

Sprawozdanie z konferencji „Cancer Therapeutics: The Road Ahead”

„The more we understand the basic science, the more we can discover and design better drugs”

Michael Kastan, profesor medycyny, lekarz i naukowiec, główny konsultant w USA w zakresie chorób uwarunkowanych genetycznie, takich jak zespoły Nijmegen i ataksja-teleangiektazja, autor kluczowych odkryć mechanizmów naprawy uszkodzeń DNA

W dniach 8-10 października 2007 r. w centrum kongresowym na Capri we Włoszech odbyła się konferencja poświęcona molekularnym mechanizmom powstawania nowotworów i wykorzystaniu tej wiedzy w tworzeniu nowych sposobów leczenia oraz perspektywom rozwoju terapii przeciwnowotworowych, zorganizowana przez Nature Publishing Group, Consiglio Nazionale delle Ricerche (czołowe włoskie towarzystwo nauk podstawowych) i czasopismo *Cell Death and Differentiation*. Wiodącą rolę w Komitecie naukowym konferencji pełnili prof. Tak W. Mak (Campbell Family Institute for Breast Cancer Research, Canada) i prof. Gerry Melino (University of Rome, Italy).

W konferencji wzięło udział około 200 naukowców z całego świata, w tym wielu czołowych badaczy molekularnych mechanizmów karcynogenezy. Sesje poświęcone były następującym zagadnieniom: przesłanki dla nowych terapii przeciwnowotworowych, sygnały wzrostowe, geny supresorowe, integralność genomu, mikrośrodowisko nowotworu, niektóre aspekty apoptozy i przerzutowania, nowotworowe komórki macierzyste, a także przyszłe kierunki badań oraz perspektywy stosowania obecnie rozwijanych koncepcji leczenia chorych na nowotwory.

Michael B. Kastan (St. Jude Children’s Research Hospital, USA), autor kluczowych odkryć mechanizmów naprawy uszkodzeń DNA, omówił **nowo odkryte szczegóły mechanizmu naprawy podwójnych pęknięć DNA**. Istotnym mediatorem tego mechanizmu jest kinaza białkowa ATM (*Ataxia-Telangiectasia Mutated*). Kastan i wsp. opracowali metodę wywoływania podwójnych pęknięć DNA w określonych miejscach ludzkiego genomu za pomocą zmodyfikowanego enzymu restrykcyjnego I-Ppol. Następnie, dzięki technice immunoprecypitacji chromatyny, zidentyfikowali główne białka naprawcze – ATM, NBS1, XRCC4 i gamma-H2AX – oraz miejsca ich wią-

zania z DNA. Udowodnili, że w rejonie dwuniciowego uszkodzenia DNA pojawia się NBS1 i aktywowane ATM, co prowadzi do miejscowej zmiany struktury nukleosomu i ekspozycji rejonu uszkodzenia na działanie czynników naprawczych. ATM lokalizuje się w miejscu uszkodzenia i po obu jego stronach. Następnie białko naprawcze XRCC4 zastępuje ATM w miejscu uszkodzenia i inicjuje proces naprawy. W badaniach tych po raz pierwszy poznano dokładną sekwencję tych zdarzeń; ich zaburzenia mogą wywoływać mutacje, powodować śmierć komórek lub prowadzić do rozwoju nowotworów. Niedobór ATM jest przyczyną zespołu ataksja-teleangiektazja, niedobór NBS1 wywołuje zespół Nijmegen; obie te choroby wiążą się ze zwiększoną zachorowalnością na nowotwory oraz ze zwiększoną wrażliwością na promieniowanie. Poznanie mechanizmów naprawy DNA stwarza możliwości opracowywania nowych terapii. Na przykład nawet przejściowe zahamowanie ścieżki ATM powoduje zwiększenie wrażliwości komórek na chemo- i radioterapię, może też wykazywać bezpośrednie działanie przeciwnowotworowe. Chlorokina, standardowy lek antymalaryczny, który jest agonistą ATM i działa pośrednio, poprzez szlak p53, w badaniach przedklinicznych ograniczała rozwój nowotworów u myszy pozbawionych ATM oraz hamowała rozwój wszczepionego ludzkiego raka piersi. Chlorokina, podobnie jak inne induktory naprawy uszkodzeń DNA, może potencjalnie być czynnikiem prewencji nowotworów dzięki indukowaniu lepszej ochrony komórek przed skutkami szoku oksydacyjnego i oddziaływania substancji toksycznych oraz może znaleźć zastosowanie w chorobach, takich jak: ataksja-teleangiektazja, zespół Li-Fraumeni, w nowotworach zależnych od mutacji w genach BRCA1/2 i innych.

