

Udział zapalenia starczego w procesie onkogenezy

JANUSZ A. MADEJ

Zakład Patomorfologii i Weterynarii Sądowej, Katedra Patologii, Wydział Medycyny Weterynaryjnej,
Uniwersytet Przyrodniczy we Wrocławiu, ul. Norwida 29, 50-375 Wrocław

Otrzymano 23.07.2018

Zaakceptowano 12.09.2018

Madej J. A.

Influence of inflammaging on oncogenesis

Summary

There is a specific antagonism between an aging organism and neoplasia, in which the tumor is considered to influence the local tissue. It returns to some atavistic features, including the thermodynamic approach (2nd law of thermodynamics, Fig. 1), causing the rejuvenation of the surrounding tissue. The existence of various theories of oncogenesis entitles their supplementation with the theory of inflammaging: an entropic inflammation that can potentially have an indirect influence on the oncogenesis. This theory covers the effects of various causes of aging, including genetically programmed changes, telomere dependent processes and damage of genome, epigenome and proteome particles. The paper describes the patomechanism of inflammaging, including the role of mitochondria (point mutations and deletions especially in mtDNA), oxidative stress with overproduction and accumulation of free radicals and NFκB factor (nuclear factor kappa-light chain-enhancer of activated B cells) and the possibility of the influence of inflammaging on oncogenesis (Fig. 2). The inflammaging is programmed by hypothalamus using the immune-neuro-endocrine system, including gonadotropin releasing hormone (GnRH) that inhibits the NFκB factor with the inactivation of kinase IKK-beta. Regardless of that, the chronic inflammation, exceeding its defensive competence, lasts for years and can also be the beginning of neoplastic cells proliferation.

Keywords: inflammaging, senility, oncogenesis

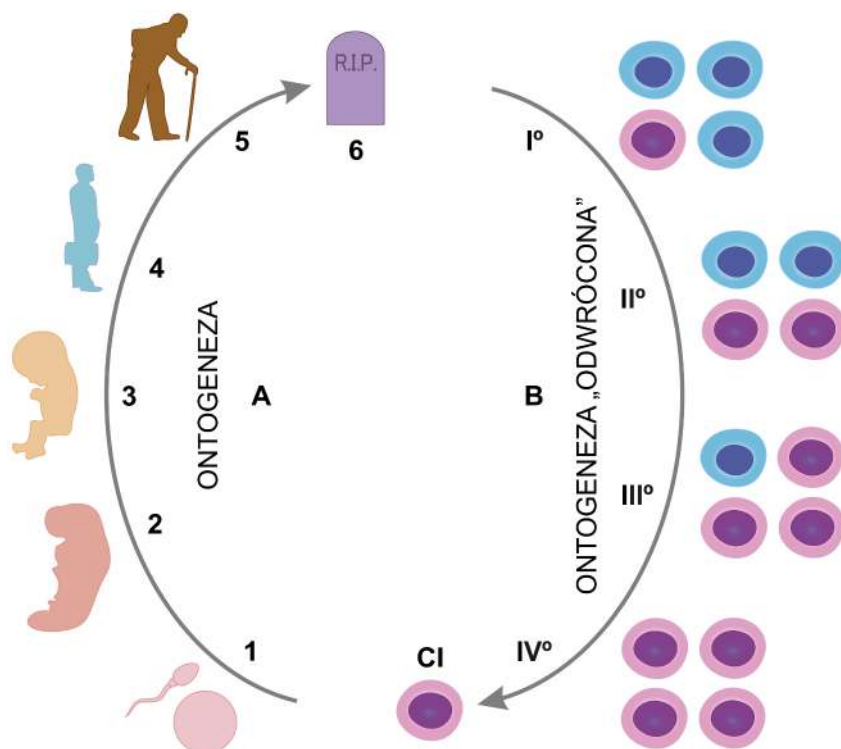
Wzrost zachorowalności i śmiertelności na nowotwory, zwłaszcza złośliwe, jest wprost proporcjonalny do procesu starzenia się organizmu i tak 80% nowotworów u ludzi pojawia się powyżej 55. roku życia, a szczyt umieralności tych osób przypada na 6. i 7. dekadę życia. Niestety, mimo wielu badań, np. wykazania, że wraz z wiekiem dochodzi do wzrostu liczby mutacji komórkowych, kumulowania się kancerogenów czy niesprawności „nadzoru immunologicznego”, definitywnie nie ustalono, dlaczego liczba nowotworów rośnie wraz z upływem lat i to zarówno u ludzi, jak i zwierząt (2). Obserwuje się natomiast charakterystyczną przeciwstawność zjawisk, a więc specyficzny „antagonizm” między ustrojem starzejącym się a rozwijającym się nowotworem. Uważa się nawet, że nowotwór jest lokalnym „odmłodzeniem” tkanek, tzn. następuje w nim cofnięcie się stopnia ontogenezy. Tkanka już zróżnicowana podlega dezintegracji, a anizotropowość nabyta w toku rozwoju ustępuje miejsca biologicznie pierwotnej izotropowości. Wraz z obniżeniem się stopnia ontogenezy w tkance nowotworowej zmienia się np. typ oddychania z tlenowego na stale wzrastającą glikolizę beztlenową, charakterystyczną dla wczesnych stadiów tkanki embrionalnej. Oznacza

to powrót do archaicznej postaci uwalniania energii przez fermentację. Różnice między nowotworem a organizmem starzejącym się dotyczą zresztą wielu innych szlaków metabolicznych i procesów podziału komórkowego, a także manifestują się obecnością nowych biomarkerów, np. enzymów czy antygenów (18). Przykładem tych ostatnich jest obecność w niektórych rakach antygenów neonatalnych, tj. CEA (carcinoembryonal antigen) czy alfa-1-fetoproteiny. Podobnie produkcja entropii, zgodnie z II zasadą termodynamiki Prigogine’a, jest w okresie embriogenezy bardzo duża i maleje w miarę rozwoju ontogenetycznego, aby osiągnąć swoje minimum w okresie dojrzałości. Dlatego też komórki nowotworowe mają żywszy metabolizm niż komórki prawidłowe, co oznacza, że szybkość produkcji entropii jest wprost proporcjonalna do metabolizmu komórek nowotworowych. Ponadto w wyniku selekcji i zmienności w komórkach nowotworowych występuje zjawisko progresji, tj. skłonność do większej złośliwości i odmładzania się komórek. Niekontrolowana proliferacja tych komórek, wynikająca z ich wzmożonego metabolizmu, najczęściej wymusza dodatkową produkcję entropii, co z kolei prowokuje jej degradację. Odwrotne zjawisko obser-

wuje się w organizmie dojrzałym, a szczególnie w okresie starości. Można zatem założyć, że nowotwór jest przykładem „odwrócenia” ontogenezy, także w sensie termodynamicznym (18) – rycina 1.

Komórki nowotworowe, podobnie jak hematopoetyczne komórki pnia i komórki embrionalne, poprzez nieprzerwany cykl życiowy stają się „nieśmiertelne” (cellular immortalization), co wynika m.in. z obecności enzymu telomerazy, zabezpieczającej telomery przed skracaniem w trakcie kolejnej mitozy oraz działania genów typu: *alfa-kl* (*Klotho*), *clk-1*, *daf 2*, *aql*, *Mathusalem*, a mimo to trudno zrozumieć dlaczego zjawisko to odbywa się na drodze patologicznej, chociaż nie pozostaje ono w sprzeczności z punktem widzenia ogólnobiologicznego, zgodnie z którym nowotwór jest zupełnie nowym tworem ewolucyjnym (10, 26). Rodzi się także pytanie, czy powstanie odporności komórkowej było nieodzowne, jako mechanizm hamujący rozwój nowotworów, czy też odwrotnie – brak nowotworów u bezkręgowców powoduje nieobecność u nich tego rodzaju odporności. Odpowiedź na to pytanie nie jest do chwili obecnej jednoznacznie rozstrzygnięta (12). Faktem natomiast jest pojawienie się nowotworów dopiero u kręgowców, tj. zwierząt z dobrze rozwiniętą odpornością typu komórkowego (20).

