

Komórki nowotworowe – mocny przeciwnik. Czy potrafimy stworzyć skuteczną terapię przeciwnowotworową?

Michalina Krakowiak

Uniwersytet im. Adama Mickiewicza w Poznaniu, Wydział Biologii, Instytut Biologii Eksperymentalnej
E-mail: m.n.krakowiak@gmail.com

Tutor: dr Agnieszka Knopik-Skrocka

Uniwersytet im. Adama Mickiewicza w Poznaniu,
Wydział Biologii, Instytut Biologii Eksperymentalnej

Słowa kluczowe – nowotwór, mikrośrodowisko, terapia celowana, przeciwciała monoklonalne

Wstęp

Choroba nowotworowa od wielu lat stanowi trudny do rozwiązania problem ogólnoswiatowy. Jest to spowodowane między innymi częstym występowaniem nowotworów: w ciągu roku wykrywa się 10 milionów zachorowań, a według WHO w 2020 roku liczba ta wzrośnie do 15 milionów. W krajach rozwijających się u 57% pacjentów zdiagnozowano guzy, a 65% zgonów było spowodowanych nowotworem (Jarosz i Szala, 2013; Ke i Shen, 2017). Duża zapadalność i śmiertelność występująca w przypadku tej choroby jest związana ze zwiększonym występowaniem czynników ryzyka, takich jak nadwaga, palenie, starzenie się społeczeństw (Ke i Shen, 2017). Należy również zaznaczyć, że obecnie występuje potrzeba informowania o tym, czym jest choroba nowotworowa, jak powstaje i jak trudna jest w leczeniu. Przeciętny Kowalski zna tylko pojęcie „chemia”, w odniesieniu do najbardziej znanego typu terapii, oraz „rak”, błędnie używanego do nazywania wszystkich rodzajów nowotworów. Tymczasem omawiana choroba występuje w wielu postaciach, może zaatakować wszystkie tkanki i w sposób zróżnicowany odpowiada na te same leki. Naukowcy od wielu dekad próbują opracować skuteczną terapię przeciwnowotworową, jednak ze względu na skomplikowaną budowę guza i jego plastyczność trudno jest znaleźć niezawodny sposób na całkowitą jego eliminację. Powszechnie znana chemioterapia jest zastępowana przez nowe techniki terapii celowanej, łączącej biochemię, biotechnologię i fizykę. Wydaje mi się, że jest to właściwy kierunek w poszukiwaniach leku idealnego, czyli w pełni skutecznego.

Komórka nowotworowa i jej mikrośrodowisko – rozpoznanie celu

Przed rozpoczęciem badań nad terapią idealną należy odpowiednio poznać obiekt, który chcemy unieszkodliwić. Potrzebna jest do tego analiza wielu publikacji naukowych, zapoznanie się z możliwie wszystkimi typami choroby, spojrzenie na temat nowotworu z szerszej perspektywy.

Komórki nowotworowe powstają głównie w wyniku mutacji genetycznych uniemożliwiających zatrzymanie podziałów, co skutkuje ich niekontrolowaną proliferacją. Można powiedzieć, że komórki te znalazły sposób na obejście systemu apoptozy, w zdrowym organizmie służącemu wymianie komórek i eliminowaniu tych niepoprawnie działających. W przypadku nowotworu cykl komórkowy jest zdeorganizowany, dzięki czemu zmienione komórki mogą powiększać objętość guza, a akumulowane modyfikacje genetyczne i epigenetyczne umożliwiają wykształcanie cech zapewniających np. rekrutację komórek organizmu gospodarza, unaczynienie nowotworu lub migrację jego części przez układ krwionośny (Reece i in., 2016). Komórki nowotworowe ponadto wydzielają i wykorzystują własne czynniki wzrostu, przez co stają się niewrażliwe na zewnętrzne czynniki wzrostowe (Jarosz i Szala, 2013).