Jiri Bartek (Institute of Cancer Biology and Centre for Genotoxic Stress Research, Danish Cancer Society, Copenhagen, Denmark), jeden z czołowych badaczy mechanizmów kontroli cyklu komórkowego i odpowiedzi na uszkodzenia DNA, zapoznał słuchaczy z najnowszymi

badaniami i koncepcjami dotyczącymi **aktywowanych uszkodzeniami DNA punktów kontrolnych cyklu komórkowego i ich roli w patogenezie nowotworów**. W ustroju człowieka, w każdej chwili $2,5 \times 10^8$ komórek ulega podziałowi. Jeśli wykryte zostaną uszkodzenia DNA, punkty kontrolne zatrzymują proces podziału do momentu naprawy tych uszkodzeń. Bartek i wsp. stwierdzili, że kaskada sygnałów indukowanych przez uszkodzenia DNA ma zasadnicze znaczenie w koordynacji punktów kontrolnych i procesów naprawczych i ujawnili krytyczną rolę ubikwitynacji białek w mechanizmie sygnalizacji uszkodzeń DNA i w procesach naprawy. Ponadto skonstruowali system pozwalający na obrazowanie w czasie rzeczywistym białek biorących udział w odpowiedzi komórki na szok genotoksyczny; dzięki temu systemowi można lokalizować określone białka w czasie i przestrzeni oraz ustalać sekwencję ich działania. Stwierdzili np., że o ile jedna z klas białek, której przedstawicielem jest Nbs1, koncentruje się w miejscu podwójnego pęknięcia DNA oraz wokół niego, druga, reprezentowana przez kinazę Chk2, jest jedynie przejściowo związana z miejscem pęknięcia i zostaje szybko – po fosforylacji przez ATM i autofosforylacji – rozproszona w jądrze komórkowym. Badania nad odpowiedzią na uszkodzenia DNA wskazują, że stanowi ona biologiczną barierę hamującą lub spowalniającą wczesne etapy rozwoju nowotworów, a jednocześnie ta presja selekcyjna prowadzi do rozrostu komórek z defektami mechanizmów utrzymujących prawidłową strukturę genomu (np. mutacje p53), jednak, o ile taka bariera zdaje się działać w większości nowotworów złośliwych, np. w rakach płuca, piersi i jelita, o tyle jej aktywacja jest zjawiskiem rzadkim w zarodkowych nowotworach jąder.

Jiri Bartek zaprezentował również koncepcję „warunkowej niewydolności haplotypowej (*conditional haploinsufficiency*)”. Przypuszcza on, że heterozygotyczni nosiciele mutacji w genach związanych z odpowiedzią na uszkodzenia DNA, takich jak np.: ATM, BRCA1, BRCA2 i p53, mogą być bardziej podatni na nowotwory złośliwe w warunkach przekroczenia poziomu endogennych uszkodzeń DNA w zmianach przednowotworowych.

Ronald A. DePinho (Harvard Medical School, Dana Farber Cancer Institute, Boston, MA, USA), przedstawił **modele genetycznie niestabilnych myszy**, w których wykazał, że mechanizmy nowotworzenia u gryzoni są takie same jak u ludzi. Takie modele mogą doskonale służyć w badaniu mechanizmów rozwoju nowotworów u ludzi.

