antygenów używa się do produkcji przeciwciał. Posłużenie się frakcją IgG w miejsce pełnej surowicy do przygotowania odczynnika koaglutynacyjnego w niewielkim stopniu zwiększa jego swoistość, ponieważ białko A wybiórczo wchodzi w połączenia tylko z fragmentem Fc cząsteczki IgG (8). Stąd zastosowanie do indukcji przeciwciał możliwie wysoko oczyszczonych antygenów zmniejsza liczbę epitopów w materiale antygenowym, zmniejszając tym samym prawdopodobieństwo wystąpienia reakcji krzyżowych surowicy.

Swoistość koaglutynacji, równą testowi immunoenzymatycznemu w wykrywaniu fimbrii K88 i K99 wykazał wcześniej Murray (14). Wydaje się zatem, że test ten ze względu na dużą swoistość i prostotę wykonania powinien znaleźć powszechne zastosowanie w diagnozowaniu ETEC patogennych dla zwierząt przez laboratoria weterynaryjne, usprawniając, a często początkując w nich wykrywanie tych adhezyn.

U niektórych szczepów stwierdzono obecność dwóch różnych odmian fimbrii swoistych np. K88 i 987P albo K99 łącznie z F41. Do niedawna uważano, że patogenne dla konkretnego gatunku zwierząt *E. coli* syntetyzują charakterystyczny dla nich typ fimbrii swoistych i że jeden szczep wytwarza jedną odmianę tych adhezyn (18). Nieliczne doniesienia o wyosobnieniu szczepów z adhezynami uważanymi za swoiste dla jednego gatunku zwierząt z zachorowań u innych, wydawały się być wyjątkami, potwierdzającymi regułę (12). Ostatnio jednak wzrasta liczba izolacji szczepów wytwarzających więcej niż jedną odmianę fimbrii swoistych. Stwierdzono je w różnych kombinacjach np. K88 + 987P (15) lub K88 + F41 albo K88 + F41 + F165 (6). Być może u takich szczepów ujawniają się pod presją czynników ekologicznych determinowane genetycznie możliwości syntezy nowych adhezyn, zwiększających ich patogenną aktywność.

## Wnioski

1. Odczyn koaglutynacji jest wysoce swoistym testem umożliwiającym wykrywanie antygenów adhezyjnych (fimbrii swoistych) u patogennych dla zwierząt pałeczek okrężnicy.

2. Test ten ze względu na dużą swoistość i prostotę wykonania może w poważnym stopniu usprawnić rutynową diagnostykę laboratoryjną kolibakteriozy zwierząt.

## Piśmiennictwo


1. *Baloda S., Faris A., Krovacek K., Wadström T.:* Toxicon 21, 785, 1983.
2. *Bijlsma J. G. W., de Nijs A., van der Meer C., Frik J. F.:* Infect. Immunity 37, 891, 1982.
3. *Bradford M. M.:* Anal. Biochem. 72, 248, 1976.
4. *Ehret W., Ruchdeschel G.:* Zbl. Bakt. Hyg. A 259, 433, 1985.
5. *Evans D. G., Evans D. J.:* Infect. Immunity 27, 638, 1978.
6. *Fairbrother J. M., Lariviere Johnson W. M.:* Am. J. vet. Res. 49, 1325, 1988.
7. *Faris A., Liungh A., Wadström T.:* Zbl. Bakt. Hyg. A 259, 477, 1985.
8. *Kronval G., Seal S., Finstad J., Williams R. C. Jr.:* J. Immunol. 104, 140, 1970.
9. *Kronval G.:* J. med. Microbiol. 6, 187, 1973.
10. *Molenda J.:* Pol. Archiw. Vet. 23, 31, 1981.
11. *Morris J. A., Stevens A. E., Sojka W. J.:* J. gen. Microbiol. 99, 353, 1977.
12. *Morris J. A., Thorns C. J., Scott A. C., Sojka J. W., Rutter J. M.:* Infect. Immunity 6, 918, 1982.
13. *Morris J. A., Thorns C. J., Wells G. A. H., Scott A. C., Sojka W. J.:* J. gen. Microbiol. 129, 2753, 1983.
14. *Murray C. J.:* Austr. Vet. J. 64, 239, 1987.
15. *Pohl P., Lintermans P., van Mujlem K., Kaeckenbeeck A., Daube G., Mainil J.:* Ann. Med. Vet. 133, 431, 1989.
16. *Rönnberg B., Wadström T.:* J. gen. Microbiol. 17, 1021, 1983.
17. *Svennungsen B., Lindbrg A.:* Acta path. Microbiol. Scand. 86, 283, 1982.
18. *Truszczyński M.:* Post. Mikrobiol. 23, 3, 1984.