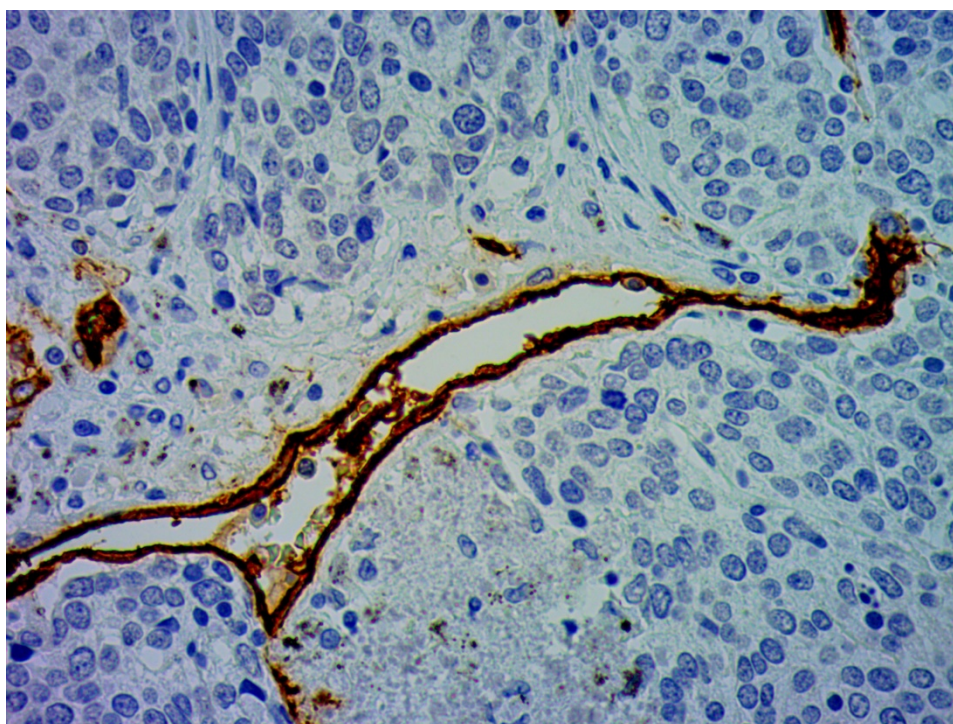
Komórki nowotworowe charakteryzują się nie tylko zmienionym DNA, lecz również inną strukturą błony komórkowej w stosunku do zdrowej części tkanki. Jednym z przykładów jest nadekspresja receptora HER-2 należącego do rodziny receptorów naskórkowego czynnika wzrostu EGF (ang. *epidermal growth factor*), co czyni komórkę wrażliwszą na sygnały do proliferacji. W efekcie guz może narastać, co wiąże się z bardziej agresywnym przebiegiem choroby (Albanell i Baselga, 1999). Inną cechą błony komórkowej nowotworu może być nadekspresja endogliny (antygeny CD105) (Knopik-Skrocka i in., 2017). Jest to glikoproteina będąca kofaktorem dla transformującego czynnika wzrostu beta TGF- β (ang. *transforming growth factor beta*). CD105 charakteryzuje tylko część typów nowotworów, ponadto obserwowano dużą różnorodność jej działania. W czerniaku i mięsaku Ewinga endoglina stymuluje inwazyjność i przerzutowanie komórek (Pardali i in., 2011), jednak w przypadku nowotworów prostaty, piersi i raka płaskonabłonkowego przełyku CD105 hamuje te procesy (Jarosz i Szala, 2013). Przykład endogliny pokazuje, że każdy nowotwór może mieć specyficzne cechy, dlatego ten sam lek może nasilić lub osłabić chorobę w zależności od pochodzenia tkankowego guza.

Nowotwory mogą powstawać z komórek różnych tkanek, np. z nabłonków (nazywane są wtedy rakiem), i bytować w każdym narządzie organizmu. Nie występują one jednak samodzielnie – tworzą wokół siebie mikrośrodowisko, czyli niszę uczestniczącą w podstawowych procesach progresji nowotworowej (Szala, 2009) – hamowaniu reakcji obronnych układu immunologicznego, tworzeniu naczyń krwionośnych dostarczających tlen i substancje odżywcze, oporności na czynniki apoptotyczne i inwazyjności. Tworzą je nie tylko włókna kolagenowe, siateczkowe, elastynowe i pozostała, bezstrukturalna część substancji międzykomórkowej, ale też komórki gospodarza zrekrutowane przez nowotwór (Podstawka i Kopeć-Ślęzak, 2009). Wiele z nich to elementy układu immunologicznego: TAMs (ang. *tumor associated macrophages*), limfocyty, komórki tuczne, neutrofile. Pozostałe komórki działające na korzyść nowotworu to fibroblasty związane z nowotworem – CAFs (ang. *cancer associated fibroblasts*) oraz komórki śródbłonna, ECs (ang. *endothelial cells*) (Knopik-Skrocka i in., 2017). Nie dość więc, że podczas rozwoju choroby pojawiają się komórki o podziałach niemożliwych do kontrolowania, to elementy organizmu, które powinny pełnić funkcje obronne, tracą właściwości reakcji na zagrożenie i podporządkowują się nowotworowi. Rozwój guza jest wynikiem komunikacji między komórkami nowotworu a komórkami przez niego zrekrutowanymi, która zachodzi na drodze chemicznej za pomocą cytokin, chemokin i prostaglandyn. Ponadto nowotwór może tak zadziałać na makrofagi i fibroblasty, że stają się jego „swoistą” częścią (Weręża, 2016). Komórki mikrośrodowiska i ich aktywność przedstawia tab.1.

Tab.1. Komórki mikrośrodowiska nowotworowego i ich aktywność promująca rozwój nowotworu
(źródło Weręza, 2016, zmienione)

Typy komórek	Aktywność promująca rozwój nowotworu
TAMs <i>ang. tumor-associated macrophages</i>	<ul style="list-style-type: none"> • immunosupresja • angiogeneza • wzrost i migracje komórek nowotworowych • wytwarzanie MMPs sprzyjających przerzutowaniu • wytwarzanie MMPs indukujących przełom naczyniowy
CAFs <i>ang. cancer-associated fibroblasts</i>	<ul style="list-style-type: none"> • wzrost i migracje komórek nowotworowych • angiogeneza • immunosupresja
Tregs <i>ang. regulatory T lymphocytes</i>	<ul style="list-style-type: none"> • zahamowanie cytotoksyczności T CD8+, limfocytów B, komórek dendrytycznych, komórek NK, makrofagów

