

Received: 2015.09.01
Accepted: 2016.02.02
Published: 2016.04.27

Rola zapalenia w patogenezie raka jelita grubego

The role of inflammation in colon cancer pathogenesis

Tomasz Francuz^{1,2}, Paulina Czajka-Francuz², Sylwia Cisoń-Jurek², Jerzy Wojnar²

¹Klinika Chorób Wewnętrznych i Chemioterapii Onkologicznej, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

²Katedra i Zakład Biochemii, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

Streszczenie

Wyniki najnowszych badań, w co raz większym stopniu wiążą rozwój nowotworu z przewlekłym zapaleniem. Proces zapalny tworzy mikrośrodowisko sprzyjające rozwojowi nowotworów, w efekcie wiele z nich rozwija się w miejscach, w których toczy się przewlekłe zapalenie lub następuje regeneracja tkanek. Komórki procesu zapalnego tworzą nie tylko odpowiednie mikrośrodowisko, ale wydzielają także wiele cytokin i czynników wzrostu sprzyjających przeżyciu i unikaniu apoptozy przez komórkę nowotworową, sprzyjają neoangiogenezie oraz tworzeniu przerzutów. Cytokiny i inne czynniki prozapalne modulują także ekspresję ważnych dla rozwoju nowotworu genów, a także aktywują ścieżki sygnałowe zależne od NF-κB, co ułatwia komórce uniknięcie apoptozy. Towarzyszący zapaleniu stres oksydacyjny może sprzyjać mutagenezie i w ten sposób promować rozwój nowotworu. W rozwój zapalenia i nowotworu są zaangażowane te same komórki i szlaki metaboliczne, a konsekwencją utraty kontroli nad regeneracją tkanki w procesie ustępowania przewlekłego zapalenia może być rozwój nowotworu. W pracy przedstawiono udział najważniejszych komórek i szlaków metabolicznych biorących udział w zapaleniu, na którego tle dochodzi do rozwoju raka jelita grubego.

Słowa kluczowe: karcynogeneza • rak jelita grubego • zapalenie • choroby zapalne jelita grubego

Summary

The results of the latest research more and more bind development of neoplasms with the chronic inflammation. Inflammatory process creates microenvironment promoting development of neoplasms; as a result, malignant process start to develop in places, where chronic inflammation proceeds or regeneration of tissues takes place. Inflammatory cells not only create suitable microenvironment for development of neoplasms, but also excrete number of cytokines and growth factors promoting survival of a neoplastic cell and avoiding its apoptosis, promoting neoangiogenesis and metastases formation. Moreover, cytokines and other pro-inflammatory factors modulate expression of genes important in cancerogenesis, they also activate NFκB-dependent signaling pathways, which favor neoplastic cells to avoid apoptosis. On the other hand, oxidative stress accompanying chronic inflammation may promote mutagenesis, enabling that way the neoplasm development. The same cells and metabolic pathways are engaged in inflammatory and neoplastic processes, and development of cancer may be a consequence of loss of control over tissue regeneration during resolution of chronic inflammation. The role of most important cells and metabolic pathways in inflammatory process, which may lead to colon cancer, was discussed in this paper.

Key words: carcinogenesis • colon cancer • inflammation • inflammatory bowel disease

Full-text PDF: <http://www.phmd.pl/fulltxt.php?ICID=1200551>

Word count: 3003

Tables: –

Figures: –

References: 32

Adres autorki: lek. Paulina Czajka-Francuz, Klinika Chorób Wewnętrznych i Chemioterapii Onkologicznej, ul. Reymonta 8, 40-027 Katowice, email: paulinaczajka@op.pl

Wykaz skrótów: **15-HETE** – kwas 15-hydroksyeikozatetraenowy (15-hydroxyeicosatetraenoic acid); **15-LOX** – 15-lipooksygenaza (15-lipoxygenase); **5-LOX** – 5-lipooksygenaza (5-lipoxygenase); **bFGF** – zasadowy czynnik wzrostu fibroblastów (basic fibroblast growth factor); **CAF** – fibroblasty związane z nowotworem (cancer associated fibroblasts); **COX 2** – cyklooksygenaza indukowalna; **CXCL** – ligand dla chemokiny z motywem C-X-C oraz TNF-alfa; **Dkk** – białko hamujące drogę przekazu sygnału Wnt (dickkopf-related protein); **EGF** – nabłonkowy czynnik wzrostu (epidermal growth factor); **EGFR** – receptor dla nabłonkowego czynnika wzrostu (epidermal growth factor receptor); **FAP** – białko alfa aktywujące fibroblasty (fibroblast activation protein); **FSP1** – białko swoiste dla fibroblastów 1 (fibroblast-specific protein 1 lub S100A4); **G-CSF** – czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów (granulocyte colony stimulating factor); **HIF-1** – czynnik transkrypcyjny aktywowany hipoksją (hypoxia induced factor 1); **IGF1R** – receptor dla insulinopochodnego czynnika wzrostu 1 (insulin-like growth factor 1 receptor); **IL-17, -22, -23** – interleukina-17, -22, -23; **iNOS** – indukowalna syntaza tlenku azotu (induced nitric oxide synthase); **LTB₄** – leukotrien B₄; **LXA₄** – lipoksyna A₄; **MIP-1** – białko zapalne makrofagów (macrophage inflammatory protein); **MMP-8** – metaloproteinaza 8 (metalloproteinase 8); **MMP-9** – metaloproteinaza 9 (metalloproteinase 9); **MPO** – mieloperoksydaza (myeloperoxidase); **NF-κB** – czynnik jądrowy kappa B; **PGD₂** – prostaglandyna D₂; **PGE₂** – prostaglandyna E₂; **PTEN** – ludzkie białko kodowane przez gen supresorowy PTEN (phosphatase and tensin homolog deleted on chromosome ten, MMAC1); **sFRP** – białko sekrecyjne podobne do Frizzled (secreted Frizzled-related protein); **SIRT1** – enzymy z grupy sirtuin (silent information regulator two); **TAF** – fibroblasty związane z guzem (tumor associated fibroblasts); **TAM** – makrofagi swoiste dla guza (tumor associated macrophages); **TGF-alfa** – transformujący czynnik wzrostu alfa (transforming growth factor alfa); **TGF-beta** – transformujący czynnik wzrostu beta (beta transforming growth factor); **TIMP** – tkankowy inhibitor metaloproteinazy (tissue inhibitor of metalloproteinase); **TNF-alfa** – czynnik nekrozy nowotworów alfa (tumor necrosis factor alfa); **uTPA** – urokinazowy tkankowy aktywator plazminogenu (urokinase-type plasminogen activator); **VEGF-A** – czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego A (vascular endothelial growth factor A); **WIF** – czynnik hamujący Wnt (Wnt inhibitory factor).

