

Zapalenie indukowane nowotworem

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.

Tumor-induced inflammation

Summary

The role of inflammatory cells in the induction of various cancers was presented, with their division into: strong defenders of the body (T CD4⁺, T CD8⁺, Th1, Th2, NK, NKT, LAK, CKK, MAIT, T-cell CART), defenders or „collaborators” (B lymphocytes, M1 and M2 macrophages, N1 and N2 neutrophils) and enemies (MDSC, Th17). The described phenomena were correlated with three-stage tumor immunoediting. The range relations between cancer cells (A) and inflammatory cells (B) were presented graphically in the form of mathematical Euler circles in Figure 2, while external factors (A) and internal factors (B) involved in the induction of inflammatory infiltrate, which play an important role in cancer transformation, were illustrated using an adapted Venn diagram (10) in Figure 3. Although some anti-inflammatory drugs (aspirin, COX2) inhibit the risk of colorectal cancer in humans, there is still a long way to go to fully understand how cancer cells „manipulate” inflammatory cells for their growth and survival needs.

Keywords: cancer-inducing inflammation, external and internal factors, range relations between cancer cells and inflammatory cells

Mutacje komórek mogą być powodem ich hiperplazji, z utrwaleniem zaistniałych oraz powstaniem nowych mutacji, co skutkuje z kolei dysplazją komórek i powstaniem guza *in situ*, w którym mamy już do czynienia z mutacjami komórek o cechach komórek macierzystych i indukcją tzw. komórek macierzystych nowotworu (cancer stem cells – CSC) (5, 12). Komórki te charakteryzują się zdolnością do samoodnowy i transformacji we wszystkie rodzaje komórek nowotworowych dających masę guza. Tak zmutowane nieletalnie komórki nowotworowe mogą odnieść sukces w rywalizacji z komórkami zdrowymi w sytuacji, gdy organizm starzeje się lub dochodzi w nim do uszkodzenia ECM (extracellular matrix – substancji międzykomórkowej), np. wskutek zapalenia starczego (inflammaging, low-grade inflammation) lub zapalenia indukowanego przez rosnący guz (10, 14, 17). Stąd wniosek, że rozwój nowotworów często może być zapoczątkowany przez przewlekły proces zapalny (1). Jest to efekt niekontrolowanej aktywacji inflammasomów czyli zespołu białek cytoplazmy, np. NLRP3, spełniających rolę detektora patogenów PAMP (pathogen associated molecular patterns – struktury powierzchniowe i fragmenty DNA/RNA atakujących drobnoustrojów) oraz DAMP (damage associated molecular patterns – cząsteczki alarminy uwalniane przez uszkodzone komórki własne) przez

receptory PRR (TLR, NLR). Uważa się nawet, że nowotwór to „nigdy nie gojąca się rana” ponieważ wokół guza nie tylko gromadzą się komórki zapalne, ale także działają na niego chemokiny CXCL10, CXCL4, CXCL9, defensyny alfa i beta, TNF- α , TRAIL (TNF-related apoptosis inducing ligand), IL-1, limfokiny LT α i LT β oraz reaktywne cząstki O₂/N₂ w postaci ROS (reactive oxygen species – reaktywne formy tlenu) i NOS (nuclear targeting signal – jądrowa sekwencja sygnałowa), jako odpowiedź na nowotwór (2, 3, 21). Powstaje „zapalenie wewnętrzne” bez czynnika zakaźnego z następującą proliferacją komórek, mutagenezą, angiogenezą i powstaniem przerzutów (1, 4, 19).

W komórkach zapalnych, dzięki połączeniu się białka HIF1 α (hypoxia inducible factor – czynnik indukowany niedotlenieniem) z białkiem HIF1 β , indukowany jest czynnik transkrypcyjny NF- κ B (nuclear factor – czynnik jądrowy κ B) przez receptory Toll – podobne (TLR, Toll – like receptors), hamujący apoptozę, a więc sprzyjający onkogenezie. W takiej sytuacji zmutowany gen *TP53*, a poznano ok. 20 000 różnych rodzajów mutacji w tym genie w 50% ludzkich nowotworów złośliwych, prowadzi do wzrostu ekspresji genów odpowiedzi zapalnej zależnej od NF- κ B (5, 15). Jest on także indukowany przez czynniki kancerogenne, np. onkogenne produkty wirusowe (23). Czynnik NF- κ B jest molekularnym łącznikiem

i mediatorem między procesem zapalnym a nowotworem, ponieważ reguluje ponad 200 genów, co tłumaczy różne jego efekty w ustroju, jak również ściśle współpracuje z kluczową cząsteczką reakcji zapalnej, tj. TNF- α wytwarzaną przez TAM (tumor associated macrophages – makrofagi towarzyszące nowotworom), a także przez wiele różnych nowotworów (17, 20, 22). TNF- α może bowiem stymulować syntazę tlenku azotu (NO) – enzym zaangażowany m.in. w indukcji transformacji i jej wzroście. Natomiast kluczową rolę w aktywacji ścieżek sygnałowych, jakie związane są z procesem zapalnym, odgrywają mitochondria, kontrolowane m.in. przez sirtuiny (SIRT1, SIRT3) (23). Z kolei zaburzenia czynnika NF- κ B, czyli relopatie, mogą prowadzić do rozwoju chorób autozapalnych (autoinflammatorynych), a wśród nich najczęściej spotykane są choroby z mutacjami receptora TNF- α (15, 18). W przypadku zapalenia na tle zakaźnym może dojść do integracji genomu DNA wirusa HBV (hepatitis B virus) z genomem ludzkiej telomerazy o aktywności odwrotnej transkryptazy (human telomerase transcriptase – hTERT), skutkiem czego jest pozytywna regulacja z powodu bliskości wirusowego wzmacniacza (9, 12).

