

# Wybrane hormony endogenne jako induktory nowotworzenia

JANUSZ A. MADEJ

Katedra Patologii, Wydział Medycyny Weterynaryjnej, Uniwersytet Przyrodniczy we Wrocławiu,  
Norwida 31, 50-374 Wrocław

Received 14.01.2026

Accepted 28.01.2026

Madej J. A.

## Selected endogenous hormones as inducers of carcinogenesis

### Summary

This review describes cancers arising in hormone-dependent organs and endocrine gland cancers induced by increased hormone secretion, with particular emphasis on the role of estrogens (E) in this process. The carcinogenic effects of E are believed to occur via mitogenic and/or genotoxic pathways. Combining both theories leads to the conclusion that E acts as a „Trojan horse,” transferring carcinogenic metabolites to these hormones (Fig. 2). An additional mechanism of estrogen-induced carcinogenesis is epigenetics, in which genes involved in tumor suppression are silenced and disabled through methylation. The role of „c-onc” oncogenes, mutations, and endogenous carcinogenic reactions leading to carcinogenesis in various organs is also discussed. Mutations in genes responsible for carcinogenesis, caused by increased hormone levels (E, P, FSH, LH), may be responsible for an increased risk of developing cancer in the breast, endometrium, ovary, prostate, or thyroid gland. Similarly, the role of hormones in the transformation of proto-oncogenes into carcinogenic oncogenes is evident in many cancers. Thus, cancers arise as a result of genetic and epigenetic changes within tumor suppressor genes, proto-oncogenes, and „caretaker” genes, such as *BRCA1* and *hMLH2*. Despite morphological changes in cells affected by neoplastic transformation, their ability to recognize hormonal signals is not inhibited, a feature that is exploited in oncotherapy. In addition, the role of surrogate tests of blood and other body fluids as material for molecular diagnosis of cancer, e.g. cfDNA, mtDNA, eccDNA, Evs-DNA, miRNA without disturbing the tumor – so-called liquid biopsy – has been described.

**Keywords:** cancer, carcinogenesis, estrogen, proto-oncogene, oncogene

W mechanizm kancerogenezy, niezależnie od czynników fizycznych, związków chemicznych czy czynników biologicznych, np. wirusów lub bakterii, mogą być także zaangażowane endogenne hormony. Znanych jest ok. 50 hormonów klasycznych, wydzielanych przez oddzielne narządy zwarte, gruczoły amfikrynowe zlokalizowane np. w trzustce, jajniku, jądrze, łożysku i pojedyncze komórki endokrynowe rozsiane w przewodzie pokarmowym i układzie oddechowym. Według IARC (International Agency for Research on Cancer), kancerogenne działanie hormonów obejmuje: bezpośrednie ich działanie na komórkę docelową, synergistyczne działanie z egzogennymi czynnikami onkogennymi (natury fizycznej, chemicznej i biologicznej), pobudzanie do nadprodukcji innych hormonów niż hormon stymulujący, mogący indukować nowotwór, modyfikowanie metabolizmu substancji chemicznych prowadzących do aktywacji kancerogennej oraz wywoływanie zaburzeń odpowiedzi immunologicznej organizmu, pośrednio sprzy-

jających onkogenezie (37). Nowotwory wywołane przez zwiększoną sekrecję hormonów dzieli się na nowotwory gruczołów dokrewnych oraz nowotwory powstałe w narządach hormonozależnych. W tych ostatnich może dojść do indukcji raka piersi, macicy, jajników, prostaty, jąder czy tarczycy, przy czym ten pierwszy nowotwór ma niewątpliwie najlepiej udowodnione związki kancerogenne z hormonami i dlatego uważany jest za paradygmat kancerogenezy hormonalnej u ludzi (32). Hormonozależność raka sutka u kobiet opisał ponad 100 lat temu George Thomas Beatson, chirurg z Glasgow, który obserwował regresję tego nowotworu po usunięciu przydatków macicy. Główną rolę odgrywają w tym procesie estrogeny (E), których poznano >30, czyli steroidy C18 powstające z androgenów w wyniku aromatyzacji pierścienia A i demetylacji w pozycji C19 (34). Należy tu 17-beta-estradiol (E<sub>2</sub>), estron (E<sub>1</sub> – głównie działający w okresie pomenopauzalnym, ale z 5-krotnie mniejszą aktywnością niż estradiol), estriol (E<sub>3</sub>), działający

najsłabiej oraz dodatkowo estetrol, uwalniany przez komórki syncytiotrofoblastu kosmówki w czasie ciąży. Estrogeny produkowane są także przez komórki Sertolego jądra i komórki warstwy siateczkowej kory nadnercza. Dodatkowe estrogeny i androgeny powstają również w policystycznych jajnikach (13). Estrogeny są hormonami drobnocząsteczkowymi łączącymi się receptorem, częstym czynnikiem transkrypcji w jądrze komórki, związanym z białkami chaperonowymi, czyli opiekuńczymi, np. białkami szoku termicznego Hps 90 i Hps 66, zmieniającymi wówczas miejsce wiązania z DNA. Czynniki transkrypcyjne poza hydrofobową domeną wiążącą ligand mają domenę wiążącą DNA o strukturze „palców cynkowych” oraz domenę odpowiedzialną za dimeryzację.

Do czynników wydłużających ekspozycję na estrogeny, czyli czynników ryzyka dla raka, należą: wczesna miesiączka i późna menopauza u kobiet, otyłość pomenopauzalna, późna pierwsza ciąża, tj. powyżej trzydziestego roku życia, doustna antykoncepcja, hormonalna terapia zastępcza i nadmierne spożywanie alkoholu (31). Jednak zasadniczą przyczyną nie jest alkohol, ale aldehyd octowy, działający jako promotor oraz wzrost aktywności enzymów cytochromu P-450 mogących aktywować różne kancerogeny *in vivo*. Głównym miejscem powstawania estrogenów są jajniki, a po menopauzie tkanka tłuszczowa, zwłaszcza u osób otyłych. Nadmiar adipocytów (lipocytów) powoduje nadprodukcję estrogenów z androgenów, przy udziale enzymu aromatazy (41). Poprzez aromatazę dochodzi także do lokalnej produkcji E w komórkach zrębowych w tkance endometricznej, stąd też działanie inhibitorów COX-2 i inhibitorów aromatazy jest tak korzystne w leczeniu endometriozy (23). Podobnie flora bakteryjna jelit może produkować estradiol, estron i 17-metoksyestrodiole z androstenindionu, cholestenonu i kwasu 3-oksocholeoinowego, co ma prawdopodobnie ułatwiać indukcję raka piersi (30). Estrogeny mogą być także metabolizowane przez dehydrogenazę alkoholową i wówczas alkohol współzawodniczy z tymi hormonami, na korzyść wzrostu stężenia hormonów (nawet o 7%). Wyjątkowo rak sutka obserwowany jest u mężczyzn (1%), zwłaszcza gdy mają oni podwyższony poziom androgenów.

Estrogeny wykazują głównie działanie pronowotworowe, chociaż mogą także obniżać ryzyko raka piersi u kobiet młodych, zachodzących w ciążę przed dwudziestym rokiem życia oraz przed dojrzewaniem płciowym, aktywując geny supresorowe *TP53* i *BRCA1* – odpowiedzialne za naprawę DNA. Sytuacja taka jest jednak możliwa tylko wówczas, gdy w sutku nie rozpoczęła się jeszcze kancerogeneza (17). Poznano dwa jądrowe receptory estrogenowe, tj. ER $\alpha$  i ER $\beta$  aktywowane ligandami, pobudzające lub hamujące transkrypcję genów i czasem działające antagonistycznie w stosunku do siebie, gdy zwiążą taki sam ligand. Obecność dwu receptorów o odmiennej

