

Charakterystyka nowotworów i terapie onkologiczne

Nowotwór, czyli 200 chorób



JANUSZ A. SIEDLECKI

Zakład Onkologii Molekularnej i Translacyjnej
Centrum Onkologii
- Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, Warszawa
jas@coi.waw.pl

Czy komórki nowotworowe pozostają w konflikcie z prawidłowymi? Czy istnieją nowotwory dziedziczne? Nad jakimi terapiami obecnie się pracuje? Naszym rozmówcą jest prof. dr hab. nauk medycznych Janusz A. Siedlecki, który ponad 40 lat prowadzi badania nad mechanizmami nowotworzenia, a od 20 lat – nad wykorzystaniem diagnostyki molekularnej w onkologii

Academia: Robert Weinberg, badacz mutacji związanych z nowotworami, nazwał komórkę nowotworową „samolubną”. Czy trafnie?

Janusz A. Siedlecki: *To raczej literacka metafora. Nie traktowałbym komórek nowotworowych jako przeciwnika prawidłowych, bo różnice między nimi dotyczą jedynie zaburzenia w subtelnym systemie równowag metabolicznych, które są wynikiem zmian w genomie komórki. Kiedy gen ulega uszkodzeniu, powstający na takiej uszkodzonej matrycy produkt, czyli białko, w większości przypadków traci pierwotne właściwości. Wtedy rozregulowują się systemy równowagowe charakteryzujące prawidłowo funkcjonującą komórkę, a jej homeostaza zostaje zaburzona. Tak więc trudno przypisywać komórce zachowania „samolubne” lub „nie samolubne”. Po prostu w wyniku zmian z materiałem genetycznym pojawiają się w niej pewne zmiany, których skutkiem jest śmierć komórki lub nowotworzenie.*

Ale przecież taka rozregulowana komórka działa na niekorzyść organizmu.

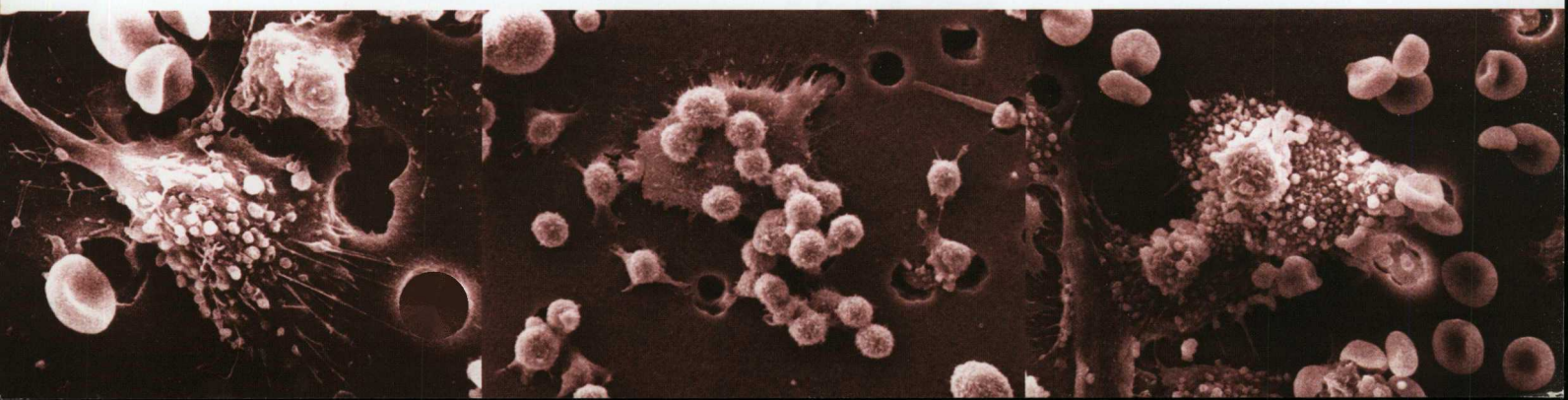
To tylko nasza interpretacja. Te komórki nie mają wobec prawidłowych żadnych złych zamiarów. Mają jednak, dzięki zmianom w genomie, przewagę selekcyjną. To powoduje, że łatwiej korzystają z zasobów organizmu, a także, że mogą się dzielić znacznie częściej niż komórki prawidłowe. Zmiany w materiale genetycznym komórki prowadzą więc najczęściej do sytuacji, w której komórki nowotworowe zyskują przewagę w żywotności.