Adres autora: doc. dr hab. Jerzy Molenda, ul. Rodakowskiego 6, 50-966 Wrocław

# PATOLOGIA I TERAPIA

JANUSZ A. MADEJ
*Wrocław*

## Nowotworzenie jako forma bezładnej „regeneracji" tkanek

Wzrost i rozwój organizmu należą do bardzo złożonych procesów, określanych mianem zmian rozplemowych lub postępowych. Przez wzrost rozumie się nieodwracalne zwiększenie rozmiarów tkanki lub organizmu, natomiast rozwój czyli ontogeneza dotyczy osobniczego rozwoju ustroju. Ontogeneza związana jest zatem z wytwarzaniem tkanek i organizmów, reprodukcją komórek, starzeniem się ich i w końcu z naturalną śmiercią ustroju. A więc rozwój ontogenetyczny jest to precyzyjnie kontrolowany proces wzrostu i różnicowania się komórek. Oddzielenie obu pojęć, tj. wzrostu i rozwoju jest prawie niemożliwe, gdyż oba te procesy przebiegają z reguły równolegle i są ściśle ze sobą powiązane (7).

### I. Wzrost komórek

Okres wzrostu komórek nosi miano cyklu komórkowego, długość którego z reguły trwa 18—24 godzin, przy czym najdłużej przebiega interfaza, tj. czas od zakończenia podziału komórek do rozpoczęcia nowej fazy. W interfazie wyróżnia się takie fazy, jak: $G_1$, S i $G_2$ (G — „gap" — przerwa, S — synteza, głównie DNA). Stanem spoczynkowym komórek jest faza $G_0$. Wchodzenie komórek w cykl z fazy $G_0$ wymaga aktywacji i regulacji szeregu reakcji biochemicznych, np. w komórkach dzielących się wzrasta ilość tzw. niestabilnego białka — unstable protein — U-protein (7). W momencie osiągnięcia przez narząd lub tkankę liczby komórek charakterystycznych dla organizmu dorosłego (np. u człowieka ok. $10^{15}$ komórek) liczba komórek będących w cyklu zmniejsza się, a następnie utrzymuje na stałym poziomie. Jest to stan homeostazy mitotycznej (16).

Cykl życiowy komórek prawidłowych nie różni się specjalnie od obserwowanego w komórkach nowotworowych. Różnicę stanowi utrata przez komórki nowotworowe mechanizmów regulujących podział komórek, tj. umożliwiających komórkom prawidłowym przejście lub pozostanie w fazie $G_0$ cyklu komórkowego (8).

Wśród licznych czynników regulujących procesy wzrostu wyróżnia się poliptydowe czynniki wzrostu (PGF — polypeptide growth factors) określane mianem hormonów wzrostu (17, 23). Odpowiedź komórki na

PGF jest regulowana na różnych poziomach, tj. przez stężenie samego czynnika wzrostu, poprzez występowanie na powierzchni komórki receptorów dla tego czynnika oraz poprzez system wewnątrzkomórkowych sygnałów do jądra komórki (2, 6). Przekazywanie sygnału do wzrostu odbywa się prawdopodobnie zarówno przy udziale cAMP, jak i cGMP, czyli poprzez „układ" dwu sygnałów (1).