Częste współwystępowanie nowotworów i przewlekłych stanów zapalnych w praktyce klinicznej zwraca uwagę badaczy na podobne mechanizmy rozwoju tych dwóch patologii. Sugeruje się, iż początkowe etapy zapalenia oraz karcynogenezy mogą na siebie wzajemnie wpływać, przyczyniając się do rozwoju nowotworu. Potwierdza to częste współistnienie chorób zapalnych i nowotworowych. Zjawisko to się bardzo dobrze uwidocznia w przypadku jednego z najczęstszych nowotworów - raka jelita grubego. Wrzodziejące zapalenie jelita grubego wiąże się ze zwiększonym ryzykiem rozwoju tego nowotworu. U ponad 20% pacjentów z tą chorobą rozwija się rak jelita grubego związany z zapaleniem [16]. Potwierdziła to m.in. kohortowa, prospektywna analiza dotycząca ryzyka wystąpienia wysokiego stopnia dysplazji jelita grubego i raka jelita grubego wśród prawie 20 tys. pacjentów z chorobą zapalną jelita grubego prowadzona we Francji - CESAME. Obserwację prowadzono w latach 2004-2005

i potwierdzono, iż ryzyko rozwoju raka jelita grubego u pacjentów z chorobą Crohna jest dwa razy wyższe niż w populacji ogólnej; ryzyko zachorowania na ten nowotwór było podobne we wrzodziejącym zapaleniu jelita grubego oraz chorobie Crohna [4]. Mimo zaawansowanej diagnostyki i wdrożenia licznych programów wczesnego wykrywania, rak jelita grubego pozostaje drugą najczęstszą przyczyną śmiertelności wśród pacjentów z chorobą nowotworową w Polsce [31].

Dowody z badań epidemiologicznych i eksperymentalnych potwierdzają, iż przewlekłe zapalenie może stanowić główny czynnik ryzyka rozwoju raka jelita grubego. Wykazano m.in., iż u pacjentów chorych na rak jelita grubego lub gruczolaka występuje przewlekłe zapalenie o niskim stopniu aktywności w niezmięnionej błonie śluzowej [22]. Uważa się, iż utrata kontroli nad procesami odnowy tkanek może doprowadzić do transformacji

nowotworowej. Wykazano, że uszkodzenie tkanki w przebiegu chorób infekcyjnych, uszkodzeń mechanicznych czy chemicznych może wywołać przewlekłą odpowiedź immunologiczną, która nasila proliferację komórkową. W artykule opisano rolę wybranych komórek i szlaków metabolicznych, które w świetle ostatnich badań wydają się odgrywać główną rolę w mechanizmie rozwoju guza i współistniejących procesów zapalnych.

Podstawową rolę w regulacji odpowiedzi zapalnej i wczesnych etapów karcynogenezy przypisuje się komórkom: makrofagom, neutrofilom, komórkom podścieliska, fibroblastom i komórkom nabłonka, które oddziałują ze sobą poprzez wiele mediatorów. Do nich należą m.in.: interleukiny: -17, -23, -22, czynnik NF-kappa-B, mieloperoksydaza, metaloproteinazy 8 i 9, enzymy z grupy sirtuin, czynnik transkrypcyjny indukowany hipoksją HIF-1, indukowana postać cyklooksygenazy, lipoksyny, resolwiny i protektyny, leukotrieny i inne. Komórki i mediatory oddziałując ze sobą tworzą swoiste środowisko, sprzyjające transformacji nowotworowej. Zwiększone wytwarzanie cytokin i aktywacja szlaków metabolicznych, a także wytworzenie beztlenowego środowiska w komórce może uszkodzić DNA komórek nabłonkowych i kierować ich metabolizm w stronę beztlenową. W rezultacie regulacja wielu procesów komórkowych, takich jak proliferacja, apoptoza, czy autofagia ulega zmianom, uniemożliwiając prawidłową kontrolę nad regeneracją błony śluzowej prowadząc do karcynogenezy [18].