Jakie jest podłoże genetyczne nowotworów?

Kiedyś mówiono o kaskadzie mutacji koniecznych, by komórka uległa nowotworzeniu. Teoria mutacji jest dość stara. Obecnie właściwsze wydaje się określenie „teoria zmian”. Jak mówię, choroba nowotworowa to zmiany w materiale genetycznym, ale różnego typu – mogą zachodzić na poziomie chromosomu, sekwencji DNA, ale mogą być także epigenetyczne. Niekoniecznie też są nieodwracalne. Zmiany epigenetyczne to modyfikacje materiału genetycznego, które nie dotyczą samej sekwencji zasad azotowych w nici DNA. Mogą występować na poziomach i transkrypcji, i translacji albo dotyczyć elementów regulatorowych, np. niekodujących RNA. Tak więc teorię mutacyjną trzeba zamienić na teorię uszkodzeń materiału genetycznego, jeżeli pod tą nazwą będziemy rozumieli translokacje chromosomalne, mutacje w DNA, zmiany epigenetyczne, zmiany translacyjne, zmiany transkrypcyjne itd. Właśnie tego typu zmiany mogą – nie muszą – prowadzić do transformacji nowotworowej.

Wspomniał pan, że na pewno zmiany wpływają czynniki środowiskowe. Jednocześnie pewne predyspozycje do nowotworów są wrodzone.

Większość nowotworów wywodzi się z komórek somatycznych (nie płciowych). W ciągu całego ich życia komórki gromadzą wiele zmian.



Większość jest sukcesywnie naprawiana, część jednak pozostaje, zmieniając powoli fenotyp komórki. Gdy poziom zmian staje się krytyczny, w 95% przypadków komórka przekształca się z prawidłowej w nowotworową. Innymi słowy, większość nowotworów powstaje w wyniku kolejnych zmian w komórkach somatycznych. 5% to nowotwory silnie genetycznie uwarunkowane. Specjalnie nie mówię „dziedziczne”, bo to nie dobre określenie. O dziedziczności możemy mówić, gdy mamy stuprocentową pewność, że choroba jest skutkiem uszkodzenia danego genu, a w przypadku nowotworów nie ma takiej prostej zależności. Transformacja nowotworowa (karcinogeneza) jest wynikiem wielu zmian. Dzisiaj jeszcze nie potrafimy powiedzieć, ilu dokładnie, chociaż najnowsze badania wskazują, że nie musi ich być tak dużo, jak przypuszczano. Wiele ma bowiem charakter wtórny. Zmiany związane z nowotworzeniem możemy podzielić na „driver mutations” – mutacje indukujące zmiany fenotypu, oraz „passengers mutation” – towarzyszące nowotworzeniu. Te ostatnie mogą, ale nie muszą być ważne dla procesu nowotworowego.

Jakie w takim razie jest ryzyko, że te istotne zmiany wystąpią akurat u mnie?

