

Wybrane zagadnienia kancerogenezy

JANUSZ A. MADEJ

Zakład Patomorfologii i Weterynarii Sądowej, Katedra Patologii, Wydział Medycyny Weterynaryjnej,
Uniwersytet Przyrodniczy we Wrocławiu, ul. Norwida 29, 50-375 Wrocław

Otrzymano 20.06.2024

Zaakceptowano 01.07.2024

Madej J. A.

Selected issues of carcinogenesis

Summary

The types of genetic mutations in the cancer induction of the parent tumor as well as the types and mechanism of cancer metastasis formation were described. These are: 1 – metastases arising from differentiated and undifferentiated cells, step by step through the pre-tumor niche, tumor deposit and metastatic niche, 2 – metastases arising in situ in the tissue from cancer stem cells and 3 – metastases from bone marrow cells „educated” by exosomes according to the horizontal transfer method, taking place without the participation of cells. The development of metastases is not a random process and depends on the expression of adhesion molecules, e.g. on vascular endothelial cells (ICAM-1, VCAM-1). It has been noticed that cancer cells proceed analogously to Darwinian evolution, as DNA damage is preserved and passed on to daughter cells. The relationship between the phenomena of continuous accumulation and Darwinian selection, leading to the constant evolution of cancer, and permanently increasing positive entropy, in accordance with the second law of thermodynamics, was also presented. The lack of effects in the treatment of some cancers may indicate the development of genetically heterogeneous subclones with constant progression, insensitive to treatment.

Keywords: cancer, genetic mutations, cancer metastases, Darwinian evolution of cancer

Mutacje genetyczne i proliferacja nowotworowa

Rozwój nowotworów ma charakter wieloetapowy, wieloletni i często zapoczątkowany jest przez przewlekły proces zapalny (4). Rozpoczyna się od mutacji genetycznych w komórce, poprzez etap powstania guza inwazyjnego, a na jego przerzutach kończąc. Nowotwory są rozrostem monoklonalnym o nieletalnych mutacjach i identycznych lub bardzo podobnych sygnaturach DNA, chociaż z czasem mogą stać się genetycznie heterologiczne, zwłaszcza gdy są już klinicznie diagnozowane (2, 24). W takiej sytuacji mutacja inicjująca prowadzi do akumulacji mutacji kierujących i mutacji pasażerskich, następowego pojawienia się subklonów o różnej sygnaturze molekularnej i ostatecznie powstania guza złożonego z komórek heterogennych genetycznie (3). W tkance prawidłowej mamy do czynienia z przypadkowym rozmieszczeniem komórek z inaktywacją chromosomu X1 (X1 od matki) lub X2 (X2 od ojca), co udowodniono w oparciu o genom osobników żeńskich, zawierający parę chromosomów X (allele od matki i ojca). Inaktywację drugiej kopii chromosomu X wywołują transkrypty RNA i białka – produkty genu *Xist* (X – inactive specific transcript – swoisty transkrypt nieczynnego chromosomu X), poprzez powlekanie go i ściskanie do tzw. chromatyny płciowej (ciałka) Barra. W sytuacji,

gdy oba chromosomy X są jednakowe, inaktywacja ma charakter losowy. Komórki nowotworowe natomiast mają inaktywowany tylko jeden z tych chromosomów, co ma stanowić dowód klonalności tych komórek, czyli pochodzenia ich z jednej komórki zmienionej nowotworowo (38).

Warunkiem *sine qua non* powstania nowotworu w organizmie jest „przyzwolenie” na ten proces przez układ odpornościowy, który spełnia tu podwójną rolę, tj. działa zarówno anty-, jak i pronowotworowo. To tłumaczy koncepcję immunoedycji Dunna, wg której komórki nowotworowe regulują przeciwnowotworową odpowiedź immunologiczną gospodarza, a jego odpowiedź immunologiczną z kolei kształtuje immunogenność i selekcja klonalna nowotworu (26). Działanie pronowotworowe obejmuje selekcję klonalną komórek nowotworowych najlepiej przystosowanych do życia w ustroju immunokompetentnym lub stworzenie odpowiedniego mikrośrodowiska w obrębie guza. Proces ten ma 3 fazy określane przez trzy „E”, tj. eliminację nowotworu, 2 – stan równowagi (equilibrium) i 3 – escape (ucieczkę) – gdy nowotwór unika układu odpornościowego (23, 26). Układ immunologiczny w czasie procesu immunoedycji może pozostać w stosunku do nowotworu w stanie równowagi i „trzymać w ryzach” niewielką populację komórek nowotworowych

poprzez nabytą odpowiedź immunologiczną. Taka sytuacja może trwać latami lub układ odpornościowy wpływa na kształtowanie immunogenności nowotworu poprzez presję selekcyjną na komórki nowotworowe, które nabyły mutacje, uniemożliwiające ominięcie układu immunologicznego. Efektem jest spadek ilości antygenów nowotworowych lub powstanie słabszych antygenów. Takie komórki opuszczają guz macierzysty (pierwotny) i tworzą przerzuty. Komórki nowotworowe mają bowiem wiele „powodów”, aby uciec z guza *in situ*, np. wysokie stężenie toksycznych wolnych rodników i tworzyć przerzuty.

Komórki NK (natural killers), reprezentujące nieswoistą odporność, rozpoznają komórki nowotworowe dzięki ich obcej powierzchni (brak własnego MHC klasy I i II – u ludzi znanych jako HLA – human leukocyte antigens) lub wiążą się receptorami Fc do opłaszczonych przez IgG antygenów na powierzchni komórki ofiary (ADCC – antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity – cytotoxycznosc komórkowa zależna od przeciwciał). Komórki NK perforują błonę komórki nowotworowej przy pomocy perforyn, które przez granzym B (proteazę), wnikają do jej wnętrza (tzw. pocałunek śmierci), powodując śmiertelną cytolizę lub apoptozę. Ta ostatnia jest również spowodowana przez przyłączenie liganda Fas do białka Fas (CD95). Ekspresja receptora CD95 (Fas/Apo1) wyprzedza nekrotyczną śmierć komórki i umożliwia uwolnienie do ECM (extracellular matrix – istoty międzykomórkowej) makrocząstek wewnątrzkomórkowych, wywołujących odczyn zapalny (29). Tak więc apoptoza niszczy komórki na początku ich mutacji, ale „cicho” („elegancka” utylizacja), bez udziału układu odpornościowego, odwrotnie jak w nekrozie komórki („niechlujna” śmierć), wskutek wylewania się zawartości komórki do ECM (16). Komórki NK mają także receptory hamujące zabijanie – KIR (killer cell immunoglobulin – like receptor), co chroni komórki prawidłowe organizmu przed niezamierzoną śmiercią. U ludzi opisano NKCD56^{bright}–CD16^{low/neg}KIR[–] o wysokim poziomie perforyn i NKCD56^{dim}–CD16^{high}KIR⁺, które wydzielają dużą ilość cytokin (4). Aktywność przeciwnowotworową wykazują także limfocyty NKT (natural killer cells), które dzieli się na NKT1 (antynowotworowe) i NKT2 (hamujące odpowiedź antynowotworową). Z kolei cytotoxyczne komórki T (zabójcy) różnicują się do pomocniczych limfocytów T, które dzieli się na komórki T prozapalne (Th1) pobudzające makrofagi za pomocą IFN- γ lub limfocyty T pomocnicze (Th2), niezbędne do aktywacji limfocytów B. Komórki T hamują się nawzajem, stąd w tym samym czasie jest możliwa tylko przewaga jednego ich typu (37).