Nowotwór jako struktura dysypatywna (rozpraszająca energię), z czasem samoregulująca się w ustroju, z reguły powstaje wskutek działania wielu, a nie jednej przyczyny, jak również wiadomo, że ten sam czynnik może wywołać różne nowotwory i odwrotnie: ten sam nowotwór mogą indukować różne czynniki onkogenne (18). Dlatego też duże trudności w skoordynowaniu wielu różnych teorii onkogenezy mogą leżeć u podstaw dotychczasowych niepowodzeń w zwalczaniu chorób nowotworowych. Taki niepełny stan wiedzy z zakresu etiopatogenezy onkologicznej może uzupełnić opisana ostatnio teoria zapalenia starczego (inflammaging), prawdopodobnie mogącego w sposób pośredni wpływać na proces nowotworzenia (3, 7, 13). Teoria ta łączy bowiem w jedną całość różne przyczyny starzenia się i niekiedy przyjmuje postać chorób, które są skutkiem starzenia; między innymi nowotworów. Starzenie się (*senescencia*) i starość (*senium*) są zjawiskami nieuniknionymi, czasem o charakterze indywidualnym, które można nieznacznie modelować w obu kierunkach, chociaż z różnym skutkiem. Głównym wykładnikiem morfologicznym starzenia się organizmu jest zanik starczy (*atrophia senilis*) manifestujący się zmniejszeniem objętości komórek i pojawieniem się w nich lipofuscyny i/lub ceroidu, a w neurocytach dodatkowo spadkiem ilości



Ryc. 1. Nowotwór jako przykład „odwrócenia” ontogenezy. A – wzrost wieku bezwzględny i stopnia ontogenezy, B – „komórkowe odmłodzenie” (wzrost wieku bezwzględny a obniżenie stopnia ontogenezy), 1 – gametogeneza, 2 – organogeneza, 3 – embriion, 4 – osobnik dojrzały, 5 – osobnik stary, 6 – śmierć, I° złośliwości (0-25% komórek nowotworowych), II° złośliwości (25-50%), III° złośliwości (50-75%), IV° złośliwości (75-100%), CI – cellular immortalization („nieśmiertelność” komórkowa)

substancji Nissla, zanikiem aparatu Golgiego i jądra komórki. Cytoplazma ulega histerezie (dehydratacji) oraz zmniejsza swą dyspersję, co prowadzi do wzrostu ilości białek odpornych na działanie enzymów, tj. proteaz w jądrze i kalpain w cytosolu (tzw. inwolucja cytoplazmy). Ponadto dochodzi do oksydacyjnej modyfikacji białek, peroksydacji aminokwasów (głównie cysteiny i metioniny), powstania patologicznych wiązań krzyżowych łańcuchów polipeptydowych, wzrostu aktywności niektórych izoenzymów lub pojawienia się nowych, spadku liczby receptorów błonowych i cytoplazmatycznych, z następowym osłabieniem reakcji komórki na działanie hormonów, a także zmianie ulega sieć mikrotrabekularna cytoskeletonu (19). W proteasomach i ECM (extracellular matrix – istocie międzykomórkowej) dochodzi do zmian konformacji i gromadzenia się białek (2). Zmiany zanikowe są bardziej widoczne w komórkach nieproliferujących niż w komórkach odnawiających się. Wszystkie narządy zanikają równomiernie, odwrotnie jak w głodzeniu, a ich komórki ulegają z czasem zwyrodnieniu i śmierci.

Komórki po zakończeniu podziałów osiągnają stan replikacyjnego starzenia się, ale mogą utrzymać się przy życiu, np. *in vitro*, pod warunkiem stałej odnowy podłoża hodowlanego (1). Komórki mogą także opuścić cykl podziałowy z innych powodów niż starzenie replikacyjne, np. wskutek uszkodzenia DNA czy osiągnięcia ostatecznego zróżnicowania, jak również

cykl może być zatrzymany w punktach kontrolnych (R, G1, S, G2, M) przez własny układ kontroli. Takie punkty kontroli z łatwością przekraczają komórki nowotworowe, co ułatwia im wejście do cyklu, a to dzięki temu, że ich protoonkogeny przekształcają się w onkogeny wskutek mutacji lub translokacji chromosomów oraz hamowania genów supresorowych (17). Liczba powstałych w ciągu doby komórek wynosi u szczura $1,38 \times 10^9$, czyli w ciągu 30 dni jest równa liczbie komórek całego organizmu (18). Z kolei łączna liczba mitoz w ciągu życia człowieka wynosi 10^{17} , z prawdopodobieństwem ich uszkodzenia wynoszącym 6×10^{26} , co oznacza jedną pomyłkę na 10^7 nukleotydów; na szczęście w 99% korygowanych przez aparat replikacyjny sterowany przez 70 genów (28). Daje to wzrost dokładności naprawy przez enzymy naprawcze DNA (endonukleazy, glikozydazy, polimerazę gamma), który ma miejsce w fazie S, G1 i G2 cyklu i jest kontrolowany przez kinazy ATM i ATR, do jednej pomyłki na 10^9 nukleotydów prawidłowo dopasowanych. Komórka może w ciągu minuty naprawić do 300 uszkodzeń DNA, powstających z częstotliwością 2,5 tys./komórkę/godz., ale przy najmniejszej nawet pomyłce liczba komórek nieprawidłowych rośnie, aby przy 1×10^9 (1 g masy) powstał guz nowotworowy rozpoznawalny klinicznie. Odmianą cyklu komórkowego, spotykaną m.in. w komórkach nowotworowych, jest endo-reduplikacja, czyli replikacja DNA w fazie S, bez następowej mitozy, chociaż ze wzrostem ilości DNA i poliploidią jąder komórki. W komórkach nowotworowych często obserwuje się patologiczne mitozy, tj. chromosomy opóźnione, co prowadzi do hipoploidii, nondysjunkcji (nierozszczepienia chromosomów homologicznych – hiperploidia/trisomia lub hipoploidia/monosomia) i pojawienia się dodatkowych centromerów (mitoza wielobiegunowa). Ponadto poza chorobą zasadniczą, mutacja genów cyklu komórkowego może prowadzić do powstania nowotworów towarzyszących tym chorobom, np. zmutowany gen *Rb*, oprócz siatkówczaka oka, jest przyczyną mięsaka kości, a zmutowany gen *atm*, w chorobie *ataxia teleangiectasia* – różnych form białaczki (17).

Aktualnie dominują dwie hipotezy starzenia się, tj. „ze zużycia się” komórek i gromadzenia się w ich lizosomach pigmentu lipofuscyny (wear and tear pigment), co uznawane jest za rodzaj martwicy „wewnątrzkomórkowej” czy odkładania się w komórkach i zrębie hialiny (tzw. rdza życia) oraz hipoteza genetyczna. Ta ostatnia ma być wypadkową niestabilności genomu (np. genów *kl-alfa* (*Klotho*), *BRCAl*, *HELQ*, *GH*, *IGF1*), skracania się telomerów (starzenie replikacyjne), uszkodzenia makrocząsteczek proteomu, genomu, epigenomu (np. metylowania cytozyny, zagęszczania CGDNA – cytozyny/guaniny, czyli wysp CG, uszkodzenia kodu histonowego oraz mikroRNA), jak również lipidomu (wzrostu stężenia wolnych rodników – WR, narastania glikacji) i ograniczenia kalorycznego z udziałem enzymu – peroksyredosyny 1 (*Prx1*) (16).