Istotną rolę w obrębie nowotworu spełniają neutrofile, które nie wygaszają procesu zapalnego, ale wręcz przeciwnie „podsycają” go, co stymuluje guz do wzrostu, np. neutrofile typu N2, tworzące włókniste pułapki pozakomórkowe, czyli sieci neutrofilowe (neutrophil extracellular traps – NET) (2). Efektem jest śmierć altruistyczna neutrofila (*NETosis*) spowodowana bezpośrednią utratą jądra komórkowego po wyrzuceniu sieci pozakomórkowo. W sytuacji, gdy neutrofile nie mogą sfagocytować materiału drogą klasyczną lub przy pomocy NET („sfrustrowane neutrofile”) uwalniają do ECM szkodliwe dla niej substancje, np. enzymy (elastazę neutrofilową, MPO), czy białka przeciwdrobnoustrojowe, co może powodować rozlane zmiany zapalne. Neutrofile mogą też oprócz fagocytozy, nasilać zapalenie przez uwolnienie enzymów lizosomalnych w mechanizmie „regurgitacji” (z wakuoli fagocytarnej), poprzez tzw. fagocytozę powierzchniową lub sfagocytowanie czynników membranolitycznych (krystaloiów). Być może ostatnio odkryte sieci eozynofilowe (eosinophil extracellular traps – EET) spełniają podobną rolę. Komórki te ulegając „frustracji” nasilają przewlekły proces zapalny rozszerzający się na okoliczne tkanki poprzez: białka MBP, ECP (białko kationowe), neurotoksynę (EDN) i peroksydazę eozynofilową (EPO), która tworzy bardzo toksyczny kwas bromowy HOBr (9). Eozynofile obecne są np. w chłoniaku ziarnicznym, chłoniaku niezziarnicznym, chorobach mieloproliferacyjnych u ludzi i białaczce limfatycznej u bydła. Z kolei komórki typu N1 hamują onkogenezę poprzez inaktywację IFN, produkcję TNF- α i H₂O₂, supresję angiogenezy i eliminują komórki nowotworowe na drodze ADCC (antibody-dependent cellular cytotoxicity) i fagocytozy (1, 13, 20).