funkcji i dystrybucji tkankowej oraz zdolności do wiązania różnych kofaktorów powoduje, że odpowiedź estrogenów jest mocno zróżnicowana. ER $\alpha$  np. jest aktywowany ligandami 17-beta-estradiolu, estronu i estriolu w największej liczbie w jądrze komórki, mniejszej w cytoplazmie i prawdopodobnie także w błonie komórkowej. Z kolei ilość ER $\beta$  spada w raku jelita grubego i odbytnicy u kobiet, co wskazuje na ochronną rolę estrogenu w tym nowotworze. Podobnie jest w raku sutka i prostaty (34). Zarówno u ludzi, jak i zwierząt wykazano, chociaż nie we wszystkich przypadkach, ekspresję receptorów estrogenowych (ER) i progesteronowych (PR) w rozwoju złośliwego fenotypu komórek nowotworowych raka sutka na różnym etapie jego rozwoju (1, 3, 26, 28). Stwierdzono np., że komórki raka piersi są w stanie przestawić się z hormonalnej i parakrynnnej regulacji wzrostu – na autokrynną. Równocześnie w odpowiedzi na indukcję syntezy dużej liczby receptora HER2, drugiego receptora ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu (znanego także jako ERBB2), są autokrynnie produkowane czynniki wzrostu, tzw. hereguliny (HRG). Są to polipeptydy łączące się swoiście z receptorami HER3 i HER4, indukujące ich aktywację i heterodimeryzację z receptorem HER2 (32). Zagęszczenie receptorów HER w błonie komórkowej prowadzi do powstania znacznej liczby dimerów, które wysyłają niezależne od sygnałów zewnątrzkomórkowe, silne impulsy mitogenne, idące szlakiem ras – raf – MAPKs do jądra komórki, nasilenia proliferacji, a następnie utraty hormonoreaktywności komórek rakowych (25, 38). Receptor dla ER może być także fosforylowany zarówno przez kinazę MAP (serynowo-treoninową), jak i kinazę SRC (tyrozynową), a to dlatego, że receptory jądrowe mogą ulegać procesowi fosforylacji. Tak więc w zależności od miejsca fosforylacji ER wiąże się z innymi białkami kompleksu transkrypcyjnego i regulują ekspresję zupełnie odmiennych genów. W nowotworach ER-zależnych występuje wiele form receptora ER $\alpha$ , które powstały w wyniku mutacji punktowych, przesunięcia ramki odczytu, delecji, błędnego składania mRNA lub zaburzeń w modyfikacji potranslacyjnych receptora. Na przykład wzmożona ekspresja ER $\alpha$  jest w 70% raków piersi niewrażliwa na hormonoterapię, gdyż ich receptor nie funkcjonuje w komórce prawidłowo. W końcu należy wspomnieć, że wysokie stężenie estrogenów *in utero* zwiększa ryzyko pojawienia się raka piersi (34). Estrogeny mogą również stymulować wzrost niezłośliwego *leiomyoma* w 70% przypadków z mutacją genu *MED12* (34). Niezależnie od tego aktywność estrogenów promuje autoimmunizację, głównie Th2-zależną, natomiast aktywność androgenów ją hamuje, stąd z małymi wyjątkami, zachorowania autoimmunizacyjne u kobiet są częstsze niż u mężczyzn (19). Reasumując, liczba receptorów hormonalnych komórki może zwiększać się (up-regulation) lub zmniejszać (down-regulation),

przy czym generalnie komórki nowotworów złośliwych maksymalizują procesy anaboliczne, np. syntezę DNA i RNA, a obniżają funkcje kataboliczne, np. produkcję pirymidyn. Zmieniają także regulację genów, np. syntetyzują czynniki wzrostu i hormony.

Przeszczep heterotopowy dodatkowej przysadki mózgowej u myszy pod torebkę nerki lub podskórnice prowadzi do rozwoju raka sutka, będącego wyrazem nadprodukcji hormonalnej. W etiologii raka sutka istotną rolę odgrywa stymulacja estrogenowa i progesteronowa, i tak poziom estrogenów w moczu kobiet wynosi wówczas średnio 10,5, a u zdrowych 3,6 g/cm<sup>3</sup>. Współczynnik estriolowy (R), tj. stosunek estriolu do sumy estronu i estradiolu w moczu chorych na raka piersi wynosi 0,7, a u zdrowych 1,25. Kancerogeny jest estron, nie zaś działający antynowotworowo – estriol. U szczurów przewlekle stymulowanych niskimi dawkami E notowano pojawienie się raka sutka, natomiast wysokie dawki E i P obniżały zapadalność na ten nowotwór, wywołany podaniem 7,12-dimetylobenz-antracenu (15). Stan receptorów ER i EP w komórkach raka sutka jest ściśle powiązany z zawartością DNA, a więc proliferacja tego nowotworu uzależniona jest od czynnej fazy podziałowej S (tzw. % S fazy). Do innych hormonów o działaniu kancerogennym stymulujących estrogeny należą gonadotropiny przysadkowe, tj. folikotropina i luteotropina. I tak w komórkach rakowych wykazano np. obecność receptorów dla LHR oraz pobudzenie syntezy estrogenów wewnątrz samego guza poprzez działanie na te receptory (8).

W metabolizmie estrogenów uczestniczą także komórki układu immunologicznego obecne w węzłach chłonnych zaatakowanych przez raka piersi, tj. limfocyty T i makrofagi, w stopniu wprost proporcjonalnym do odpowiedzi odpornościowej chorych. Makrofagi wykazują wówczas wysokie miano aromatazy, gdyż są zdolne do konwersji dehydroepiandrosteronu do estronu. Ponadto naciekowi towarzyszy wysokie miano IL-6 i IL-1 $\beta$ , które stymulują aktywność aromatazy (tzw. aromatazy śródściennej) i sulfatazy steroidowej oraz ekspresję *CYP19* (18). Gen ten koduje kompleks cytochromu P-450 uczestniczący w obwodowej konwersji androstendionu do estronu, który po menopauzie zastępuje większość krążącego estradiolu.

Antagonistyczne działanie w stosunku do estrogenów wykazuje progesteron (P), co jest powodem spadku liczby receptorów ER $\alpha$  i ER $\beta$ . Prawidłowy stosunek stężenia progesteronu do stężenia estrogenów chroni *endometrium* przed rakiem, natomiast zbyt niski poziom P w porównaniu z E zwiększa ryzyko tego nowotworu. Zasadniczą funkcją izoformy PR-A w *endometrium* jest zapobieganie aktywacji ER $\alpha$ , natomiast izoforma PR-B jest antagonistą estrogenów. Stąd przyjmuje się, że PR-A ma być inhibitorem proliferacji indukowanej estrogenami i hamowania efektów działania PR-B (1, 29). Należy jednocześnie dodać, że w raku *endometrium* najczęściej obecna jest

tylko jedna z izoform, co wskazuje na wysoki stopień zaawansowania choroby nowotworowej. Ponadto PR-B aktywuje transkrypcję przez wiązanie receptor DNA i „niegenomowe” działanie receptora, poprzez aktywację cytokiny regulatorowej Stat 5 w sutku, stymulację kinazy MAP czy hamowanie kinazy Jnk (34).

U myszy wykazano, że ER $\beta$  jest modulatorem ER $\alpha$ , blokuje jego aktywność i nadmierną proliferację komórek *endometrium*, tak więc zaburzenia równowagi między ekspresją ER $\alpha$  i ER $\beta$  mogą być krytycznym etapem kancerogenezy (27). Wpływ mają także błędy w splicingu mRNA, gdyż w wyniku translacji powstają z niego białka tworzące receptory alfa i beta, np. błąd w splicingu mRNA ER $\alpha$  może powodować powstanie transkryptów, w których brak jest jednego lub kilku egzonów. Delta-5-ER $\alpha$  jest wariantem mRNA ER $\alpha$ , gdzie nastąpiła delecja egzonu 5, a  $\Delta 5$  jest jedną odmianą błędnie złożonego mRNA, który ulega translacji (13). Co ciekawe, w prawidłowym *endometrium* brak tego białka, jest ono natomiast obecne w komórkach rakowych trzonu macicy i zdolne do aktywacji transkrypcji genów ER-zależnych, nawet bez związania się z ligandem estrogenowym (35). Uważa się także, że metabolity estrogenów, tj. katecholestrogeny, są genotoksyczne, wiążąc się kowalencyjnie z DNA, np. tak działa 4-hydroksyestron, a także dochodzi do częstszej hydroksylacji estronu w poz. 4 niż w poz. 2 (13).

Powstanie nowotworów jajnika na tle zaburzeń hormonalnych opiera się aż o cztery hipotezy, a jednak mimo tej liczby nie wyczerpuje to do końca zagadnienia. Według hipotezy gonadotropowej, estrogeny stymulują komórki nabłonka jajnika – OSE (ovarian surface epithelium) do mitozy po nadmiernym pobudzeniu przez hormony gonadotropowe, co wskazuje, że jest to przemiana pośrednia. Oprócz niej gonadotropiny mogą bezpośrednio nasilać transformację nowotworową OSE (24). Po menopauzie dochodzi do silnego wzrostu FSH (follicular – stimulating hormone) i LH (luteinizing hormone), ponieważ nie są one blokowane brakiem hormonów steroidowych z nieczynnych jajników. Jednocześnie zbiega się to z silnym wzrostem zachorowalności na raka jajnika. W komórkach raka wzrasta wówczas ilość mRNA dla receptora FSH (7). Oprócz powyższej wymienia się także hipotezę udziału w tym procesie progesteronu/androgenów, hipotezę wpływu gonadoliberyn i ich receptorów na raka jajnika oraz działanie E i ich receptorów na ten nowotwór, szczegółowo przedstawione w pracy Choi i wsp. (8) oraz Leung i Choi (24).