Podczas rozwoju guza dochodzi także do angiogenezy (Ryc. 1.) mającej na celu lepsze zaopatrzenie komórek nowotworowych w tlen. Przełom naczyniowy, czyli moment, w którym przechodzi on z fazy awaskularnej do waskularnej, jest uzależniony od rozmiarów guza – uważa się, że wartość graniczna wynosi 2 mm^3 , a o stopniu unaczynienia świadczy tzw. gęstość mikrounaczynienia – MVD (ang. *microvessel density*). Angiogeneza następuje wtedy, kiedy w środowisku komórkowym występuje duże stężenie substancji proangiogennych takich jak czynnik wzrostu śródbłonnka VEGF (ang. *vascular endothelial growth factor*) i metaloproteinaz MMPs (Knopik-Skrocka i in., 2017).



Ryc. 1. Rak neuroendokryny płuca (Large cell neuroendocrine carcinoma)
– pomiędzy gniazdami komórek rakowych widoczne naczynie krwionośne z rozgałęzieniami.
Reakcja immunohistochemiczna z przeciwciałem anti-CD34, barwienie hematoksylina, pow. x 10.
Kolor niebieski – jadra komórek, kolor brązowy – antygen CD34 komórek śródbłonnka naczyń krwionośnych
(Jarmołowska-Jurczyszyn D. i in, 2017).

Istnieje kilka mechanizmów angiogenezy. Jednym z nich jest tzw. *sprouting angiogenesis*, czyli kiełkowanie. Polega na tworzeniu w wyniku proliferacji i migracji komórek śródbłonka nowych odgałęzień od istniejącej już sieci naczyń krwionośnych (Knopik-Skocka i in., 2017). Kiełkowanie zachodzi w wyniku współdziałania elementów mikrośrodowiska guza. Inicjuje je niedotlenienie, podczas którego jest uwalniany czynnik transkrypcyjny HIF-1 α . Odpowiada on za nadprodukcję VEGF (Knopik-Skocka i in., 2017), liganda dla receptorów VEGFR znajdujących się na powierzchni proliferujących ECs. Wspomniany czynnik jest produkowany przez TAMs stanowiące nawet 50% masy guza (Szala, 2009).

Zrekrutowane makrofagi są niezwykle ważne dla rozwijającego się nowotworu. Wytwarzają metaloproteinazy, np. MMP-9, które indukują tzw. przełom naczyń i umożliwiają przejście z fazy awaskularnej do waskularnej, a także VEGF, sygnalizujący ECs potrzebę utworzenia kapilar. MMPs są również ważnym czynnikiem degradującym błonę podstawną naczynia maczynego, co wyznacza szlak dla przyszłego naczynia doprowadzającego krew do guza. Ponadto nowotwór może zrekrutować progenitorowe komórki śródbłonka EPCs ze szpiku kostnego za pomocą wydzielanych przez CAFs chemokin SDF-1 (Knopik-Skocka i in., 2017).

Wspomniana już endogлина również ma swój udział w procesie angiogenezy. Występuje na proliferujących komórkach śródbłonkowych naczyń krwionośnych, również tych zaangażowanych w tworzenie kapilar guza. W przypadku nowotworu CD105 przyczynia się do aktywowania antyapoptotycznych sygnałów w warunkach hipoksji, lecz przede wszystkim jej obecność na receptorze TGF- β w błonie komórek śródbłonka umożliwia ich aktywację i zajście angiogenezy. Powyższe zależności nowotwór - mikrośrodowisko pokazują, że guz działa jak samonapędzający się mechanizm. Wyjęty spod jakiegokolwiek kontroli, ograniczony jest tylko dostępem do substancji odżywczych – jednak, jak widać, także z dostarczaniem składników do rozrostu potrafi świetnie sobie poradzić.

Komórki nowotworowe charakteryzują się również wysoką plastycznością, objawiającą się na przykład w procesie zwanym przejściem epitelialno-mezenchymalnym (EMT, ang. *epithelial-mesenchymal transition*). Odpowiada ono za zdolność nowotworu do tworzenia przerzutów – komórka zamiast łączyć się z podłożem (fenotyp komórki epitelialnej), opuszcza pierwotną niszę i przedostaje się do naczyń krwionośnych lub limfatycznych – zyskuje możliwość przemieszczenia się (fenotyp komórki mezenchymalnej). EMT towarzyszy przede wszystkim zatrzymanie wytwarzania białka E-kadheryny odpowiadającej za połączenia między komórkami i zwiększenie produkcji N-kadheryny, co uaktywnia połączenia między komórką a stromą (Szala, 2009). Substancje sprzyjające przejściu epitelialno-mezenchymalnemu to między innymi czynniki wzrostu pochodzące od komórek mikrośrodowiska takie jak EGF, TGF- β , PDGF. Ponadto do zajścia EMT niezbędne są wspomniane już metaloproteinazy, w tym MMP-9, które umożliwiają poruszanie się komórek nowotworowych w macierzy zewnątrzkomórkowej.

