swoistości dla podtrzymania podziałów (1,3—5,16). W efekcie mamy do czynienia z wadliwym kodowaniem enzymów naprawczych.

Dość oryginalną hipotezę dotyczącą starzenia się postawił Dilman (4), wg którego starość można roz-

patrywać jako odchylenie stałości środowiska wewnętrznego, tj. utratę w miarę upływu czasu czułości działania regulującego podwzgórcza. Za główną, bezpośrednią przyczynę zmian powodujących starzenie się komórek uważa się wolne rodniki, tj. bardzo aktywne grupy chemiczne powstające w niektórych procesach metabolicznych, a także pod wpływem promieniowania, np. jonizującego. Najprawdopodobniej dochodzi wówczas do uszkodzenia samego aparatu naprawczego komórki, a więc układu lizosomalnego oraz aparatu odtwarzania, czyli genomu i aparatu biosyntezy białka (22). Kumulacja nie naprawionych uszkodzeń w komórce prowadzi do upośledzenia jej funkcji i śmierci.

Reasumując, teorie mechanizmu starzenia się organizmu można podzielić na dwa główne zjawiska: a) zjawisko programowane genetycznie, będące konsekwencją różnicowania, wzrostu i dojrzewania (15) oraz b) zjawisko stochastyczne, będące wynikiem akumulacji przypadkowych błędów (10). Niestety, do chwili obecnej brak jest definitywnych dowodów na słuszność zarówno jednego, jak i drugiego stanowiska (22).

Współczesne metody badań mechanizmów starzenia się, ingerujące już w ultrastrukturę, a nawet w budowę molekularną komórek, koncentrują się na poznaniu różnych układów fizjologicznych, spośród których najbardziej atrakcyjnym dla współczesnej medycyny jest układ immunologiczny. Sprawność tego układu jest ściśle związana z adaptacją organizmu do stresów i zmiany środowiska. W przypadku zaburzeń jego funkcji wzrasta wrażliwość ustroju na różne zakażenia, np. grzybicze czy wirusowe. Ponadto obserwuje się wówczas wzrost częstości występowania chorób autoimmunizacyjnych i chorób wywołanych przez swoiste kompleksy immunologiczne, a także wzrost zapadalności na różne nowotwory. Stąd też sprawnie działający układ immunologiczny ustroju jest najważniejszym zabezpieczeniem przed nowotworzeniem — tzw. nadzór immunologiczny — immune surveillance.

Onkogeneza jest procesem rozpoczynającym się przypadkową mutacją w tkance wielokomórkowego organizmu, która daje klon komórek dostosowujących się przez nowe mutacje i selekcję do warunków ustroju gospodarza. A więc pierwszą istotną cechą nowotworu jest powstanie *de novo* wewnątrz wielokomórkowego organizmu żywiciela. Powstanie nowotworów najprawdopodobniej uwarunkowane jest obecnością posiadanych przez organizm genów, na które mogą zadziałać różne czynniki onkogenne chemiczne, fizyczne i biologiczne, uszkadzające sekwencję DNA. Tak zmienione geny noszą nazwę protoonkogenów i mają one zdolność indukowania nowotworu — cellular oncogens — c — „onc”. Uważa się, że geny te odgrywają także istotną rolę w fizjologii komórek, gdyż są skrzętnie przechowywane w procesie ewolucji i biorą udział w procesach odnawiania się i różnicowania komórek (2). Ostatnio (23) wykryto również nowe geny, tzw. antyonkogeny, od których zależy wzrost nowotworowy. Geny te w prawidłowych komórkach hamują namnażanie się ich. Utrata tych genów prowadzi do zaniku czynnika hamującego namnażanie, co daje niekontrolowany wzrost komórek i powstanie nowotworu.

Wzrost zachorowalności na nowotwory, zwłaszcza złośliwe, jest wprost proporcjonalny do procesu starzenia się organizmu. Potwierdzają to obserwacje kliniczne mówiące o tym, że ponad 80% nowotworów u ludzi pojawia się powyżej 55 roku życia, a szczyt umieralności przypada na 6 i 7 dekadę. Np. u mężczyzn bardzo starych prawdopodobieństwo występowania raka pros-

taty jest niemal 100-procentowe (25). Niestety, do chwili obecnej, mimo wielu badań, nie wiadomo dokładnie dającego ilość nowotworów wzrasta wraz z wiekiem (21).

