

Przerzuty nowotworowe. Mechanizm przerzutowania

Rafał Sapieryński, Dominika Łukasz

z Zakładu Patomorfologii Zwierząt Katedry Patologii i Diagnostyki Weterynaryjnej Wydziału Medycyny Weterynaryjnej w Warszawie

Przerzut nowotworu jest złożonym i wieloetapowym procesem, który trwa długi czas i zachodzi dlatego, że transformowane komórki nowotworowe nabyły pewnych cech, których komórka prawidłowa będąca źródłem rozrostu nie posiadała (zdolność ruchu, wzrostu w niesprzyjających warunkach, produkcję enzymów rozkładających macierz międzykomórkową) lub też zatraciła te, które posiadała (utrata cząstek wiążących ją z komórkami otaczającymi, dojrzewanie). Oczywiście owe cechy czy też zdolności lub ich brak są efektem zmian, jakie pojawiły się w materiale genetycznym komórki uległej transformacji (mutacje genetyczne) lub też zmian dotyczących mechanizmów regulujących ekspresję genów odpowiedzialnych za owe cechy (mechanizmy epigenetyczne). Z olbrzymiej liczby komórek masy guza tylko nieliczne subklony komórek nowotworowych nabywają zdolności, które pozwalają im na dawanie przerzutów (tylko w nielicznych subklonach powstaje dostateczna liczba zmian genetycznych i epigenetycznych), a inne subklony, które wykazują silne cechy złośliwości miejscowej mogą nie być zdolne do dawania przerzutów. Szacuje się, że spośród tysiąca komórek nowotworu złośliwego, które dostały się do krwiobiegu tylko jedna ma szansę być źródłem przerzutu.

W powstawaniu przerzutów zachodzi kilka procesów zależnych od zmian genotypu, których wystąpienie charakteryzuje takie cechy fenotypowe, jak: produkcja lub brak określonych receptorów, produkcja określonych enzymów, właściwości antyimmunologiczne, zdolność do aktywnego ruchu. W przypadku różnych rodzajów nowotworów, a w szczególności warunków, w jakich wzrastają, proces powstawania przerzutów może być nieco inny. Niektóre z przedstawionych poniżej etapów nie zachodzą lub nie są niezbędne w każdym przypadku, jednak dla lepszego zrozumienia istoty tego groźnego, lecz bardzo ciekawego procesu, zaprezentowany zostanie mechanizm powstawania przerzutów drogą naczyń krwionośnych lub chłonnych, który, jak się wydaje, jest najbardziej złożony.

Komórki nowotworowe, aby dostać się z ogniska pierwotnego do naczynia muszą pokonać pewien dystans, który jest

wypełniony macierzą pozakomórkową. Na macierz pozakomórkową składa się śródmiąższowa tkanka łączna oraz (w przypadku nabłonków) błony podstawne. Kolejną strukturą, która musi zostać pokonana przez komórki guza złośliwego jest ściana naczynia krwionośnego lub chłonnego.