Dane epidemiologiczne pokazują, że wynosi ono 1 do 4, czyli że co czwarty obywatel naszego kraju zapadnie na chorobę nowotworową. Trzeba jednak zapytać, ilu zostanie wyleczonych, a to w dużym stopniu zależy od miejsca terapii. Jeżeli np. pacjentka z diagnozą raka piersi trafi do Centrum Onkologii, szansa jej wyleczenia wynosi ponad 80%, ale leczona poza wyspecjalizowanym ośrodkiem onkologicznym ma o połowę mniejsze szanse. Ta różnica jest wynikiem faktu, że leczenie onkologiczne wymaga skojarzenia wielu rodzajów terapii. My mamy chirurgów wyspecjalizowanych w operacjach onkologicznych, odpowiednio wykształconych radioterapeutów, chemioterapeutów i endokrynologów, dzięki odpowiedniej diagnostyce molekularnej możemy zaofiarować skomplikowane leczenie nakierowane na hamowanie nieprawidłowych procesów metabolicznych. A szpitale, nawet warszawskie, już takich możliwości nie mają. Oczywiście nie jesteśmy jedyną tego typu placówką – w Polsce jest sieć 16

jednostek onkologicznych. Powstają też nowe, czasami nawet prywatne, ale nie zawsze dysponujące pełnym panelem technik leczniczych.

W przypadku raka szczególnie podkreśla się rolę profilaktyki. Czy jednak można wykryć nowotwór, zanim rozwinie się guz?

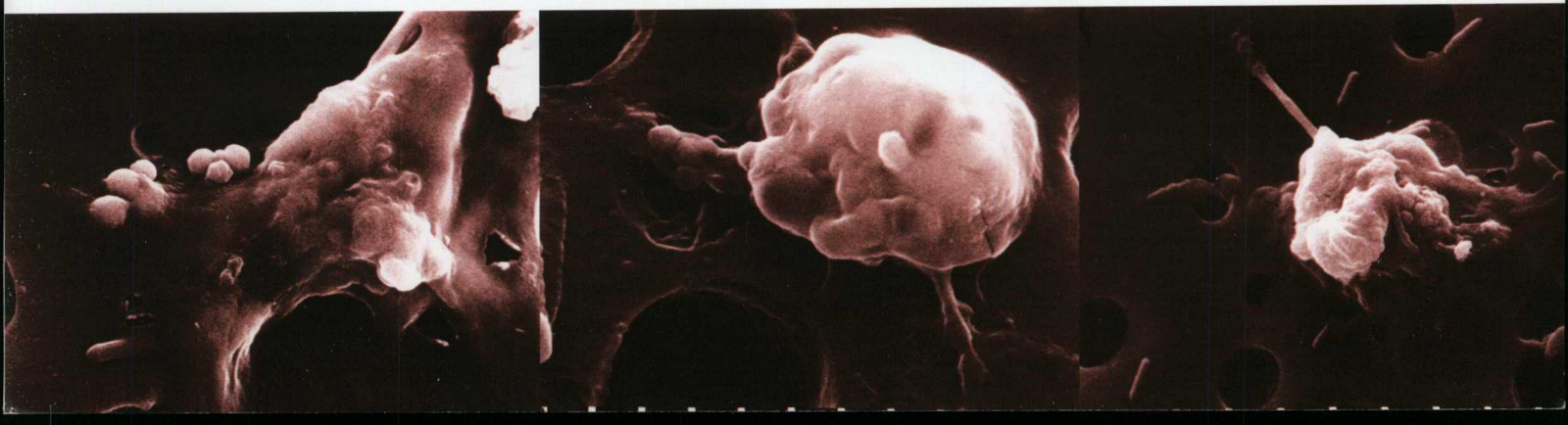
Nie ma testu na raka, bo to, co nazywamy „nowotworem”, to 200 różnych jednostek chorobowych. Każdy typ ma inne zmiany. Ponadto, gdyby przeanalizować dziesięć komórek pobranych z jednego guza, to w każdej z nich znaleźlibyśmy tysiące różnych zmian. Kilka będzie się jednak powtarzało – to są mutacje „driver”, a reszta to klasyczne „passengers”, wynikające np. z różnic osobniczych. Patolodzy dzielą nowotwory na określone typy i każdy z nich jest inaczej leczony. Podobną klasyfikację staramy się zrobić na poziomie genetycznym. Na razie udało się to dla niektórych nowotworów, np. piersi. Ciągłe więc proces leczenia zaczyna się od diagnozy histopatologicznej.