Szczególną uwagę przyciąga działanie genu *TP53*, oprócz innych jego normalnych funkcji, jako genu starzenia się (senescence gene), obserwowane u myszy po wzroście jego ekspresji, spowodowanej utratą aktywności HDM2 (14). Prowadzi to do wzrostu wiązania się TP53 z DNA i aktywności transkrypcyjnej, bez zwiększenia ekspresji TP53 mRNA, wzrostu syntezy p21^{Cip}, z następową inhibicją Cdk, zatrzymania cyklu komórkowego, starzenia się lub śmierci. Zwiększoną ekspresję obserwuje się także w komórkach różnicujących się, dzięki czynnikowi różnicowania C/EBPalfa, i taki zmutowany gen jest np. notowany w podtypie M2 ostrej białaczki mieloidalnej, co prowadzi do unieśmiertelnienia komórek leukocytrnych (14). Zauważono także, że u ludzi genotyp apoE2 wydłuża czas życia nawet do 100 lat, a apoE4 wyraźnie je skraca (14). Z kolei wcześniej lansowana teoria immunologiczna starzenia się zakładała, że wraz z wiekiem w komórkach spada ilość IL-2 i TNF-alfa, rośnie zaś – IL-4 i IL-5 oraz ilość przeciwciał skierowanych przeciwko własnym komórkom. Przypuszcza się także, że starzenie wynika z chronicznego obciążenia antygenami, np. wirusem cytomegalii (CMV), które powoduje wzrost liczby komórek T-CD8⁺, spadek natomiast T-CD4⁺ i B-CD19⁺ i braku CD28⁺ – kostymulatora aktywowanych limfocytów (27, 29). Starzeniu się *in vivo* towarzyszy oksydacyjna modyfikacja białek oraz degradacja białek wewnątrzkomórkowych, wyczerpująco opisana we wcześniejszej monografii (19). Starzejące się komórki wykazują trudności adaptacyjne do zmian w ich otoczeniu, zmniejszoną zdolność eliminacji uszkodzonych białek i trudności w międzykomórkowej komunikacji, np. prezentacji antygenów, wydzielaniu hormonów. Są także podatniejsze na działanie czynników egzogennych oraz niezdolne do wejścia w cykl komórkowy (19). Ponadto charakteryzują się utratą powtarzających się sekwencji DNA, pojawieniem się natomiast w komórkach pozachromosomowych kolistych kopii sekwencji DNA, zwiększeniem odległości między nukleosomami, dezorganizację solenoidu (włókna 30 nm) i wzrostem odporności DNA na DNA-azę. W chromosomach spotyka się translokacje, inwersje, delecje, złamania i tworzenie chromosomów dicentrycznych (21). Z kolei w hodowli fibroblastów rośnie poziom mRNA fibronektyny i kolagenu II, obniża się natomiast poziom mRNA kole genu typu I, wzrasta ilość białek niekolagenowych, maleje – białek kolagenowych, które ponadto ulegają w większym stopniu degradacji wewnątrzkomórkowej. Komórki są mniej wrażliwe na hormony, np. tyroksynę, co doprowadza do spadku aktywności Na⁺-K⁺-zależnej ATPazy. Ponadto w komórkach linii starzejących się fibroblastów białko mortalina o masie 66 kD, należące do białek szoku termicznego, jest równomiernie rozmieszczone w cytoplazmie, zaś w komórkach linii nieśmiertelnych wokół jądra komórkowego (2, 21). Pomimo przytoczonych faktów proces regulacji starzenia na poziomie molekularnym nie został jeszcze

do końca poznany i dlatego też ostatecznie nie zdefiniowano, czy zjawisko to ma charakter fizjologiczny, czy patologiczny, chociaż z punktu widzenia ewolucji jest ono sprzeczne z prawem doboru naturalnego (16).

W przeciwieństwie do właściwego zapalenia, zarówno ostrego, jak i przewlekłego, w zapaleniu starym dochodzi do wzrostu katabolizmu nad anabolizmem oraz procesami naprawczymi, co wynika z niesprawności mechanizmów obronnych i utrzymywania się przyczyn zapalenia u osobników starych (7). Wbrew planom ewolucji wydłużenie się życia człowieka, a także niektórych gatunków zwierząt poza okres ich reprodukcji, zaowocowało pojawieniem się zapalenia starczego, czyli zapalenia (starzenia) entropowego. Starzenie entropowe może przyjąć postać chorób będących skutkiem starzenia się, tj. nowotworów, miażdżycy, udaru mózgu, cukrzycy, reumatoidalnego zapalenia stawów, choroby Parkinsona, choroby Alzheimera i innych (16). Rolę starzenia się, jako odwrotności procesu nowotworowego, czyli „odwrócenia” ontogenezy przedstawiono już wcześniej w badaniach własnych (18). Z procesami tymi związane są także progerie, czyli zespoły starzenia, pojawiające się w okresie wczesnej młodości i przypominające w przyspieszonym tempie okres starzenia się organizmu dojrzałego. I tak fibroblasty noworodka dzielą się *in vitro* ok. 65 razy, osób dorosłych ok. 50 ×, natomiast chorych na progerię ok. 35 ×. Interesujący jest także fakt, że komórki myszy, które żyją 3 lata, dzielą się tylko 10 razy zanim zaczną się starzeć, natomiast komórki żółwi z Galapagos, żyjących ponad 100 lat – aż 130 × (10). Pierwszy opis progerii zawarty jest prawdopodobnie w mitach greckich o Sybilli kumańskiej, ukaranej przez Apollina za niedotrzymanie mu obietnicy miłości w ten sposób, że w błyskawicznym tempie zaczęła się starzeć, aż skurczyła się do wielkości cykady i wówczas miała rzec „chcę umrzeć”, co zostało uznane jako przekleństwo nieśmiertelności (20). Do progerii u myszy prowadzi na przykład wyłączenie genu *alfa-Klotho* (knock-out); stąd wniosek, że starzenie się jest częściowo zdeterminowane genetycznie (20). Wykazano m.in., że ww. gen koduje białko działające jak hormon, które łącząc się z powierzchnią komórki, blokuje mechanizm związany ze szlakiem insuliny i insulinopodobnego czynnika 1, co opóźnia proces starzenia się, a także inhibuje apoptozę zależną od ceramidu (23). Ponadto gen *alfa-Klotho* koduje białka błonowe związane z receptorem dla czynnika wzrostu fibroblastów (FGF23) i reguluje homeostazę fosforanowo-wapniową, a zatem u homozygot bez tego genu i genu *FGF23* rozwój hiperfosfatemii i hiperkalcemii indukują przyspieszone starzenie się (28). Ponadto progerie zwiększają liczbę zachorowań na nowotwory, np. białaczki. Obserwowany wówczas spadek ekspresji genu *alfa-Klotho* skorelowany jest z bardziej agresywnym fenotypem nowotworu i manifestuje się m.in. hipermetylacją wysp CpG w obrębie regionu promotorowego oraz deacylacją histonów (16). Tak więc do-

kładne poznanie etiopatogenezy i kliniki progerii, np. tzw. laminopatii, w których zmutowanie genu *LMNA* na chromosomie 1 powoduje defekt białka lamininy A (progeryny) w błonie jądra komórki z powstaniem progerii typu I Hutchinsona-Gilforda, czyli starzenia się dzieci lub mutacja genu *RECQL* na chromosomie 8, kodującego helisę DNA, z zaburzeniem naprawy tego kwasu nukleinowego (progeria osób dorosłych – typ II zespołu Wernera), może stać się jednym z kluczy do poznania naturalnego, niezwykle złożonego procesu starzenia się organizmu (28). Z kolei choroby antycypacyjne (antycypacja) to choroby z wyprzedzenia, czyli pojawiające się wcześniej, u ludzi nawet o 21 lat i o ostrzejszym przebiegu aniżeli u rodziców, np. jaskra. Należą do chorób jednogenowych dziedziczących się nieklasycznie, tj. niezgodnie z prawami Mendla. Ich przyczyną są niestabilne tandemowe powtórzenia trójnukleotydów (TREDs – triplet repeat expression disease), a więc mają podłoże molekularne. Nasilają się w każdym kolejnym pokoleniu i pojawiają się w coraz wcześniejszym wieku pacjenta, np. dystrofia mięśniowa o mutacji genu na 19 chromosomie. Do chorób antycypacyjnych zalicza się także przewlekłe procesy mieloproliferacyjne, będące klonalnymi zmianami nowotworowymi układu krwiotwórczego. Antycypacja towarzyszy również chorobom neurodegeneracyjnym wieku późnego, np. chorobie Alzheimera czy chorobie Parkinsona (20).

Przekroczenie kompetencji obronnych w klasycznym procesie zapalnym

Zapalenie, jako forma odporności nieswoistej, wiąże się z innymi zjawiskami patofizjologicznymi o charakterze sprzężeń zwrotnych oraz autoregulacji i jest „atrybutem” życia, gdyż tkanki martwe nie ulegają już procesowi zapalnemu, a więc zapalenie dotyczy wyłącznie tkanek żywych. Jest procesem korzystnym dla organizmu jako reakcja obronna z następowym gojeniem zupełnym lub częściowym, poprzez fibroplazję. W wyjątkowych wypadkach zapalenie przewlekłe, charakteryzujące się stanem równowagi pomiędzy procesami naprawy a permanentnym uszkodzeniem tkanki i będące wynikiem mechanizmów immunologicznych opartych na działaniu limfocytów i makrofagów (odporność komórkowa), może przekroczyć swoje kompetencje obronne oraz naprawcze i wymknąć się spod kontroli organizmu (21). Zalicza się tu choroby wynikające z nadmiernej reakcji zapalnej (odczyny anafilaktyczne i anafilaktoidalne), przewlekłe choroby autoimmunizacyjne, a także nowotwory. Przykładem tych ostatnich jest pozawęzłowy chłoniak typu *MALToma* przewodu pokarmowego, będący następstwem przewlekłego zapalenia tkanki limfatycznej na tle *Helicobacter pylori* lub/i wirusa zapalenia wątroby typu C u ludzi (*pseudolymphoma*), z obecnością limfocytów poliklonalnych, które z kolei są eliminowane, aż powstanie jeden klon jako źródło nowotworu (27). Podobnie rozwija się chłoniak jelita

