

Najogólniej nowotwory można podzielić na niezłośliwe, o pośredniej złośliwości i złośliwe⁴. Z kolei wśród tych ostatnich wyróżnić można raki (czyli nowotwory wywodzące się z tkanki nabłonkowej) i złośliwe nowotwory nienabłonkowe, wywodzące się z: tkanki łącznej (mięsa), macierzy barwnikotwórczej (czerniak), układu limfatycznego (chłoniaki) i krwiotwórczego (białaczki), układu nerwowego i resztek struny grzbietowej. Dodatkowy typ stanowią nowotwory zarodkowe. Współczesne klasyfikacje nowotworów, jakkolwiek uwzględniające zarówno ich histologiczną, jak i (częściowo) molekularną różnorodność, nadal nie są doskonałe. Z tego względu wciąż aktualnym wyzwaniem dla współczesnej onkologii jest precyzyjna molekularna charakterystyka komórek nowotworowych i cech podścieliska guza, która pozwoli na udoskonalenie istniejących klasyfikacji, tak aby pozwalały one na wybranie stosownych programów lekowych, które dadzą chorym szansę na długoletnie przeżycia całkowite i dobrą jakość życia.

⁴ Jest to podział w zależności od przebiegu klinicznego. Do nowotworów złośliwych należą te, które szybko rozprzestrzeniają się na otaczające tkanki prawidłowe oraz cechują się zdolnością do inwazji naczyń limfatycznych lub/i krwionośnych i tworzenia przerzutów odległych. Nowotwory o pośredniej złośliwości wiążą się z ryzykiem wystąpienia wznowy miejscowej lub niewielkim ryzykiem tworzenia przerzutów odległych (zwykle poniżej 10%). Z kolei nowotwory niezłośliwe cechują się powolnym wzrostem, bardzo małym ryzykiem wznowy (szczególnie przy niedoszczętności zabiegu) i brakiem zdolności tworzenia przerzutów odległych.

W niniejszym rozdziale poruszone zostaną zagadnienia dotyczące molekularnych i genetycznych mechanizmów karcynogenezy. Ich poznanie pozwoli wyjaśnić, co musi się stać w prawidłowej komórce danej tkanki, aby przekształciła się ona w nowotworową. Dodatkowo znajomość tych mechanizmów jest pomocna w definiowaniu punktów uchwytu dla leków przeciwnowotworowych. Kolejnym aspektem, który zostanie omówiony, będą czynniki promujące progresję nowotworu oraz mechanizmy tworzenia przerzutów. Będzie to próba odpowiedzi na pytanie, jakie biologiczne czynniki, oprócz cech komórek nowotworowych, wpływają na to, że choroba miejscowo zaawansowana staje się uogólniona.

Rozdział zamyka część dotycząca diagnostyki chorób nowotworowych. Przedstawione zostaną aktualne algorytmy postępowania w danych typach guzów litych⁵ z uwzględnieniem technik biologii molekularnej, które obecnie są wykorzystywane w ich diagnostyce. Autorzy rozdziału żywią nadzieję, że omówione w nim zagadnienia pozwolą odzwierciedlić przełom dokonujący się w ostatnich latach w onkologii, który polega na praktycznym wykorzystaniu wiedzy o biologii nowotworów zarówno w diagnostyce, jak i podczas wyboru odpowiedniego leczenia uzupełniającego.

⁵ Autorzy skupią się w niej na guzach litych, głównie ze względu na fakt, że to właśnie one wymagają leczenia chirurgicznego.

Molekularne i genetyczne mechanizmy prowadzące do rozwoju i progresji nowotworu

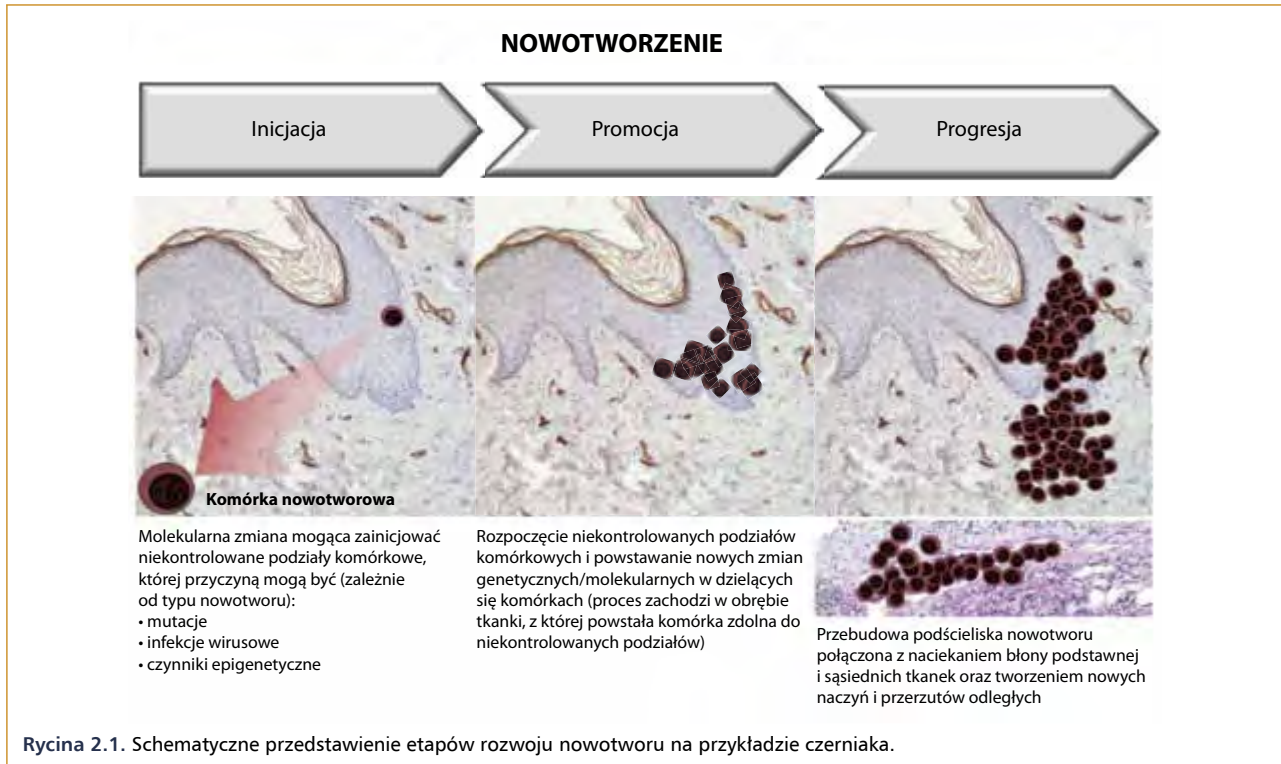
Mutacje genów supresorowych i protoonkogenów jako czynniki zaburzające równowagę pomiędzy podziałami, różnicowaniem i śmiercią komórek i przyczyniające się do inicjacji procesu nowotworzenia

