

KAKO IN ZAKAJ NASTANE RAK

Gregor Serša

Povzetek. Maligna transformacija celice oz. karcinogeneza je proces, ki je posledica kopičenja mutacij v deoksiribonukleinski kislini (DNA). Različni karcinogeni dejavniki povzročajo mutacije genov, ki nadzirajo celični ciklus, apoptozo, popravilo DNA itd. Vse te spremembe v celicah vodijo v nastanek malignih celic, ki se ne odzivajo na signale, ki upravljajo rast, smrt in diferenciacijo celic. Maligno spremenjene celice imajo značilne biološke lastnosti, kot so neprestana celična delitev in invazivnost, njihove molekularne značilnosti pa so tarča raznih vrst zdravljenj.

UVOD

Rak je bolezen, oziroma skupina bolezni, za katere je značilna nenadzorovana rast celic v različnih organih, brez fiziološke funkcije za ta organ. Tumor, ki nastaja, okvarja fiziološke funkcije organa, zaradi invazivnosti celic pa nastajajo oddaljeni zasevki ali metastaze. Nastanek rakavih celic ali karcinogeneza je proces, kjer z mutacijami genov v celici nastajajo spremembe, ki povzročijo nenadzorovano celično delitev, invazivnost in metastaziranje. Vzrokov mutacij je več in postopno spreminjajo fiziološke lastnosti celic [1]. Pridobljene lastnosti so mnogotere in jih lahko razvrstimo v več kategorij značilnosti raka, angleško imenovanih »hallmarks of cancer« [2]. S poznavanjem molekularnih mehanizmov maligne transformacije celic spoznavamo tudi njihove pridobljene specifične lastnosti, proti katerim se v zadnjem času razvijajo terapevtski pristopi, t.i. *tarčno zdravljenje s tarčnimi zdravili* [3].

RAK IN MALIGNA TRANSFORMACIJA CELICE

V zdravem organizmu je delitev celic uravnavan proces – celice se za rast organov in njihovo obnavljanje delijo glede na potrebe. Zato je delitev ustavljena, ko je celic zadosti, in znova spodbujena, ko so potrebne nove celice. Po prenehanju celične delitve celice vstopijo v proces diferenciacije, s katerim pa tudi izgubljajo sposobnost delitve. Zato imamo v organih izvirne (matične) celice, ki so sposobne celične delitve, in zrele celice, ki te sposobnosti nimajo več [4].

Proces karcinogeneze je večstopenjski proces. Maligno transformirane celice nastajajo pod vplivom karcinogenih dejavnikov, ki povzročajo poškodbe (mutacije) v genih (molekule DNA). Te mutacije za celico niso smrtne, ampak ji omogočijo nadaljnjo delitev. Znanih je več vrst karcinogenih dejavnikov – od kemičnih, fizikalnih (UV-sevanje, ionizirajoče sevanje) do bioloških (virusi), ki lahko povzročajo mutacije v DNA-molekuli katere koli

celice; imenujemo jih iniciatorji karcinogeneze, celico, ki je postala poškodovana (mutirana) pod vplivom karcinogenega dejavnika, pa inicirana celica. Poleg tega k nastanku raka prispevajo tudi dejavniki, kot so hormoni in drugi promocijski dejavniki; ne delujejo neposredno na DNA, ampak spodbujajo celično delitev iniciranih celic. V DNA celic pa je znanih vedno več mutacij, ki so prirojene, podedovane od staršev; to so t.i. dedne mutacije, ki so značilne pri nekaterih vrstah rakov, npr. raku dojke. To vrsto rakov imenujemo dedni raki. Podedovane mutacije večajo ogroženost z rakom, kar pomeni, da se lahko rak pojavi v zgodnejšem obdobju življenja.

Za transformacijo v rakavo celico, torej da celica pridobi vse lastnosti rakave, je potrebnih več zaporednih, časovno ločenih dogodkov (mutacij in promocij) [1, 5].