W okresie starości powstają dogodne warunki do klinicznego zmanifestowania się onkogenezy w postaci rozrostu guza nowotworowego. Powstaje sytuacja, w której to, co jest niekorzystne dla jednej strony (makroorganizmu żywiciela) staje się korzystne dla drugiej, tj. nowotworu. Powstaje charakterystyczna przeciwstawność zjawisk, a więc specyficzny „antagonizm” między ustrojem starzejącym się a rozwijającym się nowotworem.

Na znaczną przeciwstawność biochemiczną między okresem starzenia się a nowotworzeniem zwrócono uwagę już wcześniej. Według Sedlaka (20) nowotwór jest nawet lokalnym „odmłodzeniem” się tkanki, tzn. jest to nawrót pewnych cech atawistycznych organizmu, a więc miejscowe cofnięcie ontogenezy. Autor uzasadnia to twierdzeniem, że filogenetycznie stara tkanka, a więc bogata w węgiel zaczyna patologicznie „młodzić” poprzez wzmożoną gospodarkę krzemem (tzw. odmłodzenie biochemiczne). W związku z powyższym nowotwory mają zdolność większego kumulowania tego pierwiastka, a także sodu i potasu, mniejszą natomiast możliwość gromadzenia magnezu i wapnia, w porównaniu z organizmem żywiciela w wieku starczym.

Prawo biogenetyczne Haeckla przypisuje ontogenezie cechy rekapitulacji filogenezy. Jest to jakby skondensowany ślad bardzo długiej drogi rodowej w życiu osobniczym. Stąd też na uwagę zasługuje fakt, że najpierwotniejszą ontogenetycznie jest tkanka łączna, tj. tkanka, z której np. wywodzą się wszystkie typy białaczek limfo-retikularnych u zwierząt. Tkanka łączna wykazuje większą zawartość krzemu, co związane jest z jej słabszym zróżnicowaniem. Istnieją przypuszczenia, że w czasie życia embrionalnego krzem spełnia rolę transportera wapnia. W tym kontekście równowaga krzem — wapń miałaby więc charakter zarówno filo-, jak i ontogenetyczny (21).

Proces dokonany w embriogenezie ulega w nowotworze odwróceniu, gdyż tkanka zróżnicowana podlega dezintegracji. Nabyta w toku rozwoju anizotropowość ustępuje miejsca pierwotniejszej biologicznie izotropowości. Wraz z cofnięciem się ontogenezy w tkance nowotworowej zmienia się również typ oddychania, tj. obserwuje się wzrost beztlenowej glikolizy, co odpowiada wczesnym stadium tkanki embrionalnej (20). Jest to więc powrót do archaicznej postaci uwalniania energii przez fermentację.

Przegląd wybranych cech, wskazujących na przeciwstawność (antagonizm) między procesem starzenia się a nowotworzeniem przedstawiono na ryc. 1. Z prezentowanego zestawienia wynika, że różnice między nowotworem a organizmem starzejącym się dotyczą wielu szlaków metabolicznych i procesów podziałów komórkowych, a także obecności nowych biomarkerów, np. enzymów czy antygenów w nowotworach.

Należy także wspomnieć, że znaczne różnice między organizmem starym a nowotworem zachodzą na poziomie bioenergetycznym komórki. Energetyka chemiczna komórek podporządkowana jest I zasadzie termodynamiki (entalpia) i II zasadzie termodynamiki (entropia). Szybkość produkcji entropii w okresie embriogenezy jest bardzo duża i maleje w miarę rozwoju ontogenetycznego, aby osiągnąć stałe minimum w okresie dojrzałości (6, 9). Stąd komórki nowotworowe, np. limfocyty białaczkowe mają żywszy metabolizm niż limfocyty

świadczą o tym, że jest to najprawdopodobniej jedyna w biologii droga, na której komórki mogą uzyskać nieśmiertelność. Trudna natomiast do przyjęcia wydaje się hipoteza, czemu dążność do nieśmiertelności odbywa się właśnie drogą procesu patologicznego, jakim dla klinicysty jest nowotwór. Nie pozostaje to jednakże w sprzeczności z punktem widzenia ogólnobiologicznego, zgodnie z którym nowotwór jest zupełnie nowym tworem ewolucyjnym (21). To przypuszczenie jest z punktu widzenia biologicznego możliwe i być może zasadne.

