Matične stanice raka

Špoljarić, Nikolina

Undergraduate thesis / Završni rad

2012

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, Faculty of Science / Sveučilište u Zagrebu, Prirodoslovno-matematički fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:217:683969

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-04-17**

Repository / Repozitorij:

Repository of the Faculty of Science - University of Zagreb

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
PRIRODOSLOVNO – MATEMATIČKI FAKULTET
BIOLOŠKI ODSJEK

SEMINARSKI RAD

MATIČNE STANICE RAKA

CANCER STEM CELLS

Nikolina Špoljarić
Preddiplomski studij molekularne biologije
(Undergraduate Study of Molecular Biology)
Mentor: doc. dr. sc. Inga Marijanović

Zagreb, 2012.

SADRŽAJ

1.UVOD..... 2

1.1 Matične stanice.....3

1.2. Tumori.....3

2. PROGRESIJA TUMORA 6

3. HETEROGENOST TUMORSKIH STANICA.....8

4. MOLEKULARNI MEHANIZMI OTPORNOSTI NA KEMOTERAPIJU.....9

5. TERAPIJE USMJERENE NA MATIČNE STANICE RAKA.....11

7. LITERATURA 13

8. SAŽETAK 14

9. SUMMARY 15

1.UVOD

Tumori su poznati od davnina. Napadaju i čovjeka i životinje.

U davna vremena, kada je životni vijek bio znatno kraći, novotvorine nisu predstavljale tako velik problem i spadale su u domenu kirurga. No, otkrićem svjetlosnog mikroskopa ispitivanje novotvorina je ušlo u djelokrug patologa, kada počinju i prve klasifikacije zasnovane na podrijetlu, odnosno prema tkivu u kojem su se razvile.

Dok je mortalitet od zaraznih bolesti u stalnom padu, obolijevanje od raka je u stalnom porastu i prema nekim istraživanjima, danas se nalazi odmah iza bolesti kardiovaskularnog sustava. Iako se pojavljuje i u dječjoj dobi, rak je rijedak prije 30.godine života, a njegova se učestalost povećava s dobi. Više od 60% umrlih od raka u razvijenim zemljama su ljudi stariji od 65 godina. Realni podaci o incidenciji raka ovise o točnom i opsežnom bilježenju slučajeva bolesti u definiranoj populaciji, kvalitetnom postavljanju dijagnoze, odgovarajućoj klasifikaciji bolesti i pouzdanim popisima ili procjenama stanovništva prema spolu i dobi. Godišnji broj novodijagnosticiranih bolesnika s rakom (ne računajući kožu) iznosi oko 11 milijuna, a nešto više je muškaraca nego žena. Stopa smrtnosti od raka kod muškaraca je u porastu, dok je smrtnost od raka kod žena u blagom padu. U muškaraca su najčešća sijela raka u dobi 40-79 godina i to u dobi od 80 i više godina prisutan je rak prostate, a u dobi 20-39 godina najčešći je rak testisa. U žena je rak dojke najčešće sijelo raka u svim dobnim skupinama nakon 30.godine, a u mlađim dobnim skupinama (30-49) uz dojku tu je i vrat maternice u dobi od 45.do 49.godine. Prema određenim statističkim podacima, danas svaki peti čovjek u razvijenim zemljama umire od raka, dok se oko trećina oboljelih uspješno liječi.[1]

Novija su saznanja da su tumori heterogeni, odnosno sastavljeni od različitih stanica, te da bazu za njihov rast čine vrlo otporne matične stanice raka.

[1] Epidemiologija kroničnih nezaraznih bolesti; Zagreb, 2010.

1.1. Matične stanice

Slika 1. *Matična stanica*

Najveći izvor ljudskih matičnih stanica je ljudski embrio. Embrionalna matična stanica može dati svaku stanicu našeg tijela, odnosno mogu se diferencirati u sva specijalizirana embrijska tkiva, a uzimaju se iz embrija kada je u stadiju blastociste, odnosno kada je star 5-7 dana, pri čemu se embrij uništava. Kod odraslih organizama, matične stanice djeluju kao sustav popravka za tijelo, nadopunjujući specijalizirane stanice. Matične stanice odraslog čovjeka su nediferencirane stanice koje se mogu naći u tijelu djece i odraslih osoba. One se mogu dijeliti kako bi zamijenile umiruće stanice i regenerirale oštećeno tkivo. Znane su i kao somatske matične stanice, a njihova upotreba u svrhu istraživanja nije toliko kontroverzna kao embrionalne matične stanice, jer proizvodnja odraslih stanica ne zahtijeva uništenje embrija.