Po przeanalizowaniu tylko kilku cech komórek nowotworowych można stwierdzić, że są one niezwykle trudnym przeciwnikiem. Wykazują nadekspresję wielu receptorów np. TGF- β z towarzyszącą mu endogliną i HER-2, skutecznie reagując na czynniki wzrostu wysyłane przez mikrośrodowisko. Mają zdolność tworzenia przerzutów i tworzenia wokół siebie naczyń krwionośnych. Leczenie powinno więc być na tyle silne, by dotrzeć do każdej komórki nowotworowej i ją unieszkodliwić. Niestety współczesne terapie pozostawiają wiele do życzenia.

Terapia tradycyjna i uniki nowotworu

Współcześnie stosuje się wiele rodzajów terapii przeciwnowotworowej. Są to zabiegi chirurgiczne, radioterapia, oraz najbardziej znana chemioterapia, której celem jest zatrzymanie podziałów komórkowych lub replikacji DNA (Ke i Shen, 2017). Mimo że powyższe metody praktykuje się od wielu lat, nadal nie są wystarczająco skuteczne. Charakteryzują się niską selektywnością w stosunku do komórek nowotworowych – leki używane w chemioterapii działają nie tylko na zmienione fragmenty tkanek, lecz również na zdrowe komórki, co powoduje osłabienie organizmu i zmniejsza szansę na wyleczenie (Aryal i Bisht, 2017). Paradoksalnie, forma terapii tradycyjnej sprzyja dostosowaniu się nowotworu do nowych warunków i jeszcze efektywniejszemu rozwojowi.

Przyczyną niepowodzenia wielu terapii substancjami chemicznymi jest zjawisko oporności wielolekowej MDR (ang. multidrug resistance) cechującej komórki nowotworowe. Jednym z jego głównych mechanizmów jest tzw. *drug efflux*, czyli zdolność do wypompowania substancji leczniczej z wnętrza komórki. Za tę właściwość odpowiedzialne są białka z rodziny ABC, występujące w błonie komórkowej. W zdrowym organizmie mają za zadanie uniemożliwić akumulację toksyn w komórkach, występują na przykład w tkance epitelialnej jelit lub w wątrobie. Odgrywają również ważną rolę w poprawnym funkcjonowaniu bariery krew-mózg (Housman i in., 2014).

Transportery ABC występują również w błonie niektórych komórek nowotworowych i ulegają nadekspresji. Zidentyfikowano 3 białka należące do wspomnianej grupy: MDR1 (ang. *multidrug resistance protein*), MRP1 (ang. *multidrug resistance-associated protein*) oraz BRCP (ang. *breast cancer resistance protein*). Mogą one usuwać z wnętrza komórek wiele ksenobiotyków, w tym niektóre alkaloidy, epipodofilotoksyny, antracykliny, taksany oraz inhibitory kinaz, zatem chronią one przed wieloma substancjami używanymi w chemioterapii, nie dopuszczając, by lek osiągnął oczekiwane stężenie. Co ciekawe, komórki, które w zdrowej formie nie produkują MDR1, takich jak komórki nabłonka płuc, piersi i prostaty, często po procesie nowotworzenia wykazują oporność lekową wynikającą z nadekspresji wspomnianego białka. Obecność transporterów ABC w obrębie guza pogarsza rokowania dla pacjentów i stanowi czynnik osłabiający efekt chemioterapii (Housman i in., 2014).

Innym sposobem na przetrwanie komórek nowotworowych podczas chemioterapii jest ich przejście w stan uśpionia, a po ustaniu działania leków dalszy wzrost. Według badań grupy Li krótka ekspozycja komórek rakowych piersi oraz prostaty zarówno na docetaksel, jak i doksorubicynę prowadzi do pojawienia się uśpionych komórek. Charakteryzują się spowolnionym cyklem, lecz zachowują aktywność metaboliczną. Po zakończeniu chemioterapii *in vitro* komórki, które wydawały się niezdolne do proliferacji, wznowiły wzrost. Przypomina to nawrót nowotworu spotykany często po wieloletnim, pozornym wyciszeniu choroby u pacjenta (Li i in., 2014).

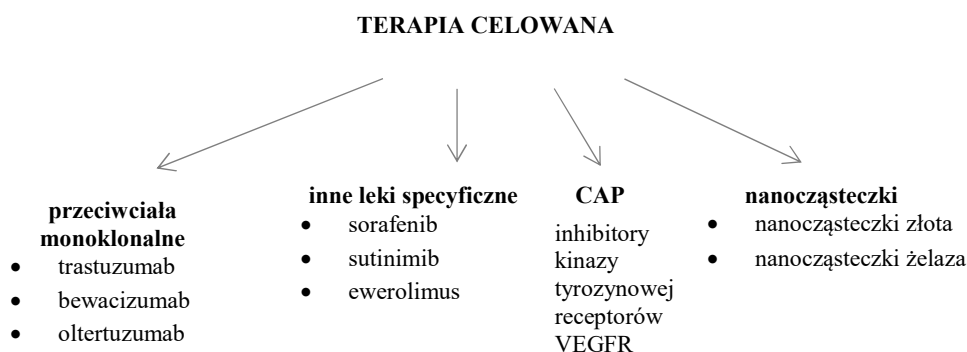
Ponadto komórki nowotworowe mogą wytwarzać substancje inaktywujące podawane leki. Enzymy z rodziny GST (ang. glutathione-S-transferase) w zdrowych komórkach mają za zadanie chronić makromolekuły przed działaniem czynników elektrofilowych. W przypadku nowotworów nadekspresja GST powoduje wzmożenie detoksykacji leków, co obniża ich skuteczność i zagraża powodzeniu terapii (Housman i in., 2014).