Badania nad receptorami PGF pozwalają dokładniej prześledzić mechanizmy kontrolujące wzrost nie tylko komórek prawidłowych, ale także komórek nowotworowych. Wykazano bowiem, że białka komórkowe związane z transformacją nowotworową mają homologiczną lub identyczną strukturę z niektórymi PGF. Np. TGF (tumor growth factor — czynnik wzrostu nowotworów) ma taką samą sekwencję aminokwasów jak EGF (epidermal growth factor — czynnik wzrostu naskórka), białko p $28^{v\text{-}sis}$ (simian sarcoma virus — SSV) — produkt onkogenu wirusa mięsaka małpy — wykazuje homologię z płytkowym czynnikiem wzrostu — PDGF (platet-derived growth factor), a produkt onkogenu v -erb- B — wirusa erytroblastozy ptaków, jest homologiczny z białkiem receptorowym EGF (10, 14, 26). Stąd przypuszcza się, że komórki pobudzone do proliferacji przez czynniki wzrostu same zaczynają je produkować stymulując tym samym komórki do ciągłej, niekontrolowanej proliferacji. Uważa się także, że geny komórkowe kodujące syntezę białek związanych z odpowiedzią na działanie PGF, można zaliczyć do onkogenów (21, 27).

Udział onkogenów w regulacji wzrostu komórek ma polegać na kodowaniu kinaz, które wchodzą w skład receptorów przyjmujących sygnały. Kinazy te są identyczne z produktami genów wirusa mięsaka UR 2 i v -src mięsaka Rousa i odpowiadającej im c — „onc" (cellular oncogens), tj. c-ras i c-src (14). Podobnie proliferacja komórek białaczkowych uzależniona jest od CSF (colony stimulating factor — czynnika wzrostu stymulującego tworzenie komórek hematopoetycznych), mimo, że komórki białaczkowe mają taką samą liczbę receptorów CSF, jak prawidłowe komórki krwi (4).

## II. Różnicowanie komórek

Z procesem podziału komórkowego wiąże się ściśle proces różnicowania. Jednocześnie należy podkreślić, że nie ma ostrej granicy między procesami wzrostu i różnicowania, gdyż wzrost jest pojęciem ilościowym, zaś różnicowanie dotyczy tylko organizacji i heterogenności żywego ustroju (5). Komórki prawidłowe, jak i nowotworowe są układem dynamicznym zarówno w fazie wzrostu, jego braku, jak również gdy ich masa ulega zmniejszeniu. Wynika to z faktu, że stanowią one populacje komórkowe, w których stale zachodzą procesy różnicowania i obumierania komórek.

Różnicowanie się komórek obejmuje takie zagadnienia, jak: zmiany molekularne, determinujące biochemiczno-morfologiczne różnice między komórkami, czynniki inicjujące przemiany, prowadzące do powstania z jednej komórki wielu komórek o różnych właściwościach i nieodwracalność zmian zaistniałych w różnicujących się komórkach (1, 3, 15, 16, 22). Komórki różnicują się najczęściej wychodząc z fazy $G_1$ i przechodzą przez fazę $G_0$ lub rzadziej — z fazy $G_2$ poprzez fazę $G_0$. Komórki zróżnicowane często zatracają zdolność ponownego wejścia w cykl mitotyczny (27).

Różnicowanie komórek poszczególnych tkanek związane jest ze specyficznymi zmianami aktywności ich genomu, tj. zróżnicowanej aktywacji i represji określonych zespołów genów (7). Zmiany te zależą od modyfikacji DNA w czasie różnicowania, amplifikacji określonych genów oraz współdziałania między jądrem a cytoplazmą komórki (4, 5); np. w fazie S cyklu komórkowego DNA ulega metylacji z wytworzeniem 5 — metylocytozyny w wyniku działania metylazy DNA (7). Sugeruje się, że proces ten, mieszczący się w pojęciu biochemii morfogenetycznej, może mieć istotne znaczenie nie tylko w embriogenezie, ale i innych formach różnicowania się komórek, jako wynik chemicznej modyfikacji DNA (7).