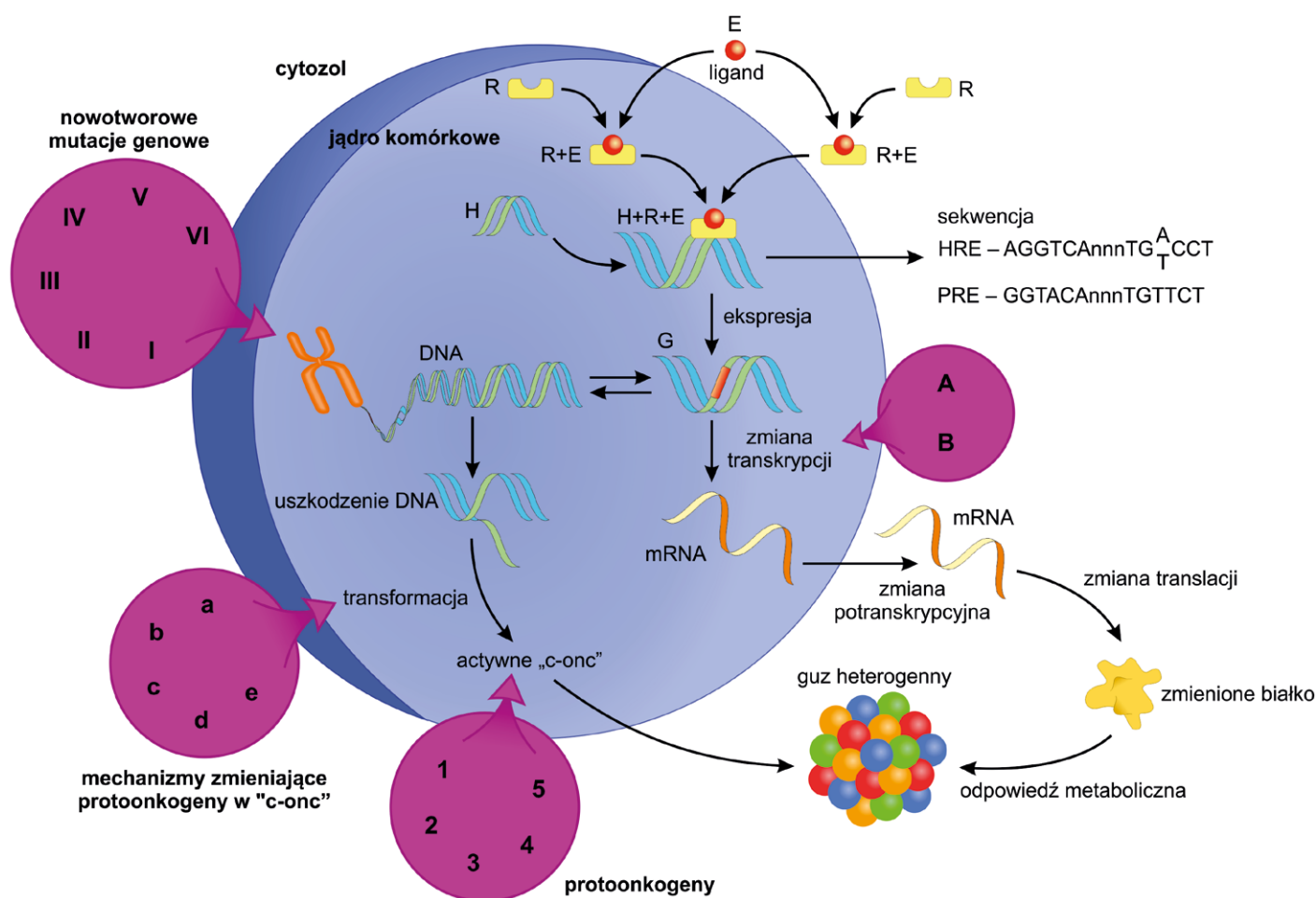
Istnieją także ksenoestrogeny, czyli syntetyczne, obce estrogeny obecne w DDT, polichloru bifenyli i niektórych lekach, np. endosulfanie. Z obecnego w nich estriolu może powstać kancerogeny 16-alfa-hydroksyestron. Jego czterokrotny wzrost wykazano we krwi szczurów z doświadczalnie wywołanym rakiem sutka, a pięciokrotny – u chorych kobiet (35). Ponadto ksenoestrogeny uczestniczą w neoangioge-

nieznie i uszkodzeniu DNA komórki docelowej (15). Istnieją także hormony endogenne nie będące pełnymi kancerogenami, a kokancerogenami, których przykładem jest deoksykortykosteron, pobudzający wprawdzie komórki do proliferacji, ale nienowotworowej.

Hormonoterapia ma zredukować aktywizujący wpływ hormonów płciowych na komórki rakowe, a zatem obecność w komórkach nowotworowych receptorów dla tych hormonów jest jednym z zasadniczych czynników wykorzystywanych w praktyce klinicznej. Czynniki te określają stopień prawdopodobieństwa uzyskania remisji po zastosowaniu ściśle określonej metody leczenia bez nieskutecznego podawania bardzo toksycznych leków.

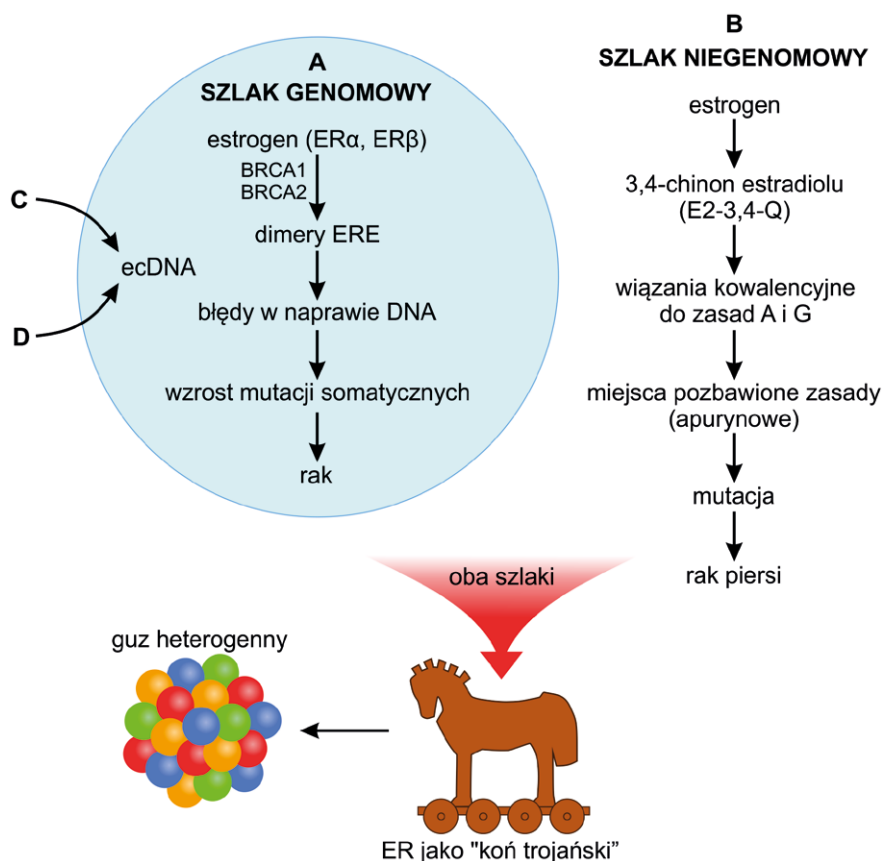
Podsumowując ww. informacje na temat kancerogennego działania estrogenów należy stwierdzić, że nie wyczerpują one tego tematu do końca (ryc. 1),

dlatego też uproszczono to zagadnienie, przyjmując, że kancerogenne działanie estrogenów przebiega drogą mitogenną i/lub genotoksyczną. Hormony te pobudzają proliferację komórek nabłonka gruczołu piersiowego w tak szybkim tempie, że może dojść do powstania i utrwalenia się błędów w naprawie DNA w czasie jego replikacji, następnego wzrostu mutacji somatycznych i onkogenezy. Estrogen działa na komórki nabłonkowe piersi jako mitogen, gdyż komórki te zawierają jego receptory (ER). Hormon działa poprzez ERY (ER $\alpha$  i ER $\beta$ ) należące do nadrodziny hormonów steroidowych. Receptory wiążą się jako dimery odpowiedzi estrogenowej (estrogen response element – ERE), regulując geny wrażliwe na estrogen (16). Jest to szlak genomowy, niezależny od szlaków pozajądrowych. Zmieniają się izoformy ekspresji ER i tak ER $\alpha$  ulega regulacji pozytywnej, a ER $\beta$  – regulacji negatywnej,



**Ryc. 1. Estrogeny jako przyczyna kancerogenezy**

Objaśnienia: 1 – protoonkogeny kodujące receptory błonowe dla czynników wzrostu – ERBB1 dla EGFR i RGFalfa, ERBBalfa (HER2/NEU) dla EGF, neuro- i hereguliny, 2 – protoonkogeny kodujące czynniki wzrostu – SIS dla PDGF, INT-2, HST, FGF – 3, 3 – protoonkogeny kodujące białka uczestniczące w transdukcji sygnałów mitotycznych i sygnałów podtrzymujących przeżycie komórki – AKT/PKB, 4 – protoonkogeny kodujące czynniki transkrypcyjne – MYC → gen c-SIS kodujący PGDF, protoonkogen ERB-A, 5 – protoonkogeny kodujące białka zegara komórkowego i apoptozy – PRAD 1 → Rb; I – rak piersi – *TP53*, *PI3K-AKT*, *HER2*, *PTEN*, *ATM*, *c-erb B 2/HER-2*, *BRCA1*, *BRCA2*, II – rak macicy – *TP53*, *Rb*, *c-erb B-2*, *c-ras*, *c-jun*, III – rak jajnika – *BRCA1*, *BRCA2*, *KRAS*, *NF1*, *Rb*, *PTEN*, IV – rak jądra – *KIT*, V – rak stercza – *TMPRSS2* – *ETs*, *PTEN*, VI – rak tarczycy – *TSHR*, *BRAF*, *RET/PTC*, *RAS*, *RET*, *HRAS*, *NRAS*, *PAX3/PPAaro*, A – białka supresorowe – Rb, TP53, PTEN, CDH1, B – geny naprawy DNA – *BRCA*, H – sekwencja (element) odpowiedzi hormonalnej (fragment DNA), E – estrogen, R – receptor, P – progesteron, a – insercja promotora, b – insercja sekwencji wzmacniających transkrypcje, c – translokacja chromosomów, d – amplifikacja genów, e – mutacje punktowe.