W idealnej sytuacji powinniśmy być w stanie rozpoznać nowotwór, zanim dojdzie do rozrostu guza. Ale nasze metody obrazowania wnętrza ciała nie pozwalają na rozpoznanie zmian o średnicy poniżej 2 mm, czyli w tzw. stadium in situ. Marzyłoby się, aby mieć taki tricoder (urządzenie diagnostyczne w filmach z cyklu „Star Trek” pozwalające na postawienie błyskawicznej diagnozy), ale to wciąż jedynie science fiction.

Można jednak wykonać w komercyjnym laboratorium analizę genetyczną, która pokaże, czy mamy mutację sprzyjającą nowotworom. Właśnie na podstawie takich badań Angelina Jolie podjęła decyzję o amputacji piersi.

Istnieją dziedziczne uwarunkowania do rozwoju choroby nowotworowej, ale silnie genetycznie, jak już wspominałem, to 5 do 10% wszystkich nowotworów. Są testy, które pozwalają na wykrycie predyspozycji do zachorowania na takie nowotwory. Należy jednak pamiętać, że po pierwsze, wykrycie takiej zmiany (najczęściej w testach poszukuje się mutacji) nie oznacza, że choroba jest nieuchronna – oznacza jedynie zwiększone w stosunku do średniej krajowej prawdopodobieństwo zachorowania. Po drugie, owo ryzyko zależy od wieku – im niższy, tym prawdopodobieństwo mniej-

Sekwencja śmierci komórki rakowej. Migrująca komórka rakowa (fot. 1) zostaje otoczona przez komórki układu odpornościowego (fot. 2), które atakują ją swoimi wydzielinami (fot. 3), w wyniku czego komórka rakowa zmienia kształt i traci charakterystyczne kolczaste wypustki (fot. 4 i 5). Ostatecznie kurczy się, zapada i umiera (fot. 6)



Charakterystyka nowotworów i terapie onkologiczne

sze. W rakach piersi mutacja w genach BRCA1 i/lub BRCA2 związana jest z silną predyspozycją do zachorowania. Jolie podjęła decyzję w oparciu o wyniki badań pokazujące taką mutację. Ale taka operacja ogranicza ryzyko zachorowania, lecz go nie eliminuje.

Korzystanie z poradnictwa genetycznego (w tym z narzędzi biologii molekularnej) do określenia ryzyka zachorowania ma sens wtedy, gdy tzw. penetracja genu jest wysoka, to znaczy gdy prawdopodobieństwo wystąpienia choroby w przypadku uszkodzenia danego genu jest wysokie. Dla kobiety z uszkodzeniem w genie BRCA1 ryzyko zachorowania w skali całego życia wynosi 70%, ale dla 40-letniej kobiety jedynie około 40%. Nie jestem lekarzem i nie powinienem się w tej sprawie wypowiadać, ale moim zdaniem nie ma sensu prewencyjna amputacja piersi, jeżeli kobieta może normalnie urodzić i wykarmić dzieci – zabieg można odwlec do chwili, kiedy będzie on konieczny. Jednak kobieta obciążona wysoką predyspozycją do zachorowania musi poddawać się okresowym badaniom, aby reagować natychmiast w przypadku pojawienia się zagrożenia. Lekarz powinien przedstawić wszystkie opcje terapeutyczne, ale decyzja zawsze musi należeć do pacjenta. W przypadku nowotworów nie da się uniknąć interwencji chirurgicznych, dlatego sądzę, że największe nadzieje powinno wiązać się z medycyną regeneracyjną. Najlepiej popsuty element wyciąć i wyrzucić, a na jego miejsce wstawić nowy, wyhodowany z naszych własnych komórek. Potrafimy już wiele organów, takich jak chrząstki czy wątrobę, zregenerować. A naprawianie genów to bardzo trudne zadanie. I nie tędy droga.