Omówił skonstruowany przez nich model genetycznie zmodyfikowanych myszy z dysfunkcją telomerów i mutacją w genach p53 i ATM, charakteryzujący się niestabilnością chromosomalną, prowadzącą do pojawienia się wielu mutacji, aberracji chromosomalnych oraz amplifikacji i delecji genów. Myszy te rozwijały ostrą białaczkę limfoblastyczną/chłoniaka limfoblastycznego (T-ALL). Genomika porównawcza pozwoliła zidentyfikować dwa geny supresorowe powszechnie zmutowane lub ulegające delecji w T-ALL: FBXW7 i PTEN. Ponadto zmiany w DNA u tych myszy okazały się identyczne ze zmianami stwierdzonymi w wielu spośród 400 próbek nowotworów

ludzkich, w tym w materiale z czerniaka, glejaka oraz z raków trzustki i jelita. Model ten i inne tego typu mogą więc mieć zastosowanie w badaniach różnych nowotworów.

W innym modelu zwierzęcym – na myszach pozbawionych w komórkach somatycznych genów FOXO, kodujących czynniki transkrypcyjne szlaku PI3K-AKT – wykazał, że FOXO1, FOXO3 i FOXO4 są genami supresorowymi odgrywającymi rolę w procesach apoptozy, w zahamowaniu cyklu komórkowego i w odpowiedzi na szok tlenowy; pełnią funkcję naturalnych anty-oksydantów. Myszy te rozwijały jednak jedynie chłoniaki grasicze i naczylniki krwionośne, a nie białaczki, w których często występują mutacje genów FOXO, czy inne nowotwory. Skoro jednak ścieżki PI3K-AKT i FOXO odgrywają rolę w nowotworach, dlaczego myszy FOXO^{-/-} nie są podatne na wiele typów nowotworów? Zdaniem DePinho, wskazuje to, że efekty braku czynników FOXO, nawet w takich samych komórkach, są różne w zależności od ich kontekstu tkankowego.

Ronald A. DePinho omówił także badania, w których na podstawie analizy CGH klinicznie zweryfikowanych próbek pierwotnych i wtórnych glejaków wielopostaciowych stwierdzono, że **glejaki te należą do 3 różnych podtypów molekularnych**, jeden odpowiada glejakom pierwotnym, a dwa odrębne zostały wyróżnione wśród glejaków wtórnych. Oznacza to, że molekularna patogenesa tych podgrup jest inna i różna może być ich podatność na leczenie. W najnowszych badaniach DePinho i wsp. wykazali, że glejaki wielopostaciowe wykazują jednoczesną aktywację wielu receptorowych kinaz tyrozynowych (RTK), stąd jedynie kombinacja inhibitorów różnych RTK i/lub zastosowanie interferencji RNA, a nie działanie pojedynczym lekiem, powodowało obniżenie przekazywania sygnałów, przeżycia komórek i wzrostu komórek niezależnego od podłoża, nawet w komórkach glejaków z delecją genu PTEN. Wnioskować można, że skuteczne leczenie chorych na glejaki może wymagać jednoczesnego stosowania kilku leków oddziałujących na różne RTK.

Carlo M. Croce (The Ohio State University, USA), odkrywca wielu genów o istotnym znaczeniu w nowotworach, w tym BCL2, ALL1, TCL1, FHIT i LZTS1, obecnie jeden z czołowych badaczy mikro RNA (miR), omówił **rolę miR w nowotworach**, na przykładzie kilku miR odkrytych w jego laboratorium. Zmiany miR występują we wszystkich nowotworach. Ich działanie, zależnie od cząsteczki na jaką działają, może być onkogenne lub antyonkogenne. W badaniach nad przewlekłą białaczką limfatyczną z komórek B wykazał, że w miejscu typowych dla tego nowotworu pęknięć chromosomów znajduje się locus miR-15 i -16. Chorzy o złym rokowaniu mają zazwyczaj podwyższoną ekspresję miR-15a i miR-16-1. Cząsteczką docelową miR-15a i miR-16-1 okazało się mRNA dla BCL2, białka odkrytego wiele lat wcześniej przez jego grupę w chłoniakach grudkowych. Wykazali ponadto, że mutacje germinalne w genach dla miR-15a i miR-16-1 są predyspozycją do zachorowania na raka

piersi. Wzór ekspresji miR różnicuje komórki normalne i komórki raka piersi, w komórkach raka piersi nie ma np. ekspresji miR-145, natomiast nadekspresja miR-155 koreluje ze złym rokowaniem. Wzór ekspresji niektórych miR jest podobny dla kilku nowotworów: raków piersi, jelita, trzustki, płuca, stercza i żołądka, co może mieć zastosowanie w terapii. W doświadczeniach na myszach wykazano, że deregulacja miR może wywoływać nowotwory.