Komórki układu odpornościowego mają receptory dla hormonów, jak również same mogą wytwarzać hormony, np. TSH, STH, prolaktynę, ale ich produkcja ma z reguły miejsce dopiero po zadziałaniu bodźców, np.

zapaleniotwórczych, czyli jest konstytutywna. Należy także wspomnieć, że potencjał układu odpornościowego uwarunkowany jest m.in. płcią: jest wyższy u osobników żeńskich o ok. 18%, co potwierdzono u 101 gatunków ssaków i uzależniony od chromosomów XX. U osobników męskich o garniturze chromosomów XY, gdy zawodzi jedna kopia, nie ma możliwości naprawy DNA, natomiast u osobników żeńskich przy obu XX jest odwrotnie.

Binarny podział komórek prowadzi do wzrostu ich liczby y wg wzoru: $y = 2^{t/T}$, gdzie t – czas, T – czas pomiędzy podziałami. Czasem z jednej komórki może powstać 1, 3 lub więcej komórek, stąd wzrost liczby komórek wygodniej opisać funkcją wykładniczą: $x = y \cdot o \cdot e^{x \cdot t}$, gdzie $y \cdot o$ – wyjściowa liczba komórek, e – podstawa logarytmów naturalnych, t – czas, x – funkcja komórek powstających w jednostce czasu. Funkcja ta dobrze opisuje liczbę komórek w powstawaniu guzów nowotworowych, ponieważ komórki te, nie wchodząc w stan G0, dzielą się nieskończenie (6, 27). Niezależnie od tego, niektóre komórki nowotworowe mogą pozostać w stadium „uspiania” (quiescent cells) przez wiele miesięcy, a nawet lat, wchodząc prawdopodobnie w fazę spoczynkową G1 cyklu podziałowego. Czasem przeciwnie, gdy wszystkie komórki są w cyklu mitotycznym, liczba ich wzrasta wg równania: $y = x^{e^t}$, gdzie: y – liczba komórek powstających w czasie t , x – względna liczba komórek powstających w jednostce czasu i e – podstawa logarytmu naturalnego. Tym samym objętość nowotworu rośnie z czasem, a czas podwojenia objętości równa się: $t_2 = 1 \cdot n \cdot 2\alpha$, czyli wyznaczenie wartości alfa pozwala obliczyć czas t_2 , po upływie którego objętość nowotworu wzrasta dwukrotnie. Należy jednakże dodać, że ostateczną decyzję, jak komórka ma się zachować, podejmują cytokiny, natomiast cząsteczki adhezyjne warunkują, gdzie ma ona swoje miejsce w organizmie (6, 17). „Cytokiny życia” są zatem czynnikiem przeżycia dla komórki, a dopiero w większych stężeniach stają się czynnikami wzrostu. Istnieją także „cytokiny śmierci” (w mniejszej ilości), np. TNF- α , zmuszające komórki do apoptozy, np. przy ich nadprodukcji. Decyzja o życiu lub śmierci komórek wynika również z równowagi Bcl-2/Bax. Z kolei strażnikiem morfologicznym komórki decydującym o jej losie, między życiem (produkcja ATP) a śmiercią (martwica i/lub apoptoza), są mitochondria, stanowiące aż 20% objętości komórki (14).

Mitochondria, oprócz wytwarzania energii i kierowania komórki na drogę śmierci, mogą również przeprowadzić cały proces replikacji pierścieniowego DNA, inkorporując go do swego genomu, łatwo ulegają fuzji i fragmentacji, a także pochłaniają DNA i RNA z zewnątrz. Mitochondria wędrują nie tylko w obrębie komórki i to zarówno *in vitro*, jak i *in vivo*, ale także w ECM. Tą drogą ograniczają np. skutki doświadczonego udaru mózgu u myszy, a jednocześnie mitochondria pochodzące z układu immunologicznego

inokulowane do komórek nowotworowych stymulują je, niestety, do dalszej proliferacji. Według teorii endosymbiozy, mitochondria to pozostałości bakterii tlenowych, prawdopodobnie alfa – proteobakterii z rzędu *Rickettsiales*, zaanektowane przez prymitywne eukariota ok. 1,5-2 miliardy lat temu, które stały się ich półautonomicznymi organellami komórkowymi (24). Ich DNA zawiera 37 genów, z których wiele w trakcie ewolucji zostało wchłoniętych do genomu gospodarza wskutek niższego tempa mutacji w jądrze komórkowym. Mitochondria są ewolucyjnie podobne do dzisiejszych bakterii, chociażby ze względu na antybiotykowrażliwość.

Codziennie w każdej ludzkiej komórce powstaje 10^4 - 10^6 mutacji, usuwanych dzięki naprawie DNA przez wycięcie zasady (BER – base excision repair), naprawie bezpośredniej (one-step repair), przez wycinanie nukleotydu (NER – nucleotide excision repair), naprawie błędów sparowanych zasad (mismatch repair) lub naprawie rekombinacyjnej (24). Łącznie w ciągu życia człowieka może powstać 6×10^{26} możliwości powstania błędu przy podziale komórki, prowadzących do mutacji (2). Mutacje DNA następują przy błędach procesu replikacji tego kwasu pod wpływem czynników chemicznych, fizycznych i wolnych rodników. Klasycznym przykładem mutagenów prowadzących do mutacji, powstających pod wpływem promieni UVB, są fotodimery pirymidyn na nici DNA, wiązanie tego kwasu z białkami, pęknięcia DNA i mutacje w genie *TP53* i genie *RAS* (16, 17). Zmutowane komórki ulegają kolejnym mutacjom, tzw. wtórnym utrwalonym, nie wyłączając przy tym licznika mitotycznego, który ograniczałby ich podział i tworzą stany przednowotworowe (11). Mutacje prowadzą do zmian ekspresji genu, a ta do zmian w kariotypie komórki i progresji nowotworowej. Mutacja genów typu gatekeeper („odźwierny”), np. *APC*, *RB*, *NF1* to „zezwoleń” na onkogenezę zaś mutacja genów typu caretaker („opiekun”), np. *BRCA*, *hMSH2*, *hMSH1*, to tylko stworzenie sprzyjających warunków, ale nie bezpośrednia droga do kancerogenezy (27). Tak więc mutacja genów odźwiernych szybciej prowadzi do onkogenezy, aniżeli mutacja genów opiekunów. Z kolei mutacja typu przyrostu funkcji prowadzi do powstania genu fuzyjnego, tj. nowego, nieznanego dotąd komórce białka, często o cechach onkoproteiny (10, 24). Na przykład w przewlekłej białaczce szpikowej (CML) u ludzi powstaje gen fuzyjny *BCR-ABL1*, a jego produkt – białko BCR-ABL1 ma zwiększoną aktywność kinazy tyrozynowej z następową wzmożoną proliferacją klonu macierzystych komórek szpiku, zahamowaniem apoptozy i upośledzonym przyleganiem komórek białaczkowych do podścieliska szpiku. Podobne działanie wykazuje również gen fuzyjny *FIP1L1-PDGFR* w zespołach hipereozynofilowych. Uważa się także, że mitochondrialne DNA (mtDNA) może ulec mutacji i uczestniczyć w kancerogenezie,

np. poprzez kompleks mTORC1 (mammalian target of rapamycin). Hamowanie natomiast tego kompleksu spowalnia zapalenie starcze i towarzyszące mu nowotwory (24). Ostatnio wykryto również, że w ok. 25% komórek nowotworów litych obecny jest, oprócz chromosomalnego DNA, także duży kolisty pozachromosomalny DNA – ecDNA (wielkości od 100 kb do 1, 3 Mb). Po podziale komórki w sposób niemendelowski, który wynika z braku centromeru w ecDNA, jest on losowo i nierównomiernie dzielony, co prowadzi do skrajnej amplifikacji liczby jego kopii i heterogeniczności komórek (1). ecDNA może być zatem źródłem mutogenezy wskutek tworzenia amplifikowanych genów, rearanżacji chimerycznych genów i reintegracji z liniowym genomem chromosomów (1). Istnieje w końcu pojęcie klonalnej hematopoezy o nieokreślonym potencjale (CHIP), czyli stan, w którym w układzie krwiotwórczym obecny jest wprawdzie klon zmutowanych komórek (> 2%), ale brak jest jednocześnie dysplazji szpiku kostnego typowych dla MDS (zespołów mielodysplastycznych) i ALM (białaczki szpikowej). Oznacza to, że klonalne stany przednowotworowe nie muszą powodować objawów klinicznych (15).

