
BIOLOGIJA RAKAVE CELICE IN ZNAČILNOSTI RASTI TUMORJEV

Gregor Serša, Srdjan Novaković

RAST IN RAZVOJ CELIC V ORGANIZMU

Delitev, diferenciacija in umiranje celic v zdravem organizmu so skrbno regulirani procesi, ki so v harmoničnem sožitju s potrebami organizma. Tako stanje ohranja cela vrsta regulatornih mehanizmov, na katere se normalne celice odzivajo, tako da se prenehajo deliti, ko ni več potrebe, postajajo vse bolj diferencirane in opravljajo specifične funkcije v posameznih organih ter odmirajo na kontroliran način ko so opravile svojo nalogo.

Rakava celica (maligno transformirana celica) lahko nastane iz različnih celic v organizmu. Osnovne značilnosti rakavih celic so, da v nasprotju z normalnimi celicami rastejo nekontrolirano, se lokalno vraščajo v normalna tkiva in tvorijo zasevke ali metastaze v oddaljenih organih (Tabela 1).

Razvoj novih tehnik, predvsem molekularnih, je v zadnjih letih veliko pripomogel k razumevanju biologije rakavih celic. Vedno več vemo o spremembah, ki nastajajo v celici pod vplivom dejavnikov, ki povzročajo njihovo maligno transformacijo. Vedno bolj razumemo, kateri regulatorni mehanizmi so spremenjeni ali okvarjeni v rakavi celici.

Vsa ta spoznanja nam teoretično omogočajo razne posege na rakavih celicah z namenom, da nastale spremembe popravimo in celice naredimo zopet normalne. Dokler tega še ne moremo narediti, se soočamo s problemom rastočih tumorjev v organizmu in z različnimi načini zdravljenja, s katerimi tumorske celice predvsem odstranjujemo ali jih pobijamo. Pri takih postopkih je pomembno odstraniti vse rakave celice, kajti samo tako lahko bolezen premagamo.

Tabela 1: Nekateri značilnosti maligno transformiranih celic

Spremeni se odzivnost na intracelularne in ekstracelularne signale, ki nadzorujejo:

- delitev celice
 - diferenciacijo celic
 - celično smrt
-

VRSTE TUMORJEV

Rak lahko nastane iz različnih celic, zato poznamo več kot 200 različnih vrst raka. Pomembno je poudariti, da vsak tumor ni rak in da v osnovi razlikujemo benigne in maligne tumorje. **Benigni tumorji** rastejo omejeno v tkivih, kjer so prvotno nastali. **Maligni tumorji** pa se vraščajo v zdrava tkiva in prehajajo v oddaljena tkiva po cirkulatornih poteh (hematogeni, limfogeni zasevki), kjer tvorijo zasevke oziroma **metastaze** (Tabela 2).

Tabela 2: Nekateri značilnosti benignih in malignih tumorjev

Benigni tumorji:

- počasna rast,
- visoka stopnja celične diferenciacije, celice podobne normalnemu tkivu,
- kapsula tumorja iz vezivnega tkiva,
- ne metastazirajo.

Maligni tumorji:

- hitra rast,
- pretežno slabo diferencirane celice,
- brez čvrste tumorske kapsule,
- povečana količina DNK – poliploidija,
- invazivna rast v plasteh (brez kontaktne inhibicije),
- odluščanje posameznih celic in rast v drugih organih – metastaziranje.

Glede na patohistološko diferenciacijo rakavih celic oziroma glede na njihov videz delimo tumorje na: epitelne tumorje – **karcinome**, tumorje vezivnega tkiva – **sarkome** in tumorje nastale iz krvnih celic – **limfome**. Običajno so maligni tumorji slabše diferencirani od normalnih celic, iz katerih so nastali. Ločimo slabo in dobro diferencirane tumorje. Običajno imajo manj diferencirani tumorji slabšo prognozo kot tisti, ki so dobro diferencirani, ker je to povezano s proliferativno sposobnostjo malignih celic.