ROLA WYBRANYCH KOMÓREK NA WCZESNYCH ETAPACH ZAPALENIA I KARCINOGENEZY

Makrofagi tworzą 10-20% komórek jednojądrowych w błonie śluzowej jelita grubego, stanowiącej ich największy rezerwuuar u ludzi. Rozróżnia się dwa typy makrofagów: makrofagi 1 (M1) oraz makrofagi 2 (M2). Makrofagi M1 są aktywowane klasycznie i odgrywają główną rolę w inicjowaniu i podtrzymywaniu zapalenia. Wytwarzają cytokiny prozapalne: TNF-alfa, IL-12, indukowaną syntazę tlenu azotu oraz wolne rodniki. Drugą odmianą są makrofagi o fenotypie 2 (M2), aktywowanie alternatywne, wykazujące działanie przeciwzapalne, pobudzane przez IL-4, IL-13, IL-10 oraz glikokortykoidy. Komórki te wpływają na odpowiedź immunologiczną, nasilają angiogenezę oraz przebudowę tkanek. Makrofagi M1 występują w dużych ilościach w miejscach objętym przewlekłym zapaleniem, gdzie może nastąpić inicjacja wzrostu guza. Co istotne, możliwa jest zmiana fenotypu makrofagów z M1 na M2 wraz ze wzrostem i unaczynieniem guza [6,27]. Makrofagi aktywnie wytwarzają wiele cytokin, wpływających na przebieg zapalenia, np.: IL-23 jest wydzielana przez makrofagi w kilka godzin po aktywacji. To z kolei powoduje szybkie uwalnianie IL-17 z makrofagów tkankowych. Interleukina 17 nasila wytwarzanie innych, prozapalnych interleukin: IL-1, 6, 8, ligandów dla chemokiny z motywem C-X-C oraz TNF-alfa w komórkach nabłonka, śródbłonna i podścieliska. Wszystkie te prozapalne cytokiny przyczyniają się do napływu neutrofilów do miejsca uszkodzenia lub infekcji. W warunkach fizjologicznych neutro-

file migrują do tkanek obwodowych, gdzie po apoptozie ich pozostałości podlegają fagocytozie przez makrofagi. Fagocytoza obumarłych neutrofilów zmniejsza wydzielanie IL-23 przez makrofagi, zmniejszając przez to stężenie IL-17 oraz czynnika stymulującego tworzenie kolonii granulocytów, G-CSF, zmniejszając granulocytopenię. Jeśli te procesy są zakłócone, makrofagi przez cały czas wydzielają IL-23 i przez zwiększoną ekspresję IL-17 wpływają na wzrost liczby neutrofilów w miejscu zapalenia [19], podtrzymując w ten sposób przewlekły stan zapalny.

Neutrofile odgrywają podstawową rolę w obronie przeciwbakteryjnej organizmu. Aktywowane wydzielają wiele cytokin prozapalnych, takich jak IL-1, IL-8 oraz białko zapalenia makrofagów - MIP-1. Neutrofile, w ziarnistościach, zawierają duże ilości proteaz serynowych, np. peroksydazę, lizozym oraz wolne rodniki. Wydzielane przez makrofagi IL-17 oraz IL-23 potęgują prozapalną odpowiedź neutrofilów przez nasilenie syntezy i wydzielanie mieloperoksydazy oraz metaloproteinaz-8 i -9, przyczyniających się, podobnie jak proteazy serynowe, do degradacji macierzy zewnątrzkomórkowej przez swoją aktywność proteolityczną. Po indukcji zapalenia i zniszczeniu patogenów, neutrofile mogą zmienić swój fenotyp na przeciwzapalny; wydzielane w tym fenotypie mediatory, np. lipoksyny, przyczyniają się do ustąpienia objawów zapalenia. Remisja zapalenia zależy zatem m.in. od szybkości zmiany fenotypu neutrofilów, nasilenia apoptozy oraz skutecznej fagocytozy pozostałości komórkowych przez makrofagi. Neutrofile, które uległy apoptozie przyczyniają się do przemiany makrofagów w fenotyp M2, sprzyjający ustępowaniu stanu zapalnego. W warunkach przewlekłego zapalenia ten mechanizm może funkcjonować nieprawidłowo. Udowodniono, iż u pacjentów z gruczolakami jelita w błonie śluzowej jelita grubego utrzymuje się niewielka aktywność zapalna [22], co potwierdza wpływ zapalenia na proces proliferacji komórek jelita. W takich wypadkach następuje stałe gromadzenie się w błonie śluzowej ulegających apoptozie neutrofilów, które nie są usuwane przez makrofagi i uwalniają na zewnątrz zawartość ziarnistości wewnątrzkomórkowych, co może wywoływać uszkodzenie tkanek i utratę kontroli nad ich regeneracją.

Fibroblasty to jedne z najbardziej aktywnych komórek podścieliska. Znaleźć je można w podścielisku zdrowej tkanki jelita grubego, gdzie w określonych warunkach pełnią m.in. funkcje naprawcze. Znaleźć je można również w podścielisku guzów nowotworowych, w których często stanowią główną składową. Komórkom występującym w guzach nadano różne nazwy: fibroblasty związane z guzem - TAF, fibroblasty związane z nowotworem - CAF, lub miofibroblasty. Różnicowanie się fibroblastów w miofibroblasty jest ważnym krokiem w procesach naprawy tkanek, a migracja fibroblastów do macierzy zewnątrzkomórkowej jelita we wczesnej fazie gojenia rany jest odpowiedzialna za obkurczanie się rany. Wykazano, iż po zróżnicowaniu, podnabłonkowe miofibroblasty tworzą warstwę wokół krypt jelitowych, przylegającą do błony podstawnej krypt. Ta populacja jelitowych podnabłonkowych miofibroblastów przyczynia się do regeneracji tkan-

ki przez wytwarzanie wielu cytokin: TGF-beta, EGF, zasadowego czynnika wzrostu fibroblastów i tworzenia nowej błony podstawnej. Udowodniono, iż w warunkach ciągłej aktywacji, fibroblasty mogą stymulować wzrost i progresję guza przez wiele swoistych mechanizmów. Komórki te charakteryzują się obecnością markerów molekularnych specyficznych dla aktywowanych fibroblastów, takich jak alfa-aktyna mięśni gładkich, białko swoiste dla fibroblastów 1 oraz białko FAP. Wykazano, iż wraz z makrofagami M2, fibroblasty związane z nowotworem stanowią składową podścieliska i wpływają na wzrost guza [14,30,32].