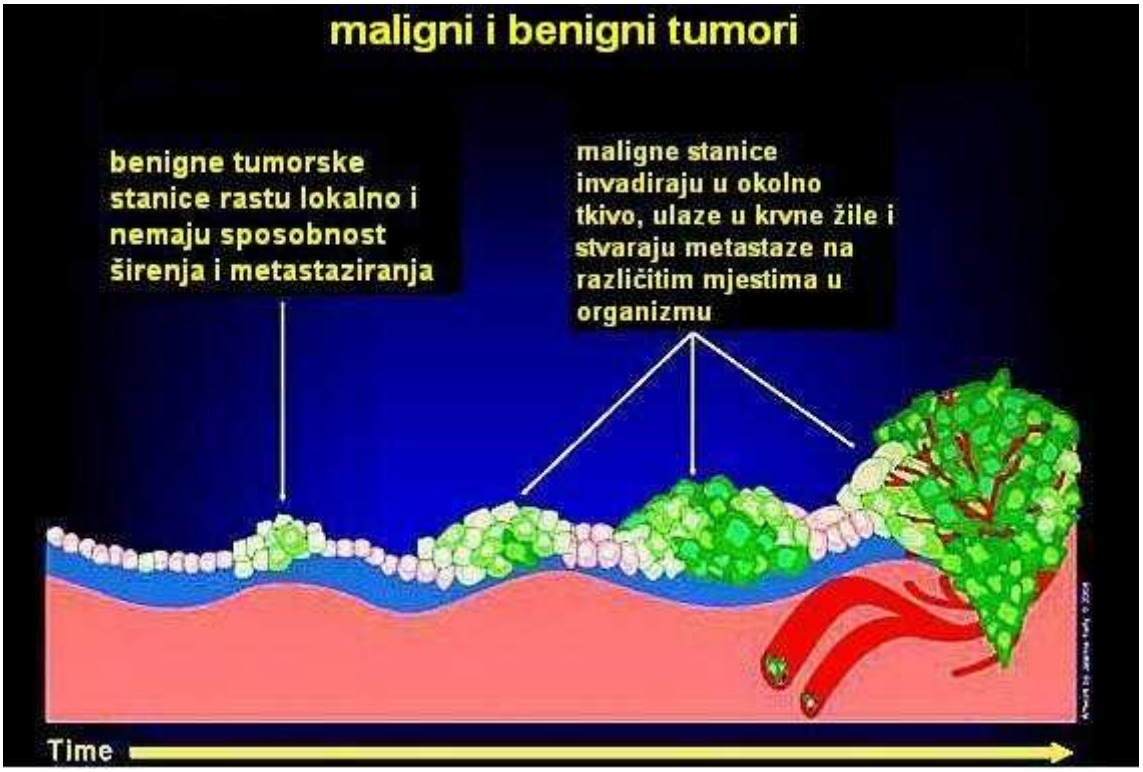
Kako bi osigurale samoobnavljanje, matične stanice prolaze dva tipa diobe stanica. Simetrična dioba daje dvije identične sestrinske stanice koje imaju osobine matičnih stanica (imaju sposobnost samoobnavljanja, sposobnost diferencijacije i sposobnost proliferacije). Asimetrična dioba stvara jednu matičnu stanicu i jednu stanicu sa ograničenim potencijalom samoobnavljanja koja proizvodi specijalizirane stanice (krvne, živčane…).

1.2.Tumori

Kod opisivanja tumora koristi se naziv neoplazma, odnosno novotvorina koja označava novonastalu tvorbu u organizmu, a nastala je kao posljedica različitih unutarnjih i vanjskih faktora koji djeluju na organizam. Te novotvorine nastaju kada se izgubi normalna regulacija kontrolnih mehanizama rasta stanice. Pod pojmom neoplazme se podrazumijeva samo nekontroliran, autonoman i nesvrsishodan rast, odnosno umnožavanje stanica tijekom kojeg

se formira tumorski čvor, dok je tumor naziv za svaku abnormalnu nakupinu tkiva, koja može biti maligna (zloćudna, kancerogena) ili benigna (dobroćudna, nekancerogena).

Dobroćudne novotvorine su dobro diferencirane, njihova struktura je vrlo slična normalnom zdravom tkivu ili organu. Benigne promjene sporije rastu, ostaju ograničene na mjestu na kojem su nastale, odnosno, nemaju sposobnost invazije u okolno tkivo i stvaranja metastaza. (Slika 2.) Takve stanice pokazuju određeni stupanj autonomne kontrole rasta uz neizmijenjenu diferencijaciju. Zloćudni tumori su slabo diferencirana tkiva, iako mogu dati sliku dobro diferenciranih tkiva. Manjak diferencijacije je bitna karakteristika zloćudnih promjena. Maligni tumori rastu brže, lokalno invadiraju u okolno tkivo i stvaraju metastaze na udaljenim dijelovima organizma putem krvožilnog ili limfatičkog sustava. (Slika 2.) Tumori u ljudi su monoklonalnog podrijetla, odnosno nastali su od jedne transformirane stanice.



