Rafał Molenda: W dzieciństwie z pewnością każdy z nas poznawał światy równoległe, które zamieszkiwały najrozmaitsze potwory. W takich historiach zwykle pojawiał się rycerz na białym koniu, który mógł potwora pokonać. Okazuje się, że potwory istnieją naprawdę i coraz częściej musimy się z nimi zmagać W tym odcinku porozmawiamy o nowotworach.

To jest podcast Zachodniopomorskiego Uniwersytetu Technologicznego.

Dzień dobry. Witam serdecznie w naszym studio. Naszym gościem dziś jest profesor Adam Lepczyński z Katedry Fizjologii, Cytobiologii i Proteomiki na Wydziale Biotechnologii i Hodowli Zwierząt Zachodniopomorskiego Uniwersytetu Technologicznego. Dzień dobry.

Adam Lepczyński: Dzień dobry.

RM: Czy to rzeczywiście tak jest, że obecnie największym przeciwnikiem ludzkości są choroby cywilizacyjne w tym nowotwory? Czy mamy już możliwości by je zwalczać?

AL.: Jest trudno powiedzieć na jakim etapie jesteśmy. Temat nowotworów wciąż zgłębiamy, a zmagamy się z nimi od tysięcy lat. Kiedy zaczynałem interesować się nowotworami, dotarłem do źródeł, w których odkryto nowotwory we fragmentach odnalezionej mumii. Nowotwory zatem są z nami od początków cywilizacji.

Współcześnie żyjemy stosunkowo długo. Poprawiły się zdolności diagnostyczne. Notujemy duży postęp w medycynie. Często wiążemy nowotwory z osobami w wieku senioralnym. W związku z tym, że dożywamy tego wieku niemal wszyscy, to problem nowotworów będzie nas dotykał coraz częściej. Z drugiej strony z uwagi na zagrożenia ze strony środowiska naturalnego, które nie jest w najlepszym stanie, możemy dopatrywać się tu pewnej zbieżności i relacji, a nowotwory zaczynają pojawiać się u coraz młodszych osób. Kiedyś, szczególnie wśród osób które znam, moich znajomych nowotwory dotykały ludzi w wieku po pięćdziesiątym roku życia, obecnie ten wiek jednak spada. Statystyki mówią, że co trzeci obywatel Unii Europejskiej będzie miał do czynienia z chorobą nowotworową. Oczywiście nie jest powiedziane, że w jej wyniku straci życie, ale będzie musiał podjąć walkę. Z tego tez względu ważne jest żeby poznać przeciwnika zarówno od strony psychologicznej jak i od strony biologicznej.

RM: Czy popełniłem błąd twierdząc, że nowotwór to choroba cywilizacyjna, bo w świetle przytoczonego przez Pana przykładu mumii, u której wykryto nowotwory, chyba tak nie jest?

AL.: To może być choroba cywilizacyjna, nie znamy przyczyn powstawania nowotworów. Czynnikami, które powodują, które mogą zwiększać ryzyko zapadalności na nowotwory są czynniki biologiczne, środowiskowe i fizyczne, w tym promieniowanie, szczególnie promieniowanie UV. Wiemy, że dłuższa ekspozycja skóry na promienie słoneczne może wywołać niepokojące zmiany prowadzące w konsekwencji do powstania zmian nowotworowych.

W żywności jest coraz więcej konserwantów, wypełniaczy, dodatków chemicznych, które są dość ważne dla nas w kontekście nowotworów. Spożywamy coraz więcej czerwonego mięsa, prowadzimy siedzący tryb życia – to czynniki, które sprzyjają powstawaniu nowotworów lub zapadaniu na nie w przyszłości. Czynniki biologiczne to wirusy onkogenne, które przenoszą fragmenty swoich genów sprzyjających przenoszeniu po prostu nowotworu.

Na pewno czynników ryzyka jest dużo, znacznie więcej niż w starożytności, choć tam była znaczna ekspozycja na metale ciężkie. Współcześnie spożywamy coraz więcej używek, a alkohol to silna toksyna, która ma właściwości mutogenne.

RM: Tu się nie zgodzę, ponieważ zawsze wszystko zależy od proporcji.