Do kancerogenezy mogą także prowadzić zmiany w tzw. genach mutatorowych, których produkty uczestniczą w naprawie uszkodzonego DNA (geny *MSH2*, *MSH3*, *MSH6*, *MLH1*, *MLH2*, *PMS1*, *PMS2*) – (4). Tak powstają mutacje rozproszone w całym genomie (genach kierujących i genach pasażerskich), co jest odrębnym zagadnieniem. Mutacje, które uzłośliwiają określony podklon, nazywa się kierującymi, a mutacje, które pogłębiają uzłośliwienie – modyfikującymi (24). Zwykle mutacje inicjujące dają klonalną przewagę proliferacji, mutacje kierujące, na ogół związane z powstaniem onkogeny, niezależność od ograniczeń rozrostu, natomiast mutacje modyfikujące – niewrażliwość, np. na leki. Mutacje modyfikujące mogą także poprzedzać mutacje kierujące. Na ekspresję genów mogą również wpływać zmiany epigenetyczne, głównie metylacja wysp CpG w promotorze genu oraz metylacja lub acetylacja rdzenia histonowego, ale nie są one mutacjami, gdyż nie powodują zmian sekwencji nukleotydowej DNA, mimo że mogą być napędzane czynnikami genetycznymi, środowiskowymi i metabolicznymi. Czynniki epigenetyczne modyfikują natomiast histony i metylację DNA, biorąc tym samym udział w kancerogenezie (24). Są to zmiany utrwalone i wytrzymują podział komórki, a ich usunięcie wymaga specyficznych enzymów. Epigenetyka pozwala jednocześnie oddzielić wpływ czynników na syntezę białek zakodowanych w genach od czynników behawioralnych. Mutacje usposabiające do onkogenezy powstają także pod wpływem acetaldehydu, pochodzącego z alkoholu, który wiąże się bezpośrednio z DNA, dając jego addukty (24). Czasem epigenetyczny stan komórek reguluje ich odpowiedź na identyczne sygnały, mianowicie

gen *NOTCH1* spełnia rolę onkogenu w białaczce T komórkowej, natomiast w raku podstawnokomórkowym odgrywa rolę supresora nowotworowego (15).

Czasem trudno ustalić, czy nowa cecha jest efektem mutacji, czy horyzontalnego transferu genów zapożyczonych od innych gatunków, czyli tzw. kradzieży obcego DNA. Przykładem może być poziomy transfer genów (transdukcja), jaki zachodzi między bakteriami poprzez bakteriofagi, a u mszycy grochowej (*Acyrtosiphon pisum*) dzięki genom nabytym od grzybów, co manifestuje się produkcją obcych im karotenoidów. Ponadto wykazano, że materiał genetyczny bakteriofagów może być przekazany z jednej komórki do drugiej, a plazmid F z *E. coli* (episom, czyli pozachromosomowy element genetyczny bakterii), ma nawet zdolność do integracji z chromosomem gospodarza (16).

Nie zawsze mutacje genowe prowadzą do onkogenezy: mutacja genu supresorowego *PTEN* w 80% przypadków prowadzi do rozwoju nienowotworowego guza typu błędniaka (*hamartoma*), a pozostałe 20% to zmutowane geny: *GLI3*, *SDHB/D*, *PIK3CA* i *AKT1*. Podobnie mutacja w genach supresorowych *TSC1* lub *TSC2* powoduje powstanie mięśniaka prążkowego w sercu, który często sam ustępuje z nieznanymi powodów, stąd traktuje się go jako *hamartoma*, a nie prawdziwy nowotwór; zatem nie jest on klonalny (15). Czasem aktywacja genu *FGFR3* powoduje zahamowanie proliferacji chondrocytów i dezorganizację strefy ich namnażania, zamiast ich rozplem, efektem czego jest dysplazja śmiertelna (thanatophoric dwarfism – „kochający śmierć”), czyli letalna karłowatość okołoporodowa u dzieci (1/20 000 urodzin) – (15).

Mutacje w komórce narastają wraz z wiekiem: u noworodków jest ich od 0 do 1, a u osobników 70-80-letnich – 8 do 12. Obliczono, że ludzie kumulują w ciągu roku 47 mutacji, natomiast myszy 800, a to dlatego, że gatunki długowieczne gromadzą je wolniej niż krótko żyjące; niemniej pod koniec życia wszystkie osiągają jednakową ich liczbę (ok. 3200), najprawdopodobniej wskutek starzenia się organizmu. Mutacje są częstsze w czasie procesu mitozy komórki, np. w zapaleniach, w porównaniu z komórkami nie dzielącymi się. Mogą się także kumulować, np. przy braku funkcjonalnych szlaków apoptozy, spowodowanych rozległym uszkodzeniem DNA przez leki genotoksyczne. Ma to miejsce na przykład w białaczce, w której zastosowana terapia (therapy related) może prowadzić do powstania dodatkowego nowotworu (27). Podobnie w komórkach raka płuc u osób palących jest 10 × więcej mutacji somatycznych niż w komórkach raka u pacjentów niepalących. Także mutacja w okolicy DNA, kodującego białka protoonkogenów lub białko p53, może prowadzić do onkogenezy. Tak się dzieje w sytuacji, gdy aflatoksyna B₁ wiąże się z guaniną DNA i powstaje atypowa sekwencja nukleotydów tego związku, a więc mutacja kodonu 249 w genie *TP53* komórek

nowotworowych. Zmutowane są także komórki macierzyste nowotworu nabierające wówczas zdolności do samoodnowy i różnicowania się na wszystkie rodzaje komórek tworzących guz (4, 9). W guzie może być wiele linii komórek macierzystych o różnych cechach, których liczba rośnie jeszcze w czasie jego progresji (32), dlatego też uważa się, że tylko zniszczenie komórek macierzystych nowotworu, a nie wyłącznie pozostałych komórek nowotworowych, decyduje o sukcesie w onkoterapii. Mutacjom ulegają również komórki podścieliska, tworzące tzw. mikrośrodowisko nowotworu (tumor microenvironment) i uwalniające jednocześnie TGFβ i IL-10. Same jednak nie prowadzą do transformacji, chociaż stymulują komórki nowotworowe do proliferacji (24). Z kolei mutacja komórek immunologicznie kompetentnych, np. komórek chłoniaka, jest prawdopodobnie jedną z przyczyn chorób autoimmunologicznych. Wyjątkowo mutacja genu może być korzystna dla organizmu, np. genu *CCR5* (mutacja delta 32) odziedziczona po obu rodzicach, blokująca wnikanie wirusa HIV do limfocytów CD4⁺. Niezależnie od tego komórki spontanicznie zmutowane są preferowane przez selekcję naturalną (21, 27). Trzeba także zaznaczyć, że mutagenesa jest podstawowym czynnikiem zmienności komórek i procesów ewolucyjnych, a mutacje jądrowe dziedziczą się zgodnie z prawami Mendla (autosomalnie dominująco lub recesywnie), natomiast pozajądrowe (mitochondrialne – mtDNA w sposób niemendłowski (21). To zmienność mutacyjna (mutacja) i zmienność rekombinacyjna stanowią podstawę selekcji i procesów ewolucyjnych.