Slika 2. *Maligni vs. benigni tumori*

I benigni i maligni tumori klasificiraju se prema vrsti stanica iz kojih nastaju, pa ih možemo svrstati u karcinome (zloćudne bolesti epitelnih stanica), sarkome (solidni tumori vezivnih tkiva- mišići, kosti, hrskavice, a rijetki su kod ljudi), leukemije i limfome (zloćudne bolesti

hematopoetskih stanica i stanica imunosustava). Također, tumori se mogu klasificirati i prema tkivu iz kojeg nastaju (karcinom pluća ili dojke) ili vrsti zahvaćenih stanica (fibrosarkomi-fibroblasti, eritroblastična leukemija- eritroblasti).

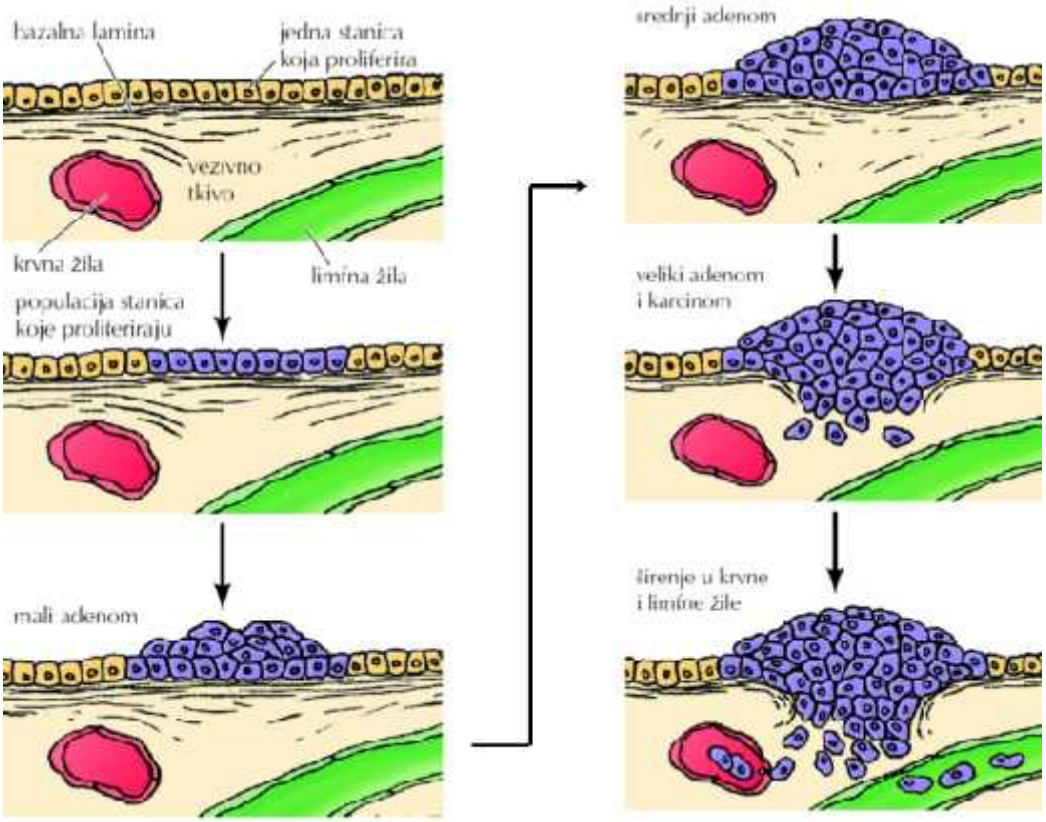
Rak (lat. *cancer*) predstavlja zloćudni oblik novotvorine. To je naziv koji se koristi za široku skupinu malignih bolesti koje karakterizira nekontrolirana dioba stanica, odnosno sposobnost tih stanica da prodru u ostatak tkiva, bilo direktnim urastanjem (invazija), bilo migracijom stanica do udaljenih područja tijela (metastaza). Tumori su štetni po zdrava tkiva jer svojim rastom vrše pritisak na njih, otežavaju protok krvi i normalnu ishranu i funkciju organa i njihovih stanica. Poremećaji aktivnosti mnogih proteina koji imaju ključnu ulogu u staničnoj signalizaciji, regulaciji staničnog ciklusa i kontroli programirane stanične smrti, dovode do sloma regulacijskih mehanizama kod normalnih stanica i vode do nekontrolirane proliferacije koja je svojstvena za stanice raka. Tada stanice nekontrolirano rastu, dijele se da bi se na kraju proširile i na ostale organe ometajući njihovu normalnu funkciju.

