

PATOLOGIA I TERAPIA

JANUSZ A. MADEJ

Wrocław

Udział wybranych czynników endogennych w indukcji nowotworów

W indukcji nowotworów, oprócz czynników egzogennych, biorą także udział substancje własne organizmu, czyli czynniki endogenne. Często wykazują one pod względem budowy strukturalnej podobieństwo do znanych substancji chemicznych, wywołujących nowotwory złośliwe (2). Z jednej strony produkty przemiany materii są nieodzowne dla metabolizmu komórek, z drugiej mogą indukować nowotwory. Ta druga właściwość jest wówczas spełniona, gdy ich stężenie w organizmie, np. w wyniku zaburzeń regulacji, przekroczy wartości prawidłowe. Do związków kancerogennych lub podejrzanych o to działanie, a wytwarzanych endogennie zalicza się: niektóre hormony, toksyny bakterii jelitowych, nitrozwiązki, poliaminy, eikozanoidy i inne (50).

Hormony

Według raportu IARC (28) kancerogenne działanie hormonów sprowadza się do: a) bezpośredniego ich działania na komórkę docelową, b) synergistycznego współdziałania z egzogennymi czynnikami onkogennymi natury fizycznej, chemicznej i wirusowej, c) pobudzania nadprodukcji innych hormonów niż hormon stymulujący, a mogących indukować nowotwory, d) modyfikowania metabolizmu pewnych substancji chemicznych, co prowadzi do ich aktywacji kancerogennej i e) wywoływania zaburzeń odpowiedzi immunologicznej ustroju, pośrednio sprzyjającej onkogenezie.

Z punktu widzenia patomorfologii przewlekła, nadmierna stymulacja hormonalna, np. jako wynik zachwiania prawidłowej równowagi hormonalnej, prowadzi do hiperplazji, a następnie do powstania nowotworu w tkance podatnej na działanie hormonu. Nowotwory wywołane przez zwiększoną sekrecję odpowiednich hormonów tropowych dzieli się na dwie grupy.

Nowotwory gruczołów dokrewnych. U myszy i szczurów wykazano, że wycięcie jajników i wszczepienie ich do śledziony powoduje początkowo hiperplazję gonad, a po kilku miesiącach rozwój gruczolaków, jako następstwo przewlekłej stymulacji jajnika nadmiarem hormonów gonadotropowych (4). Powodem tej reakcji jest inaktywacja estrogenów przez wątrobę, wytwarzanych przez jajnik i następne obniżenie się poziomu folikulin. Brak estrogenów pobudza z kolei przysadkę mózgową do nadmiernej produkcji hormonów gonadotropowych, które stymulują jajnik do rozrostu (4). Podobne zjawisko obserwuje się po naświetleniu jajników promieniami rtg, następstwem czego jest zwyrodnienie pęcherzyków Graafa i spadek poziomu folikulin, co zmusza produkcję FSH w przysadce, pobudzenie jajników i rozwój w nich nowotworu (3).

Nadmiar hormonów adrenokortykotropowego i tyreotropowego może z kolei prowadzić do powstania raka nadnerczy lub odpowiednio raka tarczycy (52). W przypadku tarczycy wbudowywanie jodu do tyroksyny może być hamowane przez niedobór tego pierwiastka lub przez tiouracyl, co powoduje spadek poziomu hormonu i następny wzrost produkcji TSH przez przysadkę

(3). Wskutek długotrwałego jej pobudzania dochodzi do rozwoju gruczolaka przysadki. Stan ten wpływa stymulująco na tarczycę, prowadząc do rozwoju gruczolaka lub raka tarczycy (24). Gruczolakoraki tarczycy mogą być także wyindukowane przez nadmiar kalcytoniny, produkowanej w komórkach C tarczycy u zwierząt, a u ludzi dodatkowo w przytarczycy i grasicy (15).

Nowotwory w narządach hormonalnie zależnych. U myszy podatnych na rozwój nowotworów hormon pęcherzykowy (folikulina) powoduje wzrost raka sutka, natomiast u zwierząt nie podatnych guz ten pojawia się tylko wyjątkowo (6). Stała stymulacja tym hormonem może ponadto prowadzić do rozwoju mięśniaków macicy u myszy, a u chomika złościstego do indukcji gruczolaków przewodów żółciowych wątroby i gruczolaków nerek (3). U ludzi nadmiar folikulin indukuje rozwój włókniakogruczolaków sutka (53).