Jakimi narzędziami do walki z nowotworami dysponuje medycyna? I jaki w tym udział mają badania prowadzone m.in. w pana zespole?

Klasyczna chemioterapia działa na cały organizm i niszczy dzielące się komórki, nie tylko nowotworowe. Podjęliśmy więc próby wybiórczego blokowania w komórkach rakowych drogi przekazywania sygnału do podziału. Można to zrobić, stosując odpowiednie przeciwciała przyłączające się do receptora – pierwszego elementu kaskady sygnału podziałowego. Ale w biologii nigdy żaden ważny szlak metaboliczny nie jest jedyny. To rodzaj zabezpieczenia dla komórek – inaczej umierałyby zbyt często. Terapia z wykorzystaniem czynnika hamującego (inhibitora) działa więc przez pewien czas, dopóki komórka nowotworowa nie zacznie wykorzystywać alternatywnej drogi przekazania sygnału. Wtedy trzeba zastosować inny inhibitor.

Medycyna coraz częściej zwraca się w kierunku terapii biologicznych, takich jak celowana, genowa czy – coraz skuteczniejsza – immunoterapia. Często już też mówimy o terapii spersonalizowanej. Aby była ona skuteczna, musimy nauczyć się szybko poznawać biologię danego typu nowotworu, wiedzieć więcej o jego oddziaływaniach z mikrośrodowiskiem, rozumieć zagadnienia związane z jego heterogennością i plastycznością. Innymi słowy, wiele jeszcze trzeba się dowiedzieć, zanim poradzimy sobie z tą chorobą.

W moim zakładzie prowadzimy badania związane z diagnostyką molekularną. Opracowujemy nowe testy pozwalające na wybieranie podgrup pacjentów, którzy osiągną maksymalną korzyść z określonego typu terapii celowanej. Leki nowej generacji są bardzo kosztowne. Dlatego należy dokładnie dobierać grupy, którym będą one podawane. Podawanie wszystkim nie tylko przyczynia się do wzrostu kosztów leczenia, ale może także spowodować efekty uboczne pogarszające stan pacjenta. Prowadzimy też badania podstawowe, aby powiększać wiedzę o mechanizmach indukujących proces transformacji nowotworowej.

Przedmiotem naszego szczególnego zainteresowania stał się rzadki nowotwór podścieliska przewodu pokarmowego (ang. gastrointestinal stromal tumor, GIST). Mutacją indukującą jest tu mutacja w genie KIT, kodujący receptor powierzchniowy przekazujący sygnał do podziału komórki. Okazało się, że ten proces można zahamować za pomocą niskocząsteczkowego inhibitora. Dodatkowo w zależności od lokalizacji mutacji należy stosować różne jego dawki. Opracowaliśmy sposób analizy statusu genu. Każdy przypadek GIST leczony w Centrum Onkologii ma określany status genu. W Klinice Tkanek Miękkich, Kości i Czerniaków powstał krajowy rejestr GIST. Grupa zajmująca się GIST-ami jest jedną z najprężniej rozwijających się w Europie. Współpracujemy z wieloma ośrodkami w kraju i za granicą.

Niestety, hamowanie szlaku przekazywania sygnału nie zawsze jest skuteczne, głównie dlatego, że składa się on z wielu białek. Zablokowanie pierwszego może nie przynosić skutku, jeśli uszkodzone są kolejne. Trzeba więc sprawdzić pozostałe geny kodujące każde białko w kaskadzie sygnału, żeby ustalić, które należy blokować farmakologicznie. Dzięki takiemu podejściu poprzez odpowiednią kombinację leków potrafimy utrzymać nowotwór pod kontrolą przez miesiące, a nawet lata.