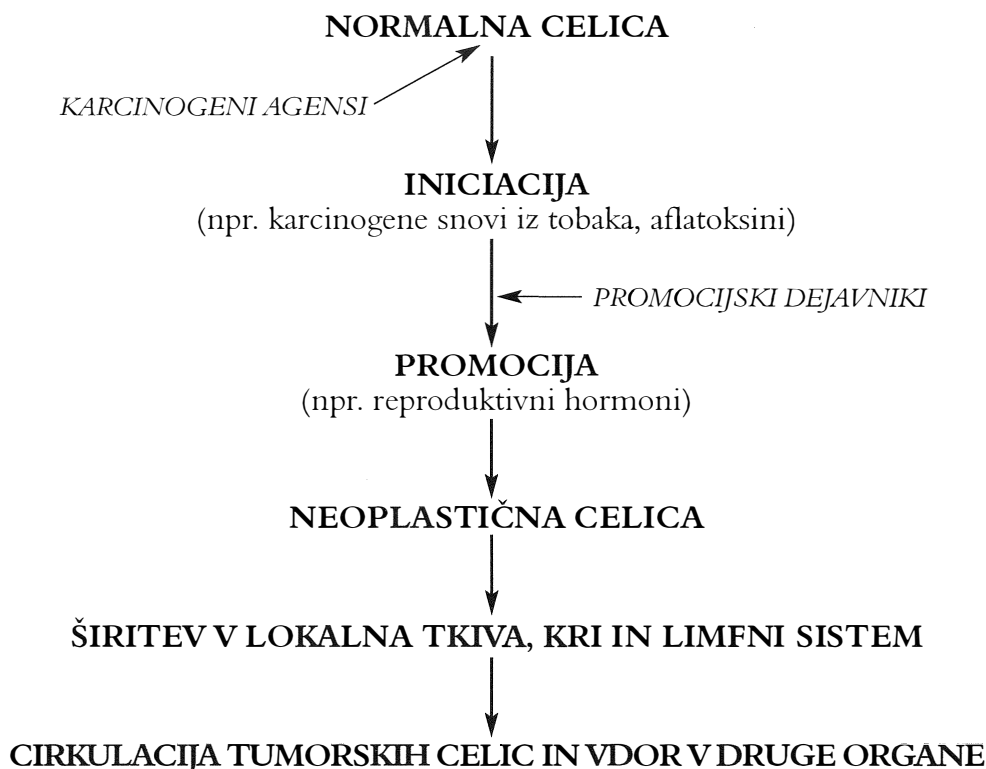
NASTANEK RAKAVE CELICE

Različni genski označevalci kažejo na **klonalni nastanek raka**, to je nastanek tumorja iz ene maligno transformirane celice. Klonalnost nastanka raka pa ne pomeni, da se normalna celica naenkrat, torej v enem dogodku, spremeni v maligno celico. Nasprotno, potrebno je več dogodkov - mutacij na

DNA celice za postopno transformacijo normalne celice v maligno. Postopen nastanek rakave celice in postopen razvoj tumorja potrjuje opažanje, da se rak veliko pogosteje razvije pri starejših ljudeh. V veliki večini primerov se šele v poznejšem življenjskem obdobju zgodi toliko sprememb v genskem materialu celice, da se maligno transformirajo in zrastejo v tumorje.

Proces maligne transformacije celice lahko razdelimo na iniciacijo in promocijo. **Iniciacija** je prva stopnja v razvoju rakave celice, ko karcinogeni dejavniki izzovejo spremembo v celični DNA in sprožijo nastanek nepovratnih mutacij. **Karcinogene dejavnike** v grobem delimo na biološke (npr. virusi), kemične (npr. aromatske spojine) in fizikalne (npr. sevanje). Samo iniciacija ni dovolj za nastanek tumorja, potrebna je še **promocija**, to je delovanje faktorjev, ki pospešujejo delitev teh gensko spremenjenih celic (Tabela 3).

Tabela 3: Neoplastična preobrazba celice in metastaziranje



Hitra delitev rakavih celic ter pomanjkanje popravljalnih mehanizmov za okvare na DNA omogočata kopičenje in “selekcijo” nadaljnjih mutacij. Zato se celice v tumorju razlikujejo; nekatere tumorske celice se delijo hitreje od drugih, druge pa imajo večjo sposobnost metastaziranja. Stalno spreminjanje lastnosti na novo nastajajočih tumorskih celic pomeni dodaten problem za zdravljenje. Srečujemo se s heterogeno populacijo tumorskih celic, ki niso enako odzivne na določeno zdravljenje, nekatere med njimi lahko postanejo odporne proti zdravljenju. V takem primeru moramo zamenjati način zdravljenja in poskušati uničiti na novo nastale klone rezistentnih tumorskih celic z drugimi metodami.