Wskutek mutacji genu w komórkach nowotworowych białko Ras staje się nadaktywne i stale pobudza proliferację. Niemniej musi dojść do wielu mutacji (5, 6, 9), aby komórka uległa transformacji nowotworowej. Natomiast w komórkach prawidłowych to ligand, np. EGF, kontroluje z zewnątrz proliferację komórki przez aktywację receptora ścieżki sygnałowej, prowadząc do transkrypcji i proliferacji. Tak więc do proliferacji komórek nowotworowych nie jest konieczna „interwencja” z zewnątrz (38). Ostatnio we krwi osób chorych można wykryć techniką molekularną „płynnej biopsji” („liquid biopsy”) tzw. krążący guzowy DNA (ctDNA), pojawiający się po śmierci komórek nowotworowych, a spowodowany lekami inhibującymi punkty kontrolne cyklu komórkowego (5). Czasem wystarczy sama mutacja onkogenna i nie jest konieczna hipoksja, aby HIF1-α (hypoxia inducible factor – czynnik indukowany niedotlenieniem) uległ aktywacji. Co więcej, jego poziom rośnie w komórkach przekształconych przez same onkogeny *Src* oraz *Ras* i dlatego uważa się, że wzrost glikolizy w nowotworach regulowany jest zarówno przez charakterystyczny program transkrypcyjny, jak i przez brak tlenu (6, 11). Wykazano np., że wrażliwość komórek białaczkowych u myszy na promieniowanie jest ok. 2-3 × większa w warun-

kach tlenowych niż beztlenowych, co wykorzystano w radioterapii nowotworów. Radiooporność komórek wynika bowiem z faktu, że znaczna ich liczba jest w guzie niedotleniona lub na pograniczu anoksji. Od nich też rozpoczyna się nowotworowa wznowa po napromieniowaniu.

Jedynie 1,5% genomu człowieka (z ok. 3,2 mld nukleotydów), czyli ok. 20 tys. genów koduje białka, a 98,5% ich nie koduje, co nosi miano „czarnej dziury” genomu (4). Kodowane sekwencje DNA spełniają wiele funkcji, m.in. służą do regulacji genów, transpozonów (genów wędrujących, skaczących, stanowiących 33% ludzkiego genomu i mogących prowadzić do ich mutacji, a także aberracji chromosomów), telomerów oraz centromerów („uwięzi” chromosomów), jak również są one prawdopodobnie odpowiedzialne za wiele chorób nowotworowych. Regulacja genów zależy także od czynności niekodujących RNA (80% genomu – 250-300 tys. białek), np. niektóre mikroRNA o długości ok. 20 nukleotydów. Te, które uległy nadreaktywności, określa się jako onkogenne miRNA (oncomiRs) – tzw. Onkomiry, inne zaś działają jako supresory nowotworów lub stanowią długi, niekodujący RNA (lnc RNA – long noncoding RNA) zawierający > 200 nukleotydów (23, 25). Cechy te wykorzystano już do edytowania wybranego genomu, co rozpoczęło rewolucję molekularną mogącą np. „korygować” wrodzone mutacje (2). Powiodło się także wyindukowanie pluripotencjalnych komórek macierzystych – iPS cells (induced pluripotential stem cells) z całkowicie zróżnicowanych i dojrzałych komórek macierzystych (26, 28). Można więc przeprogramować komórki somatyczne tak, aby uzyskały cechy komórki typu EC cells (embryonic stem cells) i mogły różnicować się w różne linie komórkowe z 3 listków zarodkowych (12).

Chen i Mellman (6) przedstawili siedmiopunktowy cykl odporności przeciw-nowotworowej oparty o rozpoznanie antygenów swoistych i nieswoistych nowotworu. Pozwala on na odróżnienie komórek własnych ustroju (self cells) od nowotworowych i niszczenie tych ostatnich. Wskutek mutacji i powstania zmienionych białek lub zaburzeń ekspresji genów powstają różne typy antygenów. Są one rozpoznawane przez limfocyty T (T-cell receptor TCR) i po pełnej aktywacji uwalniają perforynę oraz granzymy, zabijając komórki nowotworowe. Co ciekawe, ok. 10% limfocytów T ulega zróżnicowaniu i zachowuje pamięć immunologiczną po to, aby w przyszłości silniej odpowiedzieć na poznany już antygen.

Przeoczenie w ustroju komórek nowotworowych (10^5 - 10^8) przez układ odpornościowy prowadzi do ich rozwoju i powstania stanu zwanego koncepcją immunoedycji nowotworu, łączącą podwójną rolę tego układu, tj. działania zarówno anty-, jak i pronowotworowego (6, 22, 32). Działanie pronowotworowe obejmuje klonalną selekcję komórek nowotworowych najlepiej przystosowanych do życia w ustroju

immunokompetentnym lub stworzenie odpowiedniego mikrośrodowiska w obrębie guza. Wrodzone niedobory immunologiczne z kolei zwiększają $200 \times$ liczbę zachorowań na nowotwory w porównaniu z ich występowaniem w populacji. Za proces nowotworowy odpowiedzialny jest także przewlekły stres aktywujący oś HPA (hypothalamus-pituitary-adrenal axis – oś podwzgórzowo-przysadkowo-nadnerczowa), manifestujący się osłabieniem funkcji komórek NK, IL-2, IFN- γ oraz mechanizmów naprawy DNA, np. spadek aktywności enzymu metyloguaninometylotransferazy (alkilotransferazy), telomerazy i skróceniem telomerów (15, 36).

Po osiągnięciu kresu podziałów telomerowych zmutowane komórki mogą wprawdzie sygnalizować układowi odpornościowemu swą obecność, ale nie jest on już w stanie ich usunąć. Komórki nowotworowe mogą także stać się anonimowe, np. gdy utracą ekspresję cząsteczek HLA klasy I i typowe dla siebie antygeny, co uniemożliwia rozpoznanie ich przez układ odpornościowy (31). Czasem układ immunologiczny reaguje w postaci przewlekłego zapalenia, ale i wówczas mogą być „przeoczone” komórki nowotworowe. Taką rolę rekrutującą komórki układu immunologicznego w procesie zapalnym, zwłaszcza zapaleniu starczym (inflammaging), spełniają np. komórki starzejące się (19, 32). Nowotworzeniu sprzyja też tzw. fenotyp związany ze starzeniem – SASP (senescence-associated secretory phenotype) (24). Niezależnie od tego komórki nowotworowe mogą same osłabić funkcję efektorową limfocytów T naciekających guz, poprzez obniżenie glikolizy w następstwie spadku ilości zewnątrzkomórkowej glukozy. Zjawisko to nosi miano przeprogramowania nowotworu na metabolizm Warburga (wzrost tlenowej glikolizy), dzięki czemu komórki nowotworowe mogą czerpać dodatkową energię nawet z kwasu mlekowego, efektem czego jest wzrost nowotworu (35). Efekt Warburga hamują natomiast sirtuiny, np. SIRT 6, przy pomocy NAD^+ jako substratu dla enzymów deacetylujących histony i inne białka, np. czynniki transkrypcyjne (30). Białkom tym przypisuje się działanie przeciwnowotworowe (6, 9). Poznano także przebieg onkogenezy (różne typy raków i mięsaków) w cyklu Krebsa, w sytuacji, w której dehydrogenaza izocytrynianowa (IDH) ulega zmutowaniu i działa jak onkoproteina poprzez wytworzenie 2-hydroksyglutarenu o cechach „onkometabolitu” (15, 24). Tak więc komórki nowotworowe nie tylko unikają apoptozy, anoikis, czyli apoptozy spowodowanej uszkodzeniem powiązań komórki z ECM, czy katastrofy mitotycznej (uszkodzenia chromosomów), ale same kontratakują układ immunologiczny, indukując apoptozę efektorowych limfocytów T na drodze aktywacji szlaku Fas – FasL oraz uwolnienia EV (extracellular vesicles – pęcherzyków zewnątrzkomórkowych) z ekspresją FasL (15, 34). Mogą też doprowadzić do „wyczerpania” komórek efektorowych