Podsumowując, możemy wykorzystać nowoczesne metody diagnostyki molekularnej do wczesnego rozpoznawania chorób genetycznie uwarunkowa-

National Cancer Institute



Komórka nowotworu piersi sfotografowana w mikroskopie skaningowym, który pozwala na zobaczenie jej powierzchni trójwymiarowo

nych oraz niektórych nowotworów. Jednocześnie, korzystając z wiedzy o biologii molekularnej i biochemii nowotworu, możemy dobrać indywidualną terapię dla odpowiednio dobranych grup pacjentów. Ponadto w przypadku pewnych nowotworów w dużym stopniu wiadomo, jak dane uszkodzenie genetyczne wpływa na przebieg choroby, co pozwala na przewidywanie jej przebiegu.

W 2013 roku tygodnik „Science” ogłosił Odkryciem Roku immunoterapię nowotworów. Na czym polega ta metoda?

Od zawsze przypuszczano, że organizm w pewien sposób sam potrafi się bronić przed nowotworzeniem, ale jego możliwości są, niestety, ograniczone. W momencie, gdy układ odpornościowy staje się wrogiem nowotworu, komórki nowotworowe starają się zahamować jego działanie.

Czyli jednak konflikt?

Jak mówiłem, nie jest to konflikt na poziomie całego organizmu, bo komórka nowotworowa nie ma intencji szkodenia mu. Chce jednak przeżyć i broni się przed układem odpornościowym. Wydziela więc różnego typu substancje, które mają zdeaktywować limfocyty – białe krwinki niszczące obce lub chore komórki. Komórki rakowe mają na powierzchni tzw. antygeny nowotworowe, które są sygnałem dla limfocytów, że coś jest nie tak. W większości nowotworów antygeny nowotworowe są słabo wyartykułowane. W innych, np. w czerniaku czy rakach nerki, jest inaczej. Dlatego właśnie w tych nowotworach od czasu do czasu (choć rzadko) obserwuje się samoistną regresję guza. Dla większości typów nowotworu reakcja ze strony układu immunologicznego jest

za słaba, aby mógł on skutecznie zareagować. Dopiero niedawno nauczyliśmy się, co trzeba uczynić, by wspomóc działanie systemu immunologicznego. To nowe podejście do immunoterapii polega na wykorzystaniu tej samej sztuczki, którą używa nowotwór, aby uspić czujność limfocytów. Pomysł immunoterapii polega na odpowiedniej stymulacji układu odpornościowego pacjenta. Limfocyty „odczytują” antygeny prezentowane na powierzchni komórek nowotworowych. Do pełnej aktywacji limfocytowi potrzebny jest jednak drugi sygnał. Są to tzw. cząsteczki kostymulujące (B7) znajdujące się na powierzchni komórek nowotworowych. Muszą się one połączyć z występującą na powierzchni limfocytów cząsteczką zwaną CD28. Zabezpieczeniem przed reakcją odpornościową przeciwko własnym komórkom jest produkcja przez limfocyty T cząsteczek CTLA-4, których powinowactwo do cząsteczek kostymulujących jest wielokrotnie większe niż do receptora CD28. Receptory CTLA-4, łącząc się z cząsteczkami kostymulującymi, hamują proces aktywacji limfocytu T. Zablokowanie tego bezpiecznika poprzez podanie przeciwciała przeciwko receptorowi CTLA-4 oznacza, że limfocyt może bezkarnie atakować komórki nowotworowe. Traktuje je bowiem jako obce. Ten mechanizm jest nieco bardziej skomplikowany, ale idea sprawdza się znakomicie.

Bo zawsze na początku jest ta jednak komórka, która się zepsuje. Często nasz organizm jest w stanie ją wykryć i zniszczyć. Choroba rozwija się wtedy, gdy mu to się nie uda.

Tak. To się zawsze tak zaczyna. ■

Rozmawiała Agnieszka Kloch