

Stres oksydacyjny w komórkach nowotworowych

Andrejuk K., Osuchowska P. N., Podwysocka A. H., Wała M., Łapiński M. P.

Centrum Inżynierii Biomedycznej, Instytut Optoelektroniki, Wojskowa Akademia Techniczna,
ul. gen. Sylwestra Kaliskiego 2, 00-908 Warszawa, e-mail: katarzyna.andrejuk@wat.edu.pl

Reaktywne formy tlenu (RFT)

Reaktywne formy tlenu (RFT) są naturalnymi produktami aerobowego metabolizmu komórek. Powstają również na skutek działania czynników zewnętrznych, takich jak związki chemiczne, ultradźwięki, podwyższona temperatura oraz promieniowanie elektromagnetyczne, ultrafioletowe i jonizujące.

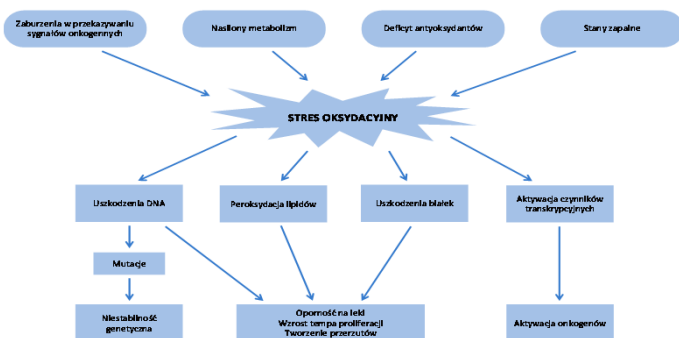
W warunkach fizjologicznych głównym źródłem RFT jest mitochondrialny łańcuch transportu elektronów, gdzie dochodzi do redukcji tlenu cząsteczkowego O_2 z wytworzeniem wody. W wyniku tych reakcji powstają produkty uboczne, do których zaliczyć można anionorodnik ponadtlenkowy (O_2^-) nadtlenek wodoru (H_2O_2), rodnik hydroksylowy (OH^\cdot), rodnik wodoronadtlenkowy (HO_2^\cdot) oraz tlen singletowy (1O_2) [1]. Występowanie RFT w fizjologicznych stężeniach jest konieczne do prawidłowego przebiegu licznych procesów życiowych. Odpowiadają one za przekazywanie sygnałów wewnątrzkomórkowych, aktywują ekspresję genów, uczestniczą w wywoływaniu procesów zapalnych oraz indukują apoptozę, proliferację oraz różnicowanie komórek [2].

Homeostaza RFT utrzymywana jest w komórkach dzięki istnieniu systemów obronnych, do których należą enzymy antyoksydacyjne (np. dysmutaza ponadtlenkowa, katalaza, peroksydaza glutationowa), antyoksydanty niskocząsteczkowe (m.in. witamina C, E) oraz enzymy naprawcze (ligaza, glikozylaza, tioredoksyna). Stan, w którym dochodzi do zaburzeń w funkcjonowaniu mechanizmów antyoksydacyjnych, połączony z nadmierną produkcją RFT, prowadzi do powstania w komórkach stresu oksydacyjnego. Jego długotrwałe działanie skutkuje zainicjowaniem zmian w strukturze makrocząsteczek takich jak: białka, kwasy nukleinowe, lipidy, czy cukry [1,3].

RFT w komórkach nowotworowych

Większość zróżnicowanych komórek może ulec transformacji nowotworowej. Obecnie uznaje się, że jedną z jej przyczyn są RFT. Ich zwiększone stężenie w komórkach nowotworowych jest spowodowane zakłóceniami w przekazywaniu sygnałów onkogennych, istnieniem stanów zapalnych i działaniem cytokin, nasilonym metabolizmem będącym skutkiem ciągłej proliferacji oraz mutacjami w mitochondrialnym DNA (mtDNA) [1,4].

Wzrost poziomu RFT w komórkach nowotworowych skutkuje powstaniem mutacji doprowadzających do niestabilności genetycznej, aktywacją onkogenów, wzrostem tempa proliferacji oraz zmianą wrażliwości komórek na leki przeciwnowotworowe (Rys. 1) [1,4].



Rys. 1. Przyczyny i następstwa stresu oksydacyjnego w komórkach nowotworowych (na podstawie Sabor-Bentkowska i Czaczi, 2009; Trachootham i wsp., 2009).

Zaburzenia w przekazywaniu sygnałów onkogennych dotyczą m.in. szlaku sygnalizacyjnego Ras/Raf, PI3K/Akt, kaskady kinaz MAP oraz kinazy białkowej PKA [1,5]. Kolejnym mechanizmem, w wyniku którego dochodzi do powstania w komórkach zwiększonego stężenia RFT związany jest z istnieniem przewlekłych stanów zapalnych, np. jelita grubego, czy wątroby. Uszkodzone komórki lub patogeny aktywują działanie fagocytów, w wyniku czego dochodzi do tzw. „wybuchu tlenowego” i uwolnienia znacznych ilości RFT prowadzących do transformacji nowotworowej. Nadmierne stężenie RFT w komórkach nowotworowych jest także spowodowane mutacjami w mtDNA, który nie zawiera intronów. Zwiększa to prawdopodobieństwo, że mutacje w jego obrębie zmieniają funkcje białek przez niego kodowanych. W konsekwencji prowadzi to do zakłóceń funkcjonowania łańcucha oddechowego. Ze względu na to, że mitochondrialny łańcuch transportu elektronów jest głównym miejscem wytwarzania RFT w komórkach, zaburzenia wywołane mutacjami mtDNA spowodują jeszcze większe nasilenie tego procesu [1].