poprzez wydzielanie antygenów nowotworowych stale pobudzających TCR (29). Do wspomnianej już katastrofy mitotycznej i ostatecznie apoptozy może prowadzić niestabilność genomowa, wynikająca z powtarzających się cykli BFB (bridge-fusion-breakage), natomiast przerwanie tego cyklu i reaktywacja telomerazy chroni komórkę przed śmiercią. Z kolei anoikis należy odróżnić od abscysji (abscission), czyli definytywnego, ale fizjologicznego rozdzielania komórek potomnych po cytokinezie i rozpadzie bardzo cienkich międzykomórkowych mikrotubuli.

Istnieje również wewnątrzkomórkowy układ immunologiczny złożony z proteasomów 20S i 26S, czyli nieobłonionych organelli obecnych w jądrze i cytoplazmie komórki, zdolny do proteolizy białek poprzez wiązanie ich z enzymami ubikwitynowymi (24). Podobną rolę spełniają pokrewne im białka, np. SUMO (small ubiquitin-like modifier). Nadmierna jednak ubikwitynacja białek, hamujących proliferację komórek, np. białka p53, prowadzi do nowotworzenia (14). Ponadto proteasomy, degradując białka do aminokwasów, prezentują je komórkom układu odpornościowego w połączeniu z MHC klasy I, co warunkuje nadzór immunologiczny gospodarza.

Komórki nowotworowe są plastyczne fenotypowo, tzn. mogą, jako komórki w pełni zróżnicowane, ulegać regresji do komórek progenitorowych (dedifferentiation), zatrzymać proces różnicowania na różnych etapach (partial or blocked differentiation) lub różnicują się do innych komórek, niezwiązanych z własną linią rozwojową (transdifferentiation) – (12). Należy przy tym dodać, że w różnicowaniu nie dochodzi do zmian w strukturze genu, z małymi wyjątkami (poliploidyzacją genomu, amplifikacją genów, np. protoonkogenów), co może prowadzić do nowotworzenia. Komórki nowotworowe mogą także indukować immuno-supresję lokalną poprzez wzrost liczby limfocytów Treg (regulatorowych), makrofagów M₂, neutrofilów N2 (obu pronowotworowych) i komórek MDSC (myeloid-derived suppressor cells – trzech typów: Gr-MDSC, M Φ -MDSC i tzw. wczesnych – early stage – e-MDSC), a także indukować immunosupresję systemową, czyli wydzielanie i/lub stymulację wydzielania czynników krążących we krwi (np. IL-10, TGF- β), jak również ekspresję białek chroniących komórki nowotworowe przed fagocytozą (białka „doint eat me”) – (4). Ponadto w procesie tym mogą uczestniczyć komórki dendrytyczne (DC) produkujące IL-10,IDO (diaksygenazę indolową) i PGE₂, oraz mieloidalne komórki dendrytyczne (mDC), które wskutek przedłużonej aktywacji STAT3, spowodowanej obecnością w nowotworze IL-10, IL-6 i VEGF stymulują produkcję IL-10 o właściwościach immunosupresyjnych (24).

Po uszkodzeniu komórek, w tym nowotworowych, produkowana jest alarmina, czyli struktura molekularna związana z tym zagrożeniem – DAMP (damage associated molecular patterns). Pobudza ona odporność

wrodzoną za pomocą interakcji z receptorami PRR (pattern recognition receptors – receptory rozpoznające wzorce), a także uczestniczy w naprawie komórek. Natomiast rozpoznawanie molekularnych wzorców związanych z PRR jest możliwe dzięki receptorom Toll-podobnym (toll-like receptors – TLRs), które także uczestniczą w samej regulacji odpowiedzi immunologicznej, wpływając na komórki Treg (limfocyty regulatorowe) (22).

Przerzuty nowotworowe

Przerzuty nowotworowe mogą mieć charakter mono- lub poliklonalny, a sam mechanizm procesu odbywa się zgodnie z wzorem liniowym (od guza pierwotnego do przerzutu) lub rozgałęzionym, gdzie z jednego guza pierwotnego tworzą się dwa lub więcej przerzutów (19). Ostatnio uważa się nawet, że obie możliwości mogą występować jednocześnie (9). Niezależnie od tego procesy te komplikuje fakt, że przerzuty powstają nie tylko z guza pierwotnego, ale także z subklonów z innych przerzutów, co nosi miano rozsiewu krzyżowego (cross-seeding). Szczególnie wzór rozgałęziony przerzutów nowotworowych odpowiada obiektom fraktalnym stale rosnącym, gdyż dzielące się komórki mają charakter progresywny o cechach coraz bardziej niedojrzałych, nawet typu komórek embrionalnych (12). Wyjątkowo mamy do czynienia z przerzutami satelitarnymi, tzw. przerzutami skokowymi, tj. pojawiającymi się w dalszych węzłach chłonnych, podczas gdy bliższe ognisku nowotworowemu są pominięte, np. po zmianach zapalnych węzła lub też po jego naświetleniu i wtórnym zwłóknieniu, lub tzw. przerzutami tranzytowymi, powstającymi między guzem pierwotnym a węzłami chłonnymi, np. w czerniaku skóry.

W metastazie nowotworowej kluczowe znaczenie odgrywa powierzchnia komórek, na której jest ok. 20 transbłonowych kompleksów białkowych (integryn), czyli białek admalizyny (ADAM – a disintegrin and metalloproteinase) o domenach: cytoplazmatycznej, śródbłonowej i zewnątrzkomórkowej (5, 6). Fragment metaloproteinazowy ułatwia ruch komórek w ECM (extracellular matrix – macierzy pozakomórkowej), odcinając białka obecne w błonie komórkowej, tj. TNF- α , EGF i cytokiny prozapalne (IL-1, IL-6, IL-12), co sprzyja przerzutom komórek nowotworowych (32). Ponadto na powierzchni komórek są inne proteiny i proteazy, wiążące się z glikoproteinowymi receptorami komórek i rozkładające liczne białka ECM – także ułatwiające metastazę nowotworową (24).