Ryc. 2. Modele mechanizmów estrogennej kancerogenezy w oparciu o Pecorino (30) – zmodyf.

Objaśnienia: A – szlak genomowy, B – szlak niegenomowy, C – mutageneza amplifikowanych genów, rearanżacja chimeryczna i reintegracja z liniowym genomem chromosomów w ecDNA (kolistym pozachromosomalnym DNA) → heterogenność komórek nowotworowych, D – hipermetylacja (*kataegis*), *BRCA 1*, *BRCA 2* – geny mitotyczne, x – kancerogenne metabolity estrogeny i geny wrażliwe na estrogeny.

przyczyny tego procesu są jednak nieznanne (ryc. 2). Istnieje natomiast dodatni związek między podatnością sygnalizacji estrogenowej na komórki rakowe piersi a *BRCA*. I tak, 85% raków dziedzicznych spowodowanych jest mutacjami w linii zarodkowej w genach *BRCA1* i *BRCA2*. *BRCA1* hamuje aktywację transkrypcji ER $\rho$ , co może wskazywać na supresję sygnalizacji estrogenowej, jaka prowadzi do proliferacji komórek. Utrata tej regulacji zwiększa prawdopodobieństwo zachorowań na raka w przypadku dziedzicznej mutacji *BRCA1* (2).

Według drugiej teorii, estrogeny i ich metabolity są genotoksyczne, gdyż estradiol metabolizowany jest w komórkach do 3,4-chinonu estradiolu i wiązany kowalencyjnie do zasad adeninowych lub guaninowych. Ich addukty destabilizują wiązania łączące zasadę do DNA i powstaje miejsce pozbawione zasady (miejsce apurynowe) z następowymi mutacjami. Efekty genotoksyczne występują zatem mimo braku ER, co udowodniono u myszy z nokautem genowym ER. Dokładny mechanizm molekularny tych procesów jest opisany w monografii Pecorino (31). Tak więc metabolity estrogeny są także przyczyną nowotworzenia w przypadku raka piersi. Połączenie obu ww. teorii pro-

wadzi do wniosku, że estrogeny działają na zasadzie „konia trojańskiego”, który przenosi kancerogenne metabolity ER do genów (protoonkogenów) wrażliwych na te hormony (6).

Dodatkowy mechanizm kancerogenezy estrogenowej opiera się o epigenetykę, w której dochodzi poprzez metylację do wyciszania i wyłączenia genów, normalnie biorących udział w supresji nowotworu (18, 40). Przykładem może być ER w raku piersi, gdzie hipermetylacja i wyciszenie promotora ER są częste. Aż 30% chorych ma ER $\alpha$  ujemny, a brak jego ekspresji w 41% to wynik hipermetylacji DNA (12). Podobnie gen *BRCA1* w dziedzicznym raku jest zmutowany bardzo rzadko. Tak więc inaktywacja genu związana jest z jego hipermetylacją, co ma być dowodem innego sposobu utraty funkcji *BRCA 1* (31). Aktualnie ocena profilu metylacji DNA ma natomiast kluczowe znaczenie w diagnostyce nowotworów OUN i to zarówno u dorosłych, jak i dzieci (20).

### Protoonkogeny

Protoonkogeny (*c-onc protooncogene*) wskutek aktywujących mutacji typu przyrostu funkcji lub rearanżacji DNA mogą stać się onkogenami (*c-onc – cellular oncogene*), gdy onkogen jest obecny w komórce nowotworowej,

z wytworzeniem onkoprotein o silnym działaniu mitotycznym, co prowadzi do transformacji nowotworowej. Mutacje te ujawniają się w komórce wówczas, gdy dotyczą jednego tylko allelu (mutacje dominujące). Nie są mutacjami letalnymi, natomiast najczęściej – mutacjami somatycznymi (niegerminalnymi). Mogą sprzyjać indukowaniu raka piersi i obejmują kilka grup protoonkogenów (łącznie > 500), tj. (1):

1 – protoonkogeny kodujące receptory błonowe dla czynników wzrostu, np. ERBB1 dla białkowego czynnika wzrostu EGFR (epidermal growth factor receptor – receptorowa kinaza tyrozynowa pobudzana przez EGF oraz transformujący czynnik wzrostu RGF $\alpha$ ) i ERBB2 (HER2/NEU – białka homologicznego dla receptora EGF (receptorowa kinaza tyrozynowa pobudzana przez ligand homologiczny do EGF) oraz neuro- i heregulinę (42),

2 – protoonkogeny kodujące czynniki wzrostowe – SIS łańcuch beta płytkowego czynnika wzrostu PDGF (platelet-derived growth factor), INT-2, HST i FGF-5 (białka podobne do czynnika wzrostu fibroblastów – FGF (fibroblast growth factor),

3 – protoonkogeny kodujące białka uczestniczące w transdukcji sygnałów mitotycznych i sygnałów pod-

trzymujących przeżycie komórki, np. protoonkogen *AKT/PKB* – pobudzający kinazę serynowo-treoninową hamującą białka proapoptotyczne, a pobudzającą białka antyapoptotyczne, co zwiększa przeżycie komórki i jej wzrost. Aktywacja tej ścieżki dotyczy nie tylko raka piersi, ale obecna jest w wielu innych nowotworach (23),

4 – protoonkogeny kodujące czynniki transkrypcyjne – *MYC* – jądrowy czynnik transkrypcyjny typu helisa pętla helisa, oddziałujący jako heterodimer z białkiem Max. Indukuje on m.in. gen *c-SIS* kodujący czynnik wzrostu PGDF, wzbudzany we wczesnej fazie cyklu G1 – m.in. w raku sutka i jajnika. Protogen *ERB-A* z kolei jest receptorem jądrowym dla hormonów tarczycy indukującym transkrypcję genów w ww. nowotworach,

5 – protoonkogeny kodujące białka zegara komórkowego i apoptozy – *PRAD1* – białko z rodziny cykazy D1 (aktywujące kinazy cyklinozależne i hiperfosforylację białka RB) – (41, 42).

Białka supresorowe – ich mutacja prowadzi do transformacji nowotworowej typu utraty funkcji i to w warunkach utraty obu czynnych alleli genu wzrostu i podziału. Należą tu białka odpowiedzialne za raka piersi, tj: Rb – białko jądrowe pRb, TP53 – czynnik transkrypcyjny, PTEN – białko cytoplazmatyczne i CDH1 – białko błonowe (E – kadheryna).

Geny naprawy DNA – uczestniczą w naprawie DNA sprzężonej z transkrypcją i tworzą kompleksy z innymi białkami aktywującymi naprawę podwójnych pęknięć tego kwasu nukleinowego i homologiczną rekombinację. Białko BRCA może hamować przekazywanie sygnału do kompleksu estrogen receptor estrogenowy do DNA, co tłumaczy jego rolę w transformacji nowotworowej w raku piersi, w którego rozwoju ER wywierają działanie stymulujące (35, 36, 40). Z kolei geny typu „caretaker”, geny supresorowe uległy mutacji, np. *BRCA1* i *BRCA2* odpowiadają za rozwój dziedzicznego raka piersi i jajników.

### Mutacje prowadzące do nowotworzenia

W raku piersi mutacje somatyczne *TP53* są częste, głównie w potrójnie negatywnym i HER-dodatnim nowotworze, mutacje aktywujące sygnalizację *PI3K* – *AKT* (kinazy 3-fosfotyloinozytolu) – częste, a sporadyczne w raku ER-dodatnim i HER2-dodatnim (29). Mutacją sterującą tego raka jest amplifikacja genu *HER2*. W okresie okołomenopauzalnym u kobiet przy nadmiarze estrogenów często pojawia się typ endometrioidalny raka (80% przypadków), natomiast raki surowicze – po menopauzie. Czynniki ryzyka to: otyłość, cukrzyca, nadciśnienie, bezpłodność i ekspozycja na niezależny estrogen, przedłużona terapia zastępcza estrogenami oraz guzy jajnika wydzielające ten hormon. Obserwuje się mutacje w linii zarodkowej w *PTEN* (zespół Cowdena) i w linii zarodkowej w genach naprawczych niedopasowania DNA (zespół Lyncha); rzadko i późno mutacje *TP53*. Z kolei typ

surowiczy raka (15% przypadków) ma mutacje w genie *TP53*, natomiast mutacje w genach naprawczych niedopasowania DNA i w *PTEN* są rzadkie (22, 35). Gen *ATM* zlokalizowany na 11q22-23 odpowiedzialny jest za 11% przypadków raka piersi, ale z zespołem Cowdena (gen na 10q) – już ok. 30-50%. Komórki tzw. raka zapalnego (*carcinoma inflammatorium*) z kolei naciekającego skórę w sutku charakteryzuje brak receptora estrogenowego, nadekspresja *HER2* i akumulacja p33 (37).