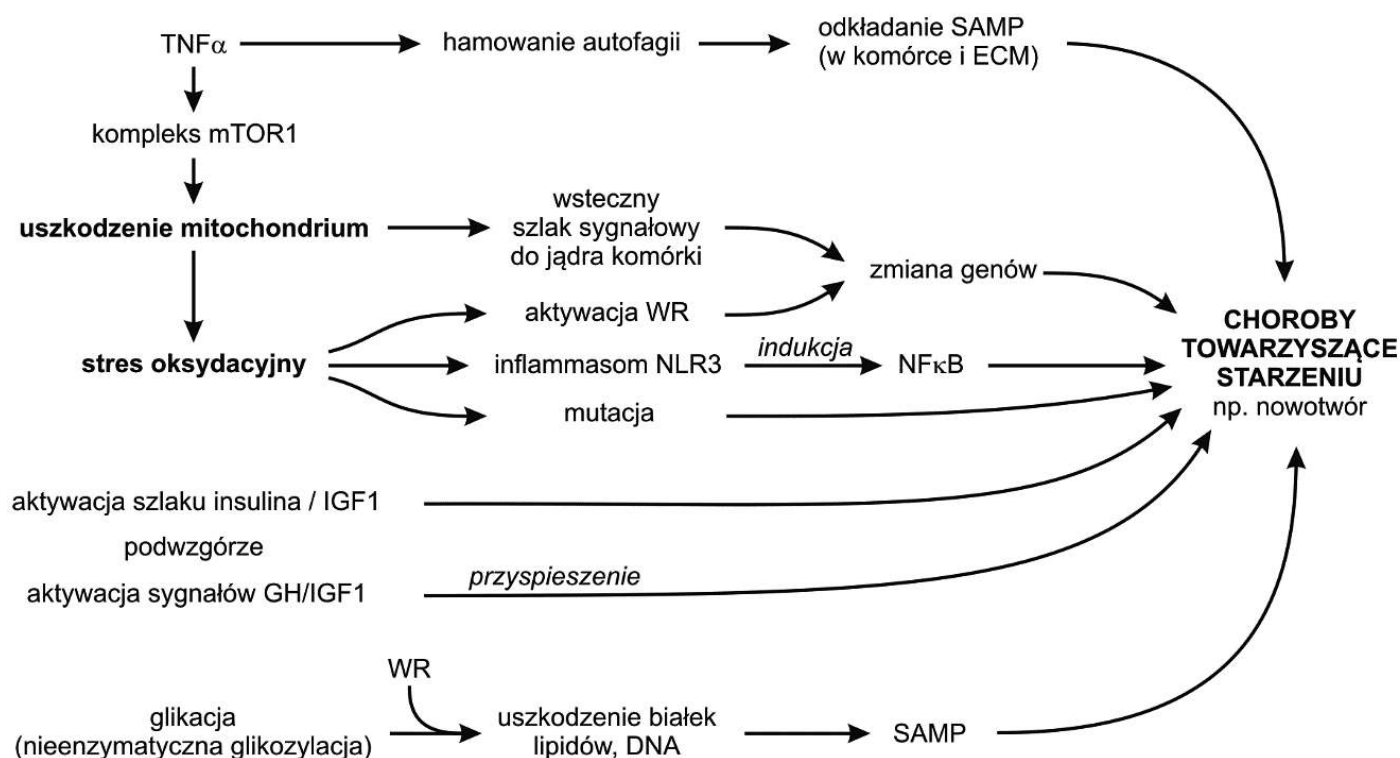
ciennego – EATL – enteropathy-associated T-cell lymphoma), jako powikłanie po celiakii. Także rozlany chłoniak z dużych komórek B, czyli PAL (pyothorax-associated lymphoma) związany jest z przewlekłym stanem zapalnym w obrębie klatki piersiowej u starszych ludzi i charakteryzuje się utratą ekspresji CD20, CD79alfa, pojawieniem się natomiast CD138, a także narastającą ekspresją genu indukowanego interferonem IFI27 i spadkiem ekspresji HLA klasy I (30). Tworzy guzy nowotworowe w odróżnieniu od PEL (pierwotnego chłoniaka wysiękowego), który z kolei charakteryzuje się obecnością genomu wirusa HHV-8, antygenów CD45, CD30, CD38, CD138 oraz antygenów T-komórkowych. PAL może także być wynikiem przewlekłych stanów zapalnych stawów, kości, szpiku kostnego lub metalowych wszczepów (35). Czasem odwrotnie, naciek limfocytów uwrażliwionych przez autoantygeny nowotworowe może hamować rozplam komórek nowotworowych, np. w raku rdzeniastym sutka (22). Autoimmunizacja jest bowiem dodatkowym ogniwem powstającym między mechanizmem odporności humoralnej i komórkowej i wiąże się z nim, np. poprzez cząsteczki adhezyjne ICAM (intercellular adhesion molecule) i VCAM (vascular cell adhesion molecule), ekspresja których widoczna jest na komórkach *endothelium*, jak również dochodzi wówczas do wstępnej aktywacji limfocytów T i B (32). Inny paradoks polega na tym, że komórki nacieku zapalnego, np. limfocyty, eozynofile, bazofile czy mastocyty, których rolą jest m.in. niszczenie komórek nowotworowych, np. nasilając działanie TNF-alfa, mogą w wyjątkowych okolicznościach nadmiernie proliferować i być źródłem rozplam nowotworowego (21). W tej sytuacji komórki obronne ustroju stają się dla niego wrogami.

Zapalenie starcze a proces nowotworowy

Zapalenie starcze, zwane też „jałowym”, czyli bez jawnego zakażenia, przebiega w bardzo skomplikowany sposób i stanowi przestrojenie zarówno odporności wrodzonej, jak i nabytej, charakteryzującej się na przykład obniżeniem zdolności fagocytarnej makrofagów, neutrofilii i komórek dendrytycznych, spadkiem liczby limfocytów T i cytotoxyczności komórek NK czy zanikiem grasicy (5, 8). Do rozpoznawania cząsteczek patogenów biologicznych (wirusy, bakterie) PAMP (pathogen-associated molecular pattern), a także cząsteczek własnych organizmu zmienionych przez stres – SAMP (stress-associated molecular pattern), służą czujniki – receptory PRR (pattern recognition receptors, np. TLR-Toll like receptor, NLR-NOD-like receptor, RLH-RIG-like helicase), obecne na powierzchni i w cytoplazmie wielu komórek (3). Potrafią także odróżnić je od prawidłowych cząsteczek gospodarza. Obecność PAMP i SAMP powoduje, że białko NLRP1 lub inne receptory PRR tworzą inflammasomy, tj. kompleksy aktywujące proteazę (kaspazę 1) i podbudzają do aktywacji prozapalne cytokiny (IL-1,

IL-18), wydzielanie interferonu gamma, IL-6, TNF-alfa i chemokin (32). Inflammasom aktywuje także ASC (apoptosis associated specklike protein – cząsteczka białkowa związana z apoptozą) oraz SREBP (sterol regulatory element binding sterole – białko wiążące składnik regulujący sterole), co zwiększa syntezę cholesterolu i ułatwia rekonstrukcję błon komórkowych (6, 11). W dalszej kolejności dochodzi do zaktywizowania limfocytów NK i białka CRP (4). Takie zachowanie się inflammasomów jest także typowe dla PRR, które są receptorami dla kriopiryny, czyli białka należącego do NLK 3, uczestniczącego w zapaleniu bez czynnika zakaźnego, a więc towarzyszące chorobom autozapalnym. Te rzadko spotykane u ludzi procesy dziedziczne, manifestują się mutacją w obrębie genów kodujących kriopirynę (12).