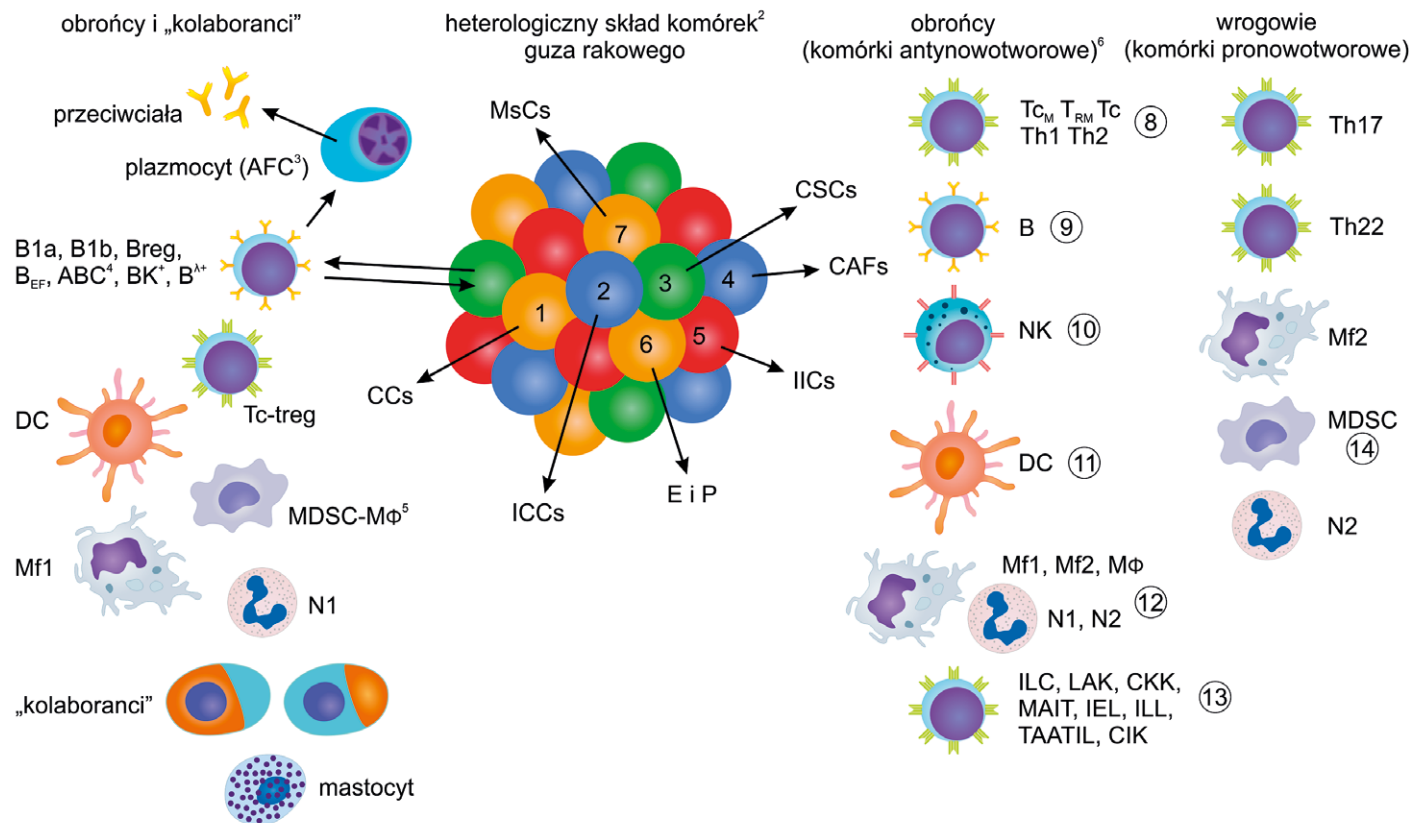
W przypadku odkładania się kompleksów immunologicznych na śródbłonku naczyń, dochodzi do aktywacji kaskady dopełniacza oraz kaskady krzepnięcia i następowego sprowadzenia na to miejsce komórek zapalnych, np. neutrofilów czy makrofagów. Komórki te, nie mogąc sfagocytować kompleksów immunologicznych, ulegają frustracji, co manifestuje się nie tylko wydzielaniem czynników prozapalnych i uszkodzeniem naczyń, ale także powstaniem rozlanych zmian zapalnych w tkance, a nawet aktywacją procesów autoimmunologicznych (1). Stan zapalny podtrzymują także limfocyty Th17 produkujące IL-17A, promując proliferację komórek nowotworowych i indukując angiogenezę, chociaż nie we wszystkich typach nowotworów (10). Z linii Th17 pochodzą także limfocyty Th22, potęgujące odczyn zapalny w przewlekłych chorobach autoimmunologicznych przez wydzielanie IL-17 i IL-22. Opisano również udział aktywacji pierwotnej odpowiedzi cytotoksycznej limfocytów TcCD8⁺ z udziałem limfocytów pomocniczych Th1 na antygen nowotworowy, m.in. przez wzmocnienie sygnału CD80/86 na APC (antigen presenting cells) w wyniku interakcji CD40/CD40L (14). Komórki APC mają ligandy B7 rozpoznawane przez cząsteczki CD28, będące głównym receptorem kostymulującym, a także 2 receptory „współhamujące” (koinhibitory) – CTLA-4 i PD1. Ich zablokowanie wzmacnia odpowiedź immunologiczną przeciw nowotworom (7). Do limfocytów pomocniczych zalicza się także limfocyty Tfh (follicular helper T lymphocytes), które gwarantują dojrzewanie swoistości limfocytów B oraz limfocyty Th 9, których rola nie jest jeszcze ustalona. Z kolei limfocyty B regulatorowe (Breg cells) wydzielają m.in. IL-10, IL-35, TGF- β , granzym B – ryc. 1. Komórki macierzyste szpiku kostnego wędrujące do ognisk zapalnych czy ran mogą natomiast indukować onkogenezę, np. raka żołądka u myszy przy obecności *Helicobacter pylori* (1). Wskutek nadprodukcji ww. czynników w zapaleniu starczym może także zachodzić „współpraca” między nimi a komórkami starymi, np. fibroblastami czy mezotelium otrzewnej i to zarówno *in vitro*, jak i *in vivo*, i progresji komórek nowotworowych (14). Z wiekiem rośnie także gotowość komórek, np. monocytów do podtrzymywania zapalenia poprzez nadprodukcję cytokin, co wpływa na wzrost liczby nowotworów.

Stosunki zakresowe między komórkami nowotworowymi (A) a komórkami nacieku zapalnego (B) przedstawiono graficznie pod postacią matematycznych kół Eulera na ryc. 2.

U psów wykazano, że limfocyty powstające *ad hoc* i towarzyszące rakom skóry, mogą transformować spontanicznie lub podlegać stymulacji przez te nowotwory na drodze „sygnałów” międzykomórkowych, np. poprzez białko Shh (Hedgehog). Tak powstaje chłoniak rzekomy, a następnie chłoniak wtórny typu *MALToma* (mucosa associated lymphoid tissue), niezależnie od obecności raków skóry (8). Podobnie

