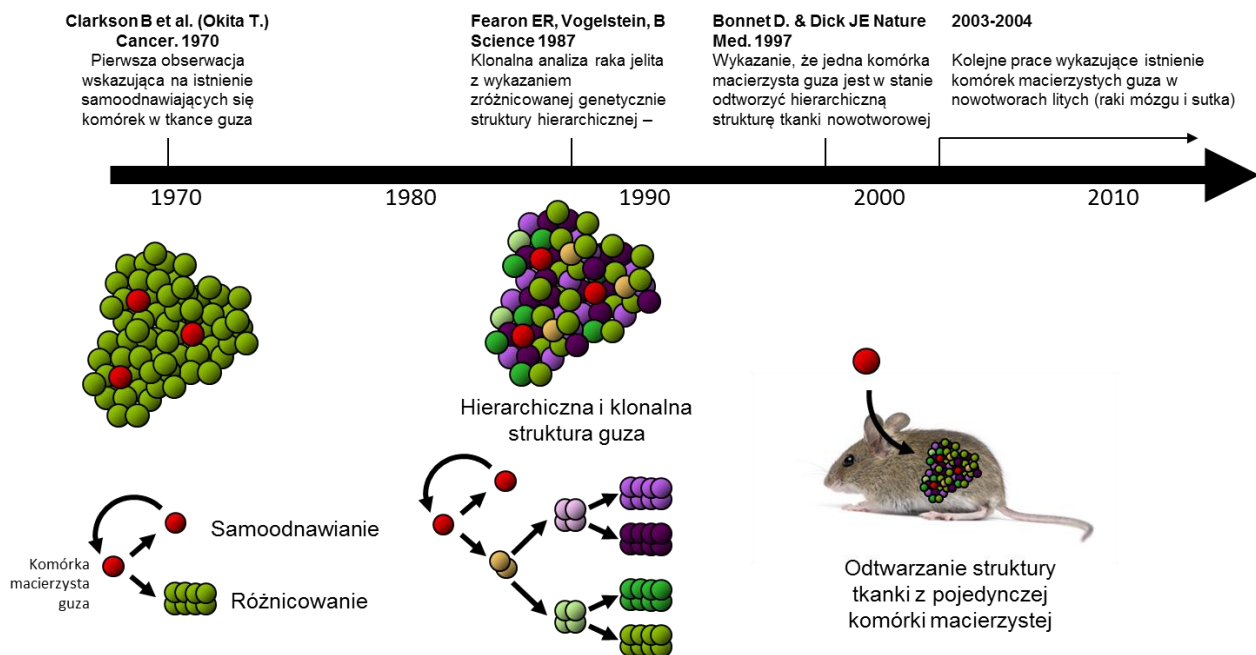


Dr hab. Ilona Kryczek, prof. nadzw.

Streszczenie wykładu: NOWOTWÓR JAKO NASTĘPSTWO NIEPOŻĄDANEGO DZIAŁANIA UKŁADU ODPORNOŚCIOWEGO

Niniejszy wykład ma na celu przedstawienie dość kontrowersyjnej koncepcji, według której nasz własny system odpornościowy zmienić może kod genetyczny/epigenetyczny wybranych komórek, prowadząc do ich transformacji nowotworowej, nabycia zdolności do wzrostu inwazyjnego, do przerzutowania, a w okresie remisji choroby do wznowy procesu nowotworowego w tak zwanym „drzemiącym przerzucie”.