Piśmiennictwo:

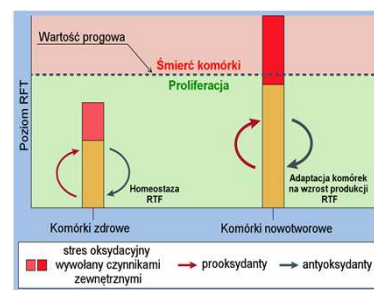
- [1] Sabor-Bentkowska D., Czaczi H. (2009). Komórki nowotworowe a stres oksydacyjny. *Postępy Hig Med Dosw* 63, 58-72.
- [2] Luszczyński A., Mańska-Plekarska E., Trzefler J., Wawer I., Łącki J., Śliwińska-Szałczyk P. (2007). Reaktywne formy tlenu-znaczenie w fizjologii i stanach patologii organizmu. *Reumatologia*, 45/5, 284-289.
- [3] Hussain S. P., Hofseth L. J., Harris C. C. (2003). Radical causes of cancer. *Nat Rev Cancer*, 3, 276-285.
- [4] Trachootham D., Alexandre J., Huang P. (2009). Targeting cancer cells by ROS-mediated mechanisms: a radical therapeutic approach? *Nat Rev Drug Discov* 8, 579-591.
- [5] Vivanco L., Sawyers C. L. (2002). The phosphatidylinositol 3-kinase-Akt pathway in human cancer. *Nat Rev Cancer*, 2, 499-501.
- [6] Kong Q., Lillehei K. O. (1998). Antioxidant inhibitors for cancer therapy. *Med Hypotheses*, 51, 405-409.

Terapie przeciwnowotworowe

RFT w zależności od stężenia wywołują w komórce przeciwstawne efekty. Umiarkowany wzrost ich stężenia może promować proliferację i przeżycie komórek, natomiast przekroczenie pewnego poziomu progowego RFT może prowadzić do zaburzeń w działaniu systemów antyoksydacyjnych, skutkujących śmiercią komórkową. Zdrowe komórki, dzięki posiadaniu rezerw antyoksydacyjnych, mogą tolerować pewien poziom stresu oksydacyjnego wywołanego działaniem czynników zewnętrznych. Inaczej jest w przypadku komórek nowotworowych posiadających wysoki poziom RFT. Pomimo wzmoczonego działania przeciwutleniaczy, ekspozycja komórek na działanie egzogennych czynników wywołujących produkcję RFT lub hamujących działanie systemów antyoksydacyjnych prowadzi do śmierci komórek (Rys. 2). Może to stanowić podstawę do projektowania terapeutycznych strategii do selektywnego zwalczania komórek nowotworowych [4].

Obecnie, w oparciu o opisane powyżej zjawiska, stosuje się trzy główne strategie leczenia nowotworów: ekspozycję komórek na czynniki wytwarzające RFT, inhibicję enzymów antyoksydacyjnych oraz obniżenie potencjału redoks w komórkach nowotworowych.

Pierwsza strategia polega na podaniu pacjentowi chemioterapeutyków, które powodują wytworzenie wysokich stężeń RFT w komórkach nowotworowych. Do stosowanych leków przeciwnowotworowych należą m.in. trójtlenek arsenu, cisplatyna, czy bleomycyna. W strategii tej stosuje się również radioterapię wykorzystującą promieniowanie jonizujące oraz terapię fotodynamiczną, w której wykorzystuje się związki fotouczulające, światło i tlen [1,6]. Zasada działania drugiej strategii oparta jest na stosowaniu inhibitorów enzymów antyoksydacyjnych. Zahamowanie aktywności dysmutazy ponadtlenkowej, katalazy oraz peroksydazy, transferazy i reduktazy glutationowej zmniejsza w komórkach zdolność do obrony przed RFT prowadząc do wywołania apoptozy. Dla uzyskania lepszych efektów terapeutycznych często stosuje się jednocześnie połączenie dwóch strategii, tzn. podanie leków generujących RFT oraz inhibitorów enzymów antyoksydacyjnych [1].



Rys. 2. Poziom RFT w komórkach, a selektywna terapia przeciwnowotworowa (na podstawie Trachootham i wsp., 2009).

Pracownia Pól Elektromagnetycznych

W ramach działania Klastra Centrum Inżynierii Biomedycznej została utworzona Pracownia Pól Elektromagnetycznych, w której prowadzi się badania nad wpływem promieniowania elektromagnetycznego na komórki nowotworowe. Prace badawcze koncentrują się na liniach nowotworu prostaty, piersi oraz szyjki macicy. Komórki kondensowane są działaniem pola elektromagnetycznego wytwarzanego przez nowoczesne generatory (Rys. 3). Zadaniem zespołu badawczego jest dobranie takich parametrów pola i czasu ekspozycji, aby wywołany przez promieniowanie wzrost poziomu RFT w komórkach nowotworowych skierował je na drogę programowanej śmierci, czyli apoptozy. Stężenie RFT w komórkach mierzone jest dzięki wykorzystaniu ich zdolności do utleniania barwników fluorescencyjnych. Dodatkowo, poziom RFT oznaczany jest przy użyciu spektrometru elektronowego rezonansu paramagnetycznego (Rys. 4). Ze względu na krótki czas życia rodników do pomiarów wykorzystuje się pułapki spinowe tworzące z RFT trwalsze formy wydłużające ich czas życia.



Rys. 3. Generator promieniowania elektromagnetycznego, typ: NI PX1e-1085 firmy National Instruments.



Rys. 4. Spektrometr elektronowego rezonansu paramagnetycznego, typ: EMXplus na pasmo X firmy Bruker.