W zapaleniu starczym kinazę kompleksu mTORC1 (mammalian target of rapamycin – białko ssacze dla rapamycyny) indukuje między innymi prozapalna cytokina TNF-alfa, w następstwie czego w pierwszej kolejności zostają uszkodzone mitochondria, stanowiące 20% objętości komórki, narasta stres oksydacyjny z wydzielaniem wolnych rodników (WR), dochodzi do destrukcji cząsteczek białek, lipidów i DNA, jak również hamowania autofagii (3, 14, 31) (ryc. 2). Główną rolę spełniają jednak somatyczne mutacje mitochondrialnego DNA (mtDNA, które jest jedynym endogenym źródłem pozajądrowego materiału genetycznego), a zwłaszcza ich kumulacja i następowy wzrost produkcji WR, które indukują apoptozę i zmiany starcze (23). Poznano mutacje punktowe i delecje w mtDNA, które są 10-20 × częstsze niż w DNA jądra komórkowego, upośledzające fosforylację oksydacyjną i funkcję energetyczną, co generuje nadmiar reaktywnych form tlenu ROM (reactive oxygen metabolites), mogących wtórnie uszkadzać ten kwas nukleinowy (9, 23). Powodem szczególnej wrażliwości mtDNA jest brak białek histonowych i skutecznej naprawy materiału genetycznego. Ulegając mutacji mtDNA przekazuje tę cechę mitochondrium komórki potomnej, nie zaś jej jądra komórkowemu („dziedziczenie cytoplazmatyczne”) (18). Wyjątkowo tylko zmiany w genach mitochondrialnych mogą powodować uszkodzenia białek strukturalnych błon mikrosomalnych i jądrowych. Tak więc mutacje mitochondrialne powodują, że nowy organizm może zawierać mozaikę komórek zależnych od mutacji, jakie zaszły w tych organellach, nawet gdy jądro komórkowe zachowało swą identyczność, a także mogą być jednym z mechanizmów tłumaczących dziedziczenie się cech onkogennych (23). Jak wspomniano, mitochondria uczestniczą w procesie apoptozy, angażując trzy klasy białek, tj. klasę I (białka Bcl-2, Bcl-xL – supresory apoptozy), klasę II (białka Bax i Bad – proapoptyczne) oraz klasę III (białka Bid, Bad, Noxa, PUMA, Bik, Bim, Bmf) – także promujące apoptozę (24). Aktualnie uważa się, że apoptoza uniemożliwia uwolnienie z komórek cząsteczek wewnątrzkomórkowych prozapalnych,



Ryc. 2. Prawdopodobny udział zapalenia starczego w onkogenezie wg Francischi i Campisi (8) – zmodyfikowany. TNF-alfa (tumor necrosis factor) – czynnik martwicy nowotworów, mTOR1 (mammalian target of rapamycin) – białko ssacze dla rapamycyny, SAMP (stress-associated molecular pattern) – własne cząsteczki zmienione przez stres, NF κ B (nuclear factor kappa-light chain-enhancer of activated B cells) – jądrowy czynnik kappo pobudzający łańcuchy lekkie aktywnych komórek B, ECM (extracellular matrix) substancja pozakomórkowa, GH/GFI (gonadotropin hormone/insulin-like growth factor – gonadotropina/insulinowy czynnik wzrostu), NLR3 (nucleotide-binding oligomerization domain-like receptor 3) – wewnątrzkomórkowy receptor należący do grupy receptorów rozpoznających wzorce (pattern recognition receptors, PRR) biorący udział w regulacji wrodzonej odporności immunologicznej, WR – wolne rodniki

a zatem w tych nowotworach, w których odczyn ten pojawił się, można przypuszczać, że wystąpił inny typ martwicy komórek, nie poprzedzony apoptozą lub była ona znikoma.

Mitochondria w komórkach starzejących się oraz niektórych komórkach nowotworowych mają zmniejszoną liczbę grzebieni, niską gęstość matriks mitochondrialnego i wykazują obecność struktur mielino-podobnych. Odpowiada to obniżonemu poziomowi fosforylacji oksydacyjnej z powodu małego zapotrzebowania na ATP, co w końcu może prowadzić do śmierci komórki (9). Ilość i wielkość mitochondrium w komórkach nowotworowych ulega dużym wahaniom, tj. od zupełnego ich braku, poprzez spadek ilości lub wzrost, np. w komórkach nowotworowych typu onkocytów, do pojawienia się megamitochondrium, jak ma to miejsce np. w raku wysiękowym Ehrlicha i Yoshida (18). Mitochondria komórek nowotworowych, w porównaniu z komórkami prawidłowymi, posiadają mniej nukleotydów i niższą wartość P:O; większy natomiast ładunek energetyczny. Np. w *hepatoma* Reubera u szczurów wynosi on: ATP + ADP + AMP = 0,92 (0,87 w komórkach prawidłowych) i GTP + GDP + GMP = 0,78 (odpowiednio 0,72) (18). Ponadto mtDNA, spowalniając metabolizm nukleotydów, naraża DNA jądra komórkowego na mutacje. Towarzyszy temu spadek efektywności re-

paracji uszkodzeń DNA, wskutek np. mutacji genu *BRCA1* (breast cancer type 1 susceptibility protein – białko typu 1 podatności na raka sutka) oraz genu i białka HELQ (helicase, Pol η -like), co prowadzi do onkogenezy (6-8). Niezależnie od tego zauważono, że potencjalnym źródłem nowotworzenia mogą być fibroblasty, w których zanikające mitochondria z powodu niedotlenienia „przestawiają” się na glikolizę beztlenową, z następowym powstaniem nadmiaru pirogronianów, rozkładanych do acetylokoenzymu A. Ten ostatni, nieutleniony w mitochondriach, kumuluje się i może pobudzać komórki do patologicznych podziałów. Uszkodzone mitochondria są także źródłem wstecznego szlaku sygnałowego mitochondrium – jądro komórkowe, co zmienia aktywność genów i warunkuje rozwój zmian starczych i towarzyszących im nowotworów (15). Komórki takie podlegają wyraźnemu stresowi, co manifestuje się w nich nieprawidłowym fałdowaniem białek siateczki śródplazmatycznej szorstkiej RER (rough endoplasmic reticulum) i nosi miano odpowiedzi UPR (unfolded protein respon). Włączenie UPR oraz mutacja białek PERK (kinaza), IRE1 (RNA-aza), ATF-6 (prekursor czynnika transformacji) i białka BIP/GPR78 mogą wspomagać rozwój nowotworów, kumulując się w nich. Ich inaktywacja natomiast hamuje rozwój nowotworu. Stres oksydacyjny inaktywuje także fosfatazę PTEN (phosphatase

and tnsin homology deleted on chromosome ten), co zwiększa aktywność kinazy białkowej B (Akt/PKB) i SGR. Dochodzi do wzmocnienia sygnału receptora insulinowego, za pośrednictwem szlaku kinazy 3-fosfatydyloinozytolu (PI3), co przy jego wysokich stężeniach jest dla komórki szkodliwe (27). Tlen i jego reaktywne formy uszkodzają błony komórkowe, błony mitochondrialne i DNA, utleniają grupy -SH białek do grup S-S, co zmienia aktywność enzymów oraz białek kanałowych i transportowych. W wewnętrznej błonie mitochondrialnej powstają nioselektywne kanały, które umożliwiają wyrównywanie się gradientów protonów po obu stronach błony, co blokuje syntezę ATP (17). Do komórki napływa nadmiar jonów Ca^{2+} i zostają pobudzone kaspazy, które wspólnie z cytochromem c, jaki wycieka do cytozolu, aktywują szlaki wiodące do apoptozy. Tak więc nadmierna synteza reaktywnych form tlenu jest odpowiedzialna za przyspieszone procesy starzenia się. Z kolei białko sirtuina (SIRT-7) oraz czynniki transkrypcyjne grupy FoxO (forkhead box O) zwiększają odporność komórek na stres oksydacyjny i przedłużają czas życia ustroju (28). W takiej sytuacji komórki nowotworowe nabierają cech większej oporności na stres, w porównaniu z komórkami prawidłowymi, co może skutkować wyraźną ich progresją. Dochodzi bowiem do selekcji tych klonów komórkowych, które mają większe zdolności do przeżycia i charakteryzują się mniejszą wrażliwością na mechanizmy regulujące i obronne organizmu (23). Niezależnie od tego podczas stresu komórkowego, wywołanego np. hipoksją, IL-beta, TNF-alfa, promieniowaniem jonizującym, większością leków przeciwnowotworowych, uruchamiana jest kaskada sygnałowa z udziałem ceramidu – sfingolipidu połączonego wiązaniem amidowym z długołańcuchowym kwasem tłuszczowym. Skutkuje to wyraźnym wzrostem jego stężenia i może prowadzić do zatrzymania cyklu komórkowego, apoptozy lub kumulacji tego związku w guzie nowotworowym (23). Przykładowo, w gruczolakach gruczołu sutkowego kobiet obserwowano 4-krotny wzrost stężenia ceramidu, a w rakach nawet 12-krotny, w porównaniu z tkanką prawidłową. Stąd związek ten uznawany jest za ważny wskaźnik stresu komórkowego, od którego zależą dalsze losy komórek (23).