Wszczepienie myszom dodatkowej przysadki mózgowej, np. do śledziony, pod torebkę nerki lub podskórną zawsze prowadzi do rozwoju raka gruczołu mlekowego, jako wyraz nadprodukcji hormonalnej (55). Wysoki z kolei poziom testosteronu sprzyja indukcji raka gruczołu krokowego u mężczyzn, podczas gdy u osobników kastrowanych nowotworu tego nie stwierdza się prawie zupełnie (55).

Przy raku sutka u kobiet obserwuje się nadmiar estrogenów. Nowotwór ten rzadziej występuje u kobiet, które urodziły kilkoro dzieci, jak też u tych, które rozpoczęły później miesiączkowanie (2). Uważa się, że związane jest to z krótszym i przerywanym okresem wpływu kancerogennych estrogenów na sutek (40). Współczynnik estriolowy (R), tj. stosunek estriolu do sumy estronu i estradiolu w moczu kobiet chorych na raka sutka wynosi 0,7, w porównaniu z 1,25 u osób zdrowych (40). Kancerogeny okazały się estron, w odróżnieniu od antynowotworowo działającego estriolu (32, 40).

Nelson (39) przypuszcza, że pewną rolę w etiologii raka sutka u suk odgrywa stymulacja estrogenowa i progesteron, mogąca aktywować proces kancerogenezy w fazie porującej. Podobnie Dozza (16) stwierdził, że przy dysplazji i neoplazji gruczołu mlekowego u suk poziom estrogenów w moczu wynosi średnio 10,5 µg/cm³, w odróżnieniu od zwierząt zdrowych, u których poziom ten wynosi 3,6 µg/cm³. Prawdopodobnie, tak jak u kobiet chorych na raka, gdzie ryzyko pojawienia się nowotworu może zależeć od wspomnianego współczynnika R, także u psów istnieją podobne zależności.

U szczurów przewlekłe stymulowanych małymi dawkami estrogenów obserwowano powstanie guzów gruczołu mlekowego (10). Wysokie natomiast dawki estrogenów lub estrogenów łącznie z progesteronem znacznie obniżają zapadalność szczurów na nowotwory gruczołu mlekowego, wywołane przy pomocy 7, 12- dwumetylobenzoantracenu (12). Innym przykładem hormonalnego uwarunkowania kancerogenezy chemicznej jest nasilony wzrost raka wątroby u szczurów otrzymują-

cych acetylo-aminofluoren oraz wysokie dawki testosteronu i tyroksyny. Natomiast po chirurgicznym usunięciu tarczycy i gonad nowotwór nie rozwija się (55).

O endogennej roli estrogenów w rozwoju raka macicy świadczy częste współistnienie lub sekwencja w ujawnianiu się nowotworów jajnika zbudowanych z komórek warstwy ziarnistej z rakiem *endometrium* (24). W jajnikach obserwuje się wówczas wysoki poziom estrogenów, aromatyzowanych następnie poza gruczołem w kancerogeny estron (13, 49). Nadmiar estrogenów powoduje także powstanie mięśniaków macicy u ludzi i zwierząt, któremu to zjawisku towarzyszy obecność dużej ilości receptorów estrogennych w tym nowotworze (3).

Ostatnio zwrócono uwagę na rolę endogennych neuropeptydów w indukcji nowotworów (42, 43). Zmiany w wydzielaniu tych związków mogą wpływać na proces kancerogeny pośrednio — poprzez modulację czynności układu hormonalnego i immunologicznego, jak i bezpośrednio — poprzez zaburzenia homeostazy wzrostowej komórek, tj. naruszenia równowagi między neuropeptydowymi i nieneuropeptydowymi czynnikami pobudzającymi i hamującymi proliferację komórkową. Przykładem może być wzrost wydzielania gastryny (stymulatora wzrostu błony śluzowej przewodu pokarmowego) przy równoczesnym obniżeniu wydzielania somatostatyny (inhibitora wzrostu) w stanach obniżenia się pH w żołądku (42). Stany niedokwaśności i nierównowaga „gastrynowo-somatostatynowa” prowadzą wówczas do zwiększonego ryzyka występowania raka żołądka (43).

