

MACIEJ KLOCKIEWICZ

artykuł przeglądowy

Rola przywr w powstawaniu nowotworów u ludzi i zwierząt

Katedra Parazytologii i Chorób Inwazyjnych Wydziału Weterynaryjnego SGGW, ul. Grochowska 272, 03-849 Warszawa

Szereg czynników pochodzenia biologicznego uznano za induktory nowotworzenia. Wydaje się, że również inwazje pasożytów a w szczególności przywr mogą być onkogenne. Wiele danych epidemiologicznych i doświadczalnych wskazuje, że przywry *Opisthorchis viverrini*, *Clonorchis sinensis*, *Schistosoma mansoni*, *S. japonicum*, *S. intercalatum*, *S. haematobium* a także *Fasciola hepatica* są odpowiedzialne za powstawanie różnego typu nowotworów (20, 23, 26, 27, 29, 40). Oddziaływanie pasożyta na organizm żywiciela wywołuje z jego strony reakcje obronne, które z kolei mogą powodować poważne zaburzenia zdrowia. Do czynników indukujących powstawanie nowotworów zalicza się procesy zapalne, proliferację komórek jak również zmieniony metabolizm żywiciela będące wynikiem obecności pasożyta.

Pewne rodzaje nowotworów wydają się być powiązane z określonym gatunkiem robaka. Najwięcej dostępnych danych piśmiennictwa dotyczy przywr z rodziny *Schistosomatidae*. Inwazje *S. mansoni* mogą wywoływać powstawanie: chłoniaka śledziony, raka jelita grubego, raka komórek wątrobowych, raka przewodów żółciowych (RPŻ). Inwazje *S. japonicum* mogą być przyczyną wątrobiaka i raka jelita grubego. Z kolei *S. intercalatum* i *S. haematobium* mogą wywoływać wodonercze, potworniaka jajnika oraz raka pęcherza moczowego. Pierwsze dane dotyczące przypuszczalnego związku pomiędzy zarażeniem *S. haematobium* a rakiem pęcherza moczowego pochodzą z 1911 r. (29).

Najlepiej poznany induktorem nowotworzenia jest antygen jaj *S. mansoni*, który powoduje powstanie ziarniniaka (*granuloma*). Nowotwór ten jest efektem uczulenia limfocytów CD4+ (limfocytów pomocniczych Th1 i Th2) na antygen jaj (44, 52). Przypuszcza się, że stałe uwalnianie antygeny do krwi powoduje ciągły proces zapalny, czego konsekwencją jest uszkodzenie DNA komórek żywiciela np. przez H₂O₂ (47). Rozpuszczalny antygen jaj oprócz bezpośredniej indukcji nowotworzenia, działa również drogą pośrednią, poprzez aktywację wirusa Epsteina-Barra, prowadząc do powstania *limfoblastoidu* (nowotworu z limfocytów, 26).

Inwazje *S. haematobium* są najczęściej stwierdzane w Egipcie, u ludzi pracujących w rolnictwie. U

zarażonych mężczyzn w wieku 30-40 lat stwierdza się tam bardzo często raka pęcherza moczowego. Nadmienić należy, że w krajach zachodnich nowotwory pęcherza występują u ludzi w wieku 70-80 lat (38). U pacjentów zarażonych *S. haematobium* zaobserwowano, że towarzyszące często inwazji infekcje bakteryjne przyczyniają się do wzrostu poziomu β -glukuronidazy i niektórych pochodnych tryptofanu w moczu (27). Wykazano ponadto, że w moczu osób zarażonych wolne nitrozoaminy występują w stężeniu dziesięciokrotnie wyższym zaś nitrozoaminy związane w stężeniu czterokrotnie wyższym w porównaniu do osób niezarażonych (57). Wiadomo jest także, iż poziom nitrozoamin w moczu zależy od gatunku przywry; jest pięciokrotnie wyższy przy inwazji *S. haematobium* niż *S. mansoni* (37). Efekt kancerogeny inwazji *S. haematobium* wynika najprawdopodobniej z uszkodzenia DNA. Analiza próbek kwasów nukleinowych pochodzących od zarażonych pacjentów wykazała istotnie podwyższony poziom promutagenu: O⁶-metylodeoksyguanozyny (O⁶-MedG) w porównaniu do niezarażonych pacjentów z rakiem pęcherza pochodzących z Egiptu i Anglii (1). Ponadto, wykryto marker uszkodzeń tkanek przez czynniki alkilujące: O⁶-alkyloguanino-DNA-alkylotransferazę odpowiedzialną za usuwanie O⁶-MedG. Poziom tego enzymu był u osób zarażonych *Schistosoma sp.* niższy niż u niezarażonych pacjentów z chorobą nowotworową i u osób zdrowych. Dane te wskazują, że błona śluzowa pęcherza moczowego jest szczególnie wrażliwa na działanie szkodliwych czynników alkilujących np. związków nitrozowych (1).