Scott i Wille (20) wykazali w fazie $G_1$ cyklu komórkowego stany, które kontrolują zarówno wzrost, jak i różnicowanie komórek i nazwali je $G_D$ i $G_D'$. Komórki będące w tych stanach mogą pozostać w spoczynku, wzrastać, różnicować się częściowo lub całkowicie, a nawet odróżnicowywać się od tego stanu. Onkogeneza może być więc inicjowana przez defekty w procesach integrujących kontrolę komórkowego wzrostu i różnicowania w stanie $G_D$ i $G_D'$. Promocja łączy się z rozwojem w zainicjowanych komórkach zdolności do nieodwracalnego różnicowania i proliferacji nowotworowej. Takie zaburzenia na etapie $G_D$ lub $G_D'$ są charakterystyczne zwłaszcza dla szybko rosnących i słabo zróżnicowanych nowotworów złośliwych (20).

## III. Regeneracja fizjologiczna oraz „regeneracja blastoidalna" komórek

Regeneracja przebiega zarówno w warunkach fizjologicznych, jak i patologicznych i odbywa się od momentu funkcjonalnej i morfologicznej odbudowy uszkodzonej tkanki. Regeneracja rozpoczyna się na poziomie wewnątrzkomórkowym, tj. na poziomie cząsteczek, makromolekuł oraz samych organelli komórkowych, zwłaszcza mitochondrium (16). Odzwierciedla to proces odnowy zachodzący następnie na poziomie tkankowym, tj. następuje pierwotne uszkodzenie tkanki, oczyszczenie strefy uszkodzonej przez enzymy w granicach zdrowych tkanek oraz wypełnienie ubytku. W ogólnych zarysach przypomina to kaskadowość zmian molekularnych oraz etapy różnicowania w procesie onkogenezy, o czym już wcześniej wspomniano w badaniach własnych (11). Kontrolę nad regeneracją mają m.in. chalony, tj. glikoproteiny i polipeptydy, posiadające zdolność hamowania mitoz na zasadzie mechanizmu sprzężenia zwrotnego. Są one swoiste dla poszczególnych tkanek i ulegają ciągłemu metabolizowaniu w komórkach (19). Wpływem chalonów tłumaczy się procesy rozplemu i zaniku komórek (19). W niektórych nowotworach, np. w rakach dochodzi do utraty chalonów w obrębie błony komórkowej, przy prawidłowej ich produkcji we wnętrzu komórki (22).

Obecnie uważa się, że im wyższy stopień rozwoju ewolucyjnego osiągnął określony organizm, tym mniejszą ma zdolność regeneracji (16). Podobnie, z małymi wyjątkami, dotyczy to tkanek, tzn. im tkanka jest bardziej dojrzała, tym ma mniejszą zdolność do regeneracji i odwrotnie. Zdolność regeneracji maleje także wyraźnie wraz z wiekiem, rośnie natomiast szybkość proliferacyjna nowotworów. Te tkanki, które fizjologicznie szybko regenerują najczęściej ulegają nowotworzeniu. Powstaje wówczas sytuacja, w której wszystkie komórki są w cyklu mitotycznym i liczba ich wzrasta wg równania:

$y = e^{xt}$, gdzie: y — liczba komórek powstających w czasie t, x — względna liczba komórek powstających w jednostce czasu, e — podstawa logarytmu naturalnego (1).