Przerzuty nowotworowe mogą powstać w różny sposób, tj.: 1 – zarówno z komórek niezróżnicowanych, jak i zróżnicowanych nowotworowych, etapowo poprzez niszę przedprzerzutową, depozyt nowotworowy i niszę przerzutową. Problem komplikuje fakt, że u osobników dojrzałych komórki macierzyste krążą we krwi nieustannie między miejscami ich hematopoezy a tkanką

i odwrotnie. Ponadto w podścielisku krwiotworzenia są mezenchymalne komórki macierzyste, których potomstwo tworzy niszę krwiotwórczą, 2 – *in situ* w tkance z komórek macierzystych nowotworowych nieodróżnionych lub zróżnicowanych i 3 – z komórek szpiku kostnego, które są „uczone” przez egzozomy wędrowki do niszy przedprzerzutowej i depozytu nowotworowego wg metody transferu horyzontalnego, odbywającego się bez podziału komórki (19, 30). Niezależnie od tego egzozomy mogą przeprogramować komórki zrębu, przebudować ECM i wywołać odczyn zapalny (29). Z wszystkich ww. przerzutów mogą powstać przerzuty II, a nawet III rzutu, wg założenia, że im więcej jest komórek macierzystych nieodróżnionych, tym częściej powstają tam nowotwory, np. w szpiku kostnym (20).

Powstanie przerzutów nie jest procesem przypadkowym i zależy od ekspresji cząsteczek adhezyjnych, np. komórki raka sutka najczęściej wykazują na swej powierzchni ekspresję receptora CXCR4, a miejscem przerzutów jest kość, ponieważ śródbłonek naczyń szpiku kostnego ma na swej powierzchni odpowiedni ligand CXCL12 – (24, 29). Innym przykładem są prawdopodobnie integryny $\alpha_3\beta_1$ i $\alpha_v\beta_3$, odpowiedzialne za przerzuty raka żołądka oraz czerniaka w węzłach chłonnych, jako efekt łączenia się ich z cząsteczkami adhezyjnymi komórek śródbłonna (ICAM-1, VCAM-1) (9).

Niedojrzały śródbłonek wymaga obecności tubulinowego cytoszkieletu do utrzymania swego kształtu w porównaniu do naczyń dojrzałych, stabilizowanych przez błonę podstawną. Utrata kształtu i zaokrąglenie komórek śródbłonna w nowych naczyniach blokuje przepływ krwi i/lub prowadzi do zapadania się naczyń wskutek brak tlenu i substratów odżywczych, co skutkuje martwicą nowotworu. Podjęto próby terapii polegające na stosowaniu związków wiążących tubulinę, np. kombretastyny, które powodują depolimeryzację mikrotubul i zaburzenie cytoszkieletu (9). Terapie antyangiogenne zmierzają do hamowania tworzenia nowych naczyń lub niszczenia naczyń już istniejących.

Podsumowanie

W biologii obalona została mocna zasada przyczynowości (determinizmu), ponieważ w sytuacji, gdy przyczyny są podobne, to skutki ich działania nie muszą być podobne. Na przykład pojedynczy gen może mieć wpływ na ekspresję wielu różnych cech fenotypu w organizmie (plejotropizm), a jeden i ten sam czynnik onkogenny wywoływać różne typy nowotworów i odwrotnie; różne czynniki doprowadzać do indukcji jednego tylko typu nowotworu (10). Ostatnio wykryto, że różne typy nowotworów (czerniak, rak tarczycy, rak jelita grubego, histiocytoza komórek Langerhansa) mają tę samą mutację V600E w genie *BRAF*, co dobrze rokuje w terapii tym samym inhibitorem (11). W mutacji tej walina jest podstawiona

glutaminianem w aminokwasie 600 (V600E) przez kinazę serynowo-glutaminianową (białko BRAF). Mimo tych informacji pytanie, czy przerzutowanie jest jedynie probabilistyczne (przypadkowe), czy też jest to model deterministyczny, który odzwierciedla wewnętrzne różnice w potencjale do przerzutowania, nie jest do chwili obecnej definitywnie rozstrzygnięte.

Nowotwory złośliwe rosną wykładniczo i prawdopodobnie przybierają charakter dystrybuanty rozkładu mieszanego, tj. skokowo-ciągłego, gdyż komórki nowotworowe rosną z różną szybkością, raz szybciej, raz wolniej. Oznacza to, że onkogeneza może być szybka, jednostajna, proliferatywna lub transformatywna (13, 18). Do onkogenezy bowiem może prowadzić już sama kumulacja niesfałdowanych białek UPR (unfolded protein response) w RER, czyli stresu RER, powodująca dysocjację BIP/GRP78, PERK (kinaza), IRE1 (RNA – aza) i ATF-6 (prekursor czynnika transkrypcji) i ich aktywację, jak i mutacja ww. substancji (22). Stres może być także powodem zużycia przez komórki własnych składników w procesie autofagii. Aby go uniknąć komórki nowotworowe mogą kumulować mutacje lub uszkodzić autofagię, by zapewnić sobie substancje odżywcze do wzrostu i przeżycia (34).

Komórki nowotworowe mogą także powstać z komórek macierzystych, a pochodzące z nich komórki zróżnicowane mogą ulec mutacji, która reaktywuje proces samoodnowy. Zmiany genetyczne komórek zróżnicowanych mogą indukować pluripotencjalne komórki macierzyste iPSC (induced pluripotential stem cells). Ostatnio uważa się jednak, że tylko przejście nabłonkowomezenchymalne (EMT) komórek nowotworowych pozwala, poprzez wczesną fazę hybrydy EMT, hybrydę EMT i późną fazę hybrydy ENT do komórki mezenchymalnej nowotworu, na powstanie komórki CSC (cancer stem cells), dzięki cechom epigenetycznym, bez dodatkowych mutacji (12, 19).

Na inwazję i przerzutowanie komórek nowotworowych, a także rozwój miejscowego odczynu zapalnego ma wpływ zmienna kompozycja mikrobiomu, np. jelitowej flory bakteryjnej, ze szczególnym udziałem receptorów TLR, co prowadzi do nadprodukcji prozapalnych cytokin (41). Podobnie przy zaniku flory komensalnej mogą pojawiać się patogenne szczepy *E. coli* produkujące kolibacynę, odpowiedzialną za rozwój raka jelita grubego u ludzi (4). Tak więc mikrobiom, który wywołał odczyn zapalny, może przyczynić się do onkogenezy. Przeciwwzpalnie natomiast, poprzez obniżenie produkcji cytokin i reaktywnych form tlenu, działa hormon iryzyna z grupy adipomiokin powstający przy niewielkim wysiłku fizycznym organizmu. Sprzyja to stymulacji komórek immunologicznych, np. makrofagów przeciwzapalnych M2, poprzez wydzielanie cytokin IL-10 i TNF- β i znosi wybuch tlenowy tych komórek, a także granulocytów N2 (4).

Starzenie się komórek może być telomerozależne lub telomeroniezależne (starzenie replikacyjne), względnie

jest spowodowane działaniem na komórki subletalnych dawek różnych stresorów (starzenie gwałtowne), czyli starzenie przedwczesne indukowane stresem SIPS (stress-induced premature senescence), ze wzmożoną produkcją RFT (reaktywnych form tlenu) (28). To ostatnie dotyczy także komórek nowotworowych indukowanych lekami lub jest ono spontaniczne, bez terapii, np. po aktywacji onkogenów *BRAF*, *KRAS* i *NRAS* (29). Istnieje także możliwość mutacji genów związanych z telomerazą, co prowadzi do telomeropatii, czyli patologii w budowie telomerów, manifestującej się np. włóknieniem płuc i wątroby (15). Zauważono ponadto, że ekspresja telomerazy nie ma związku z długością życia osobnika, natomiast wykazuje bardzo silną ujemną korelację z masą ich ciała. Przy małej masie ciała (niektóre gryzonie) obserwowano spowolnienie proliferacji komórek (cell nomen), np. fibroblastów, co manifestowało się podwojeniem ich liczby co 7 dni, podczas gdy u ludzi miało to miejsce średnio co 2 dni. Ludzie ze skróconymi telomerami szybciej umierają, w porównaniu do osób zdrowych o 40%, z powodu chorób krążenia, nowotworów, cukrzycy i choroby Alzheimera. Sztuczne przedłużenie długości telomerów nie powiodło się; natomiast wymknięcie się tego procesu spod kontroli grozi transformacją nowotworową komórek. Nieśmiertelność nowotworów związana jest z nadaktywnością onkogenów, np. *RAS* oraz brakiem aktywności genów supresorowych, np. *TP53*, *Rb*, tj. genów bardzo często uszkodzonych w ich komórkach.