Nowotworzenie (karcynogeneza, kancerogeneza) jest to skomplikowany i wieloetapowy proces prowadzący do powstania nowotworu. Uważa się, że można w nim wyróżnić trzy podstawowe etapy: inicjację, promocję i progresję (ryc. 2.1). Należy jednak pamiętać, że każdy rodzaj nowotworu wywodzi się z innej tkanki prawidłowej, a często także innej komórki w obrębie tej tkanki. Dlatego w różnych typach nowotworów czas trwania poszczególnych etapów karcynogenezy i szybkość przechodzenia komórki z jednego etapu do kolejnego mogą być różne. Dodatkowo czynnikiem wpływającym na długość poszczególnych

etapów tego procesu są czynniki ogólnoustrojowe, np. sprawność/efektywność układu odpornościowego. Sprawia to, że rozwój niektórych nowotworów może trwać kilka miesięcy (np. chłoniaki o wysokim stopniu złośliwości, ostre białaczki), innych – nawet dziesiątki lat (wybrane nowotwory o małej lub granicznej złośliwości).

Jak przedstawiono na rycinach 2.1–2.4, pojedyncza mutacja DNA może zainicjować rozwój nowotworu. Kluczowe z perspektywy nowotworzenia są mutacje w genach (ramka 1) zwanych protoonkogenami oraz w genach supresorowych. **Protoonkogeny** są to geny obecne w prawidłowych komórkach organizmu, odpowiedzialne za prawidłowe podziały komórkowe⁶ i prawidłowe różnicowanie komórek (ryc. 2.2 i 2.3). Mutacje tych genów

⁶ Geny dla czynników wzrostu i ich receptorów, dla białek kaskad sygnałowych uczestniczących w przetwarzaniu sygnału oraz dla czynników transkrypcyjnych.



Ramka 1. Podstawowe pojęcia i definicje z zakresu genetyki

Gen jest to odcinek DNA zawierający informację genetyczną zakodowaną w formie specyficznej liniowej sekwencji nukleotydów i przepisywaną w procesie transkrypcji na cząsteczkę mRNA, która determinuje powstanie jednej cząsteczki białka (peptydu) lub innego RNA (tRNA, rRNA lub miRNA o funkcji regulatorowej). Nazwy genów ludzkich należy pisać dużymi literami i pochyłą cionką, a nazwy białek ludzkich dużymi literami (nazwy genów i białek zwierzęcych należy pisać małymi literami). Zgodnie z tym zapis RB oznacza ludzki gen, zaś zapis RB – ludzkie białko. Każdy gen organizmów eukariotycznych jest zbudowany z promotora i sekwencji kodującej. W przypadku genu kodującego białko promotor to sekwencja regulatorowa, nieulegająca przepisaniu na mRNA, do której przyłączają się czynniki transkrypcyjne i białka regulatorowe, wspólnie uruchamiające proces transkrypcji (przepisania sekwencji DNA na RNA). Z kolei sekwencja kodująca genu jest transkrybowana i niesie informację o strukturze kodowanego produktu (mRNA i co za tym idzie białka). W danym genie region promotorowy może być fizycznie oddzielony od sekwencji kodującej przez inne sekwencje DNA. Dodatkowo fragmenty transkrybowane genów organizmów eukariotycznych składają się z eksonów (fragmentów kodujących) i intronów (fragmentów niekodujących, które są wycinane w procesie składania RNA).

Mutacja jest to nagła skokowa zmiana w obrębie materiału genetycznego, do której dochodzi na skutek uszkodzenia DNA powstałego spontanicznie lub pod wpływem mutagenu. Wyróżnia się **mutacje dziedziczne** (konstytucyjne – obecne we wszystkich komórkach organizmu oraz germinalne – obecne w jego komórkach rozrodczych) i **mutacje niedziedziczne** (somaticzne – obecne w komórkach somatycznych organizmu, nabyte w trakcie życia organizmu, nieobecne w komórkach rozrodczych, a zatem niedziedziczące się).

Dodatkowo ze względu na charakter zmiany w materiale genetycznym wyróżnia się:

- (1) mutacje genowe i punktowe (delekcje, insercje, translokacje, tranzycje i transwersje, czyli odpowiednio: utrata fragmentu DNA lub nukleotydu, wstawienie, przemieszczenie fragmentu DNA lub nukleotydu, wymiana nukleotydu na inny w ramach jednej grupy zasad azotowych [tranzycja] lub puryny na pirymidynę/pirymidyny na putynę [transwersja]);