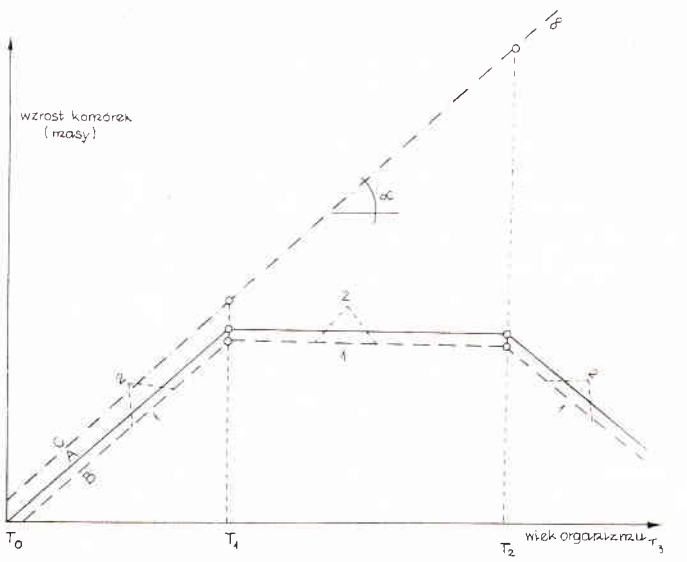
Komórki mniej zróżnicowane, z których zbudowane są nowotwory złośliwe, nie powstają z dojrzałych komórek w wyniku ich odróżnicowania, lecz uważa się, że źródłem ich są rezerwowe, nisko zróżnicowane komórki macierzyste obecne w każdej tkance i służące w warunkach fizjologicznych do odbudowy tkanki — tzw. komórki kambialne (7). Funkcjonowanie populacji tych komórek cechuje wielka dynamika (18). Komórki te w czasie regeneracji proliferują i mogą nawet przy niewielkich błędach w regulacji tego procesu, ulec transformacji nowotworowej. Przedstawiają wówczas obraz pewnego rodzaju blastoidalnej formy „regeneracji" tkanki o niskim stopniu zróżnicowania, a więc nowotwór złośliwy jest swoistą „blastemą regeneracyjną". Z podobną formą regeneracji, ale bez cech proliferacji nowotworowej, spotykamy się przy odnowie całych narządów lub ich części u niższych kręgowców, np. u płazów i gadów (9). Odróżnicowanie podczas regeneracji u tych zwierząt polega na częściowej lub całkowitej utracie produktów związanych z tym stanem, np. miofibrylli lub wydzielin komórkowych. Jednocześnie jądro i cytoplazma przybierają cechy typowe dla komórek dzielących się, a także zachodzi na nowo synteza DNA i RNA (9). Masa odróżnicowanych komórek tworzy blastemę, w której z czasem zachodzą procesy ponownego różnicowania się cytoplazmy. Przypuszcza się, że w blastemie mogą przetrwać różne pierwotnie zdeterminowane komórki, które ulegają ekspresji w tkance regenerującej (9).

Fizjologiczna zdolność do regeneracji całych narządów lub ich części u niższych kręgowców została utracona w rozwoju filogenetycznym u ssaków. A zatem odpowiednikiem „blastemy regeneracyjnej" niższych kręgowców może być u ssaków rozplem nowotworowy. Z „regeneracją blastoidalną" komórek, a więc niskim ich zróżnicowaniem prawdopodobnie wiąże się także odróżnicowanie prawidłowego wzorca zawartości enzymatycznej w komórkach nowotworu złośliwego. Wzór enzymatyczny tych komórek bardziej przypomina wzór w komórkach płodowych, a więc nisko zróżnicowanych, aniżeli wzór w komórkach osobników dojrzałych (15).

Z przedstawionych danych wynika, że nowotwór złośliwy można określić jako bezładną formę „blastoidalnej regeneracji" tkanek u ssaków, wyzwoloną nietypowymi dla regeneracji przyczynami — formę zupełnie bezużyteczną dla organizmu. Rozrost nowotworu jest zatem patologiczną odpowiedzią organizmu na „mikrouszkodzenia" komórki lub tkanki przez różne czynniki egzo- lub/i endogenne, natury fizycznej, chemicznej czy wirusowej, przy czym odpowiedź ta jest poza kontrolą organizmu, nadzorującą prawidłowy proces regeneracji. W przebiegającym procesie można wyróżnić jakby trzy etapy:

1) etap prawidłowego wzrostu komórek w miejscu uszkodzenia,
2) etap regeneracji fizjologicznej albo patologicznej (np. powstanie nadmiernie rozrosłej ziarniny — tzw. dzikie mięso — *caro luxurians*), a więc zachwianie homeostazy mitotycznej, ale jeszcze bez cech proliferacji nowotworowej oraz
3) etap „blastoidalnej regeneracji" o cechach typowych dla złośliwej proliferacji nowotworowej.