BIOLOŠKE ZNAČILNOSTI MALIGNO SPREMENJENIH CELIC

Nastanek rakave celice je torej večstopenjski proces, kjer različni dejavniki postopoma spreminjajo lastnosti celic v smeri manjše odzivnosti na signale, ki regulirajo rast, smrt in diferenciacijo celic. Signali, ki regulirajo rast, smrt in diferenciacijo celic, delujejo kot spodbujevalci in kot zaviralci celične delitve. Tako signali za spodbujanje celične delitve vplivajo na gene v celici, ki spodbudijo celico, da vstopi v celični ciklus, v proces rasti celice, podvajanja DNA-molekule in celične delitve. V normalnih celicah so to protoonkogeni, ki so v malignih celicah mutirani v onkogene. Ti geni pa so pod nadzorom genov, ki so sposobni zavreti celico v celični delitvi, torej so sposobni ustaviti celice v celičnem ciklusu; imenujemo jih supresorski geni tumorja. Če ti geni mutirajo, se lahko izgubi nadzor nad celičnim ciklusom. Mutacija enega od alelov protoonkogenega lahko povzroči, da se ti niso sposobni odzvati na zaviralne regulacijske signale in neprestano spodbujajo celico k celični delitvi. Gre za onkogene. Tudi mutacija supresorskih genov tumorja lahko povzroči spremenjeno signalizacijo v celici, saj produkti teh mutiranih supresorskih genov ne ustavljajo celice v njeni delitvi. Za njihovo učinkovitost je potrebna mutacija na obeh alelih supresorskih genov, ker je njihova funkcija v celici recesivna. Pri onkogenih pa govorimo o dominantni funkciji njihovega produkta (proteina). Poleg teh opisanih genov v celici delujejo tudi drugi geni, ki skrbijo za popraviljanje napak pri prepisovanju DNA in nasploh za prepoznavanje napak v genomu celice. Ti geni, ki jih imenujemo popraviljalni geni DNA, so tudi lahko mutirani in doprinesejo k maligni transformaciji celic. Poleg mutacij v genih, ki nosijo zapis za proteine, pa k maligni transformaciji doprinesejo tudi mutacije v regijah molekule DNA, ki nosijo zapis za molekule mikro-RNA (miRNA). Te miRNA uravnavajo izražanje proteinov na posttranskripcijski ravni, na ravni razgradnje sporočilne RNA (mRNA). Če je torej miRNA mutirana in je vpletena v nadzorovanje

izražanja protoonkogenega ali supresorskega gena tumorja, lahko ta mutacija doprinese k maligni transformaciji celice [4–6].

Pri maligni transformaciji celic se tako kopičijo mutacije v genih, ki skrbijo za rast, smrt in diferenciacijo celic. Zato je maligno spremenjena celica manj diferencirana kot normalna celica in ima sposobnost neskončne celične delitve, kot tudi večjo mobilnost in invazivnost, da lahko potuje v bližnje bezgavke ali vstopa v žilje; v obeh primerih tvori oddaljene metastaze ali zasevke. Poleg teh opisanih lastnosti pa imajo rakave celice še vrsto drugih lastnosti, kot je sposobnost izločanja angiogenih dejavnikov, ki spodbujajo rast žilja tumorjev [2].

Rakave celice v procesu maligne transformacije pridobijo več lastnosti, ki so posledica mutacije genov. V zadnjem času je vedno več znanega o vrstah mutacij, ki lahko nastanejo v nekaterih vrstah rakavih celic. Za lažje razumevanje sta Hanahan in Weinberg združila nekatere vrste mutacij v skupine, ki dajejo specifično lastnost rakavi celici, in jih poimenovala »hallmarks of cancer« [2, 3]. Gre za vrsto značilnosti: samozadostnost v proizvodnji rastnih signalov, neobčutljivost na zaviralce rasti, spodbujanje invazije v tkiva in metastaziranje, izogibanje celični smrti, spodbujanje tvorbe žil in najbolj poznane pridobljene lastnosti – izogibanje imunskemu nadzoru, deregulirana celična presnova in genomska nestabilnost (slika 1).



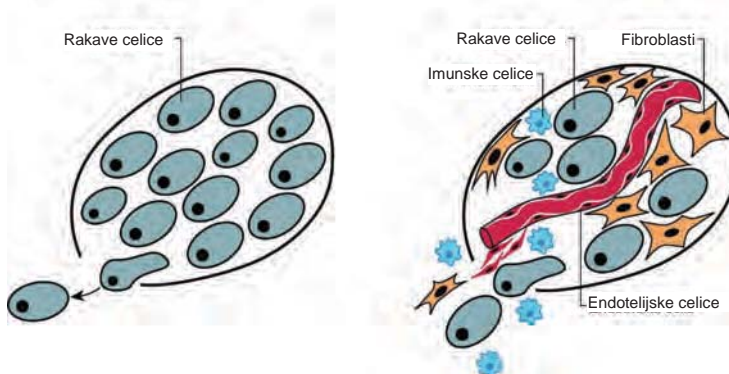
Slika 1. Maligne celice imajo nekaj značilnih bioloških lastnosti, t.i. »hallmarks of cancer«. Povzeto po Hanahan and Weinberg [3]

TUMOR KOT KOMPLEKSNO TKIVO

Včasih smo mislili, da so za rast in razvoj tumorja pomembne samo tumorske celice, sčasoma pa se je uveljavil pogled na tumor kot kompleksno tkivo. Poleg tumorskih celic ga sestavljajo tudi stromalne celice – fibroblasti, imunske celice in novo nastale žile z endotelijskimi celicami (slika 2). Zanimivo je, da so te, t.i. »normalne celice« v tumorju spremenjene, tako da sodelujejo s tumorskimi celicami in jim omogočajo oziroma pomagajo pri njihovem razvoju in rasti. Znano je, da so endotelijske celice spremenjene; imajo drugačne celične markerje kot endotelijske celice v zdravih tkivih. Poleg tega so imunske celice v tumorju onemogočene in ne morejo uničevati novonastalih tumorskih celic.