Rola układu neurohormonalnego w kancerogenezie wydaje się być istotna, gdyż eksperymentalne uszkodzenie podwzgórza powoduje przyspieszenie wzrostu niektórych nowotworów oraz trwałe zaburzenia czynności komórek NK (42). Przykładem może być większe zagrożenie kobiet z zespołem podwzgórzycy pociągowej rakiem szyjki macicy (42).

W końcu należy wspomnieć, że istnieją także hormony endogenne nie będące pełnymi kancerogenami, np. dezoksykortykosteron. Mogą one pobudzać proliferację komórek, nie wywołując pełnej kancerogeny i spełniają wówczas rolę kokancerogenów (24).

Mechanizm kancerogennego działania hormonów na poziomie komórkowym i molekularnym, nie jest jeszcze w pełni poznany. Obok receptorów błonowych, występujących na powierzchni plazmolemy, w komórkach są receptory wewnątrzkomórkowe. Wśród hormonów działających na receptory wewnątrzkomórkowe najlepiej poznane są hormony sterydowe i hormony tarczycy (59).

Uważa się, że przyłączenie hormonu do białka receptorowego powoduje zmiany jego właściwości, prowadząc do powstania aktywnego kompleksu (hormon-receptor), wnikającego do jądra komórkowego, gdzie oddziałuje na chromatynę jądrową. Aktywna postać receptora wiąże się selektywnie z miejscami akceptorowymi na chromatynie jądrowej, utworzonymi przez kompleks DNA z białkami niehistonowymi, a zwłaszcza z frakcją AP₂ (acidic protein₂) — (34). Połączenie między akceptorem a receptorem powoduje rozwinięcie się prawidłowego, odpowiedniego odcinka DNA, co pozwala na utworzenie się kompleksu polimerazy RNA z łańcuchem DNA (21). W końcu tworzy się cząsteczka mRNA i synteza białek od niego zależnych. W związku z tym efekty biologiczne w obrębie chromatyny jądrowej dzieli się, w zależności od czasu ich występowania, na: a) wczesne (rRNA i ograniczona synteza białek), b) późne (mRNA

i synteza białek) i c) bardzo późne (DNA i podział komórki). Takie efekty działania w komórce docelowej spełniają estrogeny, androgeny (zwłaszcza testosteron) i progesteron (34).

W komórkach raka sutka u kobiet jest obecny receptor estrogenowy (ER), receptor progesteronowy (PG) i receptor dla witaminy D (7). Stan receptorów w komórkach raka sutka jest ściśle powiązany z zawartością DNA, a więc istotny wpływ na proliferację tego nowotworu ma ilość komórek znajdujących się w aktualnie czynnej fazie podziałowej S (tzw. % S fazy). Istnieją także dane mówiące o tym, że zmienione receptory, np. zmienione funkcjonalnie receptory estrogenowe w raku sutka, mogą stanowić permanentny bodziec dla komórek nowotworowych, pobudzając je do proliferacji bez udziału właściwych stymulatorów (2). Dao (14) nie potwierdza tych spostrzeżeń.

Metabolizm komórek, zarówno prawidłowych, jak i nowotworowych, kontrolowany jest przez hormony sterydowe. Przykładowo estrogen ma zdolność indukowania syntezy dehydrogenazy glukozo-6-fosforanowej, natomiast odwrotnie działają androgeny, które obniżają aktywność takich enzymów, jak: dehydrogenaza glukozo-6-fosforanowa, dehydrogenaza izocytrynianowa i glutaminowa (24, 57). Komórki nowotworowe mają zatem zdolność do rozpoznawania „sygnałów” hormonalnych i nim uzyskują pełną autonomię, są jeszcze wrażliwe na ich działanie (24, 38). Na przykład rak stercza jest hamowany przez duże ilości estrogenów, ale po selekcji komórek estrogenozależnych pozostają tylko komórki niewrażliwe na ten hormon i działalność jego kończy się (2).