Terapia (wy)celowana, czyli jak przechrzyć wroga

Relację lekarz – nowotwór można przyrównać do wyścigu zbrojeń, w której jedna strona próbuje wymyślić jak najlepszy sposób na zniszczenie drugiej, nieprzewidywalnej i wykorzystującej każdą okazję do nabycia cech służących przetrwaniu. Na pewnym etapie tego wyścigu zdano sobie sprawę, że wpuszczanie do krwioobiegu pacjenta substancji chemicznych atakujących nie tylko nowotworowe, lecz i zdrowe komórki, traci sens. Ile osób można wyleczyć, wyniszczając ich organizm i mając nadzieję, że do guza szczęśliwie dotrze taka dawka substancji, która wystarczy do uśmiercenia nowotworu? Odpowiedź na to pytanie jest oczywista i niejako zmusiła zespoły naukowe do poszukiwań nowych rozwiązań. Obecnie dysponujemy wieloma metodami terapii celowanej, mającymi swoje zalety i wady.

Terapia celowana to taki sposób leczenia, który uwzględnia konkretne cechy komórek nowotworowych lub ich środowiska i wykorzystuje je do zwalczania choroby. W przeciwieństwie do chemioterapii, najnowocześniejsze techniki nie mają atakować zdrowych części tkanki, lecz tylko fragmenty zmienione nowotworowo. Dzięki rozwojowi medycyny, biochemii i biotechnologii możliwa jest produkcja różnorodnych leków nowej generacji i stosowanie ich w konkretnych przypadkach. O dużym postępie metod terapii celowanej może świadczyć fakt, że Amerykańska Agencja Żywności i Leków (FDA) w ciągu kilku ostatnich lat zatwierdziła więcej selektywnych leków, niż podczas dwóch dekad XXI wieku (Ke i Shen, 2017).

Terapię celowaną można podzielić na kilka typów metod w zależności od czynnika używanego do zwalczania nowotworu (Ryc. 2.). Wyróżniamy zatem leczenie przeciwciałami monoklonalnymi i ich pochodnymi, innymi substancjami ściśle ukierunkowanymi, złotymi nanocząsteczkami i wreszcie metodę CAP (ang. cold atmospheric plasma).



Ryc. 2. Rodzaje terapii celowanej w leczeniu przeciwnowotworowym

Pierwszą i chyba najbardziej rozbudowaną metodą terapii celowanej jest leczenie przeciwciałami monoklonalnymi mAbs (ang. *monoclonal antibodies*). Są to cząsteczki o masie ok. 150 kDa o charakterze immunoglobulin G (IgG). Mają trzy fragmenty funkcjonalne: dwa fragmenty Fab przyłączające antygen i jeden Fc odpowiedzialny za interakcję np. z komórkami układu immunologicznego (von Mehren i in, 2003). Cząsteczki przeciwciał monoklonalnych powstają w wyniku fuzji komórki nieśmiertelnej, np. komórki szpiczaka, z limfocytym B wytwarzającym swoiste przeciwciała i pobranym od poddanego immunizacji zwierzęcia (Sosińska-Mielcarek i Jassem, 2005). mAbs mogą być wycelowane w wiele elementów guza.

Przeciwciałem monoklonalnym obierającym za cel receptor HER-2, występujący na komórkach raka piersi, jest trastuzumab. Łączy się on z zewnątrzblonową częścią HER-2 i uniemożliwia zajście ścieżki sygnałowej proliferacyjnej RAS/Raf/MAPK (Ke i Shen, 2017). Ponadto pobudza cytotoksyczność uzależnioną od przeciwciał i układu dopełniacza. Trastuzumab wykorzystuje się w terapii kojarzonej z innymi, tradycyjnymi lekami, np. docetakselem, co pozwala zmniejszyć ryzyko nawrotu choroby o 50% (Powroźnik i in., 2012). Powyższe przeciwciało ma jednak pewne ograniczenia: nie jest skuteczne w przypadku chorych z przerzutami do ośrodkowego układu nerwowego, ponieważ ze względu na dużą masę cząsteczkową nie przechodzi przez barierę krew-mózg. Ponadto jednym z najpoważniejszych działań niepożądanych jest kardiotoxyczność trastuzumabu (Sosińska-Mielcarek i Jassem, 2005).

Innym celem mAbs jest receptor czynnika wzrostu naskórka, czyli EGFR (ang. *epidermal growth factor receptor*). Występuje on na powierzchni komórek nowotworowych pochodzenia nabłonkowego i odpowiada za zdolność komórek do proliferacji. Cetuksimab utrudnia wiązanie się ligandu z EGFR, sprzyjając jego internalizacji i degradacji, co prowadzi do zatrzymania wzrostu guza. Niestety w przypadku również tego przeciwciała monoklonalnego zaobserwowano efekty niepożądane, takie jak wysypka, która może być spowodowana wrażliwością pacjenta na leczenie (Sosińska-Mielcarek i Jassem, 2005).