Receptor estrogenów (ER) i progesteronu (PR) jest obecny u 50-85% kobiet, a ich ekspresja rokuje korzystniej aniżeli jej brak. Po 5 latach od momentu usunięcia guza różnica w długości życia bez nawrotu między chorymi z guzem ER+ vs ER– wynosiła 10%. Z kolei amplifikacja *c-erbB-2/HER-2* lub nadekspresja p185 oraz akumulacja p53 w komórkach raka wiąże się ze złym rokowaniem. EGFR, *HER2* i p53 mają znaczenie predykcyjne. U mężczyzny rak sutka ma czasem związek z obecnością *BRCA 2*, ale nie z *BRCA 1* (22). Hormonozależny jest także, o dziwo, włókniakogruzołak, gdyż wykazuje obecność ER w komórkach nabłonkowych i PR w komórkach podścieliskowych.

Reasumując, w raku piersi obserwuje się mutacje w genach *BRCA1*, *BRCA2*, *CHEK2*, *PALB2*, *NBN*, *TP53*, *MRE11A*, *ATM*, *PTEN*, *STK11*, *BARD1*, *RAD51C* i *RAD51D* (2). Niezależnie od tego poznano >300 polimorfizmów pojedynczych nukleotydów (single nucleotide polymorphism – SNP) związanych z niewielkim stopniem zwiększonego ryzyka powstania raka piersi. Ryzyko to ocenia się za pomocą analizy 313 takich polimorfizmów, zwanych PRS 313 (poligenic risk score 313 – (20).

W raku szyjki macicy onkoproteiny E6 i E7 wirusa HPV typu 16 i 18 uczestniczą w regulacji cyklu komórkowego, odpowiednio, poprzez geny *TP53* i *RB*. Z kolei wysoki indeks proliferacyjny komórek raka, brak DNA wirusa HPV w komórkach guza, ekspresja *c-erbB 2* i onkogenu *ras* są związane z gorszym rokowaniem, natomiast obecność nacieku eozynofilów – z lepszym (35). Rak endometrialny estrogenozależny (ER i PR+) z kolei rokuje lepiej, natomiast nadekspresja p53, *HER 2* i EGFR związana jest z gorszym rokowaniem (12, 13).

Do czynników ryzyka powstania raka jajnika zalicza się brak potomstwa i, podobnie jak w raku piersi, mutacje w genach supresorowych *BRCA1* i *BRCA2* w ok. 30% przypadków i z ryzykiem <30% w przypadku samego genu *BRCA2* (16). W raku rodzinnym jajnika mutacje są sporadyczne (8-10%). Nowotwory surowicze o niskim stopniu złośliwości są związane z genami kodującymi białka sygnałowe *KRAS* (członek rodziny *RAS*), a o wysokim stopniu złośliwości z mutacją *TP53* (w 95% przypadków), a także z genami supresorowymi nowotworu – *NFI* i *Rb* oraz *BRCA1* i *BRCA2* – w rodzinnym raku jajnika (7). Te dwie ostatnie mutacje dają lepsze rokowanie kliniczne aniżeli u kobiet bez

tych nieprawidłowości genetycznych. Ponadto bierze się pod uwagę mutację genu *PALB2*, *MLH1* i *MSH2* (20). Z kolei rak endometrialny jajnika posiada mutacje w genie supresorowym *PTEN* i w genach wzmacniających szlak sygnałowy PI3KAKT. Jednocześnie podatność na raka piersi i/lub raka jajnika generują głównie geny *BRCA2*, *PALB2* i *CHEK2* (20).

W raku zarodkowym jądra, występującym w ok. 25% przypadków nowotworów tej gonady, stwierdza się mutacje *KIT*, natomiast mutacje punktowe prowadzące do powstania onkogenów są rzadkie (33, 37). Obserwuje się ponadto dodatkowe kopie krótkiego ramienia chromosomu 21, najczęściej pod postacią chromosomu 12/i 12p. Ponadto należy dodać, że guzy germinalne jąder wydzielają hormony polipeptydowe i enzymy: AFP, hCG, LDH.

Nowotwory germinalne jąder po okresie dojrzewania powstają ze zmian miejscowych o charakterze germ cell neoplasia *in situ*. Wzrost nowotworu w jednym jądrze to ryzyko ujawnienia się go w jądrze drugim.

W raku stercza biorą udział androgeny, czynniki genetyczne i środowiskowe oraz nabyte mutacje somatyczne. Aberracje genetyczne nabyte są podstawą rozplemu nowotworowego, podobnie jak ma to miejsce w innych nowotworach. Predysponują prawdopodobnie geny supresorowe np. dla E-kadheryny (16q22) oraz inne obecne na krótkich ramionach chromosomów 8 i 12 i długich ramionach chromosomów 10 i 16. Ponadto predysponują wysokie stężenia testosteronu i DHT (dihydrotestosteronu) syntetyzowanego z testosterolu przy pomocy 5-alfa-reduktazy typu 2 (2). W guzach opornych na leki androgenowe często obserwuje się amplifikację genu receptora androgenowego lub mutację, która umożliwia androgenom receptorom aktywację ekspresji genów docelowych mimo braku hormonów. Występują także rearanżacje genowe powodujące fuzję genów *TMPRSS2-ETS* (40-60% przypadków u ludzi rasy kaukaskiej) oraz inne mutacje prowadzące do aktywacji szlaku sygnałowego PI3K/AKT oraz mutacje inaktywujące gen supresji *PTEN* będący „hamulcem” aktywności PI3K (37).

W patogenezie gruczolaków toksycznych tarczycy istotną rolę odgrywają mutacje kierujące w szlaku sygnałowym receptora dla TSH. Mutacje somatyczne, najczęściej w genie kodującym receptor dla TSH (*TSHR*) lub rzadziej podjednostkę alfa białka Gs (*GNAS*), umożliwiają produkcję hormonu niezależnie od stymulacji TSH. W rakach tarczycy najczęstsza jest mutacja somatyczna w raku brodawkowym genu *BRAF*, a także *RET/PTC* (u młodych kobiet), *RAS* i *RET* (80% mutacji), mutacja *HRAS* i *NRAS* (10%) i *RET* w 5% przypadków (23, 37, 42).

Rak z komórek Hürthle’a, to 10% mutacji *NRAS*, >20% mutacji *TERT*, a brak jest mutacji *BRAF*. Z kolei w raku pęcherzykowym najczęściej ma miejsce mutacja *NRAS* i w ok. 15-20% przypadków zmiany w genie

*TERT*. Onkogen fuzyjny *PAX8/PPAAR $\rho$*  związany jest czasami z tym nowotworem, chociaż obecny jest także w gruczolakach pęcherzykowych. Rak rdzeniasty tarczycy w ok. 25% przypadków jest dziedziczny i stanowi rezultat zarodkowej mutacji genu *RET*, jak jest w DNA linii zarodkowej.

Germinalna mutacja protoonkogeny *RET* uczestniczy w indukcji raka rdzeniastego tarczycy w zespole MEN II A i MEN II B lub jako rak rdzeniasty tego gruczołu bez innych endokrynopatii (FMTC – familial thyroid carcinoma). Mutacja genu *RET* jest w 95% przypadków związana z zespołem MEN, któremu towarzyszy rak rdzeniasty tarczycy. Punktowa mutacja *RAS* obecna jest z kolei w gruczolaku i raku tarczycy.

### Nowotwory gruczołów dokrewnych

Nowotwory gruczołów dokrewnych nie stanowią w badaniach patomorfologicznych tak częstego materiału jak ww. Powodem tego jest fakt, że badanie chorób układu dokrewnego opiera się głównie na biochemicznym określeniu stężeń hormonów, ich substancji regulatorowych i innych metabolitów. Przykładowo: wycięcie jajników u myszy i szczurów, i wszczępienie ich do śledziony powoduje po kilku miesiącach powstanie gruczolakoraka w gonadzie przewlekle stymulowanej nadmiarem hormonów gonadotropowych. Jest to wynik inaktywacji przez wątrobę E jajnikowych i następowy spadek poziomu folikuliny. Brak estrogenów pobudza z kolei przysadkę mózgową do nadmiernej produkcji hormonów gonadotropowych, stymulujących jajnik do rozwoju (15). Niedobór folikuliny pobudza FSH w przysadce, co stymuluje jajnik do rozwoju nowotworu.

Patogeneza samoistnego guza prolaktynowego przysadki mózgowej (gruczolaka) u ludzi nie jest do końca wyjaśniona, chociaż przebiega z udziałem genu *HST* i genu *PTTG*, którego ekspresja jest hamowana przez estrogeny. Geny te promują ponadto angiogenezę poprzez czynnik wzrostu fibroblastów. W wyniku mutacji inaktywującej meninę, obserwowanej w zespole MEN1, pojawiają się bardziej złośliwe nowotwory aniżeli wyżej wymienione. Hyperprolaktynemia, poprzez GnRH, LH i FSH, hamuje dojrzewanie pęcherzyków Graafa oraz syntezę estradiolu i progesteronu u kobiet, a także odpowiada za brak testosteronu u mężczyzn (19). Około 40% gruczolaków somatotropowych ma mutację *GNAS*, a rodzinne nowotwory (ok. 5%) – geny *MEN1*, *CDKN1B*, *PRKARIA* i *AIP*. Guzy złośliwe charakteryzują się mutacją genu *TP53*, wyciszeniem genu *RB* oraz nadekspresją cykliny D1.