AL.: Jednak wszystko w nadmiarze szkodzi, dołóżmy do tego dym tytoniowy, smog, ekspozycje na dużą ilość promieniowania, z którego często nie zdajemy sobie sprawy, a to komputer na kolanach, a to telefon przy uchu, czy pod poduszką. To są czynniki ryzyka. Obecnie tego promieniowania jest dużo. To co nowe jest dal nas bardzo atrakcyjne pod względem ulepszenia technologii, natomiast ryzyko jest bardzo duże. Dlatego też ryzyko należy minimalizować przez zdrowy tryb życia, higienę życia, zdrowe odżywianie, żeby uniknąć, choć to ruletka. Pamiętajmy o obciążeniach dziedzicznych, zdrowy tryb życia jak w przypadku sportowców też nie gwarantuje przecież pełni zdrowia. To paradoks, przecież z drugiej strony znamy przypadki osób chorych na alkoholizm, palących, a mimo to dożywających stu lat w stosunkowo dobrym zdrowiu.

Pamiętajmy, że stres nie jest czynnikiem bez znaczenia, chroniczny stres bowiem rozregulowuje organizm. A rozregulowany organizm może wpływać na indukcję różnych chorób w tym oczywiście chorób nowotworowych.

RM: Jak to się zaczyna, jak to jest, że nagle pojawiają się komórki nowotworowe?

AL.: To nie jest proces natychmiastowy. Można powiedzieć, że nowotwór jest chorobą genetyczną. Przyczyną nowotworu jest utrwalenie mutacji w pewnych kluczowych genach dotyczących funkcjonowania naszych komórek. Zdrowe komórki naszego organizmu mają zaprogramowany pod postacią DNA schemat działania. W przypadku komórek różnego typu np. komórek mięśniowych, nerwowych, nabłonka jelitowego, skóry mamy dla nich pewien zestaw genów, które ulegają ekspresji, a geny kodują określone białka, a białka z kolei przekładają się na to jak ta komórka wygląda, funkcjonuje. Można powiedzieć, że dla każdej komórki w naszym organizmie genetycznie zapisany jest pewien plan działania, reagowania na to, co je otacza. W przypadku komórek nowotworowych mamy do czynienia z dwoma typami genów. Pierwszy odpowiedzialny jest za to w jakim tempie komórki się dzielą i po drugie takie geny, które są strażnikami naszego genomu (geny supresji nowotworowej), one mają ograniczać ryzyko powstawania nowotworów.

RM: Czy to oznacza, że mamy „wgrany” program antywirusowy?