Na tumor je treba gledati tudi kot na dinamično tkivo, ki se s časom spreminja. Spreminjajo se populacije tumorskih celic z vedno novimi mutacijami, ki so posledica njihove genomske nestabilnosti. V času razvoja tumorja se zaradi imunskega odziva in njegove interakcije s tumorskimi celicami izvaja t.i. imunsko urejanje (ang. *immuno editing*). Na začetku je imunski sistem še kar učinkovit, a se tumorske celice prilagajajo in izogibajo imunskemu nadzoru. Zato se tumorske celice selekcionirajo, ostajajo vedno bolj »sposobne«, agresivne celice [7]. Tudi žilje tumorja se prilagajata njegovi rasti; v različnih fazah rasti tumorja je različna tudi njegova ožiljenost, kar vpliva tudi na presnovne lastnosti tumorskih celic.

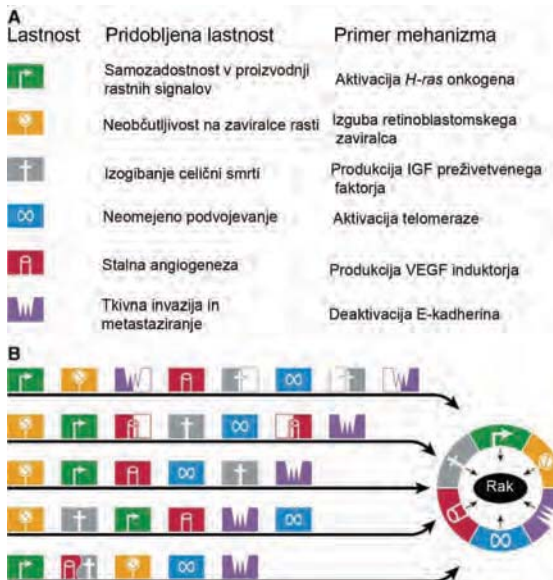
Kompleksno tumorsko tkivo torej sestavljajo različne populacije tumorskih celic in normalne (stromalne), a pod vplivom tumorskih celic se celice spreminjajo. Prav te spremembe pa so možna tarča, na katero je mogoče ciljati z novimi terapijami; v zadnjem času postaja zanimiva tarča tumorsko žilje [3, 8–10].



Slika 2. Tumor je kompleksno tkivo, sestavljeno iz tumorskih in stromalnih celic. Stromalne celice so fibroblasti, imunske in endotelijske celice v novo nastalem žilju tumorjev. Povzeto po Hanahan and Weinberg [2]

KATERE LASTNOSTI MORAJO CELICE PRIDOBITI?

Danes za mnoge vrste tumorjev že dobro poznamo proces maligne transformacije na molekularni ravni. To pomeni, da vemo, kateri geni so mutirani in kakšna poškodba je nastala na tem delu molekule DNA v večstopenjskem procesu maligne transformacije. Če pogledamo »hallmarks of cancer«, morajo celice pridobiti vsaj nekaj osnovnih lastnosti, ki jim omogočijo stalno proliferacijo in invazijo v okolna tkiva. Zanimivo pa je, da za maligno transformacijo različnih vrst rakov obstajajo različna zaporedja teh mutacij, ki pa vse vodijo v razvoj rakave celice (slika 3). Tudi dogma delitve tumorjev na benigne in maligne ni več zveličavna, zato ker s pridobivanjem novih lastnosti v času maligne transformacije celice pridobivajo nove lastnosti, ki spreminjajo neinvazivne celice v invazivne.