W zaburzeniach hormonalnych, np. wskutek kancerogennego działania niektórych hormonów (28), gdy zawiodą mechanizmy homeostazy obserwuje się rozregulowanie odpowiedzi immunologicznej. I tak androgeny i gestageny obniżają limfopopulację w grasicy i stymulują limfocyty supresorowe, zaś estrogeny w małych dawkach zwiększają, a w dużych dawkach hamują odpowiedź humoralną (48). Stwierdzono także, że podanie antygeny może wpływać na poziom pewnych hormonów, np. FSH, TSH, a więc interakcje obu układów hormonalnego i immunologicznego są prawdopodobnie dwukierunkowe (48).

Bakterie endogenne przewodu pokarmowego w indukcji nowotworów

Aries i wsp. (5) wysunęli pogląd mówiący o tym, że bakterie jelitowe odgrywają określoną rolę w indukcji raka sutka u kobiet, a także raka jelita grubego. I tak niektóre bakterie, np. *Clostridium paraputrificum* i *Lactobacillus bifidus* są zdolne do wprowadzenia podwójnego wiązania do jądra sterydowego i przekształcenia kwasów żółciowych w cyklopentofenantren, tj. związek o możliwościach kancerogennych. Bakterie z rodzaju *Clostridium* mogą także na drodze hydroksylacji uwalniać z pierwotnych kwasów żółciowych kwas deoksycholowy i kwas lithocholowy, które są kancerogenne dla zwierząt doświadczalnych (2, 63, 64). Należy przy tym dodać, że kwasy żółciowe, np. kwas cholowy i chenodezoksycholowy nie działają jako pełne kancerogeny, ale spełniają rolę czynników wspomagających powstawanie nowotworu przy działaniu innych kancerogenów (55). W kale chorych na raka jelita grubego obserwuje się wówczas wzrost aktywności 7-alfa-dehydroksylazy (61, 62). Jednocześnie wykazano, że flora bakteryjna jelit może produkować estradiol, estron i 17-metoksyestra-

diol z androstenindionu, cholestenonu i z kwasu 3-oksycholeinowego, co upoważnia do stwierdzenia, że bakterie te mogą produkować hormony, odgrywające pewną rolę w indukcji raka sutka (34). Cholestenon jest obecny w kale jako metabolit cholesterolu, a kwas 3-oksycholeinowy pochodzi z kwasów żółciowych (2, 5, 32, 47). A zatem rak sutka uwarunkowany jest nadmierną produkcją estrogenów przez florę bakteryjną, co doprowadza do naruszenia homeostazy hormonalnej ustroju, zaś lipidy w żywieniu mogą modelować skład tej flory oraz ilość dostępnych do degradacji związków sterolowych (16, 60). Stąd wniosek, że mechanizm kancerogennego działania tłuszczu diety, podnoszony przez niektórych autorów jako główny kancerogen (10, 11), jest tylko pośredni. O takim rozumowaniu świadczy także fakt, że sterole w końcowym odcinku jelita biodrowego i w jelicie grubym ulegają przemianom dzięki obecności bakterii jelitowych (*Bacterioides* i *Lactobacillus*).

Tkanka tłuszczowa jest jednym z miejsc przetwarzania prekursorów estrogenowych w estron (2, 12, 44, 60). Otyłość prowadzi do zwiększonej ich syntezy, wzrostu we krwi i w efekcie oddziaływania jako estrogenowego promotora na gruczoł mlekowy (8, 20, 62).

Zmiany flory bakteryjnej w jelicie grubym, spowodowane nadmiernym gromadzeniem się lipidów, doprowadzają do nieprawidłowej degradacji związków sterolowych i powstania substancji rakotwórczych. Jelita bowiem, obok wątroby odgrywają istotną rolę w metabolizmie steroli, zwłaszcza poprzez florę bakteryjną, która uczestniczy w rozkładaniu cholesterolu, przekształcając go w koprostanol oraz kwasy żółciowe (44). Z przewodu pokarmowego u człowieka wyizolowano bowiem bakterie z rodzaju *Eubacterium*, zdolne do szybkiego przekształcenia cholesterolu w koprostanol z wydajnością przekraczającą 90% (44).