Zdolność do angiogenezy jest cechą nowotworu, która umożliwia mu nieprzerwany wzrost i pogarsza rokowania dla chorującego. Czynnikiem decydującym o zajściu tego procesu jest VEGF, czynnik wzrostu śródbłonna, dlatego uznano bewacizumab za odpowiedni związek na lek. Substancja ta działa jako bloker VEGF-A i została dopuszczona do terapii m. in. raka jelita grubego i raka piersi. Bewacizumab okazał się środkiem dobrze hamującym angiogenezę, do której przyczyniają się ECs. Niestety inne badania ujawniły, że inhibicja tworzenia naczyń krwionośnych tworzy hipoksję, której konsekwencją nie była śmierć komórki, lecz zjawisko mimikry naczyniowej, czyli VM (ang. *vasculogenic mimicry*). Jest to proces, w którym powstają struktury naczyniopodobne formowane bezpośrednio przez komórki nowotworowe oparte na błonie podstawnej. Nie jest to jedyne podobieństwo do naczyń włosowatych gospodarza – w świetle VM stwierdzono obecność erytrocytów, co oznacza, że nowotworowe kapilary mają zdolność do łączenia się ze zdrowymi naczyniami. Ponadto wzrost aktywności MMPs sprzyja tworzeniu przerzutów (Knopik-Skrocka i in., 2017).

Przypadek bewacizumabu pokazuje, jak plastyczne mogą być komórki nowotworowe. Wydawałoby się, że zastosowanie tak swoistej metody jak terapii przeciwciałami monoklonalnymi zapewni sukces leczenia, jednak okazuje się, że guz potrafi wykształcić mechanizmy przeżyciowe, których nie można się spodziewać.

Skuteczność terapii mAbs zależy nie tylko od cech nowotworu, takich jak nierównomierne rozłożenie receptorów lub słabe ukrwienie, ale również od czynników związanych z samymi przeciwciałami. Początkowo terapie wykorzystywały immunoglobuliny mysie, które były odrzucane przez organizm i nie mogły zadziałać leczniczo. Na dodatek słabo pobudzały układ odpornościowy pacjenta. Poza tym podczas terapii występuje zagrożenie powstawania reakcji krzyżowych z antygenami prawidłowych tkanek (Sosińska-Mielcarek i Jassem, 2005).

Nie tylko przeciwciała monoklonalne można wykorzystać jako specyficzne blokery receptorów. Sorafenib hamuje proliferację komórek nowotworowych i angiogenezę, ponieważ działa na receptor czynnika wzrostu śródbłonna, VEGFR. Substancja ta była pierwszym lekiem efektywnie hamującym angiogenezę stan pacjentów z rakiem wątrobowokomórkowym i rakiem nerki. Podobną

substancją jest sirolimus wykorzystywany do inhibicji HIF-1 α . Blokuje to ścieżkę sygnałową mTOR, a w konsekwencji – zjawisko mimikry naczyniowej (Ku i Shen, 2017).

Niedawno postanowiono połączyć różne dziedziny nauki, by opracować leki nowej generacji. Jednymi ze składników tych medykamentów miałyby być złote nanocząsteczki, czyli GNPs (ang. gold nanoparticles). Cechuje je łatwość w kontroli i modyfikowaniu, biokompatybilność oraz bardzo niska toksyczność. Mogą one być wykorzystane jako nośniki leków, lokalizatory komórek nowotworowych, a także czynniki hamujące angiogenezę. GNPs mogą również łatwo przenikać do zmienionych tkanek. Złote nanocząsteczki niszczą komórki rakowe poprzez ich fototermalną ablację, uszkodzenia mechaniczne lub za pomocą leków. Należy jednak zaznaczyć, że zanim terapie wykorzystujące nanocząsteczki będą rutynowo stosowane, należy przeprowadzić szereg badań klinicznych, by wykluczyć na przykład negatywny wpływ na równowagę płynów ciała (Aryal i Bisht, 2017).

Innym ciekawym pomysłem jest wykorzystanie tzw. CAP, czyli zimnej plazmy atmosferycznej. Jest to odmiana czwartego stanu skupienia materii, w którym podgrzewa się ją tak mocno, że elektrony odrywają się od jądra atomowego, tworząc plazmę termiczną lub zimną (CAP). Jej temperatura niższa niż 40°C pozwala na użycie wobec żywych tkanek. Zimna plazma może zahamować aktywność komórek lub po prostu zniszczyć ich kluczowe struktury (Aryal i Bisht, 2017). Duże nadzieje budzi połączenie metod GNPs oraz CAP. Według niektórych badań zastosowanie plazmy wzmacnia aktywność nanocząsteczek, stymulując je do uśmiercenia komórek nowotworowych, na przykład czerniaka złośliwego (Kim i in., 2008). Terapię łączoną można zastosować w przypadku glejaka wielopostaciowego (Cheng i in., 2014), możliwe jest więc ominięcie trudnej do przejścia dla przeciwciał monoklonalnych bariery krew-mózg. Również w przypadku raka jelita grubego otrzymano satysfakcjonujące wyniki – połączenie CAP i GNPs poskutkowało zwiększoną śmiertelnością komórek nowotworowych (Irani i in., 2015). Najnowsze badania potwierdzają, że zastosowanie powyższej kombinacji prowadzi do apoptozy lub zmniejsza proliferację. Niewątpliwym jest, że ten kierunek w medycynie, a raczej nanomedycynie, stanowi poważną alternatywę dla dotychczas znanego leczenia. Oczywiście należy przeprowadzić badania kliniczne, by określić, w jakim stopniu zaproponowana terapia GNPs/CAP jest możliwa do realizacji na szerszą skalę.