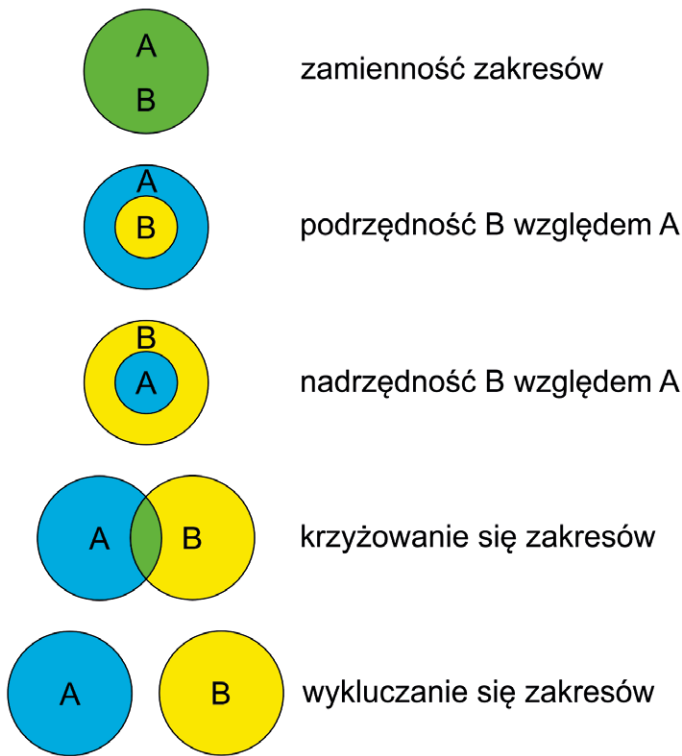
zapalenie promuje rozwój chłoniaka pozawęzłowego strefy brzeżnej typu B u ludzi, co wynika z przewlekłej autoagresji na tle choroby Hashimoto czy zespołu Sjögrena lub infekcji *Helicobacter pylori* (1). Obecnie przeważa jednak pogląd, że głównym źródłem odczynu zapalnego jest okołonaczyniowa tkanka tłuszczowa

wydzielająca adipokiny (leptyny, rezystyny, elemeryny, wisfatyny), która staje się miejscem prezentacji antygeny i III rzędowych struktur immunologicznych (arterial tertiary lymphoid organs – ATLO). Potwierdzono to już w miażdżycy, nadciśnieniu tętniczym, hipercholesterolemii i cukrzycy (1). W końcu



Ryc. 1. Propagacja i modelowanie zapalenia¹ przez guz nowotworowy jako induktora jego progresji

Objaśnienia: ¹ – występującego w zapaleniu starczym oraz/lub zapaleniu indukowanym przez rosnący guz, czyli „zapaleniu wewnętrznym” bez czynnika zakaźnego; ² – selekcja klonalna komórek raka w kierunku komórek najbardziej wyspecjalizowanych do inwazji metastatycznej (ponadto w składzie nowotworu są odpornościowe komórki zapalne); ³ – AFC antibody forming cells; ⁴ – ABC – associated B cells; ⁵ – silne oddziaływanie na TcD8⁺, Th3/Tr1, NK, M2, N2, indukcja DC, Tc-treg (nTreg), (iTreg); ⁶ – większość komórek układu białokrwinkowego; 1 – komórki raka – CCs – cancer cells (wydzielają autokrynne czynniki wzrostu, co predysponuje je do proliferacji); 2 – komórki inwazyjne raka – ICCs (invasive cancer cells); 3 – komórki macierzyste raka – CSCs (cancer stem cells) – są „nieśmiertelne”, gdyż dokonują inwazji „niszy nowotworowej” i z czasem uniezależniają się od niej i stają się autokrynne. Są odporniejsze na niedotlenienie, co manifestuje się wzrostem ekspresji białek związanych z hipoksją, czyli HIF1α i pozwala na przeżycie w nowym miejscu, 1, 2 i 3 – są z reguły lub zawsze heterologiczne (prawdopodobnie nie ma dwu identycznych komórek nowotworu złośliwego); 4 – fibroblasty towarzyszące komórkom rakowym – CAFs (cancer-associated fibroblasts); 5 – komórki immunologiczne wchodzące w skład nacieku zapalnego – IICs (immune inflammatory cells); 6 – komórki śródbłonna (E) i pericyty (P) naczyń krwionośnych; 7 – wyjątkowo macierzyste mezenchymalne komórki pnia – MsCs (mesenchymal stem cells) – wg Blaching T. A., Wilson H., Argyle D. J.: Is cancer a stem cells disease? Theory, evidence and implications. Vet. Comp. Oncology 2007, 5, 75-89; 8 – Th0 (niedojrzałe komórki efektorowe), Th1, Th2, Th3/Treg, Th3/Tr1, Tγ/ro⁺, Th17, Th22, Thf (follicular helper T lymphocytes), TfrFoxP3⁺, TCR1, TCR2, T-cell CART (chimeric antigen cells), Tm – memory cell, Tc pamięci (Tc_M), T_{RM} – rezydualne tkankowe limfocyty pamięci, pTreg, tTreg, nTreg, iTreg; 9 – B1a (CD5⁺), B2b łącznie z B_M – memory cells, B regulatorowe (Breg cells), B_{EF} – limfocyt B efektorowy (IL-4R⁺), tzw. ABC (age associated B cells) – wysoka ekspresja czynnika transkrypcyjnego T-bet (w autozapaleniach, chorobach autoimmunizacyjnych), B^{k+}, B^{A+}, plazmocyty; 10 – NK – natural killers; u ludzi – NK CD56^{dim}CD16^{higt}KIR⁺, NK CD56^{brigt}CD16^{low/neg}KIR⁻ (nie wykazują aktywności cytotoksycznej, ale produkują cytokiny (IFN-γ, TNF-α, GM-GSE, IL-10, IL-13); 11 – iDC – niedojrzałe komórki dendrytyczne, DCs – dojrzałe komórki dendrytyczne, mDC – mieloidalna komórka dendrytyczna, Pds – plazmocytoidalna komórka dendrytyczna, FDC (non-bone-marrow-derived dendritic cells – nie pochodzące ze szpiku kostnego z grudek chłonnych), LC – komórki dendrytyczne Langerhansa; 12 – makrofagi typu Mf1 (stymulujące układ Th1) i Mf2 (stymulujące układ Th2), makrofagi aktywowane – Mφ, neutrofile typu N1 i N2; 13 – ILC – innate like cells, LAK – lymphokine-activated killers, CKK – cytokine-induced killers, MAIT – mucosa-associated invariant T, IEL – intraepithelial lymphocytes – limfocyty T o lokalizacji międzybłonkowej, np. jelit, ILL – innate-like lymphocytes, TAATIL – tumor-infiltrating lymphocytes z zaprojektowanym TCR (genetically engineered RCR), CIK – cytokine-induced killers; 14 – MDSC – mieloidalna komórka supresorowa, Gr-MDSC – komórki dendrytyczne pochodzące z granulocytów, Mφ-MDSC – komórki dendrytyczne pochodzące z monocytów, tzw. wczesne (early stage) – e-MDSC.