Wymienione etapy odpowiadają przyrostowi entropii w komórkach w stopniu wprost proporcjonalnym do rozrostu tkanki. Spełniona zostaje zasada, że im komórka jest młodsza, tym charakteryzuje się większą produkcją entropii (12, 13). Wiadomo bowiem, że procesy tworzenia




Ryc. 1. Występowanie przedziałów czasowych oraz punktów krytycznych w procesie onkogenezy

Objaśnienia: $T_0 - T_1$, $T_1 - T_2$ i $T_2 - T_3$ — przedziały czasowe, A — linia wzrostu ontogenetycznego, B — linia wzrostu regeneracyjnego (proliferacja nienowotworowa): 1 — powtórzenie procesu A i 2 — nadmierna regeneracja, C — linia wzrostu bezładnej „regeneracji blastoidalnej" (proliferacja nowotworowa).

w biologii są znacznie trudniejsze niż procesy rozpadu, zgodnie z zasadą entropii. Dlatego też ewolucja w kierunku rozwoju wymaga większego nakładu energii czyli tzw. entropii negatywnej. Stąd cały wydatek energetyczny komórek idzie na rozplem i nie starcza go już na różnicowanie się ich, co ma szczególnie miejsce w nowotworach złośliwych. Morfologicznym wykładnikiem tego zjawiska mogą być m.in. zaburzenia rytmu dobowego mitoz i syntezy DNA (24). W różnych nowotworach złośliwych szczyt mitoz występuje bowiem w późnych godzinach popołudniowych, a więc o kilka godzin wcześniej niż w tkankach prawidłowych, bez jednoczesnego różnicowania się komórek. Niezależnie od tego wykazano, że w szybko rosnących guzach przeszczepialnych u zwierząt występują dwa szczyty mitoz w ciągu doby — jeden we wczesnych godzinach rannych i drugi w późnych godzinach wieczornych. Ma to świadczyć o stopniu złośliwości nowotworów (24).

Na ryc. 1. przedstawiono schemat ilustrujący występowanie tzw. trzech przedziałów czasowych, tj. $T_0 - T_1$, $T_1 - T_2$ i $T_2 - T_3$ oraz dwóch punktów krytycznych $T_1$ i $T_2$ w okresie rozwoju organizmu (ontogenezy), a obejmujących możliwość wymknięcia się spod kontroli ustroju i powstanie bezładnej „blastoidalnej regeneracji" tkanek o cechach złośliwej proliferacji nowotworowej.

Linią A oznaczono na ryc. 1 ograniczony genetycznie wzrost ontogenetyczny, typowy dla wzrastającego, a następnie zupełnie dojrzałego organizmu i prowadzący do ustabilizowania się procesu, tj. równowagi liczbowej między komórkami obumierającymi i nowo produkowanymi, a następnie w okresie starości nieznaczny jego spadek (np. zanik komórek nerwowych). Linią B przedstawiono z kolei wzrost tkanek spotykany w procesie regeneracji czyli proliferacji nienowotworowej, a więc powtórzenie w „miniaturze" ontogenezy. Mamy tu do czynienia z dwoma możliwościami, tj. 1 — powtórzeniem procesu wzrostu (proces A) czyli regeneracji fizjologicznej i 2 — nadmierną regeneracją tkanki (*caro luxurians*), ale jeszcze bez cech proliferacji nowotworowej. Opisane

warianty (1 i 2) mogą wystąpić we wszystkich trzech, uprzednio wymienionych przedziałach czasowych, tj. $T_0 - T_1$, $T_1 - T_2$ i $T_2 - T_3$. Linia C oznacza nieograniczony wzrost złośliwej tkanki nowotworowej czyli „blastemy regeneracyjnej" prowadzący do powstania „nieśmiertelności" komórek, a więc do odwrócenia ontogenezy czyli inaczej mówiąc jej zablokowania. Usytuowanie linii C może być bardzo różne w zależności od wzrostu komórek nowotworowych, tj. prosta C może być różnie nachylona w stosunku do osi czasowej. Kąt nachylenia alfa (ryc. 1) względem tej osi jest miarą dynamiki wzrostu komórek nowotworowych.