Stres oksydacyjny związany jest ze wzrostem stężenia WR, który to proces ulega 2-3-krotnemu wzrostowi wraz z wiekiem, w porównaniu z osobnikami młodymi. Wolne rodniki, np. anion nadtlenkowy O_2^- , rodnik hydroksylowy OH^- , a także rodniki $ONOO^-$, NO_2^- , NO_3^- powstające z NO, np. w makrofagach, mają niesparowane elektrony i wchodzi w reakcję z różnymi związkami komórki, co prowadzi do karbonizacji białek, peroksydacji kwasów tłuszczowych błon, zmian w DNA (przerwanie podwójnej helisy lub pojedynczych nici, zamiany par zasad, wymiany fragmentów chromatyd, powstania krzyżowych wiązań DNA-białka, czyli mutacji niewielkich lub rozległych) (2, 16).

Takich WR działających codziennie na DNA komórki może być nawet 200 tysięcy, z czego 60 tys. może go uszkadzać. Niezreperowane uszkodzenia kumulują się wraz z wiekiem i usposabiają do rozszerzenia się mutacji w genomie i transformacji nowotworowej. Mutacja lub transformacja chromosomów oraz hamowanie ekspresji genów supresorowych doprowadza bowiem do przekształcenia protoonkogenów w onkogeny, których produkty białkowe (białka receptorowe, białka szlaków transdukcji sygnałów, białka napędzające cykl komórkowy) są wytwarzane w nadmiarze i stale aktywne. Produkty białkowe nieprawidłowych genów supresorowych (*RB*, *TP53*, *INKK*, *CIP/KIP*) nie hamując cyklu komórkowego, prowadzą do niekontrolowanej proliferacji i onkogenezy (16). Z kolei powodem narastania stężenia WR wraz z wiekiem jest spadek aktywności i ilości antyoksydantów, co prowadzi do uszkodzeń i upośledzenia funkcji komórek. Wzrost zapotrzebowania na energię prowadzi bowiem do produkcji białka PGC-1 alfa, które poprzez receptory jądrowe (RFI-2 i ERR) przyspiesza tworzenie nowych mitochondriów i w efekcie wzrost stężenia WR. Tym sposobem wzrasta transkrypcja PGC-1 alfa oraz neutralizujących wolne rodniki enzymów – tzw. zmiataczy WR (scavengers), tj. katalazy (CAT), dysmutazy ponadtlenkowej (SOD) i peroksydazy glutationowej GSH-px, glutationu i kwasu moczowego (28). Niestety, w takiej sytuacji upośledzeniu ulega także korzystna funkcja WR w ustroju, polegająca m.in. na regulacji metylowania cytozyny DNA, modyfikacji epigenomu, kontroli transkrypcji oraz białek bogatych w cysteinę (16). WR niszczą także drobnoustroje w tzw. „wybuchu tlenowym” – respiratory burst, przy pomocy peroksydazy NADPH, co zaobserwowano u osób cierpiących na genetyczny brak tego enzymu i stale chorujących na różne infekcje (17). Podobnie u ludzi chorych na dziedziczną anemię sierpowatą i talasemię, wskutek wzrostu ilości reaktywnych form tlenu w ich erytrocytach, dochodzi wprawdzie do śmierci zarodźca malarii (*Plasmodium sp.*), niemniej cena, jaką płaci żywiciel, wydaje się zbyt wygórowana (17). Zauważono także, że mutacja genu *age-1* u nieparazyticznych nicieni *Caenorhabditis elegans* powoduje, że żyją one o 65% dłużej niż te bez mutacji i jednocześnie są bardziej odporne na stres oksydacyjny, w tym na wolne rodniki oraz parakwat (10). Mutanty Age-1 nicieni mają bowiem wyższy poziom enzymów antyoksydacyjnych, np. CAT rozkładającej ww. oksydanty. Z kolei nadekspresja CAT i SOD wydłuża życie transgenicznej muszki *Drosophila melanogaster* (17). Uważa się nawet, że długość życia różnych gatunków jest odwrotnie proporcjonalna do ilości anionorodnika ponadtlenkowego obecnego w mitochondriach. Z kolei ograniczenie kaloryczne u zwierząt laboratoryjnych zmniejsza produkcję WR i wydłuża życie tych zwierząt o 20%; chociaż obserwacji tych nie potwierdzono u ludzi. W końcu należy dodać, że ostatnio powstała teoria, wg której wysokie stężenie WR w pierwotnym guzie

nowotworowym jest powodem „ucieczki” komórek nowotworowych przed ich destruktywnym działaniem i tworzenie odległych przerzutów (25).

W dalszym etapie zapalenia starczego wolne rodniki aktywują NLR3 inflammasomu, ten aktywuje z kolei NFκB (nuclear factor kappa-light chain-enhancer of activated B cell – jądrowy czynnik kappa pobudzający łańcuchy lekkie aktywnych komórek B), co przyspiesza proces starzenia się (33). Ponadto WR produkują stresowo zmienione cząsteczki, czyli SAMP, które kumulują się w komórkach i ECM, co jest efektem hamowania autofagii przez mTORC1. Tym sposobem dochodzi do zmian zwyrodnieniowych w tkankach, który to proces nasila się po aktywacji szlaku przekazywania sygnałów hormonalnych GH/IGF1 (gonadotropin hormone/insulin-like growth factor – gonadotropina/insulinowy czynnik wzrostu) (8). Między innymi wykazano, że sztucznie zmutowany gen *daf 2* u nicieni *Caenorhabditis elegans* wydłuża ich życie z 2 do 6 tygodni, a produkt tego genu, będąc receptorem IGF1 wiąże insulinę oraz fosforyluje i unieczynnia czynnik transkrypcji DAF16. Czynnik ten aktywuje geny, których produkty, tj. białka szoku termicznego oraz antyoksydanty chronią komórkę przed stresem termicznym i oksydacyjnym, a więc także przed starzeniem (32). Z kolei mutacja genu *daf 8*, kodującego fosfatazę fosfatydyloinozytolu, skraca życie tych nicieni, natomiast zmutowany gen *clk-1*, zwany genem „zegarowym”, zmieniającym tempo wzrostu i czas wielu procesów rozwojowych, wydłuża je o 50% (17). Szlak insulina/IGF1 opisano również u ludzi. Ponadto zauważono, że wraz ze starzeniem się dochodzi do wyłączenia w organizmie genów dla hormonu wzrostu GH i IGF1 i następnej osteo- i sarkopenii (8). Inne endokrynologiczne procesy starzenia manifestują się spadkiem stężenia STH (somatopauza) oraz ACTH, LH/FSH i DHEA(S) – adrenopauza (28). Jednocześnie należy podkreślić, że zmiany narastające wraz z wiekiem nie są wyłącznie jego domeną, gdyż spotyka się je w każdym wieku, chociaż zdecydowanie rzadziej, np. choroby krążenia czy nowotwory. Pomimo tych faktów przyjmuje się, że kluczową rolę w zapaleniu starczym spełnia czynnik transkrypcyjny NFκB i jego szlaki transdukcji sygnałów (3). Czynnik ten występuje w cytoplazmie jako kompleks białek Rel oraz inhibitora IκB. Uwolnieniem się od niego, np. pod wpływem stymulacji czynnikami wzrostowymi czy kinazy IKK, powodujących jego ubikwitynację (unieczynnienie) i rozkład, jest przejście NFκB w wolnej formie do jądra komórkowego, gdzie wspólnie z polimerazą RNA i koaktywatorami wzbudza i przeprowadza transkrypcję prozapalnych cytokin, chemokin, cząsteczek adhezyjnych, cykloksygenaz eikozamidów, metaloproteinaz, syntazy NO i innych (16). Ponadto NFκB pośredniczy w regulacji ekspresji genów poprzez PDK1 i PKB/Akt (28). Jednocześnie należy dodać, że NFκB jest aktywowany przez końcowe produkty glikacji (nieenzymatycznej glikozylacji),

powstałe wskutek niekontrolowanego wiązania cukrów (glukozy, fruktozy, rybozy, deoksyrybozy i innych) z cząsteczkami białka (karbonizacja), lipidami (peroksydacja) i DNA (mutacja), przy współudziale WR. W ten sposób mogą powstać zaawansowane produkty glikacji, czyli AGE (advanced glycation products), posiadające na powierzchni wielu komórek receptory – RAGE i łącząc się z nimi, pobudzają aktywność NFκB, a tym samym rozwój zapalenia starczego, z następowym pojawieniem się zębikwitynowanych białek w postaci ciałek wtęgowych, np. płytek amyloidowych w chorobie Alzheimera czy ciałek Lewie’go (cytokeratyna) w chorobie Parkinsona (8). Produkty glikacji powodują bowiem oporność białek komórki na czynniki rozkładające, w następstwie czego prowadzą do ich kumulacji. Nieaktywny z kolei czynnik NFκB ekspresjonuje, poprzez TNF-alfa, białka Beclin1, które pobudzają autofagię (16). Indukcja ekspresji NFκB związana jest natomiast z epigenetyczną kancerogennością azbestu (14).