Fasciola hepatica pasożytuje najczęściej u owiec i bydła, brak jest dokładnych danych dotyczących znaczenia kancerogennego tej inwazji dla ludzi (3). Wykazano natomiast, że zarażenie tą przywrą powoduje znaczny wzrost wrażliwości bydła na aflatoksyny. U zwierzęcia zarażonego może wystąpić ostra aflatoksykoza (40). Doświadczalnie stwierdzono istotnie wyższą mutagenną aktywność aflatoksyn wobec hepatocytów myszy zarażonych *F. hepatica* (18). Podobne doświadczenie wykonane na zwierzętach zarażonych *Schistosoma sp.* nie wykazało takiego wpływu (19). Jako przypuszczalne mechanizmy wiążące zarażenie *F. hepatica* i mutagenne

działania aflatoksyny B1 wymieniane są: działanie enzymów żywiciela wywołane zarażeniem motylicą; ko-mutageny wpływ wtórnych kwasów żółciowych; proliferacja komórek tkanki otaczającej pasożyta jako przejaw nieswoistej reakcji żywiciela (61); wpływ komórek układu odpornościowego (27). Kancerogeny wpływ motylicy wątrobowej może również wynikać z obniżenia sprawności wątrobowych mechanizmów metabolizmu leków w następstwie wywołanego inwazją upośledzenia układu oksydaz, oksydatywnej fosforylacji w mitochondriach, czy inhibicji oddychania komórkowego (11, 12, 21, 22, 48, 60).

Wiele hipotez próbujących wyjaśnić związek pomiędzy zarażeniem pasożytniczym a nowotworzeniem zakłada, że komórki układu odpornościowego żywiciela uczestniczące w reakcji obronnej, odgrywają kluczową rolę w tym procesie. Inwazjom przywr towarzyszy eozynofilia, efekty cytotoksyczne wynikające z nacieku neutrofilów oraz wspomniane wcześniej reakcje związane z antygenem rozpuszczalnym jaj schistosom (7, 25). Ciągłe drażnienie tkanki żywiciela przez przywry powiązane z uwalnianiem typowych produktów reakcji zapalnych m.in. H_2O_2 i innych wolnych rodników, uszkodzają genom komórki (8, 17, 48, 50, 54, 60).

Inwazje *Opisthorchis viverrini* - stanowią poważny problem epidemiologiczny w Tajlandii. Przywrą tą zarażone jest 1/3 populacji północno-wschodnich prowincji zamieszkałych przez ludność pochodzenia laotańskiego, która ma zwyczaj spożywania surowych ryb (51), w których ciele znajdują się postacie rozwojowe (metacerkarie) *O. viverrini*. Najpoważniejszą konsekwencją opistorchozy jest rak przewodów żółciowych (RPŻ). Uważa się, że inwazja przywr rzadko jest przyczyną śmierci żywiciela - śmiertelność wynika raczej ze stymulacji nowotworzenia. Podobne problemy, ale przy znacznie niższej ekstensywności dotyczą zarażenia ludzi przywrami *Opisthorchis felineus* (Rosja) i *Clonorchis sinensis* (Hong-Kong). Choroba wywołana inwazją *O. felineus* klinicznie objawia się w wielu formach: od ostrej do przewlekłej (6). RPŻ rzadko towarzyszy temu zarażeniu. Natomiast konsekwencją inwazji *O. viverrini* jest przede wszystkim RPŻ (43). Zarażenie *C. sinensis* rzadziej jest przyczyną indukcji RPŻ (28, 30, 46). Liczba przypadków RPŻ notowana w rejonach endemicznych dla *C. sinensis* (Hong-Kong) niewiele przewyższa ekstensywność występowania tego nowotworu na obszarach nieendemicznych (42). Powody dla których te blisko spokrewnione ze sobą przywry powodują różne konsekwencje kliniczne, mogą wynikać z ich genetycznego zróżnicowania, rozpowszechnienia w środowisku, długości zarażenia, terapii przeciw pasożytniczej (prazikwantel) oraz czynników związanych ze środowiskiem i żywicielem. Ciężka inwazja *O. viverrini* prowadzi do rozszerzenia zatok żółciowych na powierzchni wątroby (41, 45), w przewodach żółciowych następuje