Rak može nastati kao posljedica poremećaja proliferacije bilo koje vrste stanica u tijelu, tako da može nastati više od stotinu vrsta raka (dojke, grlića maternice, maternice, jajnika, kože, pluća, grkljana, želuca, debelog crijeva, polipi, prostate, testisa..), koji se razlikuju u ponašanju i odgovoru na liječenje. Za nastanak raka ključan je proces koji se sastoji od više koraka tijekom kojih stanice zbog niza progresivnih promjena postaju zloćudne. Stanica nije u početku sposobna praviti metastaze. Događa se ”nakupljanje” promjena tijekom godina. Ta razdoblja pretvorbe uključuju: prelazak kontroliranog u autonomni rast s normalnom diferencijacijom, autonomni rast s poremećenom diferencijacijom, pojavu atipije jezgre, mogućnost prolaza kroz bazalnu membranu, mogućnost prolaza kroz dermis i ulaz u krvne žile, zaustavljanje u čvorovima i organima (jetra, pluća) i mogućnost klonalne ekspanzije metastaze na mjestima zaustavljanja.

2. PROGRESIJA TUMORA

Kod rasta tumora možemo razlikovati tri načina rasta. Kada imamo manje-više jednolično povećavanje tumora na sve strane, a pritom tumorske stanice ostaju na okupu jedna uz drugu, govorimo o ekspanzivnom rastu. Rezultat takva rasta je tumorski čvor. Šireći se ekspanzivno, tumorsko tkivo pritišće i potiskuje okolna tkiva, koja zbog toga često atrofiraju, a nerijetko se na granici tumorskog i zdravog tkiva stvori čahura.Drugi način rasta je infiltrativni rast, pri čemu tumorsko tkivo zbog neravnomjernog rasta formira izdanke i urasta u zdravo tkivo u obliku kraćih ili dužih krakova. Ti se produžeci usporeduju s krakovima raka, pa otuda i naziv za zloćudne tumore - rak. Ovaj rast traži od kirurga izrezivanje daleko u zdravo tkivo.Destruktivni rast je ujedno i kraj infiltrativnog rasta. Tumorsko tkivo, koje urasta u zdravo tkivo, razara njegove strukture i uništava ih, a katkada prelazi i na susjedne organe.

Nakon rasta primarnog tumora, slijedi metastaziranje u kojem stanice karcinoma napuštaju primarni tumor te se šire na udaljene organe. (Slika 6.) Primarni i metastatski tumor kod istog bolesnika nisu jednaki nego se razlikuju po brojnim molekularnim parametrima.



Slika 6. *Progresija razvoja tumora. Iz jedne promijenjene stanice nastaje populacija stanica koje proliferiraju, u toj populaciji dolazi do progresije, prvo u dobroćudni adenom koji*

polako raste, a potom u zloćudni karcinom. Stanice raka prodiru u vezivno tkivo, krvne i limfne žile i tako se šire čitavim tijelom.

Tumorski rast je rezultat rasta prve maligne stanice, koja se neprestano dijeli (umnožava), jer je izgubila sposobnost adekvatnog odgovaranja na signale koji kontroliraju njezin rast, diobu i smrt. Navedeni procesi su u svakom organizmu kontrolirani od strane određenih gena, od kojih neki mogu u slučaju mutacija doprinijeti transformaciji stanica i naposlijetku razvoju tumora. Ti geni se mogu podijeliti u tri osnovne grupe: onkogeni (koji snažno aktiviraju proces umnožavanja stanica, njihova pojačana aktivnost dovodi do nastanka raka), tumor-supresorski geni (inhibiraju stanični rast i sudjeluju u kontroli staničnog ciklusa, sprječavaju nastanak tumora, ali njihov gubitak ili inaktivacija dovode do nastanka raka), te geni za popravak pogrešaka u molekuli DNA. Oštećenje tih gena može nastati kao posljedica vanjskih kancerogenih faktora (kemijski, fizikalni, mehanički, virusni agensi) i kao posljedica spontanih mutacija u organizmu. No, za pojavu raka (karcinoma) je potrebna mutacija mnogobrojnih različitih gena u stanicama.

Nastanak raka na staničnoj razini je proces koji se sastoji od nekoliko koraka, a uključuje mutacije i selekciju stanica koje imaju mogućnost proliferacije, preživljavanja, širenja i sposobnost metastaziranja. Prvi korak- inicijacija tumora je rezultat genetičke promjene koja dovodi postupno do poremećene proliferacije jedne jedine stanice (tzv.načelo klonalnosti tumora). Takva promjena u stanici uzrokuje s vremenom prekomjerni rast monoklonske populacije tumorskih stanica. (Slika 6.)