Poznano ok. 700 inhibitorów NFκB, m.in.: kwas acetylosalicylowy, NSDL, glukokortykoidy, antyoksydanty, statyny, roślinne polifenole blokujące aktywność kinazy IKK. W obecności tego czynnika prozapalna TNF-alfa aktywuje białko mTOR, które z kolei hamuje autofagię i włącza/wyłącza cykl komórkowy (28). Hamowanie mTOR spowalnia m.in. zapalenie starcze i rozwój chorób związanych z tym okresem; w tym nowotwory. Ponadto hamowanie odczynu zapalnego, poprzez zapobieganie aktywacji czynnika NFκB, dokonują proteasomy, szeroko ostatnio stosowane w terapii onkologicznej, degradujące cykliny i inne regulatory mitozy (16). W końcu należy dodać, że paradoksalnie senescencja replikacyjna, czyli starzenie się komórek, zmniejszając ich potencjał proliferacyjny, podobnie jak apoptoza, zapobiega nowotworzeniu *in vivo* (8).

Podsumowanie

Komórki po zakończeniu mitozy mogą osiągnąć stan spoczynku GO, różnicować się, zmieniając stan epigenetyczny, ulec apoptozie („komórkowemu samobójstwu”) lub starzeć się. Starzenie się nie jest prostym zjawiskiem stochastycznym, ponieważ biorą w nim udział mechanizmy genetyczne, kierujące komórki ze stanu replikacyjnego do niereplikacyjnego (10). Jest ono zatem formą zwyrodnienia tkanek wskutek kumulujących się uszkodzeń w trakcie całego życia, spowodowane głównie przez mutacje punktowe i delecje w DNA mitochondrialnym i jądrowym, karbonylację białek i peroksydację lipidów, jako wynik nadprodukcji i kumulacji reaktywnych form tlenu, czyli wolnych rodników (stres oksydacyjny) oraz glikację (8). Starzenie replikacyjne ogranicza proliferację nowotworową, gdzie jednym z hamulców są telomery ulegające skróceniu przy każdym podziale chromosomów komórki, dzięki telomerazie. Wysoki poziom enzymu wykazano natomiast w nowotworach złośliwych, co związane jest z amplifikacją *N-myc*,

sprzyjającą nieśmiertelności komórek (14). Z kolei w przypadku, gdy grozi to niestabilnością genomu, zostaje uruchomione białko regulacyjne TP53, mające zdolność zahamowania dalszego podziału komórki i/lub powoduje ich apoptozę (28). Reakcję tę katalizują enzymy obecne w jąderku komórki, tj. telomeraza, nukleostemina i deaminazy adeniny działające na RNA (ADAR). Podobnie nadmierna poliubikwitynacja białek supresorowych proliferacji komórkowej, np. białka TP53, prowadzi do nowotworzenia, ponieważ ponad 50% komórek nowotworów złośliwych ma to białko uszkodzone (17). Można zatem przyjąć, że starzenie się jest zależnym od TP53 procesem rywalizacji pomiędzy apoptozą a onkogenezą i zawsze jest śmiertelne (14).

Przyczyny starzenia się, obejmujące zmiany genetyczne, np. niestabilność genomu, udział telomerów w tym procesie, uszkodzenia cząsteczek genomu, epigenomu, proteomu i lipidomu z następowymi zmianami morfologicznymi i czynnościowymi komórek oraz tkanek, łączy w jedną całość teoria zapalenia starczego (inflammaging), czyli entropowego (16). W związku z tym, że w teorii tej kluczową rolę odgrywa stres oksydacyjny, stąd też mechanizmy regulujące ekspresję genów i białek, które chronią komórki przed stresem, mogą tłumaczyć molekularne podstawy procesu starzenia się. Nie rozstrzygnięto natomiast definitywnie, czy w starzejących się komórkach zmiana ekspresji genów jest przyczyną tego zjawiska, czy tylko ich skutkiem (17). Teoria starzenia wydaje się zrozumiała w odniesieniu do komórek podlegających mitozie, ale nie wiadomo, czy jest w pełni słuszna w przypadku komórek populacji dzielących się, pomitotycznych (tzw. „bezpotomnych”), tj. neurocytów, miocytów mięśni szkieletowych, kardiomiocytów i krążących krwinek. Wprawdzie niektóre czynniki transkrypcyjne mogą komórki te ponownie wprowadzić do cyklu mitotycznego i odmłodzić, ale nie oznacza to, że chronią je przed ostatecznym starzeniem i śmiercią (16). Komórki dzielące się znajdują się w fazie G₀, czyli zmodyfikowanej fazie G₁ (radykalne zatrzymanie podziału w ogóle) i charakteryzują się brakiem w komórce wielu cyklin i Cdk (cyklin dependent kinases – kinaz zależnych od cyklin) (17). Aktualnie uważa się jednak, że komórki te zmniejszają tylko zdolność dzielenia się, ale jej zupełnie nie tracą (komórki pomitotyczne odwracalne), dowodem czego może być samoistna odnowa aż 50% kardiomiocytów w przeciągu życia człowieka, dzięki zwiększonej w komórkach syntezie białek kurczliwych i DNA. W końcu alegorią procesu starzenia się może być apoptoza, która dosłownie oznacza opadanie liści z drzew w jesieni, ale nigdy wszystkich jednocześnie, lecz stopniowo, niezależnie od siebie, podobnie jak starzenie (17). Tak więc wszystkie populacje komórek w organizmie starzeją się, bez względu na to, czy liczba ich rośnie, czy spada, w wyniku zmiany stopnia proliferacji i różnicowania, uzupełnienia przez komórki macierzyste lub apoptozy,

w tym apoptozy typu anoikis, czyli utraty połączenia komórek z ECM i/lub innymi komórkami.

Czasem zapalenie może przekraczać swoje kompetencje obronne i „tli” się całymi latami, co może przyczyniać się do zainicjowania proliferacji nowych komórek, ale już o charakterze nowotworowym. Tak więc nowotwory mogą być m.in. wynikiem zapalenia starczego i starzenia się organizmu, tj. procesów programowanych przez podwzgórze za pośrednictwem układu immuno-neuro-endokrynnego (34). Wykazano bowiem, że hormon podwzgórza uwalniający gonadotropinę (GnRH) opóźnia starzenie się poprzez NFκB, którego ilość jest największa u starych myszy, a najmniejsza – u młodych. Hamowanie NFκB podwzgórza na drodze inaktywacji kinazy IKK-beta wydłuża życie tych zwierząt o 20% (33). Ponadto zapalenie starcze często kończy się przerostem organelli komórkowych lub narządów, a nawet nowotworzeniem. Paradoksalnie komórki nowotworowe nie tylko, że mogą nie starzeć się, jak wszystkie inne populacje komórek, a to dzięki obecności telomerazy zapobiegającej skracaniu się ich telomerów, ale wręcz przeciwnie, ulec „odmłodzeniu”, co czyni je „nieśmiertelnymi”. Na przykład komórki macierzyste raka – CSC (cancer stem cell) podtrzymują stały wzrost guza nowotworowego, mogą kolonizować odległe narządy tzw. „niszy nowotworowej”, a nawet różnicować się w co najmniej jeden typ komórek i budować dowolną tkankę (23). Ich wzrost regulują geny uczestniczące w kancerogenezie (*bmi1*, *notch*, *sonic hedgehog*, *wnt*) i dlatego uważa się, że zaburzenia w szlakach związanych z samoodnową komórek CSC są powodem onkogenezy, a więc zniszczenie ich powinno prowadzić do samoistnej regresji starych komórek i sukcesu w terapii. Stąd przypuszczenie, że każda komórka organizmu, aby przedłużyć swą egzystencję (uzyskać „nieśmiertelność”), ma tylko jedną drogę – ulec transformacji nowotworowej. Jest to jednak droga „nieśmiertelności” patologicznej, w odróżnieniu od drogi „nieśmiertelności” fizjologicznej (komórki linii płciowej), czyli przeżycia komórek w nowym pokoleniu, co szczegółowo opisano we wcześniejszej monografii (18). Wprawdzie komórki rozrodcze starzeją się wraz z wiekiem organizmu, co zwiększa ryzyko uszkodzenia chromosomów, ale nie starzeją z pokolenia na pokolenie. W wyniku ekspresji telomerazy długość telomerów w dzielących się komórkach linii płciowej, np. embrionalnych blastocystach, jest większa niż w komórkach somatycznych, w których ulegają one skróceniu w procesie starzenia się. Zjawisko to określa się mianem tzw. zegara mitotycznego, wyznaczającego kres podziału komórek.