Gruczolak przysadki wydzielający nadmiar GH i powodujący akromegalię powstaje z komórek somatycznych (nowotwór monoklonalny) w 40% przypadków z 1 lub 2 mutacji punktowych podjednostki alfa białka Gs, stale aktywowującego receptor GHRH. W 1% nowotwór jest efektem nadmiernego pobudzenia przez somatoliberynę (GHGH), ektopowo produkowaną

przez neuroendokryny guz oskrzela, przewodu pokarmowego lub trzustki (19).

Przyczyną gruczolaka przytarczyc, odpowiedzialnego za hiperkalcemię i hipofosfatemię w ustroju, jest mutacja somatyczna, czyli utrata heterozygotyczności w genie *NEF1* na chromosomie 11q 13 oraz amplifikacja lub wzmożona ekspresja cykliny D1, a w 1% to składowa zespołów mnogich nowotworów typu MEN1, MEN2A lub zespołu HPT-JT (mutacja genu *CDC73*). Czasem gruczolak jest wynikiem mutacji inaktywującej gen kodujący receptor wapniowy – CASR. Rak nadnerczy (ACC) z kolei powstaje wskutek mutacji genu *TP53*, genów *hMSH2* i *hMLH1* oraz genu *beta-kateniny*. Dochodzi do zaburzenia steroidogenezy, np. niedoboru 11-beta-hydroksylazy z następową nadprodukcją 11-deoksykortyzolu. Z kolei niedobór 21-hydroksylazy prowadzi do nadprodukcji 17-OH-progesteronu. Ponadto ACC wydziela w nadmiarze kortyzol i androgeny, rzadko natomiast hormon wzrostu lub erytropoetyny (44).

Guz chromochłonny i przyzwojaki – PPGL (*pheochromocytoma et paraganglioma*) wydzielające katecholaminy, to efekt mutacji protoonkogenu *RET* (w MEN2A i MEN2B), genu *VHL* (zespół Hippla i Lindauera), genu *NF1*, zespołu genów kompleksu dehydrogenazy bursztynianowej – *SDHA*, *SDHB*, *SDHC*, *SDHD*, *SDH5* oraz genów *MAX*, *TMEM127*, *EGLN1/PHD2*, *KIF1β*, *IDH1*, *HIF2α* i innych (19).

Nowotwory neuroendokryne (NEN) wywodzą się z diffuse endocrine system – DES (największego gruczołu dokrewnego organizmu) i mogą być wysoko (NEN) lub niskozróżnicowane (NEC). Należy tu guz insulinowy trzustki i pozatrzustkowy (bardzo rzadko), guz gastrynowy, guz glukagonowy, guz somatostatynowy i rakowiak jelit – wszystkie związane z zespołem MEN1 (19).

### Endogenne reakcje nowotworowe (erk)

Niezależnie od klasycznych nowotworów, mutacje komórkowe mogą być generowane przez erk, których przykładem jest oddychanie tlenowe i peroksydacja lipidów oraz powstanie ROS (reaktywnych form tlenu). Te ostatnie mogą współdziałać z nią i lipidami w tworzeniu produktów reakcji utleniania, np. 8-oksyguaniny, podobnie jak ma to miejsce po ekspozycji komórek na promieniowanie (6). Z kolei w procesie oddychania powstaje rodnik inicjujący, tzn. anionorodnik nadtlenkowy ( $O_2^-$ ) analogicznie jak w ww. reakcji i powstają pośrednie produkty ROS, jak przy promieniowaniu, chociaż ich dystrybucja w komórce w obu procesach jest odmienna (5). Powstanie mutacji wiąże się także z endogennymi reakcjami chemicznymi, np. deaminacją cytozyny do uracylu, gdzie enzymy APOBEC (podjednostka katalityczna kompleksu redagującego mRNA apolipoproteiny B – apolipoprotein B mRNA editing enzyme, catalytic polypeptide-like) dokonują deaminacji, tworząc uracyl TACG-GTAGT

w sekwencji DNATCA/TCT (5). Mamy wówczas do czynienia z powstaniem tzw. „podpisu mutacyjnego” obecnego w wielu nowotworach. Brak naprawy przez polimerazy DNA skutkuje wstawieniem A w poprzek miejsca abozowego i tranzycją C → T (30). Przyjmuje się, że działanie APOBEC i tworzenie klasterów tranzycji TC → TT na tej samej nici DNA oraz w obrębie zlokalizowanych obszarów może być odpowiedzialne za hipermutację, czyli *kataegis* (gr. burza), którą obserwuje się w genomie komórki. Niezależnie od tego mechanizmy restrukturyzacji i naprawy endogennego DNA, obejmujące ecDNA (pozachromosomalne DNA), mogą także prowadzić do mutacji lub powstania produktów chimerycznych, a więc kolisty DNA, posiadający części z różnych chromosomów i przebudowy genomu komórki (21, 39).

### Podsumowanie

Mutacje w genach odpowiedzialnych za kancerogenezę, spowodowane wzrostem poziomu hormonów (E, P, FSH, LH), mogą odpowiadać za zwiększone ryzyko pojawienia się raka w takich narządach, jak: piersi, *endometrium*, jajnik, stercz czy tarczyca. Podobnie udział hormonów w transformacji protoonkogenów w kancerogenne onkogeny (*c-onc*), których poznano > 100, jest wyraźnie widoczny w wielu nowotworach. Onkogeny to efekt mutacji genów odpowiedzialnych za proliferację, a ich produkty onkoproteiny są aktywne także bez bodźców fizjologicznych i dlatego mogą pobudzać mitozy komórek bez czynników wzrostu. Do takich onkoprotein zalicza się m.in. receptory dla hormonów tarczycy (Erb A), stymulujące na drodze autokrynej podział własnych komórek. Należy jednak zaznaczyć, że onkogeny nie są dziedziczone, gdyż taka komórka zarodkowa nie mogłaby się dzielić. Z kolei estrogenowa regulacja ekspresji genu w jądrze komórki, przyczyniająca się do aktywacji protoonkogenów w *c-onc*, koduje nadmierną produkcję i wydzielanie pozakomórkowe różnych białek, co w połączeniu z regulacją i wzrostem syntezy DNA sprzyja niekontrolowanej proliferacji nowotworowej. Mechanizm ten sprowadza się do różnego typu mutacji i to zarówno w nowotworach dziedzicznych, jak i pochodzących z komórek somatycznych, niezależnie od hamowania apoptozy komórek docelowych (21). I tak, mutacje linii zarodkowych w genie *BRCA1* i *BRCA2* odpowiadają za 50% przypadków związanych z mutacjami pojedynczego genu w raku piersi u kobiet. Typ biologiczny i typ histologiczny determinują ich podział na raki inwazyjne ER – dodatnie/HER2 – ujemne, HER – dodatnie i ER/PR/HER – ujemne (potrójnie ujemne) (17). Amplifikacja HER2 obecna jest w 20% raków piersi, stąd terapia z zastosowaniem przeciwciał skierowanych przeciwko receptorowi kodowanemu przez gen *HER2* jest bardzo skuteczna. Ponadto wczesne wykrywanie amplifikacji onkogenów *HER2* metodą FISH i PCR ma istotne znaczenie prognostyczne (23).



W raku endometrialnym z kolei decyduje nadmiar estrogenu, inaktywacja genów naprawy DNA i gen *PTEN*, a w raku surowiczym *endometrium* mutacja w genie *TP53*, nadekspresja *HER2* i *EGFR*, zwłaszcza w początkowym stadium nowotworzenia. Za mutacje nabyte w raku stercza odpowiadają geny fuzyjne *TMPRSS-2-ETS* i mutacje aktywujące szlak sygnałowy *PI3K/AKT* – promujące wzrost i przetrwanie komórek nowotworu. Ponadto nowotwory ze sznurów płciowych i zrębu, w zależności od różnicowania, mogą produkować estrogeny i androgeny. W raku tarczycy mutacje kierujące dotyczą fuzji *PAX8/PPARC* (w raku pęcherzykowym), rearanżacje chromosomalne onkogenne *RET* (w raku brodawkowym), a mutacje *RET* w raku rdzeniastym.

Onkoproteiny mogą promować niekontrolowaną proliferację komórek na drodze różnych mechanizmów, niemniej samo zwiększenie ich produkcji nie prowadzi do permanentnego rozplemu komórek nowotworowych, ponieważ proces ten, dzięki genowi *TP53*, jest kontrolowany przez apoptozę i senescencję komórek (23). Uszkodzenie genów o dużej penetracji (predyspozycja silnie związana z dziedzicznymi mutacjami od rodziców), tj. *BRCA1*, *BRCA2*, *PTEN*, *TP52*, *VHL*, *INK2/CDKN2* zwiększa kilka do kilkudziesięciu razy zachorowanie na nowotwory, w porównaniu z predyspozycjami słabymi (geny polimorficzne). W komórkach nowotworowych obserwuje się brak aktywności genów supresorowych *TP53* (50% wszystkich nowotworów – tzw. driver gene) i *RB* oraz nadaktywność onkogenów *RAS*, co prowadzi do nieograniczonych mitoz i nieśmiertelności nowotworów (19).