Szybkie zamknięcie bariery nabłonkowej po uszkodzeniach utrzymuje homeostazę jelita grubego. Udowodniono, iż w stanach przewlekłego zapalenia lub powtarzających się uszkodzeń komórki macierzyste nabłonka jelita grubego są cały czas pobudzane do proliferacji. Ich aktywacja trwa tak długo, jak długo trwają powtarzające się uszkodzenia niepozwalające na pełną regenerację [3]. To zjawisko może doprowadzić do utraty kontroli nad mechanizmami odnowy komórek i do karcynogenezy.

Do komórek podścieliska (zrębu) zalicza się makrofagi o fenotypie M2 swoiste dla guza - TAM. Makrofagi te wydzielają cytokiny o działaniu angiogennym, takie jak VEGF-A, VEGF-C, TNF-alfa, IL-8 oraz TGF-beta. Komórki te syntezują także wiele proteaz biorących udział w procesie angiogenezy, takich jak aktywator plazminogenu typu urokinazy, elastazowy tkankowy aktywator plazminogenu typu urokinazy, a także metaloproteiny: MMP-2, MMP-7, MMP-9 oraz MMP-12, które uczestniczą w angiogenezie przez remodeling i degradację macierzy zewnątrzkomórkowej. Degradacja macierzy zewnątrzkomórkowej prowadzi do wydzielania czynników wzrostu oraz stymuluje migrację komórek naczyń do nowych miejsc [20]. Do enzymów proteolitycznych wydzielanych przez makrofagi TAM należą katepsyny cysteinowe, z których najlepiej poznano katepsynę B oraz L. Udowodniono, iż zwiększone stężenie tych związków wiąże się z progresją i złośliwym rozsiewem guza. Potwierdzono, że u pacjentów chorych na raka jelita grubego występuje zwiększone stężenie katepsyny B, ale także katepsyn D, H, L [28].

W procesie gojenia i regeneracji uczestniczy także macierz zewnątrzkomórkowa. Neutrofile, które uległy apoptozie, są usuwane przez makrofagi, a ich fagocytoza może prowadzić do zmiany fenotypu makrofagów na M2, co przyczynia się do wygaszenia zapalenia oraz gojenia rany. Udowodniono, iż białka macierzy zewnątrzkomórkowej oraz aktywowane komórki macierzy wydłużają okres przeżycia neutrofilii. Ochrona neutrofilii przed fagocytozą jest wynikiem przylegania tych komórek do białek macierzy m.in. fibronektyny i lamininy [11,13]. W proliferacyjnej fazie gojenia ran dochodzi do wytwarzania nowej macierzy zewnątrzkomórkowej, w tym zbitej tkanki łącznej włóknistej. W guzach nowotworowych utkanie kolagenu różni się zasadniczo od utkania w tkance fizjologicznej – włókna kolagenu są ułożone liniowo oraz usieciowane, co wynika ze zwiększonego wytwarzania oraz istotnych modyfikacji potranslacyjnych [9]. Proteoliza macierzy

zewnątrzkomórkowej ułatwia migrację komórek przez zmianę jej struktury. Proces ten jest ściśle kontrolowany w zdrowych tkankach, lecz w tkankach guza jest istotnie zaburzony. W proliferacyjnej fazie gojenia do macierzy zewnątrzkomórkowej są uwalniane znaczne ilości kolagenu typu I i III. Faza przebudowy polega na remodelingu macierzy przez jej degradację zależną od metaloproteinaz oraz tkankowych inhibitorów metaloproteinaz - TIMP. Znaczenie tego procesu w rozwoju guza potwierdza to, iż w tkance nowotworów raka jelita grubego wykazano m.in. zwiększoną aktywność metaloproteinaz [10,25]. Udowodniono, iż u pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego oraz chorobą Crohna stężenia MMP-9, TIMP-1 i TIMP-2 w osoczu były istotnie wyższe w porównaniu z pacjentami z grupy kontrolnej. Te rezultaty wskazują, iż metaloproteiny oraz tkankowe inhibitory metaloproteinaz mogą się przyczyniać do przebudowy tkanek w zapalnych chorobach jelit [15].

ROLA WYBRANYCH SZLAKÓW METABOLICZNYCH WE Wczesnych ETAPACH ZAPALENIA I KARCINOGENEZY

Istotną rolę w rozwoju nowotworów mogą odgrywać prostaglandyny oraz eikozanoidy. Eikozanoidy są mediatorami powstającymi z kwasu arachidonowego w wyniku wielu przemian zwanych kaskadą kwasu arachidonowego, z udziałem cyklooksygenaz oraz lipooksygenaz. Głównymi mediatorami powstającymi z arachidonianu są prostaglandyny, leukotrieny, tromboksany, kwasy hydroksyeikozatetraenowe oraz lipoksyny.