Podsumowanie

Wieloletnie badania służące poznaniu komórek nowotworowych i ich mikrośrodowiska mają na celu odnalezienie takiej ich cechy, która pozwoliłaby opracować lek idealny, skuteczny, a zarazem nieszkodliwy dla zdrowych tkanek. Dzięki postępowi medycyny, nanotechnologii i biotechnologii jesteśmy coraz bliżej odnalezienia Świętego Graala onkologii.

Moim zdaniem aby opracować skuteczną terapię należy skupić się nie na jednym elemencie nowotworu, lecz na wielu jego cechach, ponieważ plastyczność guza pozwala mu na przetrwanie w skrajnie niekorzystnych warunkach. Jednym z przykładów terapii kombinowanej może być połączenie działania chemioterapii i przeciwciał monoklonalnych. W badaniach Robaka porównano działanie bendamustyny oraz połączenia bendamustyny i oltertuzumabu, humanizowanego przeciwciała monoklonalnego, które indukuje bezpośrednią apoptozę złośliwie zmienionych limfocytów B. Okazało się, że terapia łączona przyniosła lepsze rezultaty, niż chemioterapia samą bendamustyną (Robak i in., 2017). Stosuje się również połączenia kilku przeciwciał monoklonalnych lub kilku leków o dużej swoistości. Tego typu kombinacje również przynoszą pozytywne skutki terapeutyczne (Ke i Shen, 2017).

Niewątpliwym jest, że rozwój nauki i nieustające wysiłki lekarzy przyczynią się do odkrycia skutecznego leku na chorobę nowotworową, jednak należy również pamiętać o realnych możliwościach służby zdrowia i pacjentów. Cóż z tego, że dana metoda przyniesie bardzo dobre rezultaty, jeśli przeciętny obywatel nie będzie mógł sobie na nią pozwolić? Roczna kuracja trastuzumabem kosztuje kilkadziesiąt tysięcy funtów (Jeziorski, 2011), ponieważ produkcja przeciwciał monoklonalnych jest droga i czasochłonna. Podobnie może się zdarzyć w przypadku metody GNPs/CAP – produkcja nanocząsteczek oraz zimnej plazmy wymaga odpowiedniego sprzętu i wykwalifikowanych pracowników, co zwiększa cenę gotowego leku. Niestety wszelkie substancje mające pomóc chorym podlegają kontroli przemysłu farmaceutycznego, systemu podatkowego i woli sprzedającego. Trudno więc określić, czy skuteczna terapia tak powszechnej i trudnej choroby jak nowotwór będzie na tyle tania, by przeciętny Europejczyk lub Amerykanin mógł sobie na nią pozwolić.

Nowotwór jest trudnym przeciwnikiem, o skomplikowanej budowie i niekiedy nieprzewidywalnych reakcjach na leczenie. Jest zdolny do tworzenia przerzutów, wyrzucania substancji używanych w terapii, a nawet zmiany morfologii, aby móc przeżyć i rozwijać się. Mimo wielu lat badań nad jego cechami nadal stanowi zagadkę. Choroba nowotworowa występuje często, w wielu przypadkach kończy się śmiercią pacjenta, dlatego ważnym jest opracowanie skutecznego leku. Wydaje mi się, że holistyczne podejście do walki z guzem stanowi dobrą strategię i w przyszłości może zaowocować tym, że pacjent nie uzna tej choroby za wyrok, lecz czasowe, wyleczalne zaburzenie zdrowia.