Istotną rolę w patomechanizmie onkogenezy odgrywają zaburzenia hormonalne związane z otyłością, np. hiperinsulinemia kompensująca insulinooporność (11, 27). Nadmiar insuliny stymuluje bowiem aktywność mitogenicznie aktywowanej kinazy białkowej (MAPK), co może powodować przyspieszenie mitozy i zaburzać kontrolę procesu komórkowego różnicowania się. Rośnie wówczas liczba raków *endometrium* wskutek nasilonej konwersji androgenów nadnerczowych do estrogenów w tkance tłuszczowej (jako element dodatkowy), raka sutka, poprzez wzrost leptyny i nadprodukcji estrogenów, głównie estronu po menopauzie, a także raka jelita grubego (zaburzona mikrobiota, mikrobiom), szpiczaka i chłoniaka niezłazniczego (wzrost stężenia IL-6) (14, 40). Odmienną częstotliwość nowotworów obserwuje się natomiast u otyłych mężczyzn, tj. raka przełyku, tarczycy, jelita grubego i inne (43). Wspomiany mikrobiom ludzki ma 150× więcej genów (7 milionów) niż człowiek, czyli 360 genów bakterii przypada na 1 gen człowieka, a więc jest „niewiele człowieka w człowieku”. Może on być powodem nowotworzenia poprzez indukcję procesu zapalnego. Ponadto wzrost poziomu cholesterolu u ludzi otyłych, a zwłaszcza jego metabolitu, tj. 27-hydrocholesterolu (27HC), jest ligandem ER

i wątrobowego receptora X i dlatego mogą być wykorzystane w działaniu estrogenu, np. regulowaniu genów odpowiadających na estrogen (27). U myszy 27HC zwiększa wzrost i powstawanie przerzutów nowotworowych. U ludzi z kolei bardziej agresywny rak piersi ma wyższy poziom oksydazy CYP27A1 cytochromu P-450 przekształcającego cholesterol do 27H niż mniej agresywny (27).

Nowotwory układu dokrewnego są albo nieczynne hormonalnie, albo związane z nadprodukcją bądź niedoborem hormonów (23). Hormony sterydowe mogą kontrolować zarówno metabolizm komórek prawidłowych, jak i nowotworowych, i tak estrogen ma zdolność indukowania syntezy dehydrogenazy G-6-P, natomiast odwrotnie działają androgeny, które obniżają aktywność takich enzymów, jak: dehydrogenaza G-6-P, dehydrogenaza izocytrynianowa i glutaminowa. Tak więc komórki nowotworowe mają zdolność do rozpoznawania sygnałów hormonalnych i nim uzyskają pełną autonomię, są jeszcze wrażliwe na ich działanie. Przykładowo, rak stercza jest hamowany przez duże dawki E, ale po selekcji komórek estrogenozależnych pozostają tylko komórki niewrażliwe na ten hormon i jego działalność jest zakończona. Niezależnie od tego kancerogenne działanie niektórych hormonów może prowadzić do rozregulowania odpowiedzi immunologicznej. I tak, androgeny oraz gestageny obniżają limfopojęz w grasicy i stymulują odpowiedź humoralną, a w dużych dawkach hamują ją. Podobnie podanie antygeny może wpływać na poziom FSH i TSH, co wskazuje, że istnieją dwukierunkowe interakcje między układem hormonalnym i immunologicznym (34).

Reasumując, raki powstają wskutek wielotorowej transformacji nowotworowej, tj. zmian genetycznych i epigenetycznych w obrębie genów supresorowych, protoonkogenach oraz genach typu „caretaker” np. *BRCA*, *hMLH2*. Wykryto także, że nowotwory o odmiennej lokalizacji i innym obrazie histopatologicznym mogą powstać w wyniku tego samego defektu genetycznego, tzw. mutacji wiodącej (driver mutation), co wyraźnie usprawniło terapię onkologiczną (20). Mimo zmian morfologicznych w komórkach pod wpływem transformacji nowotworowej ich zdolność do rozpoznawania sygnałów hormonalnych nie zostaje zahamowana, a cecha ta jest wykorzystywana w onkoterapii. W terapii stosuje się leki antagonizujące działanie estrogenów przez interakcję z ER po to, aby zablokować wzrost guzów ER-dodatnich, zwanych SERM (selective ER modulator) o specyficzności typu komórki (4, 30). Należą tu tamoksyfen i relaksyfen, oba zapobiegające rakowi piersi u kobiet z grupy wysokiego ryzyka przed menopauzą oraz fulwestrant, który wiąże i przyspiesza degradację ER (selective ER down regulator – SERD). Tamoksyfen zmienia fałdowanie domeny, która wiąże ligand ER i blokuje jej zdolność do transaktywacji i inicjacji transkrypcji jego docelowych genów (genów targetowych) (9). Inną

metodę blokowania funkcji estrogenu w terapii raka piersi stanowią leki działające na enzym aromatazę, przekształcający androgeny w estrogeny po menopauzie, czyli są odpowiedzialne za ponad 50% przypadków ER – dodatnich raków piersi. Należą tu eksemestan, anastrozol i letrozol oraz kombinacja ATAC (Armindex™, Tamoxifen Alone or in Combinations) (36). Inhibitory aromatazy obniżają całkowite stężenie estrogenów, czyli blokują zarówno mechanizmy ER, jak i zmiany genotoksyczne niezależne od receptorów (10). Zasadniczym problemem hormonoterapii jest powstanie oporności komórek nowotworowych na stosowane leki. Na przykład wykazano, że amplifikacja genów *CYP19A1* jest czasem mechanizmem oporności na inhibitory aromatazy (30).

Oddzielnym zagadnieniem jest zahamowanie działania hormonów prowadzące do powstania chorób oporności na hormony lub ich remisji. I tak, zupełna niewrażliwość na androgeny związana jest z istnieniem > 300 mutacji typu loss-of-function mutation dotyczącej *locus* chromosomowego w eksonie 8 (Xq 11-12). Z kolei inhibitory 5-alfa-reduktazy, np. finasteryd, hamują konwersję testosteronu do dihydrotestosteronu, co ogranicza rozplęknienie komórek w przerzucie prostaty (34). W końcu należy wspomnieć, że hormony stosuje się w celach diagnostycznych jako markery nowotworów, np. kalcytoninę w raku rdzeniastym tarczycy, choriogonadotropinę w nowotworach jądra czy ACTH w nowotworach płuc.

W krwi ludzi, niezależnie od stanu zdrowia, obecna jest frakcja wolnych, tj. pozakomórkowych kwasów nukleinowych DNA i RNA – cell-free DNA/RNA, cfDNA/RNA. W przypadku nowotworów część frakcji cfDNA/RNA stale uwalnia się z komórek guza pierwotnego (circulating tumor DNA/RNA, ctDNA/RNA), mikroprzerzutów odległych oraz krążących komórek nowotworowych (circulating tumor cells, CTCs) (45). Stąd krew i inne płyny ustrojowe mogą stanowić zastępczy (surogatowy) materiał do diagnostyki molekularnej nowotworów bez naruszania komórek guza nowotworowego – tzw. płynna biopsja (liquid biopsy). Tak więc metoda ta jest źródłem informacji o profilu molekularnym nowotworów obok analizy wariantów somatycznych komórek nowotworowych w guzach litych wykonywanych z blozków parafinowych, materiału cytologicznego lub mrożonego (20). Opisano wiele struktur i form cfDNA, tj. nukleosomalny DNA, DNA wysokocząsteczkowy, kolisty – eccDNA, kompleksy DNA – białko, Evs-DNA związany z pęcherzykami zewnątrzkomórkowymi, mtDNA, zewnątrzkomórkowe sieci neutrofilowe (neutrophil extracellular traps – NET) oraz fragmenty jednoniciowego DNA (20). Na przykład w mtDNA mutacje dziedziczą się w sposób niemendłowski, natomiast w genomie jądrowym w sposób klasyczny, tj. autosomalnie dominująco lub recesywnie. Uważa się nawet, że odkrycie helisy DNA w 1953 r. to odkrycie Świętego

Graala nauki. Ponadto w różnych płynach organizmu ludzkiego występuje miRNA (tzw. pozakomórkowe), wydzielane aktywnie przez komórki żywe lub po ich śmierci (apoptoza, martwica). Ponad 50% miRNA jest obecne we wrażliwych regionach chromosomów, które bardzo często ulegają procesowi amplifikacji, delecji i translokacji w czasie onkogenezy (45). Wzrost lub spadek uwalniania miRNA do krwi obserwuje się w wielu nowotworach złośliwych, co znajduje aktualnie zastosowanie w wykrywaniu ich w skryningu, diagnostyce różnicowej oraz ocenie prognostycznej i predykcyjnej ich wartości w różnego typu terapiach onkologicznych.

W końcu niedocenianym problemem może być także sama nazwa, hormon, gdyż współcześnie należy raczej używać pojęcia „hormonalny przekaźnik chemiczny”. Ponadto zjawisko to komplikuje obecność ok. 2 tys. cząsteczek sygnałowych (cytokin), kilkadziesiąt cząsteczek sygnałowych peptydów (pochodzących z rozsiągniętych komórek endokrynowych przewodu pokarmowego i oddechowego) oraz > 100 analogów kwasów tłuszczowych (eikosanoidów), czyli hormonów typu prostaglandyny, leukotrieny i lipoksyny. Na przykład receptory dla eikosanoidów obecne w jądrze komórki, ale nie w błonie komórkowej typu PPAR, regulują metabolizm lipidów, uczestnicząc m.in. w procesie nowotworzenia.