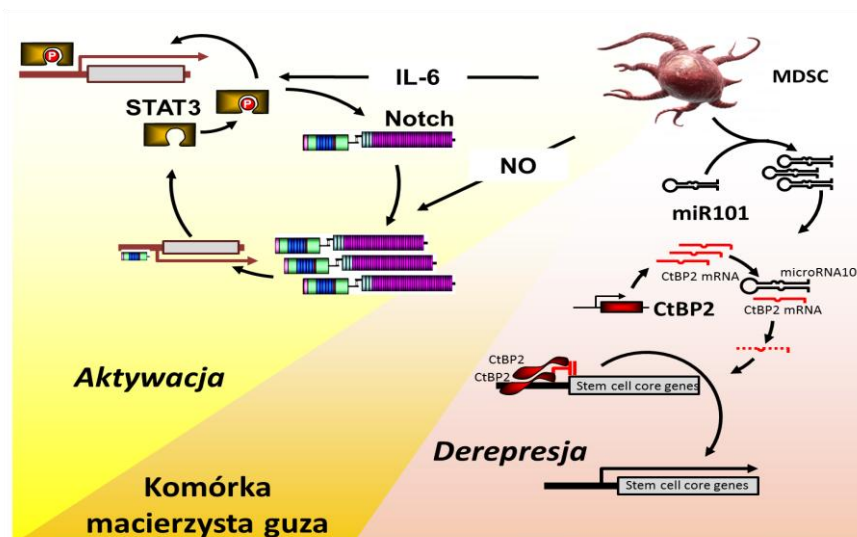
Rys. 1 Rozwój koncepcji komórki macierzystej nowotworu.

Koncepcja ta jest atrakcyjna klinicznie, gdyż pozwala nam przyjąć, że jeśli takie mechanizmy istnieją oraz jeżeli będziemy potrafili je poznać, to wskazać to może nową strategię leczenia przeciwnowotworowego znacznie skuteczniejszymi i bezpieczniejszymi czynnikami i lekami biologicznymi.

Dla zrozumienia istoty nowotworzenia, jak również całego wykładu ważne jest wprowadzenie definicji komórki macierzystej nowotworu. Współcześnie nowotwór spozstrzega się jako uporządkowaną jak w narządzie tkankę, a nie jako zbiór zmienionych komórek, w którym jedynie mały ich odsetek wykazuje zdolność do inwazyjnego wzrostu, przemieszczania się i tworzenia przerzutów. Komórki te nazywamy komórkami macierzystymi nowotworu i one stanowią obecnie największe wyzwanie w rozważaniu nowej strategii leczenia przeciwnowotworowego.

Historycznie koncepcja istnienia komórek macierzystych nowotworu została wprowadzona już w 1970 roku. Odkryto wtedy, że niektóre komórki nowotworowe zachowują się tak, jak normalne komórki macierzyste (embrionalne) – posiadają zdolność samoodtwarzania i odtwarzania hierarchicznej struktury guza nowotworowego. 20 lat później Fearon i Vogelstein opisali strukturę raka jelita, przedstawiając nowotwór jako złożoną tkankę, składającą się z różnego typu komórek, na różnym stopniu zróżnicowania i co najważniejsze – różniącą się między sobą kodem genetycznym. To ostatnie spostrzeżenie było bardzo istotne, jako że wszystkie komórki w naszym organizmie są genetycznie identyczne, jedynie komórki nowotworowe różnią się swym kodem (Rys 1).