Literatura

- Aryal, S., Bisht, G., 2017. New Paradigm for a Targeted Cancer Therapeutic Approach: A Short Review on Potential Synergy of Gold Nanoparticles and Cold Atmospheric Plasma. *Biomedicines*, 5 (3) 38.
- Albanell, J., Baselga, J., 1999. Trastuzumab, a humanized anti-HER2 monoclonal antibody, for the treatment of breast cancer. *Drugs Today (Barc)* 35, 931–946.
- Cheng, X., Murphy, W., Recek, N., Yan, D., Cvelbar, U., Vesel, A., Mozetič, M., Canady, J., Keidar, M., Sherman, J.H., 2014. Synergistic effect of gold nanoparticles and cold plasma on glioblastoma cancer therapy. *Journal of Physics D: Applied Physics* 47, [online] <http://iopscience.iop.org/article/10.1088/0022-3727/47/33/335402/meta> [Dostęp: 16.12.2017]
- Housman, G., Byler, S., Heerboth, S., Lapinska, K., Longacre, M., Snyder, N., Sarkar, S., 2014. Drug Resistance in Cancer: An Overview. *Cancers*, 6, 1769–1792.
- Irani, S., Shahmirani, Z., Atyabi, S.M., Mirpoor, S., 2015. Induction of growth arrest in colorectal cancer cells by cold plasma and gold nanoparticles. *Archives of Medical Science*, 11, 1286–1295.
- Jarmołowska-Jurczyszyn D., Knopik-Skrocka A., Kluk A., Weręza K., 2017. Histological changes and cellular microenvironment of lungs in patients with squamous cell cancer, adenocarcinoma and neuroendocrine cancer – preliminary studies. *IVth International Conference on Research and Education, Faculty of Biology, A. Mickiewicz University of Poznań. Abstracts*, 94–95.
- Jarosz, M., Szala, S., 2013. Endoglin as a target of anti-tumor therapy. *Postępy Higieny i Medycyny Doświadczalnej*, 67, 79–89.
- Jeziorski, K.G., 2011. Rak żołądka – leczenie ukierunkowane monoklonalnie. *Onkologia w praktyce klinicznej*, 7 (5), 258–263.
- Ke, X., Shen, L., 2017. Molecular targeted therapy of cancer: The progres and future prospect. *Frontiers in Laboratory Medicine*, 1, 69–75.

- Kim, G.C., Kim, G.J., Park, S.R., Jeon, S.M., Seo, H.J., Iza, F., Lee, J.K., 2008. Air plasma coupled with antibody-conjugated nanoparticles: A new weapon against cancer. *Journal of Physics D: Applied Physics*, 42 [online], <http://iopscience.iop.org/article/10.1088/0022-3727/42/3/032005/meta> [Dostęp: 16.12.2017]
- Knopik-Skrocka A., Kręplewska P., Jarmołowska-Jurczyszyn D., 2017. Tumor blood vessels and vasculogenic mimicry – current knowledge and searching for new cellular/molecular targets of anti-angiogenic therapy. *Advances in cell biology*, 5 (1), 50–71.
- Li, S., Kennedy, M., Payne, S., Kennedy, K., Seewaldt, V., Pizzo, S., Bachelder, R., 2014. Model of tumor dormancy/recurrence after short-term chemotherapy. *PLOS One*, 9 (5), e9802.
- Reece, J. B., (red.), 2016. *Campbell biology. Tenth Edition*. Poznań: Dom Wydawniczy REBIS.
- Robak, T., Hellmann, A., Kloczko, Loscertales, J., Lech-Maranda, E., Pagel J. M., Mato, A., Byrd, J. C., Awan, F. T., Hebart, H., Garcia-Marco, J. A., Hill, T. B., Hallek, M., Eisenfeld A. J., Stromatt, S. C., Jaeger, U., 2017. Randomized phase 2 study of olertuzumab and bendamustine versus bendamustine in patients with relapsed chronic lymphocytic leukaemia. *British Journal of Haematology*, 176, 618–628.
- Pardali, E., Van Der Schaft, D., Wiercinska, E., Gorter, A., Hogendoorn, P., Griffioen, W., Ten Dijke, P., 2011. Critical role of endoglin in tumor plasticity of Ewing sarcoma and melanoma. *Oncogene*, 30, 334–345.
- Podstawka, U., Kopeć-Ślęzak, J., 2009. Komórki dendrytyczne, ich właściwości i pozyskiwanie do zastosowania w immunoterapii. *Postępy Nauk Medycznych*, 8, 541–546.
- Powroźnik, B., Kubowicz, P., Pękała, E., 2012. Przeciwciała monoklonalne w terapii celowanej. *Postępy Higieny i Medycyny Doświadczalnej*, 66, 663–673.
- Sosińska-Mielcarek, K., Jassem, J., 2005. Przeciwciała monoklonalne w terapii celowanej. *Onkologia w praktyce klinicznej*, 4 (1), 225–232
- Szala, S., 2009. Angiogeneza i immunosupresja: jin i jang progresji nowotworów?. *Postępy Higieny i Medycyny Doświadczalnej*, 63, 598–612.
- Von Mehren, K., Adams, G. P., Weiner, L. M., 2003. Monoclonal antibody therapy for cancer, *Annual Review of Medicine*, 54, 343–369.
- Weręza, K., 2016. *Mikrośrodowisko nowotworu – zróżnicowanie komórkowe, interakcje i cel terapeutyczny*. Praca licencjacka wykonana w Zakładzie Biologii Komórki Wydziału Biologii UAM w Poznaniu, pod kierunkiem dr A. Knopik-Skrockiej, we współpracy z Zakładem Patomorfologii Klinicznej Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu.

Krótką notką o autorze: Studentka pierwszego roku studiów licencjackich na kierunku Biotechnologia WB UAM w Poznaniu. Jej zainteresowania badawcze koncentrują się wokół biologii komórki, w szczególności procesów związanych z nowotworzeniem. Jest laureatką konkursu BESTStudentGRANT, w ramach którego realizuje projekt badawczy dotyczący poznawania nowych białek o potencjale przeciwwirusowym, przeciwnowotworowym i przeciwgrzybiczym.

Esej powstał podczas realizacji pilotażowego programu tutoring na WB UAM.