Progresija tumora se nastavlja nakupljanjem dodatnih mutacija u populaciji tumorskih stanica. (Slika 6.) Neke od njih pridonose selektivnoj prednosti stanica (one sklone bržem rastu ili preživljavanju), čiji potomci postaju s vremenom dominantna populacija u tumoru (klonska selekcija). Klonska selekcija je u tumorima stalno prisutna, tako da oni postupno rastu sve brže i postaju sve zloćudniji.

Također, prilikom karcinogeneze mehanizmi apoptoze su poremećeni pa se stanica beskonačni broj puta podijeli. Pritom se sintetizira i veća količina telomeraze koja održava tako izmijenjene telomere u tumorskoj stanici i omogućuje beskonačno mnogo dioba. No, s povećanjem broja dioba nagomilavaju se i dodatne mutacije, što pridonosi invazivnosti i metastaziranju. Poznato je da oko 85 do 90% svih karcinomskih stanica imaju veću količinu telomeraze.

3. HETEROGENOST TUMORSKIH STANICA

Tumorsko tkivo karakterizira genetska i fenotipska heterogenost. Intratumorska heterogenost može se odnositi na gotovo svaku osobinu tumorske stanice, uključujući morfologiju, proliferaciju, kariotip, površinske biljege, biokemijske produkte, metastaziranje i osjetljivost na terapiju. Tijekom rasta tumora najmanje su tri mehanizma odgovorna za heterogenost i to su: različita mogućnost prehrane, nastanak novih klonova tijekom progresije tumora i diferencijacija unutar klona. U ranoj fazi rasta tumorske se stanice mogu fenotipski tek malo razlikovati od svog polazišnog tkiva, ali kako tumorsko tkivo raste, stanice postaju manje diferencirane, odnosno više anaplastične (tumorske stanice najčešće izgube veći ili manji dio karakterističnih svojstava stanica od kojih potječu). Heterogenost uzrokovana hranidbenim čimbenicima nastaje zbog ograničenog rasta krvnih žila u rastućem tumoru i na kraju se očituje smrću stanica i nekrozom. Nekroza može nastati zbog nedostatnog dotoka hranjivih tvari ili zbog prevelikog nakupljanja toksičnih produkata metabolizma u rastućem tumoru. Porastom udaljenosti od krvne kapilare naglo se smanjuje proliferativna sposobnost stanica. Velike razlike u koncentraciji kisika, glukoze i mnogih drugih metabolita u okolini tumorskih stanica, utječu na metabolizam i proliferaciju stanica transformirane stanice koje ubrzano rastu pa su iznimno osjetljive na dotok hranjivih tvari. Područja tumora slabo opskrbljena kisikom i hranjivim tvarima vrlo su važna u terapiji. Takve će stanice zbog hipoksije, biti otporne na radioterapiju, a zbog malog dotoka citostatika i usporene proliferacije mogu biti otporne i na kemoterapiju.

Genetski materijal tumorske stanice je znatno manje stabilan u odnosu na zdravu stanicu, što uzrokuje veći broj mutacija. Tome pogoduje i primjena citostatika. Konačan rezultat toga su novi klonovi rezistentnih tumorskih stanica koji nastaju u tijeku rasta i citostatskog liječenja i koji zauzimaju mjesto liječenjem uništenih, osjetljivih tumorskih stanica. Međutim, promjene mogu nastati i zbog diferencijacije tumorskih stanica unutar jednog klona, pa nastaju klonovi s novim osobinama. Tumori posjeduju mnoge osobine normalnih proliferirajućih tkiva, pa tako i zadržavaju ograničeni broj matičnih stanica koje mogu obnoviti tumor. Druge stanice u tumoru mogu ograničeno proliferirati i pokazivati osobine diferenciranih stanica.

4. MOLEKULARNI MEHANIZMI OTPORNOSTI NA KEMOTERAPIJU

Pojava rezistencije tumorskih stanica na određeni citostatik ili skupinu citostatika je ograničavajući faktor na primjenu ljekova. Među njima se mogu razlikovati pseudorezistencije, na koju utječe lokalizacija tumora na organima koji su teže dostupni (npr.mozak), zatim nepotpuna apsorpcija lijeka, brza ekskrecija ili nepotpuna konverzija lijeka u njegov aktivni oblik. Za razliku od pseudorezistencije, prava rezistencija je uzrokovana genetskim i biokemijskim promjenama tumorske stanice. Nadalje, rezistencija tumorskih stanica na primijenjeni citostatik može biti primarna (idiopatska), a nalazi se već na početku liječenja primarno rezistentne stanice (nastaje tijekom same maligne izmjene stanica), ili može biti stečena, pa je posljedica indukcije staničnih promjena nastalih kao odgovor na liječenje (nastaje tijekom same terapije). Ključno je da rezistentna populacija stanica pokazuje značajke genetske adaptacije i vjerojatno je nastala mehanizmom selekcije.