BIOLOŠKE ZNAČILNOSTI RAKAVE CELICE

Skupna značilnost vseh maligno transformiranih celic je nekontrolirana rast v plasteh. Stalno ponavljajoče se celične delitve so posledica genskih sprememb v malignih celicah, vzrok pa je v njihovi nesposobnosti odzivati se na intracelularne in ekstracelularne signale, ki nadzorujejo njihovo rast. Geni, ki so v normalnih celicah odgovorni za posredovanje signalov se imenujejo **protoonkogeni**. Ti geni nosijo zapis za rastne in transkripcijske dejavnike in so pod nadzorom kontrolnih mehanizmov. Ob nastanku mutacij v protoonkogenih celice uidejo nadzornim mehanizmom, že spremenjene protoonkogene pa imenujemo **onkogeni**. Druga vrsta genov, ki so tudi udeleženi pri nadzoru rasti celice, so **tumorski supresorski geni**. Njihova osnovna naloga je, da ob poškodbi celične DNA, aktivirajo popravljalne mehanizme ali preusmerijo celico v apoptozo, ko popravljanje ni več izvedljivo. Mutacije na tumorskih supresorskih genih velikokrat prizadenejo funkcijo njihovih produktov, tako da niso več sposobni aktivirati popravljalnih mehanizmov in preprečiti nastanka rakavih celic.

Tabela 4: Geni, ki so udeleženi pri maligni transformaciji normalnih celic v maligne

Protoonkogeni – onkogeni

- rastni faktorji: *ras*, *src*
- transkripcijski faktorji: *myc*, *fos*

Tumorski supresorski geni - Mutirani supresorski geni

- *p53*, *Rb*, *BRCA 1*, *BRCA 2*
-

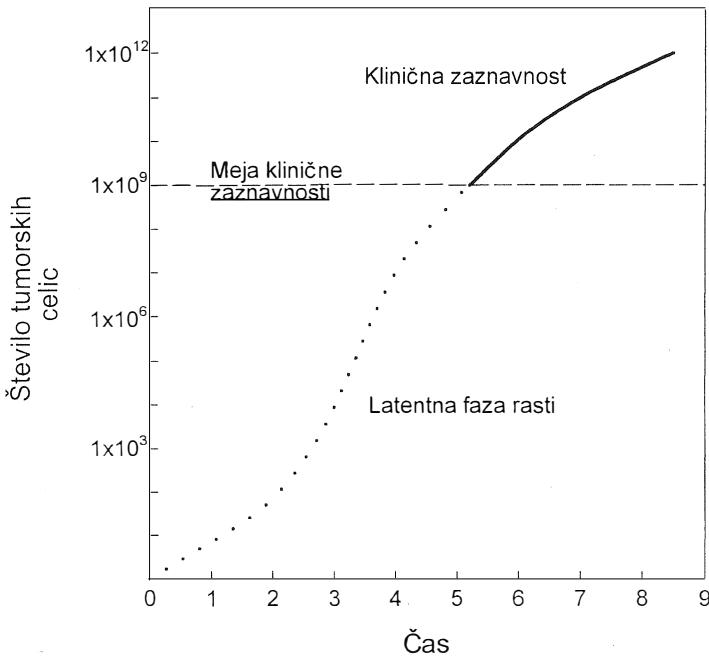
BIOLOŠKE ZNAČILNOSTI RASTI TUMORJA

Aktivacija onkogenov, inaktivacija tumorskih supresorskih genov ter inaktivacija genov, soudeleženi v popravljalnih mehanizmi na celični DNA, povzročijo nenadzorovano delitev celic. Vsaka na novo nastala celica po delitvi maligne celice je vedno nova maligna celica. Na takšen način nastane klon tumorskih celic, ki preraste v tumor. Z večanjem tumorske mase se zgodijo tudi fiziološke spremembe v tumorju. V primeru, ko je še malo tumorskih celic, te dobivajo hranilne snovi in kisik z difuzijo iz bližnjih žil normalnega tkiva. Dokler te celice ostanejo v takem okolju, je njihova rast počasna. To fazo rasti imenujemo **avaskularna faza rasti**, ki lahko traja precej dolgo (v nekaterih primerih opažamo vznik metastaz po uspešni kontroli rasti primarnega tumorja tudi v več letih).