Wg Ridleya (24), aby organizm żył wiecznie w jego komórkach, stale musi zachodzić naprawa uszkodzeń, pochłaniająca dużo energii, a ta potrzebna jest do przekazywania i wymiany genów poprzez reprodukcję i przyczynia się do zmienności allelicznej poprzez rekombinację DNA, bez której ewolucja stanie w miejscu. Stąd wobec dylematu, reprodukcja lub

nieśmiertelność, natura zawsze wybierze to pierwsze. Za reprodukcję płacimy najwyższą cenę, tj. starości i śmierci; stąd ewolucja nigdy nie uczyni nas nieśmiertelnymi, bo wieczność wyklucza płodność. Z tego wniosek, że komórki somatyczne są *a priori* skazane na śmierć, bez pozostawienia własnego potomstwa i istnieją tylko po to, aby pomóc w przeżyciu i promocji linii płciowej. Podobnie nabyte mutacje w linii rozrodczej są przekazywane potomstwu, w przeciwieństwie do mutacji w komórkach somatycznych, mimo że te ostatnie uczestniczą w nowotworzeniu, a nawet się w nich kumulują.

Wiele zagadnień związanych z procesem starzenia się i zapalenia starczego, jako przeciwstawności nowotworzenia, wymaga jeszcze wyjaśnień. Kluczem do ich rozwiązania powinny być równolegle prowadzone badania geriatryczne i onkologiczne. I tak dzięki epidemiologii, czyli analizie statystycznej populacji ludzi, coraz częściej identyfikuje się możliwe do uniknięcia kancerogeny, jak również wykrywa przyczyny onkogenezy, nawet na poziomie molekularnym, np. związek między aflatoksyną a mutacjami w genie *TP53* w raku wątroby, mutacjami w genie *APC* a rakiem jelita grubego czy genem *BRCAl/2* a rakiem sutka. Podobnie obecność w komórkach nowotworowych markerów biologicznych ma istotne znaczenie prognostyczne lub/i predykcyjne, chociaż zawsze o charakterze podmiotowym i uzupełniającym w stosunku do badania morfologicznego, które jest rozpoznaniem ostatecznym. W końcu zrozumienie biologii nowotworów otwiera nowe perspektywy ich terapii, zwłaszcza celowanej i indywidualnej, oszczędzającej pacjenta.

Piśmiennictwo

- Alster A., Korwek Z.: Znaczniki starzenia komórkowego. *Post. Biochem.* 2014, 60, 138-146.
- Balińska M., Brzezińska W., Wińska P.: Nowotwory a starzenie. *Post. Biol. Kom.* 2000, supl. 15, 27-45.
- Bollarath J., Greten F. R.: IKK/NF-kappaB and STAT3 pathways: central signaling hubs in inflammation-mediated tumour promotion and metastasis. *EMBO Rep.* 2009, 10, 1314-1319.
- Bonafé M., Storei G., Franceschi G.: Inflammaging of the stem cell niche: breast cancer as a paradigmatic example: breakdown of the multishell cytokine network fuels cancer in aged people. *Bioessays* 2012, 49, 34-40.
- Dall'Olio F., Vanhooren V., Chen C. C., Slagboom P. E., Wuhrwe M., Franceschi G.: N-glycomic biomarkers of biological aging and longevity: a link with inflammaging. *Ageing Res. Rev.* 2013, 12, 685-698.
- Franceschi G.: Inflammaging as a major characteristic of old people: can it be prevented or cured? *Nutr. Rev.* 2007, 65, 173-176.
- Franceschi G., Bonafé M., Valensin S.: Inflammaging. An evolutionary perspective on immunosenescence. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 2000, 908, 244-245.
- Franceschi C., Campisi J.: Chronic inflammation (inflammaging) and its potential contribution to age-associated diseases. *J. Gerontol. A. Sci. Med. Biol. Sci.* 2014, 69, 94-101.
- Friedman J. R., Nunnari J.: Mitochondrial form and function (review). *Nature* 2014, 505, 335-343.
- Fuller G. M., Shields D.: Podstawy molekularne biologii komórki. *Aspekty Medyczne.* PZWL, Warszawa 2000.
- Gallenga C. E., Parmeggiani F., Costagliola C., Sebastini A., Gallenga P. T.: Inflammaging: should this term be suitable for age related macular degeneration too? *Inflamm. Rev.* 2014, 63, 105-107.
- Golqb J., Jakóbiśiak M., Lasek W., Stokłosa T. (pod red.): *Immunologia.* PWN, Warszawa 2007.
- Handschin C., Spiegelman B. M.: The role of exercise and PGC1 alpha in inflammation and chronic disease. *Nature* 2008, 454, 463-469.
- Holliday R.: *Understanding ageing.* Cambridge Univ. Press, Cambridge 1995.
- Iyer S. S., He Q., Janczy J. R.: Mitochondrial cardiolipin is required for Nlrp3 inflam-masome activation. *Immunity* 2013, 39, 311-323.
- Kawiak J., Zabel M.: *Seminaria z cytofizjologii.* Wyd. 2, Elsevier Urban & Partner, Wrocław 2014.
- Kumar V., Cotran R. S., Robbins S. L.: *Robbins Patologia.* Elsevier Urban & Partner, Wrocław 2007.
- Madej J. A.: *Etiologia i patogeneza nowotworów.* alfa-Medica Press, wyd. II, Bielsko-Biała 1999.
- Madej J. A.: *Podstawy cytopatologii.* Wyd. Med. Urban & Partner, Wrocław 2003.
- Madej J. A.: Progerias and anticipative diseases. *Med. Weter.* 2012, 68, 67-73.
- Madej J. A.: Zapalenie – przekroczenie kompetencji obronnych. *Med. Weter.* 2010, 66, 156-161.
- Maumbres C., Barbacid M.: Cell cycle, CDK and cancer a changing paradigm. *Nature Rev. Cancer* 2009, 9, 153-160.
- Owczarek T. B., Suchański J., Pula B., Kmiecik A. M., Chadalski M., Jethon A., Dziegiel P., Ugorski M.: Galactosylceramide affects tumorigenic and metastatic properties of breast cancer cells as an anti-apoptotic molecule. *Plos One.* 2013, 8, 84-91.
- Ridley M.: *The cooperative gene. How Mendel's demon explains to beings.* New York, The Free Press 2010.
- Russel O., Turbul D.: Mitochondrial DNA disease – molecular insights and potential routes to a cure. *Exp. Cell Res.* 2014, 325, 38-43.
- Sahin E., DePinho R. A.: Linking functional decline of telomeres, mitochondria and stem cells during ageing. *Nature* 2010, 464, 520-528.
- Sepulveda A. R.: Molecular testing of Helicobacter pylori-associated chronic gastritis and premalignant gastric lesions: clinical implications. *J. Clin. Gastroenterol.* 2001, 32, 377-381.
- Silbernagl S., Lange F.: *Atlas patofizjologii.* MedPharm Polska, Wrocław 2011.
- Tchkonja T., Zhu Y., van Deursen J., Campisi J., Kirkland J. L.: Cellular senescence and the senescent secretory phenotype: therapeutic opportunities. *J. Clin. Invest.* 2013, 123, 966-972.
- Tilly H., Dreyling M.: Diffuse large B-cell non-Hodgkin's lymphoma: ESMO Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann. Oncol.* 2009, 20 (supl. 4), 110-112.
- Vitale G., Salvioli S., Franceschi C.: Oxidative stress and the ageing endocrine system. *Nat. Rev. Endocrinol.* 2013, 9, 228-240.
- Wójcik C., Wójcik M.: Niebiałkowe inhibitory kinaz zależnych od cyklin. *Post. Biol. Kom.* 2000, 27, 377-388.
- Youm Y. H., Grant R. W., McCabe I. R.: Canonical Nlrp3 inflammasome links systemic low-grade inflammation to functional decline in aging. *Cell Metab.* 2013, 18, 519-532.
- Zhang G., Li J., Purkayastha S.: Hypothalamus programming of systemic ageing involving IKK-beta, NFkB and GnRH. *Nature* 2013, 497, 211-216.
- Zucca E., Dreyling M.: Gastric marginal zone lymphoma of MALT type: ESMO Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann. Oncol.* 2009, 20 (supl. 4), 113-114.

Adres autora: prof. dr hab. Janusz A. Madej, ul. Norwida 31, 50-345 Wrocław; e-mail: janusz.madej@upwr.edu.pl