Citostatici, koji su većinom ujedno i mutageni, mogu izazvati promjene u stanicama, a promjene mogu biti takve da omogućuju tumorskoj stanici bolje preživljenje postupka. Takve će stanice imati selektivnu prednost za rast nad ostalim stanicama, prerast će ih, što će na kraju rezultirati tumorom otpornim na daljnje liječenje. Mehanizmi kojima se normalne stanice brane od štetnih spojeva aktiviraju se u povećanu opsegu u tumorskim stanicama kao obrana od terapije, pridonoseći otpornosti tumorskih stanica. Otpornost na kemoterapiju može imati brojne uzroke. Promjene svojstava otpornih stanica mogu obuhvatiti staničnu membranu (povećana aktivnost membranskog P-glikoproteina, smanjen unos lijeka u stanicu), citoplazmu (povećana koncentracija zaštitnih molekula, izmijenjen metabolizam lijeka, povećana količina ciljnog proteina) ili jezgru (bolja tolerancija ili uspješniji popravak oštećenja u DNA, promijenjena aktivnost topoizomeraza I i II). Najbolje proučena promjena kod otpornih stanica je pojava P-glikoproteina na staničnoj membrani. P-glikoprotein je energetska pumpa koja izbacuje citostatike iz stanica. Posljedica njezina djelovanja je smanjeno nakupljanje citostatika u stanicama. P-glikoprotein transportira različite prirodne spojeve neživotinjskog podrijetla, kao što su vinka alkaloidi, antraciklini i epipodofilotoksini, pa stanice sa povećanom aktivnosti P-glikoproteina pokazuju križnu otpornost na te spojeve, odnosno MDR (engl. multidrug-resistance) fenotip. U otpornim MDR stanicama nađena je povećana ekspresija mdr1 gena koji kodira P-glikoprotein, kao i smanjena koncentracija citostatika. Promjene u membrani otpornih stanica mogu se odnositi na izmjenu nosača za koji se veže citostatik koji ne ulazi u stanicu pasivnom difuzijom (npr.metotreksat, melfalan). Zbog smanjene sklonosti vezivanju spoja na nosač manje će spoja ući u stanicu, pa će i njegov

konačni učinak biti manji. Otpornost na neki citostatik može biti i posljedica povećane količine zaštitnih molekula u stanici. Podaci upućuju na to da glutation, glavni stanični neproteinski tiol, zajedno s pripadajućim enzimima, ima važnu ulogu u tim zbivanjima.[2] Glutation sudjeluje u brojnim staničnim funkcijama. U kemoterapiji može mijenjati odgovor stanica vezivanjem na citostatik ili njegov metabolički produkt, smanjujući tako količinu citostatika koji će doprijeti do ciljnog organela u stanici. Vezivanje na glutation može biti nekatalizirano ili se može odvijati uz pomoć enzima glutation-transferaza, a povećana koncentracija glutation-transferaza nađena je kod nekih tumorskih stanica otpornih na alkilirajuće spojeve. Osim glutationa, važne su zaštitne molekule u stanicama i metalotioneini. To su male molekule bogate metalima i cisteinom i tvore glavninu staničnih tiola. Povećana koncentracija nađena je u tumorskim stanicama otpornim na cis-platinu, melfalan, doksorubicin, itd. Otpornost na neki citostatik može biti i posljedica bolje tolerancije ili uspješnijeg popravka oštećenja u DNA. Osim tipične MDR, opažena je i atipična MDR. Za oba tipa otpornosti karakteristična je križna otpornost na različite skupine spojeva (antracikline, epipodofilotoksine), ali je uzrok različit. Uzrok tipične MDR je povećana aktivnost membranskog P-glikoproteina i smanjeno nakupljanje spoja u stanicama. Kod atipične MDR (kod koje nema križne otpornosti na vinka alkaloide) uzrok je izmijenjena aktivnost, ali i količina nuklearnog enzima, topoizomeraze II.