Jean-Charles Soria (Division of Cancer Médecine, Institut Gustave Roussy, Villejuif, France) poruszył **problem koniecznej indywidualizacji leczenia chorych na nowotwory**. Po kilkudziesięciu latach doświadczeń klinicznych wydaje się, że osiągnięto *plateau* terapeutyczne w standardowej chemioterapii. Farmakogenomika i farmakogenetyka stwarza podstawy rozwoju skuteczniejszych metod leczenia. Cisplatyna i jej analogi są lekami z wyboru w leczeniu wielu nowotworów litych m. in. zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca. ERCC1 (*excision repair cross-complementation group 1*) jest wysoce konserwatywną nukleazą, niezbędną w naprawie adduktów DNA indukowanych przez związki alkilujące, ma więc istotne znaczenie w oporności na cisplatynę. W dużym randomizowanym badaniu stwierdzono, że po całkowitej resekcji niedrobnokomórkowego raka płuca chorzy, u których nie stwierdzono ekspresji ERCC1 w guzie (na poziomie białka i mRNA), odpowiadali na leczenie uzupełniające z użyciem cisplatyny znaczącym wydłużeniem czasu przeżycia. U chorych z ekspresją ERCC1 częściej obserwowano przerzuty do mózgu. Co ciekawe, wśród chorych, którzy nie zostali poddani chemioterapii, ci, których guzy wykazywały ekspresję ERCC1 mieli istotnie dłuższy czas przeżycia, niż chorzy bez ekspresji ERCC1 w guzach. Podobnie, u chorych na raki szyi i głowy, żołądka, jajnika, przełyku i pęcherza stwierdzono, że ekspresja ERCC1 w guzach ma związek z chemioopornością. Powyższe wyniki wymagają potwierdzenia w badaniach prospektywnych, jednak można już powiedzieć, że – przynajmniej w odniesieniu do niedrobnokomórkowego raka płuca – **ekspresja ERCC1 ma wartość niezależnego czynnika predykcyjnego** w uzupełniającym leczeniu cisplatyną i jej analogami.

Vishva M. Dixit (Genetech, Inc., San Francisco, CA, USA), odkrywca kluczowych komponentów szlaków przekazujących sygnały śmierci komórek i badacz szlaku aktywacji czynnika transkrypcyjnego NF- κ B poprzez receptory komórek B i T, zaprezentował **mechanizm konstytutywnej aktywacji szlaku NF- κ B w chłoniaku MALT**. Trzy główne cząsteczki tego szlaku to: CARD11, Bcl-10 i parakaspaza/MALT1. Dixit i wsp. wyjaśnili, że mechanizm tego zjawiska związany jest z nadekspresją Bcl-10 lub z powstaniem na skutek translokacji chromosomalnej białka chimerycznego, którego częścią jest parakaspaza/MALT1. Białko to powoduje ubikwitynację NEMO (NF- κ B *Essential Modulator*), co w efekcie aktywuje szlak NF- κ B, o zasadniczym znaczeniu dla transformacji komórek B i progresji tego chłoniaka.

Hennig Walczak (Imperial College, London) przedstawił badania, dotyczące **roli receptora dla TRAIL** (TNF – *related apoptosis-inducing ligand*) w poszczególnych etapach rozwoju raka płaskonabłonkowego na modelu mysim.