## Piśmiennictwo

1. Amundadottir L. T., Leder P.: Signal transduction pathways activated and required for mammary carcinogenesis in response to specific oncogenes. *Oncogene* 1998, 16, 737-746.
2. Barbier C. E., Tomlins S.: The prostate cancer genome: perspective and potential. *Urol. Oncol.* 2014, 15, 32-53.
3. Bryant W., Snowwhite A. E., Rice L. W., Shupnik M. A.: The estrogen receptor (ER) alpha variant delta 5 exhibits dominant positive activity on ER – regulated promoters in endometrial carcinoma cell. *Endocrinology* 2005, 2, 751-759.
4. Burcombe R. J., Makris A., Richman P. I., Daley F. M., Noble S., Pittam M., Wrigh D., Allen S. A., Dove J., Wilson G. D.: Evaluation of ER, PgR, HER-2 and Ki-67 as predictions of response to neoadjuvant anthracycline chemotherapy for operable breast cancer. *Br. J. Cancer* 2005, 92, 147-155.
5. Burnes M. B., Temiz N. A., Harris R. S.: Evidence for APOBEC 3 B mutagenesis in multiple human cancers. *Nat. Genet.* 2013, 45, 977-983.
6. Cadet J., Douki T.: Formation of UV – induced DNA damage contributing to skin cancer development. *Photochem. Photobiol.* 2018, 17, 1816-1841.
7. Cannistra S.: Cancer of ovary. *N. Eng. J. Med.* 2004, 351, 2519-2527.
8. Choi J. H., Wang A. S., Huang H. F., Leung P. C.: Gonadotropins and ovarian cancer. *Endocr. Rev.* 2007, 4, 440-461.
9. Cuzik J., Sestak I., Baum M., Buzdar A., Howel A., Dowsett M.: Effect of anastrozole and tamoxifen as adjuvant treatment for early stage breast cancer: 10 year analysis of the ATAC trial. *Lancet Oncol.* 2020, 1135-1141.
10. Darbre P. D.: Endocrine disruptors and obesity. *Curr. Obes. Rep.* 2017, 6, 18-27.
11. Di Cristofano A., Ellenison L. H.: Endometrial carcinoma. *Annu. Rev. Pathol.* 2007, 2, 57-64.
12. Doll A., Abal M., Rigau M.: Novel molecular profiles of endometrial cancer – new light through old windows. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 2008, 3, 221-229.
13. Foksiński M., Piekutowski M., Roszkowski K., Oliński R.: Rola estrogenów w procesie kancerogenezy. *Współ. Onkol.* 2002, 2, 137-140.
14. Franscone R., Hou V., Grivennikov S. I.: Microbe, inflammation, and cancer. *Cancer J.* 2014, 20, 181-189.
15. Fujimoto J., Hirose R., Sagaguchi H., Tamaya T.: Estrogen dependency in uterine endometrial cancer. *Oncology* 1998, 55 (sup.), 53-59.
16. Gorski J. J., Kennedy R. D., Hoseney A. M., Harkin D. P.: The complex relationship between BRCA1 and ER alpha in hereditary breast cancer. *Clin. Cancer Res.* 2009, 15, 1514-1518.

17. *Helmink B. A., Khan M. A. W., Hermann A., Gopalakrishnan V., Wargo J. A.*: The microbiome, cancer and therapy. *Nat. Med.* 2019, 25, 377-388.
18. *Hervouet R., Cartron P. F., Jouvent M., Delage-Mourroux R.*: Epigenetic regulation of estrogen signalling in breast cancer. *Epigenetics* 2013, 8, 237-245.
19. Interna Szczeklika. *Medycyna Praktyczna PİEBM* 2021.
20. *Jezela-Stanek A., Chrostowska-Wynimko J., Krzakowski M.*: Onkogenetyka. *Klinika i diagnostyka molekularna z elementami poradnictwa genetycznego.* PZWL, Warszawa 2025.
21. *Koche R. P., Rodriguez-Fos E., Helmsauer K., Burket M., Mc Arthur I. C.*: Extrachromosomal circulet DNA drives oncogenic genome remodeling in neuroblastoma. *Nat. Genet.* 2020, 52, 29-34.
22. *Kucab J. E., Zou X., Morgalella S., Joel M., Nanda A. S., Nagy E.*: A compendium of mutational signatures of environmental agents. *Cell* 2019, 177, 821-836.
23. *Kumar V., Abbas A. K., Aster J. C.*: Robbins Patologia. Edra Urban & Partner, Wrocław 2019.
24. *Leung P. C., Choi J. H.*: Endocrine signaling in ovariar surface epithelium and cancer. *Hum. Reprod. Update* 2007, 2, 143-162.
25. *Lewis T. S., Shapiro P. S., Ahn N. G.*: Signal transduction through MAP kinase cascades. *Adv. Cancer Res.* 1998, 74, 139-149.
26. *Madej J. A.*: Estrogeny w nowotworach narządów płciowych. *Med. Weter.* 2004, 60, 6-11.
27. *Nelson E. R., Wardell S. E., Jasper J. S., Park S., Suchindran S., Howe M. K.*: 27 hydroxycholesterol links hypercholesterolemia and breast cancer pathophysiology. *Science* 2013, 324, 1094-1098.
28. *Nowak M., Madej J. A., Dziegiel P.*: Porównanie ekspresji receptorów estrogenowych i progesteronowych w gruczołakorakach gruczołu sutkowego u suk z aktywnością mitotyczną komórek nowotworowych. *Med. Weter.* 2007, 63, 1211-1215.
29. *Parl F. F., Ergan K. M., Li C., Crooke P. S.*: Estrogen exposure, metabolism and enzyme variants in a model for breast cancer risk predication. *Cancer Inform.* 2009, 7, 109-121.
30. *Patel H. K., Bihani T.*: Selective estrogen receptor modulators (SERMs) and selective estrogen receptor degraders (SERDs) in cancer treatment. *Pharmacol. Ther.* 2018, 186, 1-24.
31. *Pecorino L.*: Biologia molekularna nowotworów w praktyce klinicznej. Edra Urban & Partner, Wrocław 2024.
32. *Pinkos-Kramarski R., Shelly M., Glathe S., Ratzkin B. J., Yarden Y.*: Neu differentiation factor/neuregylin isoforms activitate receptor combination. *J. Biol. Chem.* 1996, 271, 1929-1932.
33. *Raoley E. A., Nathanson K. L.*: Predisposition allels for testicular germ cell tumour. *Curr. Opin. Genet. Dev.* 2010, 20, 225-231.
34. *Rumsby G., Farrow S. M.*: Molecular endocrinology: genetic analysis of hormones and their receptors. Academic Press, New York 1999.
35. *Santen R. J., Yue W., Wang J. P.*: Estrogen metabolites and breast cancer. *Steroids* 2015, 99, 61-66.
36. *Sestak I., Cuzick J.*: Uptake on breast cancer risk prediction and prevention. *Curr. Opin. Obstet. Gynecol.* 2015, 27, 92-97.
37. *Spaczyński M. (red.)*: Onkologia ginekologiczna. Wyd. Med. Urban @ Partner, Wrocław 1991.
38. *Stachura W., Domagala W.*: Patologia znaczy slovo o chorobie. Tom II, Colonel Kraków 2005.
39. *Szacikowska E., Kozłowski W.*: Receptory HER/ErbB w prawidłowym nablonku i w kancerogenezie. *Współcz. Onkol.* 2000, 1, 7-12.
40. *Turner K., Deshpande V., Beyter D., Tomoyuki K., Ruset J., Lee C.*: Extrachromosomal oncogen amplification drives tumour evolution and genetic heterogeneity. *Nature* 2017, 543, 122-125.
41. *Yu S., Sun L., Jiao Y., Lee L. T. O.*: The role of G protein – coupled receptor kinases in cancer. *Inst. J. Biol. Sci.* 2018, 14, 189-203.
42. *Yue W., Yager J. D., Wang J. P., Jupe E. R., Santen R. J.*: Estrogen receptor – dependent and independent mechanisms of breast cancer carcinogenesis. *Steroids* 2013, 78, 161-17?.
43. *Zahorska-Markiewicz B., Malecka-Tendera E., Olszanecka Glinianowicz M., Chudek J.*: Patofizjologia kliniczna. Podręcznik dla studentów medycyny. Wyd. II, Edra Urban & Partner, Wrocław 2021.
44. *Zheng S., Cherniack A. D., Dewal N.*: Comprehensive pan – genomic characterization of adrenocortical carcinoma. *Cancer Cell* 2016, 29, 723-736.
45. *Zheng Y., Vioix H., Liu F. X.*: Diagnostic and economic value of biomarker testing for targetable mutations in non – small – cell lung cancer: A literature review. *Future Oncol.* 2022, 18, 505-518.

**Adres autora: prof. zw. dr hab. Janusz A. Madej, Liskego 4/5, 50-345 Wrocław; e-mail: janusz.madej@upwr.edu.pl**