Ryc. 2. Stosunki zakresowe między komórkami nowotworowymi (A), a komórkami nacieku zapalnego (B) przedstawione przy pomocy matematycznych kół Eulera (20)

należy zaznaczyć, że reakcja zapalna wywołana przez antygeny nowotworowe może prowadzić do obrzęku i niszczenia tkanek, co ułatwia penetrację komórek nowotworowych w przestrzeni tkankowej utworzonej przez odczyn zapalny. Istnieje także pojęcie raka zapalnego piersi u kobiet, w którym blokada przestrzeni limfatycznych powoduje wprawdzie obraz „zaognienia skóry”, ale brak jest prawdziwego zapalenia (7).

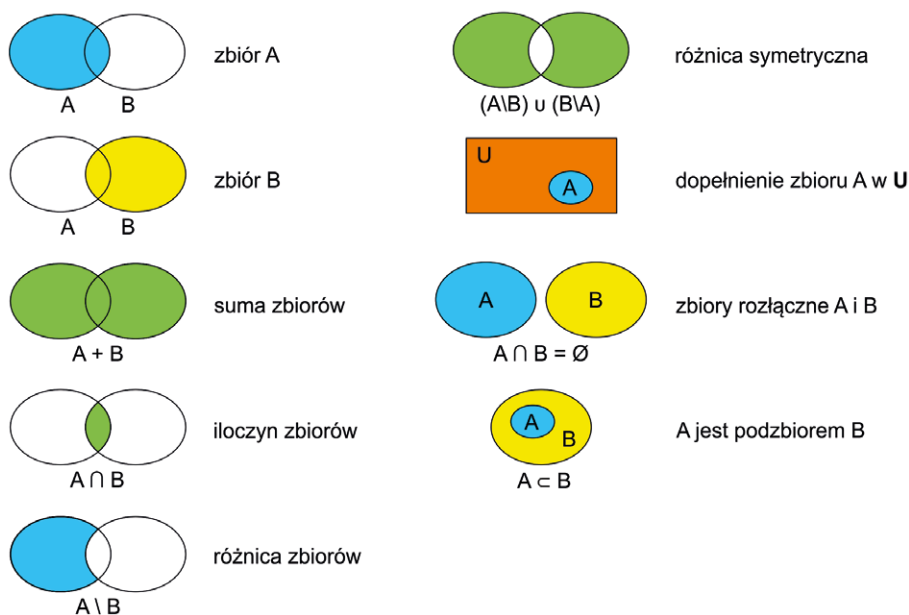
Reasumując, w konfrontacji z komórkami nowotworowymi biorą udział 3 typy komórek układu immunologicznego (ryc. 1): 1 – zdecydowani obrońcy (limfocyty: TCD4⁺ (Th), TCD8⁺ (Tc), Th1, Th2, Th3 (limfocyty wywołane regulacyjne, hamujące Th1), T gamma/ro, T_{RM} (rezydualne tkankowe limfocyty pamięci), Tc pamięci (Tc_M), komórki NK (natural killers), komórki NKT1, NKT2 (natural killers cells), komórki LAK (lymphokine-activated killers), CKK (cytokine-induced killers), komórki MAIT (mucosa-associated invariant T – należące do ILL – innate-like lymphocytes), limfocyty T objęte adoptywną immunoterapią z wykorzystaniem antygenów nowotworowych, np. swoiste dla TAATIL (tumor-infiltrating lymphocytes), limfocyty z zaprojektowanym TCR (genetically-engineered RCR), limfocyty T z chimerycznym receptorem antygenowym (chimeric antigen receptor T-cell CART-cells), 2 – obrońcy lub „kolaboranci” – limfocyty B (hamujące lub wspomagające rozwój nowotworu, np. drogą maskowania antygenów nowotworowych), limfocyty B tworzące 2 subpopulacje w zależności od wiązania z przeciwciałami przeciwko łańcuchom lekkim immunoglobulin, tj. B^{k+}, B^{lambda+}, Tccells-Treg