Substancje będące agonistami receptora dla TRAIL zapobiegały rozwojowi nowotworów, natomiast nie powodowały zmniejszenia się istniejących guzów. Myszy pozbawione receptora dla TRAIL nie rozwijały pod wpływem DMBA/TPA większej liczby łagodnych brodawczaków ani nie zwiększały tempa rozwoju raków płaskonabłonkowych, natomiast wykazywały znacznie większą liczbę przerzutów do węzłów chłonnych. W hodowlach *in vitro* stwierdził, że komórki raka skóry, ujawniające receptor dla TRAIL, są niewrażliwe na proapoptotyczne działanie ligandu TRAIL, kiedy przylegają do podłoża, natomiast kiedy przestają przylegać do podłoża, stają się wrażliwe na działanie TRAIL. Stąd przypuszczenie, że receptor dla TRAIL ma wpływ na powstawanie przerzutów na etapie wychodzenia komórek nowotworowych z guza pierwotnego. Można więc powiedzieć, że receptor dla TRAIL nie ma działania hamującego rozwój guzów (*tumour suppressor*), a działa hamująco na powstawanie przerzutów (*metastasis suppressor*). Substancje będące agonistami receptora dla TRAIL mogą okazać się szczególnie ważne jako leki ograniczające występowanie przerzutów.

Tak W. Mak (The Campbell Family Institute for Breast Cancer Research, Princess Margaret Hospital, Toronto, Ontario, Canada), odkrywca receptora komórek T, kluczowej cząsteczki w układzie odpornościowym (1984) oraz **Matthew Vander Heiden**, w zastępstwie Lewisa C. Cantley'a, odkrywcy szlaku PI3K, omówili niektóre aspekty metabolizmu komórek nowotworowych, problematyki całkowicie przez wiele lat ignorowanej w biologii nowotworów. Komórki nowotworowe, w wyniku licznych defektów mitochondrialnych, nawet w obecności tlenu preferencyjnie czerpią energię z procesu glikolizy w obecności tlenu (efekt Warburga), uzyskując z jednej cząsteczki glukozy jedynie 2 cząsteczki ATP, zamiast 36 uzyskiwanych w procesie utleniania. Komórki nowotworowe mają więc bardzo duże zapotrzebowanie na glukozę. Tak Mak przedstawił niektóre czynniki regulujące procesy apoptozy w warunkach stresu metabolicznego (niedobór tlenu i/lub glukozy). Następuje wówczas indukcja p53 i HIF1- α , co powszechnie wiadomo, oraz takich czynników transkrypcyjnych, jak DJ-1 (PARK-7) i FOXO (czynniki transkrypcyjne z rodziny *forkhead box* klasy O). DJ-1, pierwotnie opisany jako onkogen zdolny do transformacji komórek w obecności Ras, moduluje szlaki sygnalizacyjne PTEN/PI3-K/AKT oraz aktywność p53; podwyższona ekspresja DJ-1 występuje w komórkach nowotworowych (np. rak płuca i rak prostaty) i koreluje ze złym rokowaniem, natomiast mutacje w genie DJ-1 są silną predyspozycją do choroby Parkinsona (100% zachorowań przed 40 rokiem życia). Podwyższona ekspresja DJ-1 w komórkach nowotworowych prowadzi do zwiększenia produkcji enzymów detoksyfikacyjnych oraz chroni komórki przed stresem oksydacyjnym i chemicznym, umożliwiając przeżycie komórek. Dokładny mecha-

nizm tego zjawiska nie jest poznany. Ustalono jak dotąd, że DJ-1 przedłuża czas półtrwania Nrf2 (*nuclear factor erythroid 2-related factor*), głównego czynnika regulującego odpowiedź na stres oksydacyjny. **Oddziaływanie DJ-1 – Nrf2 jest potencjalnym celem terapeutycznym** w leczeniu przeciwnowotworowym i nadaje białku DJ-1 wartość biomarkera nowotworowego, który może być przydatny w doborze metod leczenia, a także wyjaśnia udział tego białka w etiologii chorób tak odległych, jak nowotwory i choroba Parkinsona. Tak Mak i wsp. wykazali również, że szok oksydacyjny wpływa na aktywność białek FOXO, w tym FOXO1, FOXO3a i FOXO4, oddziałując na ich fosforylację, translokację do jądra oraz acetylację i deacetylację. FOXO są białkami o aktywności supresorów nowotworowych, gdyż są zaangażowane w hamowanie proliferacji, promowanie apoptozy, naprawę DNA i ochronę przed szokiem oksydacyjnym. Poziom FOXO3a rośnie w warunkach hypoksji. Inaktywacja białek FOXO jest typowa w komórkach nowotworowych. **Białka FOXO mogą stać się nowymi celami terapeutycznymi w wielu chorobach nowotworowych.**