AL.: No tak, ale w przypadku każdego znanego nam nowotworu ten program zawodzi. Mamy zatem pewien system zabezpieczeń, który ma ograniczyć ryzyko utrwalenia mutacji. Musimy sobie bowiem zdawać sprawę z tego, że komórka powstaje nam z niczego. To proces, w ramach którego z każdej komórki naszego organizmu może powstać komórka nowotworowa w wyniku tego, że zawiódł ten program. W wyniku zaburzenia zdolności do kontrolowania podziału komórek, do kontrolowania nowych mutacji, zaburzenia po prostu funkcjonowania komórek, dochodzi do rozregulowania ich działania, powstają, czy nabierają nowe komórki nowych, nietypowych zdolności. Dzięki temu komórki nowotworowe nabierają pewnych zdolności niebezpiecznych dla komórek zdrowych fizjologicznie. Należy wyobrazić sobie organizm jako grupę skomunikowanych ze sobą komórek. Można metaforycznie powiedzieć, że komórki naszego organizmu to takie „altruistki”, ponieważ potrafią, czy mają taką zdolność, że potrafią się poświęcić, poświęcić swoje życie w honorowy sposób. W przypadku komórek nowotworowych mechanizm kontrolowanej śmierci zawodzi. Komórki nowotworu złośliwego działają bowiem tak, że skrycie jak niegdyś Krzyżacy na ziemiach polskich zagarniają nowe tereny. Normalnie komórki fizjologiczne działają w kontrolowany sposób przez wspomnianą już komunikacje. Nie przerastają innych nisz niże te, w których powinny funkcjonować. W przypadku komórek nowotworowych nie ma tego zahamowania, ponieważ nie dochodzi tu do komunikacji. W wyniku ich rozwoju nabywają zdolności do przerastania pewnych struktur, tracą fizjologiczny wygląd przez nieprawidłową ekspresję genów, czyli wyrażania pewnych typów białek, takich które nie powinny powstać w pewnych typach komórek, nabierają zupełnie nietypowych cech. One samie sobie potrafią wydać polecenie do kolejnych podziałów, nie mają ograniczenia kontaktowego – pozwolę sobie na pewne uproszczenie – komórki nowotworowe odbierają sygnały mówiące o tym, że powinny się dzielić, że powinno nas być więcej, nie odbierają sygnału od zdrowych komórek, mówiących o tym, że nie jest nas tu za dużo. Dodatkowo nabierają nietypowych cech. Np. komórki, które nie miały wcześniej zdolności do migrowania, teraz wykazują się taką zdolnością, taką cechą. Posiadają zdolności do przenikania nisz, przemieszczania się. To droga, na której nowotwór zainicjowany z jednej, pojedynczej komórki w wyniku zaburzenia tego programu, nabiera cech pozwalających jej do swobodnego w miarę przemieszczania się. Guz nowotworowy bardzo szybko rośnie, komórki intensywnie się dzielą, ma gigantyczne zapotrzebowanie na „paliwo”. Tym paliwem jest glukoza, kwasy tłuszczowe. Zdrowe komórki fizjologiczne mają potrzeby energetyczne w pełni regulowane, oczywiście w momencie , w którym się dzielą potrzebują energii więcej, komórki nowotworowe, ponieważ bardzo szybko się dzielą mają tym samym większe zapotrzebowanie energetyczne niż komórki fizjologiczne. Komórki nowotworowe mają zaburzony mechanizm metaboliczny, co powoduje, że przy dużej liczbie podziałów tych komórek, wewnątrz guza powstaną miejsca np. niedotlenione, będą charakteryzowały się dysfunkcjami, będą charakteryzowały się tym, że wokół guza powstaną nowe naczynia krwionośne, którymi komórki nowotworowe mogą się bardzo łatwo dalej przemieszczać, emigrować, po to po prostu, żeby móc stworzyć przerzut. I to zjawisko jest dla nas największym problemem.

W przypadku nowotworów mamy do czynienia z nowotworami łagodnymi i złośliwymi, te drugie mają zdolność nadmiernego dzielenia się. Łagodne z kolei nie rozrastają się tak agresywnie ich rozrost, rozwój ma zdecydowanie mniej agresywny charakter. Nie przenikają i nie niszczą sąsiadujących struktur, dzięki temu usunięcie nowotworu, chirurgiczne usunięcie zaznaczmy, wraz z sąsiadującą zdrową tkanką załatwia całą sprawę. Oczywiście w przypadku, w którym guz powstał w miejscu, gdzie usunięcie jest niemożliwe to zdecydowany problem. Kiedy dochodzi do przerzutów jednak i powstania kolonii z tego pierwotnego guza nowotworu złośliwego leczenie jest znacznie utrudnione. Trudność polega też na tym, że komórki nowotworowe nabierają zdolności do uodporniania się na niektóre leki.

Nie jestem lekarzem i nie mam kompetencji do wypowiadania się na temat leczenia nowotworów, zajmuje się biologią komórek nowotworowych. Mój zespół wraz z kolegami z Instytutu Genetyki i Biotechnologii Zwierząt Uniwersytetu Przyrodniczego w Lublinie wspólnie zaangażował się w projekt badania mechanizmu powstawania komórek nowotworowych u psów.

Nowotwory przecież dotyczą człowieka jak i zwierząt. Mechanizm w obu przypadkach jest ten sam, bo dotyczy mutacji w obrębie tych samych genów – protoonkogenów. Geny te odpowiedzialne są za regulację cyklu komórkowego, podziałów komórki. Jeżeli te geny zostaną uszkodzone, to białka kodowane przez te geny nabierają zdolności do bycia produkowanymi w nadmiarze, do bycia nadaktywnymi. Cykl komórkowy można porównać do programatora w pralce – to analogia, która bardzo często pojawia się w podręcznikach do biologii molekularnej. Komórki zatem realizują pewien program, dzielą się wtedy, kiedy muszą. Zaburzenie tego programu powoduje nadmierny jej podział w tempie znacznie większym niż podział komórek fizjologicznych naszego organizmu. Jest jeszcze jedna analogia, którą bardzo lubię, oto protoonkogeny można porównać do pedału gazu w samochodzie wyścigowym, gdzie kierowca ma przecież nad nim pełną kontrolę, inaczej mówiąc podział komórek zdrowych jest właśnie delikatnie operowanym pedałem gazu. W przypadku zaś komórek nowotworowych, pedał gazu jest zablokowany w pozycji maksymalnego wciśnięcia. Wówczas komórki dzielą się z ponadprzeciętną częstotliwością. W toku nadmiernego podziału, komórki nowotworowe nie potrafią odpowiedzieć na sygnały wychodzące od sąsiadujących z nimi komórek fizjologicznych.