(nTreg w grasicy), Treg (iTreg – na obwodzie), tTreg i pTreg, MDSC-MΦ (mieloidalne komórki dendrytyczne), komórki dendrytyczne (DC), makrofagi Mf 1 (antynowotworowe), Mf 2 (pronowotworowe) oraz inne subpopulacje makrofagów, neutrofile (N1/N2) i 3 – wrogowie (MDSC – mieloidalne komórki supresorowe), limfocyty Th17 (z wyjątkiem raka jajnika). Z tego wniosek, że wiele komórek układu odpornościowego zachowuje się w stosunku do komórek nowotworowych ambiwalentnie, czyli są spolaryzowane fenotypowo (3). Niektóre z nich, np. TCD8⁺, uważa się aktualnie w czerniakach za korzystny biomarker i czynnik prognostyczny zwany „oceną immunologiczną” (immunoscore) (14). W końcu należy dodać, że odczyn zapalny w nowotworach może mieć charakter uogólniony, z następową anemią i kacheksją nowotworową lub tylko charakter miejscowy. W zapaleniu tym dochodzi w tkankach do jednoczesnych zmian biochemicznych, immunologicznych oraz morfologicznych i są one obecne na każdym etapie nowotworzenia, jak również dotyczą wszystkich składowych guza, tj. właściwych komórek nowotworowych, komórek podścieliska oraz komórek układu odpornościowego.

Naciek zapalny towarzyszy prawie zawsze rakom, jako wyraz niezgodności histogenetycznej między tkanką nabłonkową i skolonizowaną *in situ* tkanką mezenchymalną; stąd nie obserwuje się go w mięsach i chłoniakach. Czasem odwrotnie, naciek zapalny dominuje w obrazie morfologicznym nad nowotworem. Przykładem jest chłoniak Hodgkina (HL-Hodgkin's lymphoma), dawniej uważany za ziarnicę złośliwą, w którym dominują nacieki odczynowe (limfocyty, eozynofile, makrofagi, komórki podścieliska) nad rozplemem komórek olbrzymich nowotworowych typu RS (Reed-Sternberga). Komórki RS wydzielają m.in. IL-5, aktywującą eozynofile, TGF-β i IL-13 – cytokinę autokrynnie pobudzającą je. Tak więc naciek reaktywny podtrzymuje życie komórek RS, a także stymuluje inne odczyny (20).

Naciek zapalny w organizmie może być wywołany przez kancerogenne biologiczne czynniki egzogenne (wirusy, bakterie, pasożyty), powodując tzw. zapalenie „zewnątrzne” promujące rozwój nowotworu lub/i przez czynniki endogenne (tzw. zapalenie „wewnętrzne”), bez czynnika zakaźnego (jałowe). Zapalenie może także powstać po uszkodzeniu DNA przez wzorce molekularne związane z uszkodzeniem DAMP (damage-associated molecular patterns). Reasumując powstają dwa zespoły (zbiory) matematyczne, które można przedstawić przy pomocy adaptowanego diagramu Venna (11), w którym (A) to czynniki zewnętrzne, zaś (B) czynniki wewnętrzne, uczestniczące w indukcji nacieku zapalnego odgrywającego istotną rolę w transformacji nowotworowej (ryc. 3).

Celem lepszego zobrazowania ww. zagadnień można przeprowadzić pewne analogie zjawisk, a mianowicie porównać działalność komórek układu odpornościowego organizmu w stosunku do komórek nowotwo-



Ryc. 3. Diagram Venna (20) zastosowany celem przedstawienia matematycznych zbiorów mnogich dla kancerogennych czynników egzogennych (A) i czynników endogennych (B)

Objaśnienia: \subset – zawiera; \cup – jest zawarty; U – uniwersum.

rowych, wykazujących przeciwieństwo wzrostu rewolucyjny i anarchistyczny, do działalności sądów karnych. Po otrzymaniu sygnałów wstępnych przez komórki immunologiczne o obecności komórek nowotworowych (np. poprzez antygeny nowotworowe TSA – tumor specific antigens, czy antygeny związane z nowotworem TAA – tumor associated antigens – wszczęcie postępowania), zapada decyzja o ich likwidacji (wyrok sądu), polegająca na śmierci apoptotycznej, czyli „bez hałasu” i reakcji zapalnej, przy czym „zwłok” komórki nie pozostawia się w organizmie (pełna „kremacja”). Jeżeli tak się nie stanie, to część komórek nowotworowych może umknąć przed kontrolą immunologiczną i podobnie jak „przestępcy” u ludzi, stworzyć śmiertelne niebezpieczeństwo dla ogółu (guzy przerzutowe), wobec których organy ścigania mogą być bezsilne. Stąd nawet pojedyncza komórka nowotworowa musi być na czas „osądzona”, a wyrok wykonany, bo inaczej zginie cały organizm.