Wśród innych bakterii podejrzanych o właściwości kancerogenne w przewodzie pokarmowym wymienia się *Mycobacterium smegmatis*, produkujące rakotwórczy metabolit 3,4-benzopiren oraz *E. coli* wytwarzającą kancerogenną etioninę (45, 60). U roślin działanie onkogenne ma wyzwać *Agrobacterium tumefaciens* (55).

Nitrozwiązki a nowotwory

Endogenne kancerogeny są często prawidłowymi substancjami przemiany materii lub powstają w procesach patologicznych w ustroju. Wśród nich obecne są azotyny wewnątrzpochothane, powstające w ślinie jamy ustnej, przy czym proces ten może być kontynuowany w żołądku w stanie bezkwaśności (19, 53). Azotyny powstają po redukcji azotanów przy udziale nitratazy, enzymu wytwarzanego przez *E. coli* i inne bakterie z tej grupy obecne w mikroflorze przewodu pokarmowego. Redukcja azotanów przebiega wg wzoru:

$\text{NO}_3 \longrightarrow \text{NO}_2 \longrightarrow \text{N}_2\text{O}_5, \text{NO}_2, \text{NO} \longrightarrow \text{NH}_2\text{OH} \longrightarrow \text{NH}_3$.
Endogenne azotyny powstają także wskutek odwodornienia NH_3 przy udziale dehydrogenaz i nityfikacji grupy NH_2 przez bakterie. Przebieg reakcji tłumaczy się procesami katalizy (25).

Azotyny są prekursorami nitrozoamin, które powstają zarówno w paszy, jak i żywności oraz w organizmie ludzi i zwierząt. Są to substancje muta- i kancerogenne (18) i należą do grupy związków N-nitrozowych o ogólnym wzorze:

$\text{R}_1 \text{---} \text{N} \text{---} \text{N} = \text{O}$, gdzie R_1 i R_2 to grupy alkilowe i/lub arylowe.

Endogenne nitrozoaminy powstają w przewodzie po-

karmowym przy udziale bakterii, np. *E. coli* lub są syntetyzowane w żołądku z azotanów i amin II i III-rzędowych (1). Podobnie poprzez dekarboksylację bakteryjną aminokwasów mogą powstawać nitrozwiązki (19) lub w wyniku reakcji azotanów i amin, powstałych z guanidyny (31). Reakcja nitrowania przebiega także w stanach zakażenia pęcherza moczowego przez *E. coli* (18).

Nitrozwiązki ulegają w organizmie przemianie i powstają tzw. reaktywne metabolity kancerogenne czyli substancje pośrednie. Reagują one z DNA komórki, co prowadzi do zmian dwu zasad, tj. guaniny i adeniny (23). W przypadku np. działania na DNA 2-metylonitrozoaminy guanina zostaje zmieniona w 7-metyloguaninę (23). Inną drogą metabolizmu jest enzymatyczny rozkład nitrozoamin, np. N-metylo-N'-nitro-N-nitrozo-guanidyny do N-metylo-N'-nitroguanidyny (18).

Większość zbadanych nitrozwiązków ma właściwości kancerogenne powodujące u zwierząt doświadczalnych powstanie guzów nowotworowych w różnych narządach, zwłaszcza w wątrobie i przełyku (18, 36, 51). U ludzi o niskim stężeniu pH w soku żołądkowym obserwuje się więcej bakterii redukujących azotyny, a więc bakterie te są odpowiedzialne za tworzenie się endogennych nitrozoamin o właściwościach kancerogennych (6, 17, 24, 37). W związku z tym uważa się, że endogenne N-nitrozwiązki biorą prawdopodobnie udział w indukcji raka żołądka u człowieka (9, 35).

Poliaminy

Poliaminy są drobnocząsteczkowymi związkami organicznymi obecnymi we wszystkich komórkach organizmu i biorą udział w biosyntezie białka, metabolizmie kwasów nukleinowych oraz w procesie wzrostu komórek (30, 32, 54). Ich prekursorami są ornityna i metionina, z których na drodze dalszych przemian powstają putrescyna, spermidyna i spermina, tj. substancje o cechach kancerogennych (29, 32).