Ostatnio postawiono pytanie, czy powstanie odporności komórkowej było potrzebne jako mechanizm hamujący indukcję nowotworów, czy też odwrotnie, brak nowotworów u bezkręgowców jest skutkiem nieposiadania przez nie tej reakcji organizmu. Odpowiedź na to pytanie jest trudna i do chwili obecnej nie rozstrzygnięta. Niemniej pozostaje faktem, że nowotwory pojawiają się dopiero u kręgowców, a więc u osobników z dobrze rozwiniętą odpornością typu komórkowego. Fakt ten został ustalony na podstawie badań nad ontogenezą i filogenezą odporności (24). W badaniach tych uwzględniono pierwotną strukturę białek surowicy i pływów ustrojowych na podstawie analizy ich sekwencji aminokwasowej.

Wiadomo także, że kręgowce, poza nielicznymi wyjątkami, utraciły w rozwoju filogenetycznym zdolność do regeneracji całych narządów czy części ciała, jak to ma miejsce u zwierząt niższych. Np. u salamandry po utracie przez nią kończyny powstaje na jej miejscu guzowatość z nieodróżnionych tkanek, tzw. blastema regeneracyjna, a dopiero później jest dojrzewanie i różnicowanie się tej tkanki z wytworzeniem brakującej kończyny. Odpowiednikiem takiej blastemy regeneracyjnej u osobników, które w rozwoju filogenetycznym utraciły zdolność regeneracji, może być nowotwór. W takim ujęciu nowotwór powstaje nie w wyniku mutacji somatycznej, ale raczej jako następstwo nieprawidłowego różnicowania. Stąd obecność w komórkach niektórych nowotworów złośliwych antygenów neonatalnych, np. CEA — carcinoembryonal antigen czy alfa 1 — fetoproteiny (ryc. 1).

Jak wspomniano nowotwory u niższych kręgowców są rzadkością, sporadycznie obserwuje się je także u bezkręgowców. Być może uwarunkowane jest to m.in. długością filogenetycznego czasu kształtowania się ukła-

du nowotwór — żywiciel, tj. wzajemnego przystosowania się obu systemów biologicznych. Podobne zjawisko występuje w układzie pasożyt (np. tasiemce) — żywiciel (ryba), które to zwierzęta jako filogenetycznie najstarsze kręgowce miały czas przed innymi stać się żywicielami pierwszych tasiemców (8). Mała patogenność tych pasożytów względem ryb może być uważana za dowód „starożytności” układu żywiciel — pasożyt. Wiele prawdopodobne jest, że podobny mechanizm działał w układzie nowotwór-niższe kręgowce, w przeciwieństwie do ssaków, gdzie czas wzajemnego „kontaktu” był ewolucyjnie znacznie krótszy.

Wiele zagadnień związanych z onkogenezą jako przeciwstawnością procesu starzenia się organizmu wymaga jeszcze wyjaśnień i uściślenia. Niemniej można sądzić, że w stosunkowo krótkim czasie osiągnie się wyraźny postęp w odniesieniu do tego zagadnienia, tak doniosłego dla współczesnej medycyny i ogólnej biologii. Kluczem do rozwiązania tego problemu wydają się być równoległe badania onkologiczne i geriatryczne.