złuszczenie nabłonka z naciekiem komórkowym, metaplasja komórek śluzowych i formowanie gruczolów aż do powstania gruczolaka oraz zwłóknienia okołoprzewodowego (4, 13, 28, 41, 45, 51). Stopień nasilenia zmian zależy od intensywności inwazji, umiejscowienia pasożytów, czasu trwania zarażenia, odpowiedzi immunologicznej żywiciela. W doświadczeniach *in vitro* wykazano proliferację obwodowych limfocytów jako reakcję na antygeny somatyczne pasożytów (51). Obserwowano również infiltrację limfocytów wokół przewodów żółciowych zarażonych pacjentów (41). W surowicy zarażonych pacjentów stwierdza się swoiste przeciwciała (9, 10, 24, 62). Wykazano ponadto, że wielkość pęcherzyka żółciowego i stopień zmian patologicznych są związane z poziomem przeciwciał klasy IgG (23, 24, 32). Wydaje się, że odpowiedź immunologiczna żywiciela może powodować lub jest konsekwencją zmian patologicznych i nie prowadzi do śmierci pasożyta (16, 51), co więcej jest źródłem korzyści dla niego wskutek zwiększonej „ucieczki” substancji odżywczych do przewodów żółciowych. Z kolei, uszkodzenie tkanek ułatwia żywicielowi kontakt z antygenami przywry. Tezę, że wysoki poziom swoistych przeciwciał anti-przywrzych jest korzystny dla tych robaków zda się potwierdzać fakt, że towarzyszy mu powiększenie pęcherzyka żółciowego i wzrost płodności pasożytów (10).

Efekt karcinogeny inwazji (wywoływanie RPŻ) wiąże się z zawartością składników N-nitrozowych (np. dwumetylonitrozoaminy) w diecie ludzi zarażonych *O. viverrini* lub *C. sinensis* (4, 14, 15, 28, 56, 58). W badaniach eksperymentalnych wykazano, że u chomików zarażonych *O. viverrini* bądź *C. sinensis*, a pojętych wodą z dodatkiem dwumetylonitrozoaminy rozwija się RPŻ. Duże ilości tego związku i azotynów wykryto w mięsie fermentowanych ryb, stanowiących codzienną dietę ludności Tajlandii (34, 35). Ponadto stwierdzono, że w trakcie odpowiedzi żywiciela dochodzi do zwiększenia syntezy tlenu azotowego i pochodnych nitrozowych. Tlenek azotowy, aktywny tlen i inne wolne rodniki - związki służące żywicielowi do walki z pasożytem, jednocześnie uszkodzają DNA prowadząc do mutageny (31, 36, 40).

Z przytoczonych faktów wynika, że inwazje pasożytnicze mogą sprzyjać powstawaniu nowotworów u ludzi i zwierząt. Uwaga badaczy koncentruje się obecnie na próbach wyjaśnienia mechanizmów tych zjawisk. Niewątpliwie zarażenia pasożytnicze należy zaliczyć do czynników zwiększających ryzyko kancerogenezy.

Piśmiennictwo

1. Badawi A. F.: Cancerogenesis 15, 619, 1992.
2. Badawi A. F.: Eur. J. Cancer 30A, 1314, 1994.
3. Blair D.: Acta Trop. 53, 227, 1987.
4. Bhamarapravati N., Thamavit W.: Lancet 1, 206, 1978.