Nowotwór złośliwy, w przeciwieństwie do nowotworu łagodnego, ma bardzo duży potencjał zwiększenia zdolności do samoodnowy. Nowotwór, mimo że podlega ewolucji emergentnej, czyli jest strukturą zdolną do tworzenia coraz to nowych systemów biologicznych, jest zmuszony dążyć, jako układ nietrwały, do własnej śmierci lub/i śmierci gospodarza (19). Uważa się bowiem, że skokowe pojawienie się nowych cech dziedzicznych to najważniejszy, a nawet jedyny mechanizm ewolucji (mutacjonizm), z którego wywodzi się ewolucjonizm syntetyczny (21). Wykazano także, że rozplem komórek nowotworowych z reguły ma charakter chaotyczny, dążący do tzw. atraktora dziwnego (atraktora Lorenza) w przestrzeni trójwymiarowej o najczęściej ułamkowym fraktalu i chropowatej strukturze (33). To typ atraktora chaotycznego, czyli dążącego do tzw. atraktora dziwnego.

Ludzie ulegają ewolucji wolniej niż inne ssaki, gdyż zegar molekularny DNA człowieka obraca się z szybkością raz na milion lat, a np. u szczurów w tym samym czasie pięciokrotnie, co oznacza, że każdy nukleotyd w genomie ulega jednej zmianie mutacyjnej (8). Ponadto zegar molekularny mtDNA u ludzi bije szybciej niż jądrowy DNA, a rupieciowy DNA szybciej niż kodujący DNA (6). Przy założeniu, że co 1 min. następowała zmiana mutacyjna przez ok. 3 mld lat trwania ewolucji, zostało „wykorzystanych”

tylko 10^{50} na 10^{602} możliwości sekwencji genu, gdyż zawiera on ok. 1000 nukleotydów (par zasad) (5, 17). Ewolucja musiała więc zachodzić prawdopodobnie w sposób przerywany, skokowy. Zmiany losowe wg ewolucji Darwina dają początek mutacjom o charakterze fenotypowym i umożliwiają adaptację do środowiska, efektem czego jest selekcja subklonów pod kątem dopasowania (8). Tak więc onkogeneza to złożony, adaptacyjny system darwinowski, w którym akumulacja mutacji omija system obrony komórki a uszkodzenia DNA są zachowane i przekazywane komórkom potomnym (19).

W rozwoju nowotworu mamy do czynienia z akumulacją komplementarnych mutacji inicjujących (driver mutations), nabytych poprzez mutacje punktowe i nieprzypadkowe (non random) nieprawidłowości chromosomalne (rearanżacje genów, delecje, amplifikacje) preferowane przez selekcję naturalną (36). Z czasem pojawiają się nowe, przypadkowe mutacje, także preferowane przez tę selekcję, np. mutacja genu *RAS*. Ponadto poza inicjacją pojedynczej komórki, dochodzi do selekcji darwinowskiej i stałej ewolucji (4). Udział biorą także mutacje współtowarzyszące (passenger mutations), które z początku są neutralne, ale z czasem, np. pod wpływem dymu papierosowego, ich liczba rośnie i przewyższa liczbę mutacji inicjujących. Ponadto tworzą one warianty genetyczne odporne na leki (24). Jeżeli do wywołania onkogenezy wystarczy mutacja jednego allelu, mówi się, że jest to onkogen (czynnik dominujący; których poznano ok. 100), natomiast gen supresorowy nowotworu wymaga mutacji dwu alleli (czynnik recesywny – poznanych ok. 20 genów). Tak powstają najagresywniejsze i najsilniejsze komórki, które dominują i kolonizują otoczenie. Prowadzi to także do genetycznej heterogenności nowotworów złośliwych w momencie ich klinicznej manifestacji. Heterogenność subklonów komórek nowotworowych obejmuje komórki inwazyjne, komórki zdolne do przerzutów, komórki nieantygenowe i komórki niewymagające czynników wzrostowych (26). Aktualnie przyjmuje się, że ewolucja genetyczna ukształtowana przez selekcję darwinowską może wyjaśnić takie cechy nowotworu jak ich narastająca z czasem progresję (złośliwość) i osłabienie reakcji na terapię. Jest to prawdopodobnie proces samonapędzający się, a siłą sprzyjającą jest niestabilność genomu i odczyn zapalny. Ten ostatni, indukując nowotwór do wzrostu, tłumaczy tzw. teorię przystosowawczą onkogenezy i ewolucji komórek nowotworowych. Z kolei progresja nowotworu złośliwego jest wyrazem jego niedojrzałości, co jest jakby „odwróceniem” ewolucji typu mikroewolucji. Jest to jednak „ślepa uliczka” w biologii kończąca się śmiercią zarówno żywiciela, jak i nowotworu.

Ciągła akumulacja mutacji i selekcja darwinowska prowadzi do stałej ewolucji nowotworów. Powstaje jednak pytanie, dlaczego jest ona bardzo przyspieszo-

na? Być może jest wymuszona przez inną, najczęściej dodatnią produkcję entropii narastającą wg II zasady termodynamiki. Mimo tych informacji do chwili obecnej nie wyjaśniono, czy nowotwory w ciągu milionów lat ewolucji stały się rodzajem programu usuwającego błędy po sprawdzeniu systemu, czy też nie? Wiadomo natomiast, że ewolucja oparta o selekcję, czyli wzajemne oddziaływanie przypadkowych uszkodzonych odmian genetycznych ze środowiskowymi zagrożeniami dla życia, sama w sobie potrzebuje zmian dwutorowych, pozwalających na rozwój gatunku, w tym zmian negatywnych, jak np. nowotwory. Podobnie dwie funkcje spełniają makrofagi towarzyszące nowotworom – TAMs (tumor-associated macrophages) zarówno te niszczące drobnoustroje i fragmenty rozpadłych komórek, jak i te, które stymulują rozwój nowotworowy poprzez lepszą jego angiogenezę czy zwiększenie ryzyka przerzutów (30).

Aktualnie uważa się, że mutacja komórek sama w sobie nie wpływa korzystnie lub szkodliwie na organizm, tylko jej efekty, które z kolei zależą od warunków istniejących w lokalnym ECM pobudzającym wzrost guza (8, 40). Ma to szczególne znaczenie w przerzutach, w których rośnie liczba komórek z zaburzeniami genetycznymi, powstaje bardziej złośliwy ich fenotyp, a także nasila się lekooporność. Mutacje onkogenne są także uzależnione od wieku, gdyż u starych myszy prowadzą do proliferacji nowotworowej, a u młodych – nie, co tłumaczy się nie zmianami w tych komórkach, ale zmianami w aktywności genów i metabolizmie komórek otaczających. Zauważono bowiem, że ograniczając zmiany w ECM można zahamować dominację komórek nowotworowych, co potwierdzono następnie doświadczalnie na myszach po przeszczepieniu nowotworu w inne środowisko, a także u chorych na raka prostaty ludzi (10, 39). Zjawisko to nosi miano onkogenezy przystosowawczej i pozwala na ograniczenie naturalnej selekcji komórek rakowych i skuteczniejszą chemioterapię (terapię adaptatywną), tzn. zastosowanie skutecznej największej dawki chemioterapii, zamiast największej tolerowanej dawki (terapii konwencjonalnej). Dzięki temu masa guza utrzymuje się na stałym poziomie, ponieważ komórki wrażliwe na leki wypierają te odporne, a nie jak w terapii konwencjonalnej, w której komórki odporne na działanie leków wypierają te wrażliwe. Badania te oparto na modelowaniu matematycznym i symulacji komputerowej wykonanym na Wydziale Matematycznym Onkologii w Moffitt Cancer Centerin Tampie na Florydzie w USA (7).