Prostaglandyny powstają z kwasu arachidonowego pod wpływem cyklooksygenazy. Obecnie poznano dwa izoenzymy COX: konstytutywną COX-1 o stałym poziomie ekspresji w tkankach oraz indukowalną COX-2, która jest syntetyzowana w odpowiedzi na bodźce zapalne oraz czynniki wzrostowe i odpowiada za zwiększone wytwarzanie prostaglandyn w przebiegu procesu zapalnego. Prostaglandyny, z których najlepiej poznano prostaglandynę E₂ (PGE₂), są uważane za mediatory prozapalne. Badania ostatnich lat wykazały jednak, że rola PGE₂ w regulacji procesów zapalnych jest bardziej złożona, ponieważ PGE₂ bierze również udział w wygaszeniu zapalenia przez zwrotne hamowanie ekspresji izoenzymu COX2 oraz stymulację ekspresji 15-liopoksygenazy. W badaniach eksperymentalnych wykazano, że PGE₂ silnie hamuje proliferację i funkcje fibroblastów, w tym również syntezę kolagenu. Prostaglandyna PGE₂ z jednej strony hamuje wytwarzanie cytokin prozapalnych i stymuluje odpowiedź typu M2 w makrofagach, ale z drugiej strony nasila odpowiedź prozapalną, głównie przez nasilenie stresu oksydacyjnego. Stres oksydacyjny może prowadzić do uszkodzenia DNA lub jego upośledzonej naprawy. Wykazano, iż zwiększone stężenie prostaglandyny PGE₂, związane z nadekspresją COX-2, nasila tworzenie guzów jelita grubego oraz aktywuje ścieżkę sygnałową Wnt w raku jelita grubego [21]. Zarówno prostaglandyna PGE₂ jak i PGD₂ zmieniają biosyntezę eikozanoidów głównie z prozapalnych leukotrienów B₄ do przeciwzapalnych lipoksyn LXA₄. Swoiste lipoksyny oraz związki pokrewne,

zaliczane do rodziny resolwin i protaktyn, zatrzymują infiltrację neutrofilii oraz eozynofili, a także nasilają wychwyty ulegających apoptozie komórek przez makrofagi.

Leukotrieny, są oddzielną grupą eikozanoidów, powstają z udziałem 5-lipooksygenazy (5-LOX). Leukotrieny uważa się za mediatory prozapalne. Leukotrien B₄ ma silne właściwości chemotaktyczne w stosunku do leukocytów, aktywuje je i przedłuża ich okres przeżycia. Stwierdzono ponadto, że leukotrieny wykazują działanie chemotaktyczne w stosunku do fibroblastów, zwiększają wytwarzanie kolagenu, a w warunkach niedoboru COX stymulują proliferację fibroblastów. Inną grupę stanowią lipoksyny, syntetyzowane w wyniku współdziałania dwóch lipooksygenaz: 5-lipooksygenazy oraz 15-lipooksygenazy. Jakkolwiek do powstania lipoksyn jest konieczna obecność obu lipooksygenaz, podstawowym enzymem regulującym syntezę tej grupy eikozanoidów jest 15-LOX. W wyniku działania 15-LOX powstaje kwas 15-hydroksyeikozatetraenowy, który pod wpływem 5-lipooksygenazy ulega przekształceniu do lipoksyn. Lipoksyny mogą również powstawać alternatywnie, przez przekształcenie przez 15-LOX zsyntetyzowanego pod wpływem 5-LOX leukotrienu A₄. Lipoksyny wykazują silne właściwości przeciwzapalne, w znacznej mierze wynikające z antagonizowania biologicznych działań leukotrienów. Lipoksyny hamują m.in. chemotaksję oraz aktywację leukocytów zależną od leukotrienu B₄. Lipoksyny powodują także, przez stymulację wytwarzania tlenu azotu, rozszerzenie naczyń krwionośnych. Badania ostatnich lat wykazały, że lipoksyna A₄ hamuje proliferację fibroblastów oraz syntezę kolagenu. Badania eksperymentalne wskazują, że zmiana klasy eikozanoidów z powstałych z udziałem 5-lioksygenazy leukotrienów na syntetyzowane pod wpływem 15-lipooksygenazy lipoksyny ma ważne znaczenie dla zakończenia odczynu zapalnego.

Rolę eikozanoidów w indukcji procesu nowotworowego w raku jelita grubego potwierdzają obserwacje, iż pozytywne działanie na zmniejszenie ryzyka rozwoju wywierają niesteroidowe leki przeciwzapalne, takie jak kwas acetylosalicylowy, a także selektywne inhibitory cyklooksygenazy 2, np. celekoksyb. Udowodniono, iż długoterminowe stosowanie tej grupy leków zmniejsza ryzyko względne wystąpienia raka jelita grubego o 40-50% [26]. Codzienne zażywanie kwasu salicylowego hamowało wzrost polipów u pacjentów z rodzinną polipowatością gruczolakowatą [7] oraz znacznie zmniejszyło ryzyko występowania raka u pacjentów z zespołem Lyncha [8]. W sporadycznej postaci raka jelita grubego, w czterech randomizowanych badaniach udowodniono, iż stosowanie aspiryny zmniejszyło ryzyko wznowy gruczolaków u pacjentów z gruczolakami w wywiadzie [2,5,17,23]. Opublikowane niedawno badania kliniczne i obserwacyjne wykazały, iż codzienne stosowanie aspiryny wiąże się ze zmniejszonym ryzykiem rozsiewu nowotworowego [1], a także ogranicza rozsiew komórek guza do innych narządów, co wskazuje na potencjalne korzyści ze stosowania aspiryny u pacjentów z zaawansowanym rakiem jelita grubego. Jednak molekularne mechanizmy działa-

nia leków przeciwzapalnych, w tym kwasu salicylowego, pozostają nieznane, chociaż znaczącą rolę odgrywa tu hamowanie aktywacji czynnika transkrypcyjnego NF-κB, będącego głównym regulatorem ekspresji genów związanych z procesem zapalnym.