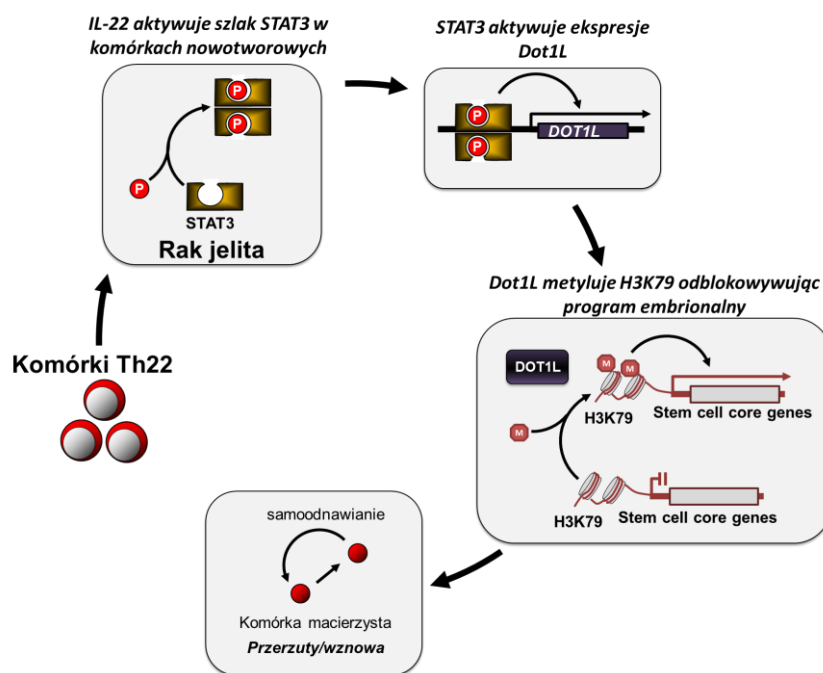
W 1971 r Alfred Knudson zaproponował hipotezę przyjmującą, że nowotwór powstaje na skutek nagromadzenia się mutacji w DNA komórki. Autor ten na podstawie badań siatkówczaka przeprowadził analizę statystyczną i wyliczył, że prawdopodobieństwo wystąpienia mutacji wynosi 2×10^{-7} . Prawdopodobieństwo to później zostało zweryfikowane eksperymentalnie i statystycznie przez wiele grup badawczych. Kiedy jednak zastanowimy się i zbierzemy razem wszystkie fakty oraz prawdopodobieństwa, to okaże się, że w przeciągu nawet długiego życia (100 lat) nikt nie powinien zachorować na nowotwór, bo prawdopodobieństwo, że w jednej komórce nastąpi tyle mutacji, ile jest niezbędnych dla powstania nowotworu jest niezmiernie niskie (10^{-15}). Te obserwacje spowodowały, że zaczęliśmy się baczniej przyglądać środowisku, w jakim powstaje nowotwór szukając czynnika, który by sprzyjał jego powstawaniu. W krótszym, z punktu statystycznego, życiu człowieka stwierdza się nowotwory właściwie w każdym narządzie i tkance, a tym co je łączy jest wszechobecność komponentów układu odpornościowego. W naszych badaniach skupiliśmy się na szczegółowej analizie poszczególnych składowych tego układu z punktu widzenia interakcji z komórkami nowotworowymi, a szczególnie z ich komórkami macierzystymi.



Rys.2. Schemat interakcji pomiędzy komórkami nowotworowymi i MDSC. MDSC zwiększają liczbę kopii miR101 (microRNA-101). miR101 wiąże i hamuje translację represora CtBP2. Obniżenie się poziomu represora CtBP2 powoduje odblokowanie genów macierzystości (Stem Cell Core Genes). Odblokowanie nie wystarcza do aktywacji programu embrionalnego. Równolegle MDSC produkują NO i IL-6. IL-6 aktywuje szlak STAT3, a NO szlak Notch. Obydwa szlaki wzmacniają się wzajemnie, uzyskując poziom i kinetykę aktywacji niezbędną do uruchomienia programu embrionalnego.

Jednym z ważniejszych składowych układu odpornościowego, istotnych z tego punktu widzenia były mieloidalne komórki supresorowe (MDSC). Komórki MDSC – stanowią unikalną populację, której funkcją jest regulacja działania układu odpornościowego w tym i obniżanie czy wyłączenie jego funkcji. Ta aktywność jest niezwykle ważna, gdyż chroni organizm przed chorobami autoimmunologicznymi, jak również przed zniszczeniem tkanki, spowodowanym nadmiernie silną odpowiedzią na infekcje. Jednakże w odniesieniu do procesu nowotworowego, ta aktywność tłumiąca jest niekorzystna powodując nieefektywną reakcję przeciwnowotworową, co gorzej - może w konsekwencji promować wzrost nowotworu. W oparciu o dwa doświadczalne modele nowotworowe: (raka piersi i raka jajnika) wykazaliśmy, że komórki MDSC nie tylko hamują aktywność układu odpornościowego, ale – co więcej – mogą modyfikować agresywność komórek nowotworowych, podwyższając ich zdolność do wzrostu inwazyjnego, migracji i tworzenia przerzutów. a także do inicjowania wznowy wzrostu nowotworowego. Żeby dokonać tak drastycznych zmian w komórce, porównywalnych do procesu transformacji nowotworowej, komórki MDSC uruchamiają proces “powrotu do korzeni”- czyli proces różnicowania wstecznego - przekształcania się komórki nowotworowej w jej komórkę macierzystą o cechach podobnych do komórek embrionalnych.