Piśmiennictwo

1. Bailey C., Shoura M. J., Mischel P. S., Swanton C.: Extrachromosomal DNA – relieving hereditary constraints, accelerating tumour evolution. *Ann. Oncol.* 2020, 31, 884-899.
2. Basu A. K.: DNA damage, mutagenesis and cancer. *Int. J. Mol. Sci.* 2018, 19, 970-981.
3. Battle E., Clavers H.: Cancer stem cells revisited. *Nat. Med.* 2017, 23, 275-234.
4. Bryniarski K., Siedler M.: *Immunologia*. Wyd. 2, Edra Urban @ Partner 2023.

5. Castro-Giner F., Aceto N.: Tracking cancer progression: from circulating tumor cells to metastasis. *Genome Med.* 2020, 12, 31-39.
6. Epstein R. J.: *Biologia molekularna człowieka*. Wyd. Czelej, Lublin 2005.
7. Fane M., Weeraratna A. T.: How the ageing microenvironment tumour progression. *Nat. Rev. Cancer* 2020, 20, 89-106.
8. Greaves M., Maley C. C.: Clonal evolution in cancer. *Nature* 2002, 484, 306-313.
9. Gregori J. de: *Adaptive oncogenesis: a new understanding of how cancer evolves inside us*. Harvard University Press 2018.
10. Gundem G., Van Loo P., Kreneyer B., Alexandrov L. B., Tubio J. M. C., Papaemmaniel E.: The evolutionary history of lethal metastatic prostate cancer. *Nature* 2015, 520, 353-362.
11. Hanahan D., Weinberg R.: Hallmarks of cancer: The next generation. *Cell* 2011, 8, 144-151.
12. Hochedlinger K., Jaenisch R.: Nuclear transplantation, embryonic stem cells, and the potential for cell therapy. *N. Engl. J. Med.* 2003, 348, 275-286.
13. Hoshino A., Kim H. S., Bojanear L., Gyan K. E., Cioffi M., Hernandez J.: Extracellular vesicle and partial biomarkers define multiple human cancers. *Cell* 2020, 182, 1044-1061.
14. Kulkurini A. S., Grubbi S., Barzilai N.: Cell metabolism. Benefits of Metformin in Attenuating the Hallmarks of Aging 2020, 32, 15-30.
15. Kumar V., Abbas A. K., Aster J. C.: *Robbins Patologia*. Edra Urban @ Partner, Wrocław 2019.
16. Levine A. J.: p53: 800 milion years of evolution and 40 years of discovery. *Nat. Rev. Cancer* 2020, 20, 471-480.
17. Lo J. A., Fisher D. E.: The melanoma revolution: from UV carcinogenesis to a new era in therapeutics. *Science* 2014, 346, 945-949.
18. Madej J. A.: Chaos deterministyczny drogą do kancerogenezy. *Med. Weter.* 2020, 76, 195-202.
19. Madej J. A., Daniluk J., Madej P.: Nowotwory – fenomen biologiczny. *Med. Weter.* 2023, 79, 437-448.
20. Male D.: *Immunology*. Abington on Thames 2021.
21. Nowa encyklopedia powszechna. T. IV i VI, PWN, Warszawa 1997, s. 137 i 999.
22. Offringa R., Kotzner L., Huck B., Urbahns K.: The expanding role for small molecules in immuno-oncology. *Nat. Rev. Drug Discov.* 2022, 10, 273-279.
23. Olszanecka-Glinianowicz M., Tendera E. M., Chudyk J.: *Patofizjologia kliniczna*. Podręcznik dla studentów medycyny. Wyd. 3, Edra Urban @ Partner, Wrocław 2023.
24. Pecorino L.: *Biologia molekularna nowotworów w praktyce klinicznej*. Edra Urban @ Partner, Wrocław 2024.
25. Peng Y., Croce C. M.: The role of micro RNAs in human cancer. *Signal Transduct. Target Ther.* 2016, 1, 1504-1519.
26. Quizada S. A., Peggs K. S., Simpson T. R., Allison J. P.: Shifting of the equilibrium in cancer immunoeediting: from tumor tolerance to eradication. *Immunol. Rev.* 2011, 241, 104-118.
27. Rubin S. M., Sage J., Skotheim J. M.: Integrating old and new paradigms of G1/S control. *Rev. Cell* 2020, 80, 183-192.
28. Shay J. W., Wright W. E.: Telomeres and telomerase. Three decades of progress. *Nat. Rev. Genet.* 2019, 20, 299-309.
29. Sobocińska A. A., Czarnecka A. M., Szczylik C.: Mechanizmy angiogenezy w nowotworach. *Post. Hig. Med. Dośw.* 2016, 70, 1168-1182.
30. Spickett G.: *Oxford handbook of clinical immunology and allergy*. Oxford 2019.
31. Sugarman E. T., Zhang G., Shay J. W.: In perspective: an update on telomere targeting in cancer. *Mol. Carcinog.* 2019, 58, 1581-1588.
32. Tarnawski L., Olofsson P. S.: Inflammation neuroscience: neuroimmune crosstalk and an interferon. *Clin. Transl. Immunology* 2021, 10, 1352-1361.
33. Traczyk W., Trzebski A.: *Fizjologia człowieka w zarysie z elementami fizjologii stosowanej i klinicznej*. PZWL, Warszawa 2007.
34. Virginn H. W., Lewine B.: Autophagy genes in immunity. *Immunol.* 2010, 10, 461-470.
35. Ward P. S., Thompson C.: Metabolic reprogramming: a cancer hallmark even Warburg did not anticipate. *Cancer Cell* 2012, 21, 297-308.
36. Weinberg R. A.: *The Biology of Cancer*. Garland Publishing 2006.
37. Wyckoff J. B., Wang Y., Lin E. Y., Li J., Goswami S., Stanley E. R.: Direct visualisation of macrophage – associated tumor cell intravasation in mammary tumors. *Cancer Res.* 2007, 67, 2649-2659.
38. Zabel M., Kawiak J. (red.): *Seminarium z cytofizjologii dla studentów medycyny, weterynarii i biologii*. Wyd. 3, Edra Urban @ Partner, Wrocław 2021.
39. Zhang J., Cunningham J. J., Brown J. S., Gatenby R. A.: Integrating evolutionary dynamics into treatment of metastatic castrate-resistant prostate cancer. *Nature Commun.* 2017, 8, 1816-1825.
40. Zhang H., Chen J.: Current status and future directions of cancer immunotherapy. *J. Cancer* 2018, 9, 1773-1785.
41. Zhou H., Wang L., Liu F.: Immunological impact of intestine T cells on metabolic disease. *Front Immunol.* 2021, 12, 63-74.

Adres autora: prof. dr hab. Janusz A. Madej, ul. Norwida 31, 50-375 Wrocław; e-mail: janusz.madej@upwr.edu.pl