W przebiegu przewlekłego zapalenia dochodzi także do zachwiania równowagi pomiędzy wytwarzaniem i zmiataniem wolnych rodników, a to prowadzi do rozwoju stresu oksydacyjnego. Uważa się, że stres oksydacyjny w przebiegu przewlekłego zapalenia może być przyczyną nawet jednej trzeciej nowotworów. Neutrofile i makrofagi stanowią źródło wolnych rodników wywołujących zmiany w DNA oraz stymulujących rozwój nowotworu. Stres oksydacyjny w przebiegu przewlekłego zapalenia może także doprowadzić do mutacji i niestabilności wielu genów, a także indukcji ekspresji protoonkogenów, takich jak *c-fos*, *c-jun* oraz *c-myc*. Uważa się, że wolne rodniki są zaangażowane także w proces angiogenezy, odpowiedzialny za wzrost nowotworu. Uszkodzenia tkanki przez wolne rodniki z następczym procesem naprawczym, angiogenezą i przebudową tkanek mogą prowadzić do karcynogenezy, jeśli dojdzie do utraty kontroli nad cyklem komórkowym.

Dojrzewanie i proliferacja nabłonka jelita grubego jest warunkiem pełnienia przez ten narząd wielu funkcji fizjologicznych i obronnych. Wykazano, iż sygnałem wpływającym na proliferację niedojrzałych komórek krypt jelitowych jest droga sygnałowa Wnt. Wciąż zwiększa się liczba doniesień wskazujących na znaczenie wielu elementów szlaku Wnt w patogenezie nowotworów – stąd wzrost zainteresowania możliwością opracowania nowych terapii oddziałujących na ten szlak. W warunkach fizjologicznych pełni on istotną rolę w odnowie nabłonka jelitowego. Wykazano m.in., iż wprowadzenie do komórek nowotworowych jelita grubego oraz wątroby aksony 1, silnego inhibitora szlaku Wnt, spowodowało wzrost ich apoptozy [24]. Udowodniono także, iż w wielu nowotworach stężenie zewnątrzkomórkowych inhibitorów szlaku Wnt, takich jak sFRP, WIF, czy Dkk jest obniżone [29]. W innych pracach dowiedziono, że nadekspresja Dkk3 w badaniach *in vitro* przeprowadzonych na komórkach mięsaka doprowadziła do istotnego zmniejszenia inwazyjności nowotworu [12].

Ważną rolę w stymulacji rozwoju guzów pełni autofagia – mechanizm komórkowy pozwalający na ograniczenie stresu oksydacyjnego przez degradację mitochondriów wytwarzających wolne rodniki oraz ograniczający wzrost guza. Okazuje się jednak, iż autofagia może także pozwalać na przeżycie komórek w warunkach stresu oraz stymulować tworzenie przerzutów. Autofagia jest regulowana przez wiele ścieżek sygnałowych, m.in. związanych z: RAS/PKA, RAS/ERK, IRE1/JNK, TGF-β, WNT/GSK3, HIF oraz czynników transkrypcyjnych NRF2, FoxO i p53, które są także zaangażowane w proces wzrostu komórki i karcynogenezy. Bardzo często w przebiegu karcynogenezy dochodzi do upośledzenia lub deregulacji szlaków prowadzących do apoptozy. Podobnie, w przebiegu

przewlekłego zapalenia także dochodzi do upośledzenia i zmian w ścieżkach sygnałowych, które mogą zahamować apoptozę i wywołać następczą karcynogenezę.

Ważną rolę odgrywa także czynnik NF- κ B – czynnik transkrypcyjny regulujący odpowiedź komórkową na stres, infekcje oraz zapalenia. Czynnik ten jest aktywowany przez cytokiny, takie jak TNF- α , IL-1, lipopolisacharydy oraz wolne rodniki biorące udział w patogenezie zapalenia. Wykazano związki między NF- κ B, zapaleniem i karcynogenezą. Udowodniono, iż niektóre karcynogeny, takie jak onkogeny wirusowe, a także nikotyna, aktywują proliferację komórkową, wydłużają przeżycie komórki oraz podtrzymują zapalenie przez aktywację NF- κ B. Uważa się, że czynnik ten promuje karcynogenezę hamując apoptozę, a w przewlekłym zapaleniu – wpływa na wytwarzanie cytokin i cząsteczek adhezyjnych, które wydłużają przeżycie komórek. W ten sposób, podtrzymując stan przewlekłego zapalenia, czynnik ten może się przyczynić do powstania nowotworu związanego z zapaleniem błony śluzowej jelita grubego. NF- κ B wpływa także na regulację wielu genów ulegających ekspresji w inwazji nowotworu i tworzeniu przerzutów, takich jak onkogeny, m.in. *c-myc*, regulator cyklu komórkowego – cyklina D1 oraz VEGF.

Czynnik transkrypcyjny indukowany hipoksją (HIF-1) reguluje ekspresję ponad 100 genów, wpływając na odpowiedź na hipoksję i usuwając jej negatywne skutki. Geny regulowane przez HIF-1 kodują białka odpowiedzialne za angiogenezę nowotworów, proliferację oraz przeżywalność komórek, transportery glukozy oraz enzymy glikolityczne. Komórki naczyń krwionośnych i tkanki łącznej w warunkach hipoksji stymulują angiogenezę dzięki wrażliwości na stężenie tlenu, a następnie indukcji genów proangiogenetycznych. Główną rolę w tym mechanizmie przypisuje się naczyniowemu czynnikowi wzrostu VEGF, który nasila migrację komórek nabłonka w niedotlenione