W nowotworach doświadczalnych, np. w wątrobiakach Morrisa i Walkera, a także w innych komórkach nowotworowych aktywnie proliferujących, poziom poliamin jest wielokrotnie wyższy niż w komórkach, z których te nowotwory pochodzą (58). Wątrobiaki rosnące wolno i bardziej zróżnicowane zawierają mniejsze ilości tych związków (26). Podobnie zawartość poliamin jest wyższa w wątrobie myszy obciążonych komórkami raka wydzielniczego Ehrlicha niż w wątrobie zwierząt zdrowych (4). Badania nad metabolizmem tego raka wskazują na zwiększenie syntezy spermidyny i sperminy, w mniejszym stopniu putrescyny (32). Wykazano także duże gromadzenie się poliamin w tkankach nowotworowych u ludzi, tj. we włókniaku, mięsakach, wątrobiaku oraz w białaczce limfatycznej, szczególnie u dzieci (38, 47).

Stwierdzono, że wzrost stężenia poliamin w nowotworach związany jest ze zwiększeniem aktywności enzymów biorących udział w ich syntezie, np. dekarboksylazy-L-ornityny, enzymu zapoczątkowującego pierwszy etap biosyntezy poliamin, a także dekarboksylazy S-adenozylu-L-metioniny (22). Prawdopodobnie związki te oddziałują na funkcję kwasów nukleinowych, powodując indukcję genów. Jednocześnie wykazano, że niektóre związki chemiczne hamujące wzrost komórek nowotworowych, np. analogi ornityny, tj. alfa-hydrazynoornityna i alfa-metylo-ornityna, zmniejszają aktywność enzymów uczestniczących w biosyntezie poliamin (22). Wskazuje to na ważną biologicznie

rolę poliamin w procesie wzrostu komórek nowotworowych.

Eikozanoidy w indukcji nowotworów

Eikozanoidy są biologicznie czynnymi metabolitami 20-węglowych nienasyconych kwasów tłuszczowych, zwłaszcza kwasu arachidonowego. Głównym źródłem endogenego kwasu arachidonowego są fosfolipidy błon komórkowych, z których jest on uwalniany przez fosfolipazę A₂ (41). Kwas arachidonowy jest przekształcany w cykliczne nadtliski prostaglandynowe (PGG₂ i PGH₂), a z nich przy udziale enzymów tworzą się prostaglandyny, tj. prostacyklina (PGI₂) oraz tromboksan A₂ (TXA₂) — (41).

Prostaglandyny i inne metabolity kwasu arachidonowego biorą udział w kontroli proliferacji komórek i to zarówno prawidłowych, jak i nowotworowych. Rolę egzogennych prostaglandyn w aktywacji mitotycznej i syntezie DNA, jak i modelowaniu tych procesów przez hormony działające wzrostowo na narządy docelowe, dokładnie opisał w swojej monografii Pawlikowski (41).

Wysokie stężenie eikozanoidów stwierdzono w nowotworach u ludzi (rak sutka, oskrzela, nerki i tarczycy) oraz w doświadczalnych nowotworach u zwierząt (rak sutka u szczurów, mięsak i włókniakomięsak u myszy) — (56). Mechanizm wzmożonego wytwarzania prostaglandyn przez nowotwory nie został w pełni poznany. Hammarstrom (21) wykazał, że fibroblasty transformowane wirusem *poyloma* syntetyzują więcej PGE i PGF₂ — alfa w porównaniu z komórkami nieproliferującymi, jak również uwalniają więcej kwasu arachidonowego, co prawdopodobnie związane jest z nasiloną aktywnością fosfolipazy. Wg Horrebina (27) transformacja nowotworowa wiąże się z defektem delta-6-desaturazy, enzymu odpowiedzialnego za konwersję kwasu linowego do kwasu di-homogamma — linowego. Ten ostatni jest prekursorem prostaglandyny PGE₁, a ona z kolei ma hamować uwalnianie kwasu arachidonowego z fosfolipidów. Niedobór PGE₁ prowadzi do wzmożonego metabolizmu kwasu arachidonowego i do nasilonej syntezy prostaglandyn.