Matthew Vander Heiden przypomniał również, że w normalnych tkankach u dorosłych głównym źródłem energii są substancje odżywcze, które są metabolizowane do ATP, w procesach zużywających dużo tlenu. W okresach intensywnego wzrostu komórek, np. w czasie rozwoju embrionalnego, czy gojenia ran, substancje odżywcze stają się głównie źródłem węgla do syntezy białek, DNA i lipidów. W tej zmianie metabolizmu wiodącą rolę odgrywają ścieżki sygnalizacyjne, zależne od kinazy tyrozynowej. Dzięki nieprawidłowej aktywacji tych ścieżek w komórkach nowotworowych następuje zwiększona asymilacja substancji odżywczych, które następnie ulegają przemianom anabolicznym. Następuje m.in. aktywacja szlaku PI3K-AKT-mTOR, który z kolei aktywuje geny regulowane przez HIF. Vander Heiden i wsp. wykazali, że jednym z tych genów jest izozym M2 kinazy pirogronianowej (PK), którego ekspresja następuje jedynie w czasie rozwoju embrionalnego i w nowotworach. W badaniach na zwierzętach pokazali, że PK-M2 odgrywa zasadniczą rolę w regulacji wzrostu komórek nowotworowych.

Joan Brugge (Department of Cell Biology, Harvard Medical School, Boston, Massachusetts, USA) zaprezentowała **badania nad mechanizmami śmierci komórek**, mającymi zasadnicze znaczenie w tworzeniu światła pęcherzyków gruczołowych piersi. Zaburzenia tych procesów i wypełnianie światła pęcherzyków charakteryzują wczesne etapy raka piersi. Stwierdziła, że wiele procesów bierze udział w śmierci komórek i ich usuwaniu ze światła pęcherzyków, w tym apoptoza, upośledzenie metaboliczne i autofagia oraz interkalacja komórek do zewnętrznej warstwy komórek. Przedmiotem badań Brugge i wsp. jest regulacja apoptozy i aktywności metabolicznej przez białka macierzy oraz mechanizmy działania onkogenów, pozwalające hamować procesy apoptozy i chronić komórki przed niedoborami metabolicznymi. Komórki, uwolnione z macierzy zewnątrzkomórkowej, wykazują m.in. aktywację szlaków ERK i AKT, zanik ekspresji EGFR; takie

komórki nie pobierają glukozy i wykazują niedobory metaboliczne, tracą sygnały przeżycia dostarczane przez integryny. Przeżycie takich komórek możliwe jest w przypadku aktywacji szlaków onkogennych, umożliwiających uniknięcie apoptozy; następuje aktywacja szlaku PI3K/AKT niezbędna w ochronie komórek przed niedoborami metabolicznymi oraz obniżenie ekspresji białka Bim, niezbędnego w śmierci komórek w procesie „anoikis” (np. w raku piersi obniżenie ekspresji Bim stwierdzono w 5% komórek).

Brugge i wsp. odkryli ponadto nowy, **nieapoptotyczny mechanizm śmierci komórek, który nazwali „entosis”**, polegający na internalizacji jednej komórki przez drugą. Takie struktury „komórka w komórce” były dość często obserwowane w raku piersi i innych nowotworach rozsiewających się do jam ciała wypełnionych płynami (do 20% komórek z wysięków nowotworowych). Komórka zostaje otoczona wakuolą w komórce gospodarza, po kilku godzinach część komórek zostaje uwolniona, część jednak ulega degradacji w komórce gospodarza, przypuszczalnie degradacji lizosomalnej (sugeruje to ekspresja LUMP). Komórka ulegająca internalizacji charakteryzuje się ekspresją powierzchniowej α i β kateniny oraz E/P kadheryn, natomiast komórka gospodarza wykazuje ekspresję Rho i ROCK1/2. Śmierć komórek poprzez ten mechanizm obserwuje się w 1-3% komórek guzów pierwotnych.