Podsumowanie

Komórki układu odpornościowego, czynne immunologicznie, walczą w procesie odczynowym z komórkami nowotworowymi odnosząc sukces albo ponosząc klęskę (rozwój nowotworu). Toczy się między nimi walka na śmierć i życie; chociaż często o charakterze altruistycznym, czego przykładem są neutrofile. Szczególną rolę w tym procesie przypisuje się komórkom zapalnym, tj. komórkom działającym antynowotworowo, pronowotworowo lub wykazującym właściwości ambiwalentne (tzw. kolaboranci komórkowi). Pronowotworowe działanie komórek zapalnych sprowadza się m.in. do wydzielania mutagennych form O_2 lub N_2 , dostarczania czynników wzrostu i enzymów sprzyjających angiogenezie

oraz inwazji przerzutów komórek. Reakcję zapalną może także zainicjować kumulacja mutacji w mDNA poprzez aktywację inflamasomów i uwolnienie cytokin prozapalnych oraz upośledzenie autofagii (14). Stan zapalny może rekrutować komórki macierzyste ze szpiku kostnego, np. mesenchymal stem cells – MSC do raka prostaty u mężczyzn w odpowiedzi na CXCL16, ponieważ na MSC dokonuje się ekspresja CXCR6 – receptora dla CXCL16 (14). Komórki macierzyste mogą inicjować nowotwory, ponieważ akumulacja mutacji w tych komórkach jest bardziej prawdopodobna aniżeli w innych komórkach, i tak w raku okrężnicy u ludzi mogą sprzyjać temu procesowi mutacje wadliwe aktywujące szlak sygnałów kanonicznych WNT, zaś mutacja genu APC w linii zarodkowej powoduje

FAPC (familial adenomatous polyposis – rodzinna polipowatość gruczołowa) (7).

Mimo że prawie wszystkie komórki układu odpornościowego uczestniczą w odpowiedzi na powstający nowotwór, to szczególną rolę antynowotworową, oprócz zabijania własnych komórek zakażonych czy uszkodzonych przez stres, przypisuje się komórkom NK, NKT, Tc, Th 2, Tc gamma/ro, LAK i CIK. Naciek z kolei takich komórek zapalnych w guzie, jak: Tc-Treg, Th 17, Mf2, N2 i MDSC świadczy o miejscowej immunosupresji i jest istotnym, niekorzystnym czynnikiem prognostycznym w rozwoju wielu nowotworów. Podobnie wzrost liczby makrofagów $CD68^+$ i mastocytów może zwiększać oporność komórek RS w chorobie Hodgkina u ludzi na chemioterapię (20). Przeciwnie, obecność limfocytów T w raku piersi u kobiet wiąże się z korzystnym rokowaniem (19).

Mimo że niektóre leki przeciwzapalne, np. aspiryna czy COX2 hamują ryzyko raka jelita grubego u ludzi, to jeszcze daleka jest droga do pełnego poznania zjawiska, w jaki sposób komórki nowotworowe „manipulują” komórkami zapalnymi dla swych potrzeb wzrostu i przetrwania (20).

Zgodnie z prawem ewolucji nowotwory najpierw pojawiły się w Królestwie roślin, a następnie u zwierząt i ludzi. I tak określenie nowotworu u zwierząt, jako „nigdy nie gojącej się rany”, znajduje wcześniejsze odzwierciedlenie w pojęciu „raka ranowego” u roślin. Przykładem jest działanie *Corynebacterium michiganense* na pomidory, *Pseudomonas syringae* na drzewa pestkowe czy grzyba *Nectria gallena* na ziemniaki, efektem którego jest powstanie zmian rakowych z głębokimi, brunatnymi, podłużnymi pęknięciami (11). Rany te tylko sporadycznie goją się przez nieregularne blizny.

Wpływ przewlekłego odczynu zapalnego na indukcję i modulację nowotworzenia jest aktualnie intensywnie badany, zwłaszcza w kontekście danych mówiących o tym, że nowotwory powstają jako uniwersalne zjawisko samoorganizacji tzw. struktur dysypatywnych. Wokół guza nowotworowego istnieje bowiem dysypatogenna przestrzeń, w której zachodzą zmiany, nie umożliwiające wprawdzie uzyskanie jeszcze przez komórkę fenotypu nowotworowego, ale na tyle istotne, że jej istnienie uwzględnia się już w nowoczesnej terapii. Przestrzeń ta charakteryzuje się m.in. wzrostem ekspresji metalotioneiny (MT), tj. czynnika antyapoptotycznego, uczestniczącego w naprawie DNA uszkodzonych komórek nowotworowych, jak i komórkach ją otaczających, mimo że nie zawiera jeszcze komórek stransformowanych nowotworowo (6). Innym groźnym aspektem tego zjawiska może być prawdopodobnie sytuacja, w której tzw. macierzyste komórki nowotworowe CSC (cancer stem cells) mogą powstać z komórek mających fenotyp nowotworowy w wyniku genetycznego zaprogramowania procesu odróżnicowania (16). Stąd obawa, że komórki macierzyste tkankowe mogą realizować taki program *in situ*, niezależnie od klasycznych przerzutów nowotworowych, transferu poziomego zewnątrzkomórkowego DNA, RNA i białka, dzięki egzosomom zaangażowanym w powstanie przerzutów i „niszy przedprzerzutowej” czy komórek rekrutujących się ze szpiku kostnego specyficznym „wyedukowanym” w tym celu. Zauważono także, że szybko rozwijające się nowotwory mózgu, np. glejaki, mają więcej CSC aniżeli nowotwory rosnące wolniej (gwiazdziaki), co ma szczególne znaczenie w onkoterapii (14).