5. *Bhamarapravati N., Thamavit W., Vajrasthira S.*: Am. J. Trop. Med. 27, 787, 1978.
6. *Bronstein A. M.*: Med. Parazitol. (Moskwa) 3, 44, 1986.
7. *Buys J., Ruitenberg E. J., Teppema J. S., Elgersma A.*: The Host Invader Interplay, E. Van den Bossche (Ed.), Elsevier, Amsterdam 1980, s. 515.
8. *Ceruti P.*: Science 227, 375, 1985.
9. *Chawengkirtikul R., Sirisinha S.*: Intern. J. Parasitology 18, 721, 1988.
10. *Elkins D. B., Sithithaworn P., Haswell-Elkins M. R., Kaewkes S., Awaracharagan P., Wongratanaheewin S.*: Parasitology 102, 283, 1991.
11. *Facino R. M., Carini M., Bartuletti R.*: Pharmacol. Res. Commun. 13, 731, 1981.
12. *Facino R. M., Carini M., Genchi C., Tofanetti O., Casciarri I.*: Pharmacol. Res. Commun. 21, 549, 1989.
13. *Flavell D. J.*: Transactions Royal Soc. Tropical Med. Hyg. 75, 814, 1981.
14. *Flavell D. J., Lucas S. B.*: Br. J. Cancer 46, 985, 1982.
15. *Flavell D. J., Lucas S. B.*: Carcinogenesis 4, 927, 1983.
16. *Flavell D. J., Pattanapanyasat K., Flavell S. U.*: J. Helminthol. 54, 191, 1980.
17. *Frenkel K.*: Pharmacol. Ther. 53, 127, 1992.
18. *Gentile J. M., DeRuiter E.*: Toxicol. Lett. 8, 273, 1981.
19. *Gentile J. M., Brown S., Aardema M., Clark D., Blankespoor H.*: Arch. Environ. Health 40, 5, 1985.
20. *Gentile J. M., Gentile G. J.*: Mutation Res. 305, 315, 1994.
21. *Hanisch M. J. E., Behm C. A., Bygrave F. L.*: FEBS Lett. 285, 94, 1991.
22. *Hanisch M. J. E., Topfer F., Bygrave F. L.*: Biochim. Biophys. Acta 1139, 196, 1992.
23. *Haswell-Elkins M. R., Satarug S., Elkins D. B.*: J. Gastroenterol. 7, 538, 1992.
24. *Haswell-Elkins M. R., Sithithaworn P., Mairiang E., Elkins D. B., Wongratanaheewin S., Kaewkes S., Mairiang P.*: Exp. Immunology 84, 213, 1991.
25. *Incani R. N., McLaren D. J.*: The Host Invader Interplay, H. Van den Bossche (Ed.), Elsevier, Amsterdam 1993, s. 491.
26. *Ishii A., Matsuoka H., Hayatsu H., Wataya Y., Arimoto S., Tokuda H.*: Mutation Res. 224, 229, 1989.
27. *Isola V. J., Hartman T. C., Trumble S. J., Ruzek M. C., Gentile J. M.*: Environ. Health Perspect. 101, 312, 1993.
28. *Kim Y.*: Drug Res. 34, 1121, 1984.
29. *Kramers P. G. N., Gentile J. M., Gryseels B. J. A. M., Jordan P., Katz N., Mott K. E., Mulvihill J. J., Seed J. L., Frohberg H.*: Mutation Res. 257, 49, 1991.
30. *Lee J. H., Rim, Bak U. B.*: Korean J. Parasitology 31, 21, 1993.
31. *Lewis J. G., Hamilton T., Adams D. O.*: Carcinogenesis 7, 813, 1986.
32. *Mairiang E., Elkins, Mairiang P., Chaiyakum J., Chamadol N., Loapai-boon V., Posri S., Sithithaworn P., Haswell-Elkins M. R.*: J. Gastroenterol. 7, 17, 1992.
33. *Matsuoka H., Aji T., Ishii A., Arimoto S., Wataya Y., Hayatsu H.*: Mutation Res. 227, 153, 1989.
34. *Migasena P., Changbumrung S.*: J. Med. Ass. Thailand 57, 175, 1974.
35. *Migasena P., Changbumrung S., Tungtrongchitr R.*: Proc. workshop on development of early diagnosis and management of cholangiocarcinoma associated with opisthorchiasis (Ed. Sormani S., Bunnag T.) Faculty of Tropical Medicine, Bangkok, 1990, s. 103.
36. *Moncada S., Palmer R. M. J., Higgs E. A.*: Pharmacological Reviews 43, 109, 1991.
37. *Mostafa M. H. i wsp.*: Carcinogenesis 15, 619, 1994.
38. *Mostafa M. H., Badawi A. F., O'Connor P. J.*: Parasitology Today 3, 87, 1995.