Piśmiennictwo

1. Adler W. A.: Bioscience 25, 652, 1975.
2. Anuszevska F.: Post. biol. Kom. 8, 21, 1981.
3. Croce C. M., Koprowski H.: Sci. Am. 238, 117, 1978.
4. Dülman W. M.: Dlaczego człowiek umiera. PZWL, Warszawa, 1974.
5. Edelman G. M.: Science 192, 218, 1976.
6. Gierler A.: Prog. Biophys. molec. Biol. 37, 1, 1981.
7. Hurley J.: Biological aspects of cancer. London, 1958.
8. Jara Z.: Wiad. parazytol. 11, 1-2 (Supl.), 330, 1965.
9. Johnson W. D. J.: Am. Sci. 65, 729, 1977.
10. Kanungo R. S.: J. Ther. Biol. 53, 253, 1976.
11. Klimek R.: Gin. Pol. 6, 54, 1983.
12. Klimek R.: Gin. Pol. 54, 603, 1983.
13. Madej J. A.: Medycyna Wet. 42, 259, 1986.
14. Madej J. A.: Medycyna Wet. 44, 352, 1988.
15. Maugh T. H., Murphy D. G.: Science 201, 1200, 1978.
16. Orgel L. E.: Proc. natn. Acad. Sci. 49, 517, 1968.
17. Ptak W.: Podstawy immunologii, PZWL, Warszawa, 1987.
18. Ross G. D.: Blood 53, 799, 1979.
19. Rupniewska Z. M., Kniat M.: Post. Hig. 34, 119, 1980.
20. Sedlak W.: Teoria sylicydów i jej praktyczne znaczenie dla nauk biologicznych. Zeszyty Naukowe KUL. 1, 57, 1962.
21. Sedlak W.: Kierunek — początek życia. KUL, Lublin, 1985.
22. Szymendera J.: Nowotwory 1, 7, 1982.
23. Weinberg R. A.: Scient. Am. 9, 217, 1988.
24. Zabłocki B., Jakobs E.: Wiad. parazytol. 20, 587, 1974.
25. Zabłocki B.: Immunologia gerontologiczna. Przegląd zagadnień. Kosmos 2, 139, 1980.

Adres autora: doc. dr hab. Janusz A. Madej, ul. Liskego 4/5, 50-345 Wrocław

SEAHORU T. L., BRUMBAUGH G. W., CARTER G. K., WOOD R. L.: Bakteriemia u konia spowodowana przez Erysipelothrix rhusiopathiae. (Erysipelothrix rhusiopathiae bacteremia in a horse). Cornell vet. 79, 151-156, 1989 (2)

Erysipelothrix rhusiopathiae serotyp 5 wyizolowano z krwi pobranej przed padnięciem ogiera w wieku 5 lat. Na czoło objawów klinicznych u ogiera wysuwało się m. rzysko, kulawizna, depresja, ślepotę i obrzęk okolicy brzusznej. Temperatura wewnętrzna wynosiła 38,3°C, tętno 110/min., oddech 88/min. Badania hematologiczne wykazały leukocytozę (11300/mm³), cechującą się neutrofilią i limfopenią oraz monocytozą (1632/mm³). Poziom bilirubiny całkowitej wynosił 7,1 mg/10 ml, BUN 71 mg/10 ml, kreatyniny 9,5 mg/10 ml, CPK 1875j/L i ALT j/L. Pomińmo stosowania banamine, roztworu izotonicznego chlorku sodu, siarczanu atropiny i gentamycyny zwierzę padło po 96 godzinach. Z wycinków płuc wyizolowano E. insidiosus, serotyp 5, beta hemolityczne paciorkowce, Escherichia coli, Proteus sp., Klebsiella sp.

GOUGH R. E., ALEXANDER D. J.: Wirus zapalenia jelit kaczek w Wielkiej Brytanii, 1980-1989. (Duck virus enteritis in Great Britain, 1980-1989). Vet. Rec. 126, 595-597, 1990 (24)

Wirusowe zapalenie jelit kaczek (pomór kaczek) jest ostrą chorobą zakaźną przewodu pokarmowego występującą u przedstawicieli z rzędu Anatiformes. Czynnikiem etiologicznym choroby, herpeswirus zapalenia jelit kaczek (DEHV) występuje powszechnie u ptaków. Ptaki po przechorowaniu mogą być nosicielami wirusa. W okresie 1980-1989 przebadano 513 próbek pochodzących od kaczek na obecność wirusa DEHV, przy czym w 238 (46,4%) przypadków podejrzewano istnienie zakażenia. W 106 na 238 próbek potwierdzono podejrzenie izolując wirus DEHV w hodowli komórek wątroby zarodków kaczek. W 86 przypadkach wyisobniono inne wirusy. Aż 92,5% przypadków zachorowań wystąpiło w okresie kwiecień-czerwiec, przy czym odsetek przypadków podejrzanych o zakażenie, a także odsetek izolacji wirusa wzrastał w drugiej dekadzie.