Pier Giuseppe Pelicci (Department of Experimental Oncology, European Institute of Oncology, Milan, Italy) oraz **Michael F. Clarke** (Stanford University School of Medicine, Stanford, California, USA) w swoich wystąpieniach przedstawili koncepcję i najnowsze **badania macierzystych komórek nowotworowych (CSC, cancer stem cells)**, które są uważane za komórki inicjujące rozwój nowotworów. Jak dotąd nie przedstawiono jeszcze bezpośrednich dowodów jednoznacznie potwierdzających słuszność tej hipotezy. CSC mają wiele cech wspólnych z komórkami macierzystymi prawidłowych tkanek, ulegają asymetrycznym podziałom i jedna z komórek potomnych podlega różnicowaniu, druga zostaje „wyciszona” i daje potomną komórkę macierzystą. Komórki nowotworowe w obrębie guza różnią się zdolnością do odnowy i tworzenia guzów. Według hipotezy macierzystych komórek nowotworowych większość komórek nowotworowych ma ograniczony potencjał podziałowy, jedynie populacja CSC, stanowiąca zazwyczaj mniej niż 10%, ma tę wyjątkową zdolność intensywnego namnażania i tworzenia nowych guzów. CSC, po wszczepieniu zwierzętom doświadczalnym, powodują powstanie guzów nowotworowych. Również dane kliniczne zdają się potwierdzać hipotezę CSC; nowotwory powstają tam, gdzie regenerują się populacje krótkożyjących komórek; częste nawroty po okresie regresji guzów sugerują, że populacje komórek CSC ulegają wzbogaceniu przez chemioterapię i to one są odpowiedzialne za nawroty choroby. Komórki uważane za CSC wyizolowano z białaczek, raków piersi, jajnika, płuca, glejaków i nerwiaków zarodkowych, płaskonabłonkowych raków głowy i szyi, raków jelita grubego i odbytnicy. Pelicci i wsp., na podstawie

badaniach na myszach stwierdzili, że p21, którego ekspresja jest podwyższona we wszystkich typach AML, zapobiega wyczerpaniu potencjału proliferacyjnego AML. Komórki białaczki nie zasiedlały myszy p21^{-/-}. Autorzy wnioskują, że p21 jest niezbędne do inicjacji i podtrzymania leukemogenezy. Sugerują ponadto, że asymetryczny podział komórek macierzystych tkanki prawidłowej ma działanie hamujące rozwój nowotworów, a wyciszenie tych komórek ma zasadnicze znaczenie dla podtrzymania transformowanych klonów komórkowych.

CSC, jak stwierdzili Clarke i wsp. w badaniach raka piersi oraz płaskonabłonkowego raka głowy i szyi, ujawniają powierzchniową cząsteczkę CD44 oraz, jak stwierdzili ostatnio w badaniach raka jelita grubego – CD166. CSC wykazują ponadto podwyższoną jądrową ekspresję Bmi1, białka odgrywającego ważną rolę w odnowie normalnych komórek macierzystych, a także w powstawaniu nowotworów. Coraz więcej danych wskazuje na to, że mechanizmy regulujące odnowę prawidłowych komórek macierzystych, takie jak szlak Bmi1 i Wnt, są w CSC zmienione, umożliwiając ciągłą proliferację i odnowę CSC. Obecnie uwaga badaczy z grupy Clarke'a jest skupiona na wyodrębnieniu genów charakteryzujących CSC w raku piersi, które byłyby pomocne w identyfikacji tych osób spośród chorych w niskim stopniu zaawansowania, które są zagrożone nawrotem choroby. Zrozumienie biologii CSC będzie istotnym krokiem w badaniu patogenezy nowotworów i będzie prowadzić do powstawania nowych terapii przeciwnowotworowych.