Tumorske celice imajo sposobnost sintetizirati in izločiti snovi, ki spodbujajo izraščanje novih žil iz blizu ležečih žil normalnih tkiv. Snovi, ki spodbujajo nastanek novih žil, imenujemo angiogeni dejavniki. Ti so zelo pomembni za nadaljni razvoj tumorja, saj omogočajo ožiljenje na novo nastajajočih tumorjev. Dovajanje hranilnih snovi in kisika do tumorskih celic iz na novo nastalih žil zagotavlja nastanek najboljših razmer za rast tumorjev. To fazo imenujemo **vaskularna faza rasti** tumorja.

Lastnost tumorskih celic v vaskularni fazi rasti je, da se hitro delijo (lahko tudi vsakih 24 ur). Ker iz vsake celice ob celični delitvi nastaneta dve novi, se število celic v tumorju podvojuje eksponencialno - **eksponencialna rast tumorjev**. Nove diagnostične metode zaznavajo že zelo majhne tumorje, vendar se največkrat velikost zgodaj odkritih tumorjev znaša približno 1cm^3 - 1g, v katerem je približno 10^9 tumorskih celic. Če domnevamo, da je tumor nastal iz ene maligno transformirane celice, je za rast tumorja do te velikosti potrebno 30 celičnih delitev. Zaradi eksponencialne rasti tumorja pa je za namnožitev celic od 10^9 do 10^{12} potrebno samo 10 delitev, pri čemer tumor doseže maso 1 kg. Glede na to spoznanje je razumljivo, da je bilo do nastanka tumorja, ki je klinično zaznaven, potrebno dosti več časa, kot je potrebno, da ta tumor povzroči nevzdržne težave organizmu zaradi svoje mase. Zavedati se moramo tudi, da tumorske celice izločajo številne druge snovi, ki vplivajo na fiziologijo normalnih celic v organizmu in tudi na delovanje celotnih sistemov, kot je npr. obrambni oziroma imunski sistem organizma. Prav delovanje na imunski sistem oziroma izogibanje delovanju imunskega sistema, je tista značilnost rakavih celic, ki jim omogoča preživetje v organizmu in nenadzorovano rast tumorjev.

Slika 1: Hipotetična rastna krivulja tumorja v organizmu



KAJ POMENI OZDRAVITEV?

Kljub klonalnemu nastanku tumorjev, najdemo v tumorju poleg tumorskih še veliko drugih celic: stromalne celice, kot so fibroblasti, imunske celice in druge. Pomembno pa je, da v tumorju niso vse tumorske celice enake in sposobne celične delitve. Po nekaterih predvidenih jih je samo do 20% takih, ki so sposobne hitre delitve. S stališča terapije raka so pomembne prav te celice, imenujemo jih **klonogene celice**. Te celice so sposobne tvoriti novo kolonijo oziroma klon, tudi če po zdravljenju preživi ena sama klonogena celica. To pomeni, da moramo za ozdravitev bolnikov z rakom uničiti ali odstraniti vse tumorske celice, kajti samo zmanjševanje tumorske mase ni dovolj za preprečitev nadaljnje rasti tumorja.

Zavedati se moramo tudi da vse terapije raka, ki se uporabljajo v standardnem zdravljenju, ubijajo celice v tumorju po načelu **ubijanja deleža celic**. To pomeni, da ob vsakem odmerku terapije, obsevalne ali kemoterapije ubijamo samo določen odstotek tumorskih celic, v naslednjem odmerku zopet

nov delež in tako naprej. Prav zaradi tega je večina terapij zasnovanih na ponavljajočem odmerjanju, da se ob vsaki novi dozi znova zmanjša delež preživelih celic, vse do ozdravitve.