U nastanku otpornosti može sudjelovati više različitih mehanizama, a stanice kod kojih je otpornost izazvana na neki spoj, mogu postati otporne i na druge, po kemijskoj strukturi i načinu djelovanja potpuno različite spojeve (fenomen koji se ne temelji na povećanoj aktivnosti P-glikoproteina). Općenito se drži kako otpornost na kemoterapiju uzrokuju kemijski spojevi, no uvaženo je i mišljenje da i zračenje može izazvati otpornost na kemoterapeutike i to istim mehanizmima koje izaziva kemoterapija. Prema tome, otpornost tumora na kombiniranu kemo- i radioterapiju, u kojoj se kemoterapija daje nakon zračenja, mogla bi dijelom biti izazvana zračenjem. Također, na temelju mehanizama kojima neki citostatik izaziva otpornost, sintetiziraju se sekundarne generacije citostatika koji zadržavaju toksični učinak na tumor, no koji u manjoj mjeri stvaraju otpornost.

[2] Klinička onkologija; Zagreb, 1996.

5. TERAPIJE USMJERENE NA MATIČNE STANICE RAKA

Budući da tumori nastaju nakupljanjem većeg broja promjena u različitim genima, pretpostavlja se da bi gensko liječenje moglo biti učinkovito u liječenju tumora. Gensko liječenje može se definirati kao prijenos novoga genskog materijala u stanice jedinke radi povoljnoga terapijskog učinka za tu jedinku. Pristupi genskom liječenju tumora mogu se podijeliti na nekoliko područja: nadomještanje promjena u onkogenima i tumor-supresorskim genima, molekularna kemoterapija, zaštita matičnih stanica koštane srži, imunogensko liječenje, prijenos genskog materijala, tumor-specifična ekspresija i onkoliza.

Većina mutacija koja je odgovorna za nastanak tumora ima za posljedicu aktivaciju onkogena ili inaktivaciju tumor-supresorskih gena. Genskim liječenjem se pokušava dokinuti aktivnost onkogena i nadomjestiti aktivnost tumor-supresorskih gena. Aktivnost onkogena može se dokinuti na nekoliko načina; na razini DNA može se spriječiti transkripcija gena s pomoću sintetičkih oligonukleotida koji se vežu za ciljnu DNA tvoreći tako trostruku zavojnicu. Na razini mRNA može se spriječiti translacija s pomoću ”antisense” sljedova koji se vežu za mRNA i tako potiču njezinu razgradnju. Također, na razini mRNA mogu se primijeniti i ribozimi, molekule RNA s enzimskom aktivnošću koje se vežu za komplementarnu molekulu mRNA i enzimski je dorađuju. Funkcija tumor-supresorskih gena pokušava se obnoviti uvođenjem zdravog tumor-supresorskog gena u tumorske stanice. Nedostatak ovakvih pristupa genskom liječenju tumora jest u tome što je za uspješno liječenje potrebno u svakoj tumorskoj stanici uspostaviti normalni fenotip, što za sada nije moguće.

Cilj molekularne kemoterapije je usmjeriti djelovanje citotoksičnih lijekova što selektivnije na tumorske stanice, kako bi se izbjegle nuspojave sistemne kemoterapije. To se postiže uvođenjem u tumorske stanice gena za enzim koji pretvara netoksični prekursor u lijek koji ubija tumorsku stanicu, nakon čega se bolesnicima sistemski daje taj prekursor.

Prilikom terapije u kojoj se pokušavaju zaštititi matične stanice koštane srži, stanice koštane srži se nastoje učiniti otpornijima na kemoterapiju tako da se u njih uvede gen mdr1 (engl.multidrug resistance). Takav oblik genskog liječenja mogao bi omogućiti primjenu većih doza kemoterapijskih lijekova.

Imunogenskim liječenjem imunološki sustav se pokušava učiniti uspješnijim u odgovoru protiv tumora. Uvođenjem gena za citokine u tumorske stanice, tumor-infiltrirajuće limfocite ili fibroblaste, postiže se sinteza citokina u samom tumoru, čime se izbjegavaju neke

nuspojave sistemne primjene citokina. Tehnike genskog liječenja rabe se i za imunizaciju protiv tumorskih antigena tako da se u tumorske stanice (ili dendritične stanice kao najbolje stanice za predočivanje antigena) uvedu geni za tumorske antigene. Da bi se pospješila imunološka reakcija protiv tumora, u tumorske stanice se uvode i geni za molekule CD80 i CD86 koje sudjeluju u imunološkom prepoznavanju stanica od limfocita.

S obzirom na prijenos gena dva su osnovna pristupa genskom liječenju: ex *vivo* i *in vivo*. Tehnike *ex vivo* sastoje se u izdvajanju stanica iz organizma bolesnika i u uzgoju tih stanica u kulturi, gdje se u njih s pomoću vektora unese strani gen, nakon čega se ponovno vraćaju u bolesnikov organizam. *In vivo* prijenos gena sastoji se u izravnom unošenju gena u oboljelo tkivo, odnosno u organizam.