rejon naczyni i nasila ich proliferację. Udowodniono, iż w warunkach hipoksji miejscowy przepływ krwi jest również kontrolowany przez wzrost ekspresji indukowalnej syntazy tlenu azotu, oksydazy hemowej 1, endoteliny 1, adrenomedulliny oraz aktywacji receptorów adrenergicznych alfa i beta, które wpływają na opór naczyń. Wszystkie te mechanizmy angażują geny regulowane przez HIF. Do genów regulowanych przez HIF-1 zalicza się także kilka czynników wzrostu, przede wszystkim insulinopodobny czynnik wzrostu-2 (IGF2), oraz transformujący czynnik wzrostu alfa (TGF- α). Wiązanie tych czynników do ich receptorów, aktywuje ścieżki transdukcji sygnału, które prowadzą do ekspresji czynnika HIF-1, a następnie do proliferacji lub wydłużenia życia komórki. Ponadto transkrypcja genów regulowanych przez HIF-1 jest regulowana przez kinazy białkowe zależne od mitogenu (MAPK p42/p44), a także przez zmutowaną fosfatazę fosfoinozytolu (PTEN). Wykazano, iż enzymy te regulują wzrost i proliferację komórek – gen *PTEN* ulega mutacji lub delecji w kilku odmianach raka, np. raku stercza i nabłonka. Można zatem stwierdzić, iż HIF-1 bierze udział w ścieżkach sygnałowych ważnych dla postępu choroby nowotworowej.

Przedstawione mechanizmy potwierdzają, iż uszkodzenie błony śluzowej jelita grubego przez różne czynniki, w tym karcynogeny, może doprowadzić do przewlekłego zapalenia, w wyniku którego na skutek złożonych oddziaływań między komórkami, cytokinami i podścieliskiem może dojść do utraty kontroli nad odnową komórkową i proliferacją błony śluzowej. Wciąż jednak są potrzebne dalsze prace, które wyjaśnią dokładniej procesy zachodzące w komórkach, a to pozwoli na opracowanie nowych strategii terapeutycznych. Wydaje się, iż mechanizmy związane z nakładaniem się procesu zapalenia i karcynogenezy stanowią obiecujący kierunek przyszłych działań terapeutycznych i mogą być podstawą tworzenia nowych terapii u pacjentów z chorobą nowotworową, a szczególnie chorych na raka jelita grubego.

PIŚMIENNICTWO

- [1] Algra A.M., Rothwell P.M.: Effects of regular aspirin on long-term cancer incidence and metastasis: a systematic comparison of evidence from observational studies versus randomised trials. *Lancet Oncol.*, 2012; 13: 518-527
- [2] Beachy P.A., Karhadkar S.S., Berman D.M.: Tissue repair and stem cell renewal in carcinogenesis. *Nature*, 2004; 432: 324-331
- [3] Beaugerie L., Svrcek M., Seksik P., Bouvier A.M., Simon T., Allez M., Brixi H., Gornet J.M., Altwegg R., Beau P., Duclos B., Bourreille A., Faivre J., Peyrin-Biroulet L., Fléjou J.F., Carrat F.; CESAME Study Group: Risk of colorectal high-grade dysplasia and cancer in a prospective observational cohort of patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*, 2013; 145: 166-175.e8
- [4] Benamouzig R., Deyra J., Martin A., Girard B., Jullian E., Piednoir B., Couturier D., Coste T., Little J., Chaussade S.: Daily soluble aspirin and prevention of colorectal adenoma recurrence: one-year results of the APACC trial. *Gastroenterology*, 2003; 125: 328-336
- [5] Biswas S.K., Sica A., Lewis C.E.: Plasticity of macrophage function during tumor progression: regulation by distinct molecular mechanisms. *J. Immunol.*, 2008; 180: 2011-2017
- [6] Burn J., Bishop D.T., Chapman P.D., Elliott F., Bertario L., Dunlop M.G., Eccles D., Ellis A., Evans D.G., Fodde R., Maher E.R., Möslein G., Vasen H.F., Coaker J., Phillips R.K., Bülow S., Mathers J.C.; International CAPP consortium: A randomized placebo-controlled prevention trial of aspirin and/or resistant starch in young people with familial adenomatous polyposis. *Cancer Prev. Res.*, 2011; 4: 655-665
- [7] Burn J., Gerdes A.M., Macrae F., Mecklin J.P., Moeslein G., Olshwang S., Eccles D., Evans D.G., Maher E.R., Bertario L., Bisgaard M.L., Dunlop M.G., Ho J.W., Hodgson S.V., Lindblom A. i wsp.; CAPP2 Investigators: Long-term effect of aspirin on cancer risk in carriers of hereditary colorectal cancer: an analysis from the CAPP2 randomised controlled trial. *Lancet*, 2011; 378: 2081-2087
- [8] Egeblad M., Rasch M.G., Weaver V.M.: Dynamic interplay between the collagen scaffold and tumor evolution. *Curr. Opin. Cell Biol.*, 2010; 22: 697-706
- [9] Ginis I., Faller D.V.: Protection from apoptosis in human neutrophils is determined by the surface of adhesion. *Am. J. Physiol.*, 1997; 272: C295-C309