Mówiliśmy o innej grupie genów, które generują białka a przy niesprzyjających warunkach środowiska zewnętrznego, na przykład przy niedostatecznej ilości pożywienia, przy uszkodzeniu kwasów nukleinowych, przy uszkodzeniu naszego DNA komórkowego, w przypadku stresu który inicjuje proces powstawania reaktywnych form tlenu – stres oksydacyjny wewnątrzkomórkowy, będą miały te komórki za zadanie zahamowanie tych podziałów, że w nich dalej nie dochodziło do powstawania dalszych podziałów, żeby w nich nie dochodziło do mutacji. Jeżeli zaś dojdzie do mutacji w obrębie takiego genu i powstanie białko dysfunkcyjne, to komórka utraci ta kontrolę na tym, żeby nie utrwalać kolejnych mutacji. Nie można pozwolić do powstania zjawiska rozchwiania genomów. Kiedy geny ulegają niespecyficznej ekspresji, a w danym typie komórki nie mogą jej ulegać, to będzie faworyzowały komórki w danej niszy, w której wyrastają. To powoduje, że te komórki tracą kontakt z otoczeniem, dzielą się nadmiernie, będą miały zdolność do agresywnego naciekania. Będą też miały zaburzony metabolizm energetyczny. Nie będą też wykazywały tego altruizmu, o którym mówiliśmy. Zaburzony aparat kontroli zatem będzie powodował pewne dysfunkcje. Komórki nowotworowe mogą dzielić się w sposób nieskończony, oczywiście w momencie, w którym obumiera, czy umiera organizm one również umierają, ale wyobraźmy sobie, że wyciągamy taką komórki i przeszczepiamy ją do kolejnego organizmu to dalej dzielą się w sposób nieograniczony. Komórki fizjologiczne mają ściśle zaprogramowaną ilość podziałów.

Komórki nowotworowe przyjmujące objętość 10 cm sześciennych w postaci guza to jest dla nas spory problem. Kiedyś w diagnozowaniu nowotworów przyjmowała się limit jednego centymetra – to punkt jego wykrycie i jednocześnie moment, w którym możemy zacząć działać. Dlatego też należy i szuka się sposobów na to, by nowotwory zacząć wykrywać znacznie wcześniej. To jeden z celów biologii nowotworów.

Poznanie funkcjonowania wroga daje nam możliwość na jego zwalczanie. Dynamika powstawania nowych leków była bardzo intensywna szczególnie w latach siedemdziesiątych i osiemdziesiątych. Teraz wraz z rozwojem biologii molekularnej, biotechnologii powstają coraz nowsze rozwiązania. Ja mam nadzieję, że i wśród naszych studentów znajdą się osoby, które poświęcą się temu problemowi. Poszukiwanie i rozwijanie diagnostyki wykrywania nowotworów, powstanie nowych terapii, nowych leków, w tym kierunku powinni zmierzać nasi studenci i mam nadzieję, że osiągną w tych dziedzinach spore sukcesy. I bardzo życzyłbym sobie i innym, żeby w przyszłości jakiś absolwent ZUT wynalazł lek umożliwiający przeciwdziałanie nowotworom.

RM. Dziękuję naszym gościem był Adam Lepczyński z Katedry Fizjologii, Cytobiologii i Proteomiki na Wydziale Biotechnologii i Hodowli Zwierząt Zachodniopomorskiego Uniwersytetu Technologicznego. Dziękuję i wszystkim zdrowia życzę.

AL.: Dziękuję i jednocześnie zapraszam wszystkich do tego, by zaczęli studia na ZUT, jeżeli chodzi o rozwój badań nad nowotworami to serdecznie zapraszam na nasz Wydział Biotechnologii.