TERAPEVTSKI INDEKS

Vse doslej znane terapije poškodujejo tumorske in tudi normalne celice organizma. Zaenkrat še ne poznamo specifične terapije raka, ki bi omogočala selektivno ubijanje tumorskih celic. Zaradi tega se ob zdravljenju srečujemo s poškodbami normalnih tkiv, tako pri zdravljenju s kemoterapijo kot tudi z obsevalno terapijo. S skrbnim odmerjanjem in z načrtovanjem poskušamo doseči ravnovesje med poškodbami, ki jih zdravljenje povzroči na normalnih tkivih, in poškodbami na tumorskih celicah. Razmerje definiramo s **terapevtskim indeksom**.

Ravno na osnovi terapevtskega indeksa lahko ocenjujemo specifičnost onkološke terapije. Teoretično bi želeli terapijo, ki bi v največji meri poškodovala tumor in povzročila čim manj poškodb na normalnih tkivih. V praksi je to zelo težko doseči, saj v resnici obstajajo le majhne razlike v občutljivosti rakavih in normalnih celic za klasične načine zdravljenja. Zaradi tega bolj poskušajo razvijati nove vrste zdravljenja, pri čemer skušajo delovanje zdravila prilagoditi lastnostim, ki so značilne za tumorske celice, in tako doseči čim večjo specifičnost delovanja.

POMEN EKSPERIMENTALNE ONKOLOGIJE

Znanje o biologiji maligno transformirane celice lahko uporabimo tudi pri načrtovanju zdravljenja onkoloških bolnikov. Zato je biologija tumorjev kot veda zelo pomembna za razumevanje osnovnih načel glede nastanka tumorjev in tudi za uvajanje novih načinov zdravljenja. Eksperimentalna onkologija s svojimi tumorskimi modeli omogoča testiranje že uveljavljenih in novih zvrsti zdravljenja raka, kot tudi kombinacije le teh. Uporabljajo tumorske modele in vitro v okolju celičnih kultur in tudi poskusne živali (predvsem laboratorijske miši). Zdravljenje tumorjev na živalih nam da prvo informacijo o uspešnosti novega načina zdravljenja. Šele ti predklinični podatki, pridobljeni z eksperimentalno onkologijo, omogočajo uvajanje zdravljenja v kliničnem poskusu.

POVZETEK

- Rakaste celice nastanejo v procesu neoplastične transformacije celice, imenujemo ga karcinogeneza.
- Karcinogeneza se odvija postopoma (v več fazah) pod vplivom delovanja karcinogenih agensov (inicijacija) in promocijskih dejavnikov.
- Produkt delitve vsake rakaste celice je nova rakasta celica - klonalna teorija nastanka raka.
- V procesu maligne transformacije celice so pomembne mutacije genov, ki nadzorujejo rast celice: protoonkogeni - onkogeni, tumorski supresorski geni - neaktivni tumorski supresorski geni ter geni, odgovorni za popravljanje poškodb na DNA - neaktivni geni oz. funkcionalno neaktiven produkt.
- Tumorska rast se začne z delitvijo klonogenih celic in nastankom tumorskega klona - avaskularna faza rasti; nadaljuje se z vaskularno fazo, kjer je rast tumorske mase eksponencialna.
- Za dokončno ozdravitev moramo uničiti ali odstraniti prav vse klonogene celice; delen odziv na zdravljenje ne zagotavlja dokončne ozdravitve.
- Glede na rast tumorjev načrtujemo njihovo zdravljenje po fazah, v katerih uničujemo določene deleže tumorskih celic. Agresivnost zdravljenja povečujemo in poskušamo doseči popolno uničenje vseh tumorskih celic.
- Sedanje metode zdravljenja oz. terapije niso visoko specifični za tumorske celice, zato prizadenejo tudi normalne celice v organizmu. Razmerje med poškodbami, ki jih dosežemo na tumorskih in na normalnih celicah z določenim odmerkom terapije, imenujemo terapevtski indeks.
- Eksperimentalna onkologija omogoča spoznavanje temeljnih principov glede nastanka in rasti tumorjev in tudi razvoj novih pristopov in spojin za zdravljenje raka. Predstavlja tudi most med temeljnimi znanostmi na drugih področjih in klinično onkologijo.

Priporočena literatura:

- *Tannock IF, Hill RP, eds. The basic science of oncology. 3rd ed. New York: Mc Graw Hill, 1998.*