Punkty krytyczne oznaczono na ryc. 1 symbolami: $T_1$ — w którym procesy A i B zmieniają swoją funkcję aż do punktu $T_2$, zaś proces C rośnie oraz $T_2$ — charakteryzujący się spadkiem procesu A i B oraz dalszym wzrostem procesu C (nowotworowego) do nieskończoności, tj. stanu „nieśmiertelności" komórek nowotworowych.

Wartości prostej C w punktach krytycznych, tj. $T_1$ i $T_2$ mogą przybierać wielkości od wartości prostych A i B, w których jest ułatwiony proces nowotworzenia, aż do wartości znacznie przewyższających te wartości (A i B), co praktycznie oznacza niepohamowany wzrost komórek nowotworowych.

Przy założeniu, że objętość nowotworu jest proporcjonalna do liczby jego komórek, wzrost tej liczby w czasie będzie opisany równaniem wykładniczym:

$N = N_0 \cdot e^{\alpha t}$, gdzie: e — podstawa logarytmu naturalnego,
N — liczba komórek nowotworowych.

Z przyjętych założeń wynika, że objętość nowotworu rośnie z czasem, a czas podwojenia objętości równa się:

$t_2 = \frac{\ln 2}{\alpha}$, a zatem wyznaczenie wartości alfa pozwala obliczyć czas $t_2$, po upływie którego objętość nowotworu wzrośnie dwukrotnie.

Z puntku widzenia morfologicznego, a zwłaszcza biologii molekularnej, w tzw. punktach krytycznych ($T_1$ i $T_2$) może prawdopodobnie dochodzić do ekspresji onkogenów zlokalizowanych w komórkach. Wykazano, że elektrony obecne w DNA należą nie tylko do jednego jądra atomowego, lecz stanowią „własność" wielu atomów i stąd kwanty promieniowania, np. promieniowanie rentgenowskie jest łatwo przekazywane kolejnym jądrom (16). Wskutek przekształceń energii i wzbudzenia cząsteczek do silniejszych drgań i wahań, ulegają one często przerwaniu lub odwrotnie fuzji, co prowadzi do uszkodzenia informacji genetycznej. Np. promieniowanie UV jest powodem powstania tzw. dimerów tyminowych (16). Tak pobudzone cząsteczki atakują z kolei DNA, dając jego uszkodzenie. W przypadku uszkodzenia odcinka informacyjnego DNA może dojść do powstania proliferacji komórek nowotworowych.

## IV. Podsumowanie

Traktując nowotwór złośliwy jako pewną formę chaotycznej, a więc bezładnej „regeneracji", o typowych cechach niepohamowanej proliferacji można przypuszczać, że powstaje on w wyniku nieprawidłowej formy różnicowania się komórek regenerujących z istnieniem pośredniej formy rozwojowej w postaci „blastemy regeneracyjnej". Możemy zatem mówić o zaistnieniu defektu w kontroli wzrostu i różnicowania komórkowego. W tym kontekście nowotwór powstaje raczej nie w wyniku mutacji somatycznej, ale jako następstwo nieprawidłowego różnicowania się.