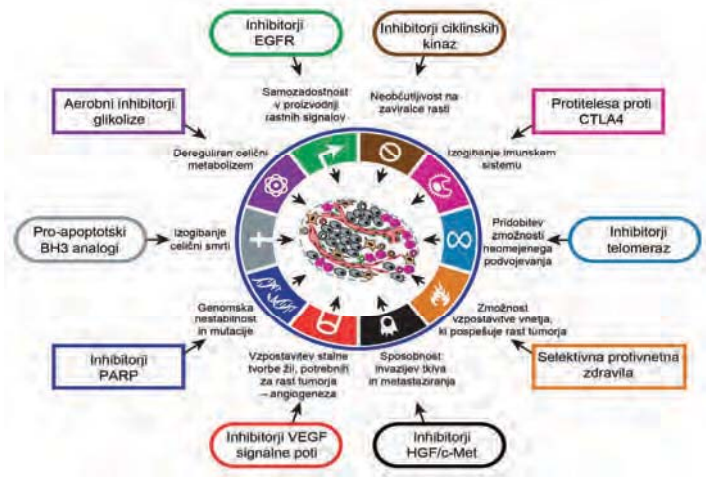
Slika 3. V procesu maligne transformacije celice pridobivajo nove lastnosti. Za popolno preobrazbo v maligne morajo pridobiti nekaj značilnih lastnosti. Zaporedje pridobivanja teh lastnosti je za nastanek različnih vrst raka lahko različno. Povzeto po Hanahan and Weinberg [2]

ČEMU JE NAMENJENO VSE TO ZNANJE?

Vprašali se boste, kaj nam pomaga, če vedno več vemo? Ali to lahko uporabimo pri zdravljenju raka? Dejansko je novo znanje omogočilo premik v zdravljenju – z nespecifičnih na specifična, določenemu tipu raka prilago-

jena zdravljenja. Specifična zdravljenja razumemo kot pristope, ki delujejo na pridobljene lastnosti tumorskih celic, ki so zanje specifične in jih nimajo zdrave celice. Taka zdravljenja naj bi delovala samo na tumorske celice in se imenujejo tarčna zdravljenja. O teh zdravljenjih je slišati vedno več.

Slika 4 prikazuje povezave med »hallmarks of cancer« in novimi tarčnimi pristopi zdravljenja raka. Trenutno se večinoma zdravijo bolniki z eno vrsto tarčnih zdravil, dejansko pa imajo njihove tumorske celice lahko več specifičnih tarč, ki bi jih lahko sočasno napadli [11, 12]. Podoben koncept kot pri poli-kemoterapiji lahko uporabimo za večtarčno zdravljenje. Verjetno ni daleč čas, ko bo dejansko možno prilagoditi zdravljenje vsakemu bolniku posebej in bomo dosegli že davno zastavljeni cilj individualiziranega zdravljenja bolnikov z rakom.



Slika 4: Pridobljene lastnosti rakavih celic so dejansko molekule, ki jih proizvajajo celice po zapisih mutiranih genov. S spoznanjem teh molekul dobimo tarče, proti katerim lahko razvijamo tarčna zdravila. Tak pristop je pristop individualiziranega zdravljenja, ki naj bi imel specifično delovanje na tumorske celice in ne bi imel stranskih neželenih učinkov. Povzeto po Hanahan and Weinberg [3]

LITERATURA

1. Novaković S et al. Molekularni mehanizmi nastanka raka – karcinogeneza. In: Onkologija: raziskovanje, diagnostika in zdravljenje raka. 1st ed. Ljubljana: Mladinska knjiga, 2009, 24–35.
2. Hanahan D, Weinberg RA. The hallmarks of cancer. Cell 2000; 100: 57–70.
3. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. Cell 2011; 144: 646–74.

4. Pecorino L. Molecular biology of Cancer. In: Pecorino L. Molecular biology of cancer. Mechanisms, targets, and therapeutics. 3rd ed. New York: Oxford University Press, 2008.
5. Tannock IF, Hill RP. The basic science of oncology. 3rd ed. New York: McGraw Hill, 2007.
6. <http://www.cancerquest.org>
7. Pecorino L. The immune system, infections, and inflammation. In: Pecorino L. Molecular biology of cancer. Mechanisms, targets, and therapeutics, 3th edition, New York, Oxford University Press, 2008: 225–51.
8. Folkman J. Angiogenesis: an organizing principle for drug discovery. *Nat Rev* 2007; 6: 273–86.
9. Siemann DW, Bibby MC, Dark GG, Dicker AP, Eskens FALM, Horsman MR, et al. Differentiation and definition of vascular-targeted therapies. *Clin Cancer Res* 2005; 11: 416–20.
10. Patterson DM, Rustin GJS. Vascular damaging agents. *Clin Oncol* 2007; 19: 443–56.
11. Hait WN. Targeted cancer therapeutics. *Cancer Res* 2009; 69: 1263–7.
12. Kreft S, Doljak B, Obermajer N. Osnove genskega zdravljenja. In: Štrukelj B, Kos J. *Biološka zdravila*. Ljubljana: Slovensko farmacevtsko društvo, 2007: 592–625.