39. *Nguyen T., Brunson D., Crespi C. L., Penman B. W., Wishnok J. S., Tannenbaum S. R.*: Proc. Natl. Acad. Sci. USA 89, 3030, 1992.
40. *Osuna O., Edds G. T., Blankespoor H.*: Am. J. vet. Res. 38, 341, 1977.
41. *Pairojkul C., Sithithaworn P., Sripa B., Thamavit W.*: Kan-Tan-Sui 22, 393, 1991.
42. *Parkin D. M., Muir C. S., Whelan S. L., Gao Y.-T., Ferlay J., Powell J. (Ed)*: Cancer Incidence in Five Continents, Vol. VI (IARC Sci. Publ. No. 120). International Agency for Research on Cancer, Lyon 1992.
43. *Pungpak S., Bunnag D., Riganti M., Harinasuta T.*: Southeast Asian J. Trop. Med. 16, 405, 1985.
44. *Ragheb S., Mathew R. C., Boros D. L.*: Infection Immunity 55, 2625, 1987.
45. *Riganti M., Pungpak S., Punpoowong., Bunnag D., Harinasuta T.*: Southeast Asian J. Trop. Med. 20, 95, 1989.
46. *Rim H. J.*: Korean J. Parasitology. 24, 1, 1986.
47. *Rosin M. P., Saad El Din Zaki S., Ward A. J., Anwar W. A.*: Mutation Res. 305, 283, 1994.
48. *Rule C. J., Behm C. A., Bygrave F. L.*: Biochem. J. 260, 517, 1989.
49. *Seed J. L., Kenler T. W., Elia M. K., Trush M. A.*: Res. Commun. Chem. Pathol. 67, 349, 1990.
50. *Sirisinha M., Tuti S., Tawatsin A., Vichasri S., Upatham E. S., Bunnag D.*: Parasitology 86, 127, 1983.
51. *Sithithaworn P., Haswell-Elkins M. R., Mairiang P., Satarug S., Mairiang E., Vatanasapt V., Elkins D. B.*: Internat. J. Parasitology. 24, 833, 1994.
52. *Stadecker M. J.*: Exp. Parasitology 79, 198, 1994.
53. *Szefler S. J., Norton C. E., Ball B., Gross J. M., Aida Y., Pabst M. J.*: J. Immunol. 142, 3985, 1989.
54. *Tansurat P.*: Pathology of Protozoa and Helminthic Diseases. (Ed. Rojas M., Williams R. A.), Williams & Wilkins, Baltimore 1971, s. 441.
55. *Thamavit W., Bhamarapravati N., Sahapong S., Vajrasthira S., Angsubhakorn S.*: Cancer Res. 38, 4634, 1978.
56. *Thamavit W., Hungkanuntum R., Tiwawech D., Moore M. A.*: Virchows Arch. B Cell Pathology 54, 52, 1987.
57. *Tricker A. R. i wsp.*: Carcinogenesis 10, 547, 1989.
58. *Trush M. A., Kenler T. W.*: Free Radical Biol. Med. 10, 201, 1991.
59. *Trush M. A., Twerdok L. E., Esterline R. L.*: Xenobiotica 9, 925, 1990.
60. *Van de Bossche H., Verheyen A., Arnouts V. D.*: Contr. Microbiol. Immunol. 7, 30, 1983.
61. *Vandewaa E. A., Barney C. C., Gentile J. M.*: Toxicol. Lett. 14, 253, 1982.
62. *Wongratanaheewin S., Bunnag D., Vaeusorn N., Sirisinha S.*: Am. J. of Trop. Med. 38, 356, 1988.

Adres autora: lek. wet. Maciej Klockiewicz ul. Wołoska 70 m. 95, 02-507 Warszawa

OPATRUNKI LIVE 003 JUŻ MOŻNA NABYĆ W POLSCE

- ★ LIVE 003 [opaski, bandaże itp.] wykonane są z nowo wynalezionej tkaniny posiadającej właściwości cieplne i absorpcyjne.
- ★ Tkanina jest bakteriostatyczna, posiada zdolności przyspieszające gojenie ran, ułatwia krążenie krwi.
- ★ Może być stosowana w chirurgii ogólnej, ortopedii, dermatologii, jak również w weterynarii [zwichnięcia, nadwyreżenia, pod siodła lub podczas transportu koni].
- ★ Skuteczność lecznicza LIVE 003 została potwierdzona badaniami przeprowadzonymi w klinikach krajowych i zagranicznych.
- ★ Produkowana we Włoszech. Posiada Świadectwo Instytutu Leków w Warszawie.

Wyłączny importer i dystrybutor w Polsce:

Inter Vigo, Opole, Nysy Łużyckiej 68
tel. [0-77] 53-19-42, fax [0-77] 53-61-49