Biorąc powyższe pod uwagę istnieje szansa leczenia nowotworów drogą doprowadzenia do dojrzałości czyli rewersji guza, jak to się czasem obserwuje spontanicznie w przypadku *neuroblastoma* u dzieci, *teratoma* jajników u myszy i w doświadczalnej białaczce szpikowej u tych zwierząt (21). Być może proces ten odbywa się w pierwszej fazie na drodze „retransformacji bioenergetycznej" ustroju, o czym już wcześniej wspomniano w badaniach własnych (13). Zdaniem Sachsa (18) komórki nowotworowe zachowały bowiem genetyczne uwarunkowania konieczne do różnicowania się, a więc przy właściwym ich pobudzeniu mogą przekształcić się w normalne komórki i zaprzestać dalszych patologicznych podziałów. Stwarza to możliwość nowego podejścia do terapii nowotworów. Obserwowano bowiem, że niektóre hormony sterydowe, niskie stężenia pewnych leków (np. metotreksat, adriamycyna) i małe dawki promieni X, powodują dojrzewanie komórek białaczkowych — tzw. maturation arrest (18). Podobnie wykazano wpływ, wspomnianego już CSF, na różnicowanie i dojrzewanie komórek białaczkowych *in vitro*, a więc przełamanie „maturation arrest", a także przejście ich do fazy S cyklu komórkowego z jednoczesnym wzrostem wrażliwości na cytostatyki (25, 28).

Piśmiennictwo


1. *Baserga R.*: Ann. N. Y. Acad. Sci. 5, 249, 1983.
2. *Carpenter G.*: Cell 37, 357, 1984.
3. *Chu S. H. W., Hoban C. J., Owen A., Geyer R. P.*: J. Cell Physiol. 124, 391, 1985.
4. *Friedman D. L.*: Physiol. Rev. 56, 652, 1976.
5. *Garcia-Bellido A., Lawrance P. A., Morata G.*: Sci. Am. 241, 102, 1979.
6. *Goustin A. S., Leof E. B., Shipley G. D., Moses M. L.*: Cancer Res. 46, 1015, 1986.
7. *Hochhauser S. J., Stein J. L., Stein G. S.*: Int. Rev. Cytol. 71, 95, 1981.
8. *James R., Bradshaw R. A.*: A. Rev. Biochem. 53, 259, 1984.
9. *Lewis J.*: J. Theor. Biol. 88, 371, 1981.
10. *Laiho M., Saksela O., Keski-Oja J.*: Exp. Cell Res. 164, 399, 1986.
11. *Madej J. A.*: Medycyna Wet. 44, 352, 1988.
12. *Madej J. A.*: Medycyna Wet. 46, 280, 1990.
13. *Madej J. A.*: Medycyna Wet. 46, 413, 1990.
14. *Newmark P.*: Nature, Lond. 307, 499, 1984.
15. *Nishizuka Y.*: Nature, Lond. 308, 693, 1984.
16. *Pardee A. B., Dubow R., Hamlin J. L., Kletzien R. E.*: A. Rev. Biochem. 47, 449, 1978.
17. *Robersts A. B., Sporn M. B.*: Cancer Sur. 5, 405, 1986.
18. *Sachs L.*: Sci. Am. 1, 17, 1986.
19. *Scott R. E., Heerl B. J., Wille J. J., Florine D. L., Yun K.*: J. Cell Biol. 94, 400, 1982.
20. *Scott R. E., Wille J. J.*: Clin. Proc. 59, 107, 1984.
21. *Shoshan S.*: Int. Rev. Conn. Tiss. Res. 9, 1, 1981.
22. *Sporn M. B., Roberts A. B.*: J. clin. Invest. 78, 329, 1986.
23. *Stoschek C. M., King Jr. L. E.*: Cancer Res. 46, 1030, 1986.
24. *Szmigielski S.*: Chronobiologia — rytmy biologiczne człowieka. Warszawa, 1974.
25. *Wadham-Raj S., Keating M. L., LeMaistre A.*: New Engl. J. Med. 317, 1545, 1987.
26. *Weinberg R. A.*: Sci. Am. 249, 5, 1983.
27. *Westermark B., Heldin C. H.*: J. Cell Physiol. 124, 43, 1985.
28. *Yko A., Kitagawa S., Okabe T., Urabe A., Komatsu Y., Itoh Z., Tkadu F.*: Blood 70, 404, 1987.


Adres autora: prof. dr hab. Janusz A. Madej, ul. Liskego 4/5, 50-345 Wrocław