- [10] Hadler-Olsen E., Winberg J.O., Uhlin-Hansen L.: Matrix metalloproteinases in cancer: their value as diagnostic and prognostic markers and therapeutic targets. *Tumour Biol.*, 2013; 34: 2041-2051
- [11] Hoang B.H., Kubo T., Healey J.H., Yang R., Nathan S.S., Kolb E.A., Mazza B., Meyers P.A., Gorlick R.: Dickkopf 3 inhibits invasion and motility of Saos-2 osteosarcoma cells by modulating the Wnt- β -catenin pathway. *Cancer Res.*, 2004; 64: 2734-2739
- [12] Kettritz R., Xu Y.X., Kerren T., Quass P., Klein J.B., Luft F.C., Haller H.: Extracellular matrix regulates apoptosis in human neutrophils. *Kidney Int.*, 1999; 55: 562-571
- [13] Kwak J.M., Lee H.J., Kim S.H., Kim H.K., Mok Y.J., Park Y.T., Choi J.S., Moon H.Y.: Expression of protein S100A4 is a predictor of recurrence in colorectal cancer. *World J. Gastroenterol.*, 2010; 16: 3897-3904
- [14] Lakatos G., Hritz I., Varga M.Z., Juhász M., Miheller P., Cierny G., Tulassay Z., Herszényi L.: The impact of matrix metalloproteinases and their tissue inhibitors in inflammatory bowel diseases. *Dig. Dis.*, 2012; 30: 289-295
- [15] Lakatos P.L., Lakatos L.: Risk for colorectal cancer in ulcerative colitis: changes, causes and management strategies. *World J. Gastroenterol.*, 2008; 14: 3937-3947
- [16] Logan R.F., Grainge M.J., Shepherd V.C., Armitage N.C., Muir K.R.; ukCAP Trial Group: Aspirin and folic acid for the prevention of recurrent colorectal adenomas. *Gastroenterology*, 2008; 134: 29-38
- [17] Mariani F., Sena P., Roncucci L.: Inflammatory pathways in the early steps of colorectal cancer development. *World J. Gastroenterol.*, 2014; 20: 9716-9731
- [18] McCowan C., Munro A.J., Donnan P.T., Steele R.J.: Use of aspirin post-diagnosis in a cohort of patients with colorectal cancer and its association with all-cause and colorectal cancer specific mortality. *Eur. J. Cancer*, 2013; 49: 1049-1057
- [19] McKenzie B.S., Kastelein R.A., Cua D.J.: Understanding the IL-23-IL-17 immune pathway. *Trends Immunol.*, 2006; 27: 17-23
- [20] Murray P.J., Wynn T.A.: Protective and pathogenic functions of macrophage subsets. *Nat. Rev. Immunol.*, 2011; 11: 723-737
- [21] Mutoh M., Watanabe K., Kitamura T., Shoji Y., Takahashi M., Kawamori T., Tani K., Kobayashi M., Maruyama T., Kobayashi K., Ohuchida S., Sugimoto Y., Narumiya S., Sugimura T., Wakabayashi K.: Involvement of prostaglandin E receptor subtypeEP(4) in colon carcinogenesis. *Cancer Res.*, 2002; 62: 28-32
- [22] Roncucci L., Mora E., Mariani F., Bursi S., Pezzi A., Rossi G., Pedroni M., Luppi D., Santoro L., Monni S., Manenti A., Bertani A., Merighi A., Benatti P., Di Gregorio C., de Leon P.M.: Myeloperoxidase-positive cell infiltration in colorectal carcinogenesis as indicator of colorectal cancer risk. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.*, 2008; 17: 2291-2297
- [23] Sandler R.S., Halabi S., Baron J.A., Budinger S., Paskett E., Keresztes R., Petrelli N., Pipas J.M., Karp D.D., Loprinzi C.L., Steinbach G., Schilsky R.: A randomized trial of aspirin to prevent colorectal adenomas in patients with previous colorectal cancer. *N. Engl. J. Med.*, 2003; 348: 883-890
- [24] Satoh S., Daigo Y., Furukawa Y., Kato T., Miwa N., Nishiwaki T., Kawasoe T., Ishiguro H., Fujita M., Tokino T., Sasaki Y., Imaoka S., Murata M., Shimano T., Yamaoka Y., Nakamura Y.: AXIN1 mutations in hepatocellular carcinomas, and growth suppression in cancer cells by virus-mediated transfer of AXIN1. *Nat. Genet.*, 2000; 24: 245-250
- [25] Sena P., Roncucci L., Marzona L., Mariani F., Maffei S., Manenti A., De Pol A.: Altered expression of apoptosis biomarkers in human colorectal microadenomas. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.*, 2010; 19: 351-357
- [26] Solinas G., Germano G., Mantovani A., Allavena P.: Tumor-associated macrophages (TAM) as major players of the cancer-related inflammation. *J. Leukoc. Biol.*, 2009; 86: 1065-1073
- [27] Talieri M., Papadopoulou S., Scorilas A., Xynopoulos D., Arno-gianaki N., Plataniotis G., Yotis J., Agnanti N.: Cathepsin B and cathepsin D expression in the progression of colorectal adenoma to carcinoma. *Cancer Lett.*, 2004; 205: 97-106
- [28] Tsujino T., Seshimo I., Yamamoto H., Ngan C.Y., Ezumi K., Takemasa I., Ikeda M., Sekimoto M., Matsuura N., Monden M.: Stromal myofibroblasts predict disease recurrence for colorectal cancer. *Clin. Cancer Res.*, 2007; 13: 2082-2090
- [29] Verkaar F., Zaman G.J.: New avenues to target Wnt/ β -catenin signaling. *Drug Discov. Today*, 2011; 16: 35-41
- [30] Wang D., DuBois R.N.: The role of anti-inflammatory drugs in colorectal cancer. *Annu. Rev. Med.*, 2013; 64: 131-144
- [31] Wojtyniak B., Goryński P., Moskalewicz B.: Sytuacja zdrowotna ludności Polski i jej uwarunkowania. Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego - Państwowy Zakład Higieny, ISBN 83-89379-63-5, Warszawa 2012
- [32] Xouri G., Christian S.: Origin and function of tumor stroma fibroblasts. *Semin. Cell Dev. Biol.*, 2010; 21: 40-46

Autorzy deklarują brak potencjalnych konfliktów interesów.