Uważa się, że eikozanoidy biorą udział nie tylko w inicjacji, ale także w indukcji nowotworów. Przykładem są nowotwory skóry u myszy, powstałe w wyniku łącznego działania u nich metylocholantrenu oraz prostaglandyny E₂ i F₂-alfa (33). Podobnie tromboksan B₂ pobudza u tych zwierząt wzrost melanoma B 16 *in vitro* (56). Wykazano także, że wytwarzane w dużej ilości w obrębie nowotworu prostaglandyny mogą hamować reakcje immunologiczne ustroju, jak również ułatwiać tworzenie się przerzutów, zwłaszcza do kości (46). Mechanizm tego zjawiska polega na uwalnianiu z komórek nowotworowych prostaglandyn, co umożliwia inwazję kości przez pobudzenie osteoklastów (46).

Przedstawione dane wskazują na istotną rolę nasilonego metabolizmu kwasu arachidonowego i prostaglandyn w powstawaniu i rozwoju nowotworów.

Podsumowanie

W pracy przedstawiono udział wybranych czynników endogennych (hormonów, bakterii jelitowych, nitrozwiazków, poliamin i eikozanoidów) o właściwościach kancerogennych lub podejrzanych o to działanie w indukcji nowotworów. Czynniki te mogą działać na komórkę docelową, powodując jej nowotworową trans-

formację bezpośrednio lub pośrednią, np. poprzez zmianę metabolizmu substancji własnych komórki, prowadząc do ich aktywacji kancerogennej, czy też wywoływać zaburzenia odpowiedzi immunologicznej ustroju, sprzyjającej onkogenezie. Endogenne kancerogeny mogą także współdziałać z czynnikami egzogennymi o właściwościach onkogennych (natury fizycznej, chemicznej, czy wirusowej), ujawniać albo aktywować utajone onkowirusy w komórce, jak również działać stymulująco na komórki komowe protoonkogeny. Można przyjąć, że opisane czynniki onkogenne działają na komórkę docelową, transformując ją w kierunku komórki nowotworowej, niezależnie od siebie, jeden za drugim lub też mogą wpływać nań równocześnie.