Rycina 3 przedstawia mechanizm uruchamiania „programu embrionalnego” przez komórki MDSC.



Rys. 3. Pro-nowotworowa aktywność interleukiny IL-22
 Komórki Th22 aktywują szlak STAT3, który bezpośrednio zwiększa poziom ekspresji genu Dot1L. Dot1L jest jednostką enzymatyczną kompleksu zdolnego do metylacji histonu H3K79. Metylacja ta ma zwykle charakter aktywujący. Wykazaliśmy, że po związaniu IL-22 przez swoisty receptor DOT1L wiąże się do regionu promotorowego genu SOX2 aktywując ekspresję genu. Wraz z Sox2 aktywowane są pozostałe geny embrionalne OCT3/4 i NANOG. Aktywacja tych genów prowadzi do zwiększenia liczby komórek macierzystych guza.

Zwykle “program embrionalny” w komórkach osobników dorosłych jest zablokowany. Blokada ta jest niezwykle silna i udokumentowana dzięki dokonującemu się w ostatnich latach postępowi w badaniach nad cechami embrionalnymi komórek dojrzałych. Blokada ta dokonuje się na poziomie epigenetycznym. Zmianami epigenetycznymi nazywamy wszelkie zmiany naszego kodu genetycznego, które mogą być dziedziczne, a nie są skutkiem

rekombinacji, włączając w to mutacje somatyczne. Proces ten „zniekształca” przyjęte zasady genetyki Mendla, której rozumienie uległo w ostatnich latach rewolucyjnemu wręcz postępowi, głównie dzięki opracowaniu i unowocześnieniu technik molekularnych. W naszych badaniach pokazaliśmy, że MDSC mogą przywrócić „embrionalne” właściwości komórkom nowotworowym właśnie poprzez epigenetyczne odblokowanie programu embrionalnego oraz poprzez aktywację niezbędnych do jego uruchomienia szlaków metabolicznych (Rys 3).

Przeprowadzone (ostatnio) przez nas badania wykazały, że w nowotworach, w których populacja komórek MDSC jest stosunkowo mała (np. w raku jelita), za odblokowanie programu embrionalnego odpowiada także bardzo mała populacja limfocytów T, zwana Th22. Populacja ta zmienia profil epigenetyczny komórek w sposób bardziej drastyczny i wyrafinowany w porównaniu do MDSC (Rys. 3).

Dysponując możliwością wykrywania szpikowych komórek supresorowych (MDSC), nowotworowych komórek macierzystych, jak również markerów epigenetycznych w materiale pobranym od chorych na nowotwory jajnika, piersi i jelita grubego wykazaliśmy możliwość ich wykorzystywania jako znaczących obserwacji klinicznych ale i mogących mieć znaczenie w przewidywaniu i w ocenie efektywności stosowanego u chorych leczenia.

W naszych pracach wykorzystujemy najbardziej współczesne metody badania materiału od chorych dla wykazania, że układ odpornościowy nie tylko wywiera mało skuteczne działanie przeciwnowotworowe, ale może inicjować proces nowotworowy poprzez aktywację w dojrzałych, zróżnicowanych prawidłowych komórkach szlaków metabolicznych i czynników epigenetycznych, odblokowując „program „embrionalny” odpowiedzialny za inicjowanie i rozwój procesu nowotworowego. Podejmujemy starania zmierzające do rozpoczęcia badań klinicznych w przekonaniu, że poznane nowe czynniki terapeutyczne, w tym także biologiczne wzbogacą arsenał „celowanych” czynników terapeutycznych możliwych do stosowania w terapii przeciwnowotworowej.