Kod tumor-specifične ekspresije, gen, odnosno prijenosnik gena se može injicirati izravno u tumor ili u krvnu žilu koja tumor opskrbljuje krvlju. Geni za glikoproteine virusne ovojnice virusnih prijenosnika mogu se promijeniti tako da omoguće specifično vezanje prijenosnika za stanice koje posjeduju određene receptore. Geni koje želimo unijeti u tumorske stanice mogu se staviti pod kontrolu promotora koji su selektivno ili specifično aktivni u tumorskim stanicama.

Također, jedan od oblika liječenja tumora koji je povezan s genskim liječenjem jest onkoliza. Cilj onkolize je postići virusnu infekciju koja će uništiti tumor, ali će poštedjeti zdrave stanice.

7. LITERATURA

Jasna Lipozenčić, Aida Pašić i suradnici (2009.): Dermatološka onkologija

Lippincott Williams & Wilkins, a Wolters Kluwer business (2011.): Cancer-Principles&Practice of Oncology, Primer of the Molecular Biology of Cancer

Ariana Vorko-Jović, Marija Strnad, Igor Rudan (2010.): Epidemiologija kroničnih nezaraznih bolesti

Thomas Dittmar, Kurt S. Zanker Editors; Springer (2009.): Stem Cell Biology in Health and Disease

Douglas Hanahan and Robert A. Weinberg: Hallmarks of Cancer- The Next Generation

John Gearhart, Brigid Hogan, Douglas Melton, Roger Pedersen, E.Donnall Thomas, James Thomson, Sir Ian Wilmut (2009.2nd Edition): Essentials of Stem Cell Biology

Marko Turić, Krsto Kolarić, Damir Eljuga (Zagreb, 1996.): Klinička onkologija

Krešimir Pavelić, Radan Spaventi (1992.): Molekularna onkologija

Zrinka Mršić-Krmpotić, anton Roth i suradnici (Zagreb, 2004.): Internistička onkologija

Mirko Šamija, Eduard Vrdoljak, Zdenko Krajina (Zagreb, 2006.): Klinička onkologija

8. SAŽETAK

Stanice raka su temelj bolesti: one iniciraju tumor i vode u progresiju tumora, noseći mutacije onkogena i tumor-supresorskih gena, koje definiraju rak kao genetsku bolest.

Dobroćudni tumori su najčešće promjene s dobrom prognozom za život. Zloćudne promjene mogu biti izlječiva bolest ako se otkriju u ranom stadiju i ako odmah zatim uslijedi odgovarajuća terapija. Često terapija malignih tumora ne uspijeva u potpunosti izliječiti bolest, ali može produžiti životni vijek, a najčešće se radi o nekoliko godina života.

U tijelu svakoga čovjeka povremeno se razvijaju abnormalne stanice i pod uobičajenim okolnostima imunosni sustav tijela pomno traga za njima i uništava ih. Svojim načinom života odlučujemo hoće li se one aktivirati i hoće li ih naše tijelo poraziti. Da bi se pojavio rak, mora doći do ometanja rada imunosnog sustava. Zanimljivo je otkriće da između bolesti i stresa postoji snažna veza. Povezanost stresa i bolesti je tako snažna, da prema razini stresa u čovjekovu životu je moguće predvidjeti pojavu bolesti.

Emocije mogu utjecati na razvoj bolesti kao i emocionalne reakcije na stres, koje mogu dovesti do sklonosti raku. To je otkriće od iznimne važnosti za ljude oboljele od raka jer pokazuju da učinci emocionalnog stresa mogu oslabiti imunosni sustav. Tako da prava prevencija protiv raka nije njegovo rano otkrivanje, već promjena navika i načina življenja kako se bolest uopće ne bi pojavila.

9. SUMMARY

Cancer cells are the basis of disease: they initiate tumor and lead to tumor progression, carrying mutations in oncogenes and tumor-supressor genes that define cancer as a genetic disease.

Benign tumors are usually changes with a good prognosis for life. Malignant lesions may be treatable disease if detected at an early stage and, if followed immediately after appropriate therapy. Therapy of malignant tumors often fails to completely cure the disease but can extend life span, usually just a few years.

Abnormal cells occasionaly develop in the body of every man and under normal circumstances, the immune system of the body carefully searches for them and destroys them. Their way of life decide whether they are activated and whether our body will be able to defeat them. For cancer to develop, there must be a disruption of the immune system. It is interesting to find that between illness and stress there is a strong connection. Association between stress and disease is so strong, that the level of stress in a person's life, it is possible to predict the occurrence of disease.

Emotions can affect the development of disease and emotional responses to stress, which may lead to a tendeny to cancer. This discovery is of a great importance for people suffering from cancer because it shows that the effects of emotional stress can weaken the immune system. So that real prevention against cancer is not early detection, but rather changes in habits and lifestyle so that the disease would not occur.