Komórki CSC, uważane za „nieśmiertelne” (immortalize), dokonują inwazji „niszy nowotworowej” i z czasem uniezależniają się od niej, stają się autonomiczne. Udowodniono bowiem doświadczalnie, że komórki CSC przeniesione do nieodpowiedniej dla nich niszy giną i odwrotnie – prawidłowe komórki macierzyste inokulowane do niszy typowej dla określonego nowotworu mogą z czasem utworzyć guz nowotworowy. Stąd uważa się, że „nisza” decyduje o tym, czy komórka dokona procesu samoodnowy, czy też różnicowania, co zabezpiecza organizm przed niekontrolowanym rozprzestrzenianiem się komórek macierzystych. W związku z tym, że wzrost komórek CSC regulują geny biorące udział w procesie kancerogenezy (*bmi1*, *notch*, *sonic hedgehog*, *wnt*) przypuszcza się, że zaburzenia w szlakach związanych z samoodnową komórek CSC są powodem nowotworzenia, a więc zniszczenie ich powinno doprowadzić do samoistnej regresji starych komórek i sukcesu w terapii.

Piśmiennictwo

- Bryniarski K., Siedler M.: Immunologia. Wyd. 2. Edra Urban@Partner, Wrocław 2023.
- Chalkidiaki A., Guarente L.: The multifaced functions of sirtuins in cancer. Nat. Rev. Cancer 2015, 15, 608-624.
- Chen D. S., Mellman J.: Oncology meets immunology: the cancer immunity cycle. Immunity 2013, 39, 1-10.
- Greten F. R., Givennikov S. I.: Inflammation and cancer: triggers, mechanisms and consequences. Immunity 2019, 51, 27-41.
- Hanahan D., Weinberg R.: Hallmarks of cancer: The next generation. Cell 2011, 8, 144-151.
- Klimek R., Madej J. A., Sieroń A.: Rak – nowotwory a choroby nowotworowe. Wyd. Klimek R., Kraków 2006.
- Kumar V., Abbas A. K., Aster J. C.: Robbins Patologia. Edra Urban@Partner, Wrocław 2019.
- Madej J. A., Madej J. P., Dzimira S., Nowak M.: An immunohistochemical analysis of lymphocytes infiltrations in canine skin cancers. Pol. J. Vet. Sci. 2017, 20, 141-149.
- Male D.: Immunology. Abington on Thoms. 2021.
- Medzhitov R.: Spectrum of inflammatory responses. Science 2021, 374, 1070-1075.
- Nowa encyklopedia powszechna. Tom IV, Warszawa 1997.
- Olszanecka-Glinianowicz M., Tendera E. M., Chudyk J.: Patofizjologia kliniczna. Podręcznik dla studentów medycyny. Wyd. 3. Edra Urban@Partner, Wrocław 2023.
- Pastushenko I., Blanpain C.: EMT transition states during tumor progression and metastasis. Trend Cell Biol. 2019, 29, 212-226.
- Pecorino L.: Biologia molekularna nowotworów w praktyce klinicznej. Wyd. 5. Edra Urban@Partner, Wrocław 2024.
- Perkins N. D.: The diverse and complex roles of NF- κ B subunits in cancer. Nat. Rev. Cancer 2013, 12, 121-132.
- Siedlecki J. A.: Biologia molekularna nowotworów, [w:] Interna Szczeklika. Medycyna Praktyczna, Kraków 2021.
- Spickett G.: Oxford Handbook of Clinical Immunology and Allergy. Oxford 2019.
- Shi Y., Wang L. Q.: Immunoregulatory mechanism of mesenchymal stem and stromal cells in inflammatory diseases. Nat. Rev. Nephrol. 2018, 14, 493-507.
- Taniguchi K., Karin M.: NF- κ B, inflammation immunity and cancer: coming of age. Nat. Rev. Immunol. 2018, 18, 309-324.
- Todoric J., Antonucci L., Kerin M.: Targeting inflammation of cancer prevention and therapy. Cancer Prev. Res. 2016, 9, 895-905.
- Tarnawski L., Olofsson P. S.: Inflammation neuroscience: neuroimmune crosstalk and a interferon. Clin. Transl. Immunology 2021, 10, 1352-1361.
- 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.
- Zabel M., Kawiak J. (red.): Seminarium z cytofizjologii dla studentów medycyny, weterynarii i biologii. Wyd. 3. Edra Urban@Partner, Wrocław 2021.

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