Czy rewolucja onkogenowa paradoksalnie nie spowolniła rozwoju onkologii?

To prowokujące pytanie postawił prof. Tak Mak jako temat dyskusji, do której zaprosił prof. prof. Denisa Slamona (odkrywcę białka Her i Herceptyny), Vishwę Dixita, Piera Pelicci'ego i Carlo M. Croce. Badacze ci zwrócili uwagę, że pierwsze onkogeny sklonowano już w połowie lat 70. i od tej pory uwaga świata nauki skupiła się w dużej mierze na poszukiwaniu onkogenów, podczas gdy – zdaniem prof. Maka – geny przeżycia zdają się mieć znacznie większe znaczenie w nowotworach niż onkogeny. Pomimo coraz lepszego zrozumienia mechanizmów nowotworzenia, przez ostatnie 40 lat jedyne prawdziwe sukcesy w terapii przeciwnowotworowej to efekty leczenia nowotworów, takich jak chłoniaki ziarnicze i niezziarnicze, białaczki dziecięce i nowotwory jądra. Stworzono takie nowe leki, jak trastuzumab, gleevec, których jednak nie da się stosować powszechnie, aby – wzorem chemio-

terapii – badać ich skuteczność u szerokiego spektrum chorych. Prof. Pelicci zwrócił uwagę na serie badań, które nie mają odzwierciedlenia w nowych sposobach leczenia, jak np. badania nad p53, opisane w ponad 50 tysiącach prac. Doświadczenia ostatnich dziesięcioleci pokazują, że w konstruowaniu nowych leków potrzebne jest nowe podejście, w którym więcej uwagi poświęcać się będzie z jednej strony badaniom podstawowym, z drugiej próbom leczenia wieloczynnikowego i doboru chorych. Nasza wiedza na temat wzajemnych relacji pomiędzy genami i ich produktami jest coraz większa. Takie geny jak p53, które mają funkcjonalne związki z wieloma innymi genami i ich produktami, zyskały miano genów „hub” (pojęcie zaczerpnięte z informatyki), a z kolei geny wspólne dla różnych klas genów „hub” nazwano genami zgodności (*congruence*). Dzięki budowaniu sieci zależności pomiędzy genami, których funkcji nawet nie znamy, można wykrywać geny istotne dla określonych zjawisk, w tym w nowotworzeniu. Zwrócono także uwagę na problem braku wczesnej diagnostyki. Wyjątek stanowi rak szyjki macicy, w którym ponadto dysponujemy szczepionką profilaktyczną. Dyskutanci nie sformułowali jednoznacznej odpowiedzi na postawione pytanie. Za pointę tej dyskusji można uznać przytoczony przez prof. Maka cytat z Denisa Waitley'a: *“Losers live in the past. Winners learn from the past and enjoy working in the present toward the future.”* [Przegranii żyją przeszłością. Zwycięzcy czerpią z doświadczeń przeszłości i cieszą się teraźniejszą pracą na rzecz przyszłości].

Wykładom towarzyszyły 2 sesje plakatowe, podczas których zaprezentowano ponad 80 doniesień, w tym opracowanie badań przeprowadzonych w Centrum Onkologii w Warszawie we współpracy z Uniwersytetem Warszawskim przez Magdalenę Chechlińską, Magdalenę Kowalewską, Edytę Brzósę-Wójtowicz, Janinę Kamińską i Radosławę Nowak, zatytułowane: „Expression of SCCA in normal peripheral blood mononuclear cells”.

Wyrażam gorące podziękowanie Fundacji im. Jakuba hr. Potockiego, która sfinansowała mój udział w konferencji i umożliwiła mi uczestniczenie w tej uczcie intelektualnej, jaką niewątpliwie była ta konferencja.

Dr n. med. Magdalena Chechlińska
Zakład Immunologii
Centrum Onkologii – Instytut
im. M. Skłodowskiej-Curie w Warszawie
e-mail: chech@coi.waw.pl