Piśmiennictwo

1. Alam B. S.: Nature, Lond. 232, 189, 1971.
2. Alcantara E. N., Speckman E. W.: Am. J. clin. Nutr. 29, 1035, 1976.
3. Aisbach G. P., Franek E. R., Poortman J., Thijssen J. H.: Contraception 27, 409, 1983.
4. Anderson G., Heby O.: J. natn. Cancer Inst. 48, 165, 1972.
5. Aries V. P., Goddard N., Hill J.: Biochim. biophys. Acta 248, 482, 1971.
6. Armijo R., Coulson A. H.: Int. J. Epidemiol. 4, 301, 1975.
7. Bajor H.: Selecta 40, 2288, 1989.
8. Carr B. J.: Cancer, Philad. 55, 218, 1985.
9. Correa P., Haenszel W., Cuello C.: Lancet 2, 58, 1975.
10. Carroll K. K., Khor H. T.: Lipids 6, 415, 1971.
11. Carroll K. K., Khor H. T.: Prog. biochem. Pharmacol. 10, 308, 1975.
12. Carroll K. K.: J. Am. Oil Chem. Sci. 61, 1888, 1984.
13. Christopherson W. A., Connelly P. J., Alberhasky R. C.: Cancer, Philad. 51, 1765, 1983.
14. Dao T.: Prog. Exp. Tumor Res. 14, 79, 1974.
15. Deftos L. J.: Adv. Inter. Med. 34, 153, 1978.
16. Dozza G.: Nouva Vet. 47, 71, 1971.
17. Drasar B. S., Hill M. J.: Am. J. clin. Nutr. 25, 1399, 1972.
18. Druckrey H.: Z. Krebsforsch. 74, 141, 1970.
19. Forman D., Al-Dabagh S., Doll R.: Nature, Lond. 313, 620, 1985.
20. Giuszek S.: Diagn. Lab. 14, 299, 1978.
21. Hammarstrom S.: Arch. Biochem. Biophys. 214, 431, 1982.
22. Harik S. I., Snyder S. H.: Biochim. biophys. Acta 327, 501, 1973.
23. Higginson J.: Prev. Med. 9, 180, 1980.
24. Hilf R., Harman J. T., Modusik R. J., Ringler M. B.: Hormonal control of mammary cancer. In: Control mechanisms in cancer. Red. W. E. Criss, T. Ono, J. R. Sabine. Raven Press, New York 1—24, 1976.
25. Hill M. J.: Br. J. Cancer 28, 562, 1973.
26. Hogan B. L. M.: Biochem. biophys. Res. Commun. 45, 301, 1971.
27. Horrobin D. F.: Med. Hypotheses 6, 459, 1981.
28. IARC (International Agency for Research on Cancer): Monographs on the evaluation of cancerogenic risk by chemicals to man. Lyon 1—19, 1979.
29. Igarashi K., Hikami K., Sugawara K., Hirose S.: Biochem. biophys. Acta 299, 325, 1973.
30. Jedrychowski W.: Przegl. epid. 37, 3, 1983.
31. Kano K., Oka T.: J. biol. Philad. 251, 2795, 1976.
32. Kirchner M.: Cancer, Philad. 29, 2716, 1977.
33. Lupulescu A.: Nature, Lond. 272, 634, 1978.
34. Macklin M. T.: J. natn. Cancer Inst. 24, 551, 1980.
35. Mirvish S. S.: J. natn. Cancer Inst. 46, 1183, 1971.
36. Montesano R., Magee P. N.: IARC. Sci. Publ. 10, 39, 1974.
37. Morton L. J., Heby O., Levin V. A., Lubich W. P., Crafts D. C.: Cancer Res. 38, 494, 1978.
38. Nandi S.: Cancer Res. 38, 4746, 1978.
39. Nelson L. W.: JAWMA 219, 1601, 1972.
40. Paszko Z.: Nowotwory 28, 333, 1978.
41. Pawlikowski M.: Post. Hig. 39, 1, 1985.
42. Pawlikowski M.: Materia Med. Pol. 19, 17, 1987.
43. Pawlikowski M.: Pol. Arch. Med. wew. 79, 177, 1988.
44. Pearce M. L., Dapton S.: Lancet 1, 464, 1971.
45. Piestr W. A.: J. small Anim. Pract. 20, 1, 1979.
46. Poulos P. T., Orsett M., Easty D. M., Easty G. C., Neville A. M.: Lancet 1, 608, 1973.
47. Rennert O., Miale T., Shukla J., Lawson D., Frias J.: Blood 47, 695, 1976.
48. Roath S.: Haem. Rev. Commun. 3, 2, 1989.
49. Robby S. J.: J. Gynecol. Pathol. 1, 377, 1982.
50. Schram T., Teichmann B.: Dt. Gesundh. Wesen 32, 940, 1977.
51. Smetanin E. E.: Vop. Onkol. 17, 75, 1978.
52. Sterlina K., Lezarus J. H.: Rev. Physiol. 39, 349, 1977.
53. Tannenbaum S. R., Archer M. C., Wishok J. S., Bishop W. W.: J. natn. Cancer Inst. 50, 251, 1979.
54. Tashima Y., Paseawa M., Mizunuma H.: Biochem. biophys. Res. Commun. 82, 13, 1978.
55. Wagner G.: Grundlagen der Tumorgenese. Ludwigshafen 1968.
56. Watanabe S., Nohno T., Omukari Y., Saito T., Senoo T.: Cancer, Philad. 13, 261, 1982.
57. Williams-Ashman H. G., Jänne J., Coppoc G. L., Geroch M. E., Schenone A.: Adv. Enzyme Regul. 10, 225, 1972.
58. Weinberg A. A.: Sci. 249, 5, 1983.
59. Wilson C. L. B.: Cancer Res. 36, 973, 1976.
60. Widom W., Lehr V.: Arch. Geschwulstforsch. 49, 535, 1979.
61. Wunder E. L.: Münch. med. Wschr. 117, 1265, 1975.
62. Wunder E. L., Reddy B.: Cancer, Philad. 49, 2585, 1977.
63. Wunder E. L., Reddy B.: J. natn. Cancer Inst. 50, 1099, 1978.
64. Wynder E. L.: Cancer, Philad. 43, 1955, 1979.

Adres autora: doc. dr hab. Janusz A. Madej, ul. Liskego 4/5, 50-243 Wrocław