Powstawanie przerzutów drogą naczyń

Odłączenie się od głównej masy guza

W wielu prawidłowych tkankach, szczególnie w tkance nabłonkowej, komórki, aby pełnić swoją fizjologiczną rolę, muszą tworzyć określone struktury, skupiska z innymi komórkami, z którymi są silnie połączone. Przykładowo, komórki nabłonka są ze sobą połączone za pomocą desmosomów, cząstek adhezyjnych, w tym kadheryn E, katenin czy kładyn. Za prawidłowe przyleganie komórek nabłonka w obrębie jelita odpowiada między innymi kompleks β -katenina–kadheryna E, którego działanie zależne jest od białka APC (adenomatous polyposis coli). Mutacje w obrębie genu kodującego to białko prowadzą do nieprawidłowej lokalizacji β -kateniny w obrębie komórki (ekspresje cytoplazmatyczna i jądrowa, kosztem ekspresji błonowej). Takie nieprawidłowości obserwuje się w 40% przypadków raka jelita grubego u ludzi, czego konsekwencją jest gromadzenie się β -kateniny w cytozolu i jądrze komórkowym, z jednoczesnym zmniejszeniem się ilości β -kateniny związanej z błoną komórkową (1). W takiej sytuacji obniżona jest aktywność kompleksu β -katenina–kadheryna E, a tym samym osłabia się przyleganie międzykomórkowe, co z kolei umożliwia komórkom guza oddzielenie się od głównej masy nowotworu. Obniżoną ekspresję zarówno kadheryny E, jak i β -kateniny obserwowano w wielu nowotworach złośliwych (m. in. raku sutki, żołądka i jelit) oraz w guzach gruczołu sutkowego u suk (2, 3, 4). To zmniejszenie ekspresji było powiązane z progresją zmian nienaciekających (nieinwazyjnych) w kierunku nowotworów o wysokiej inwazyjności, szybszym tempem wzrostu, obecnością owrzodzenia powierzchni guza, łącznie z tendencją do dawania przerzutów, a w niektórych badaniach także z nasiloną proliferacją komórek miększu guza (2, 3, 4).

Metastases. Mechanism of metastasis

Sapieryński R., Łukasz D., Division of Animal Pathomorphology, Department of Pathology and Veterinary Diagnostics, Faculty of Veterinary Medicine, Warsaw University of Life Sciences – SGGW

This article aims at the presentation of crucial feature of neoplasms as the ability to metastase. Metastasis is a complex, multifactorial and multi-step process by which neoplastic cells disseminate to the tissues distant from the primary site of developing tumor. Many steps are necessary for the development of metastatic foci: invasion of basement membranes and extracellular matrix, entry into blood or lymph vessels, extravasation of neoplastic cells and colonization of a new environment. These activities require many coordinated alterations in cell-cell adhesion, cell-matrix adhesion, cell motility and invasiveness. Of the millions of tumor cells that enter the circulation, only a few are able to produce metastases as most of the cells are killed directly by immune cells or die because of the influence of unfriendly microenvironment. Particular steps and mechanisms involved in metastasis formation are discussed in this article.

Keywords: veterinary oncology, metastasis.

Kładyny są białkami, które są istotną częścią struktury i prawidłowej funkcji obwódek zamykających odpowiedzialnych za przyleganie komórek nabłonkowych i komórek śródbłonka. W badaniach przeprowadzonych na guzach gruczołu sutkowego u suk wykazano ścisły związek pomiędzy zmniejszeniem lub nawet zanikiem ekspresji różnych typów tych białek w wzrostem stopnia złośliwości nowotworu, zaburzeniami struktury gruczołowej oraz osłabieniem adhezji międzykomórkowej, co tym samym promuje bardziej inwazyjny wzrost ze zwiększeniem zdolności do dawania przerzutów (5).

W kolejnym etapie przerzutowania komórki nowotworu, które oddzieliły się od głównej masy ogniska pierwotnego przylgają się do składników macierzy pozakomórkowej, takich jak laminina, kolagen czy fibronektyna. Wiele komórek nowotworowych posiada receptory dla lamininy umieszczone na całej powierzchni błony komórkowej. Z kolei w prawidłowych komórkach nabłonka owe receptory są skupione w tej części komórki, która przylega do błony podstawnej. W przypadku raków piersi u kobiet wykazano, że komórki nowotworów, które dają przerzuty do węzłów chłonnych (więc nowotworów z dużą tendencją do rozsiewu) charakteryzują się większym zagęszczeniem receptorów dla lamininy niż komórki guzów niedających przerzutów.

Trzecim etapem metastazy jest **niszczenie i naciekanie błon podstawnych oraz macierzy pozakomórkowej**. Struktury te utworzone są przez włókna tkanki łącznej (kolagenowe, elastynowe) oraz macierz pozakomórkową (glikoproteiny, kwaśne glikozaminoglikany). W przypadku raków i gruczolaków dodatkową barierą do pokonania jest błona podstawna, na której nabłonek nowotworowy spoczywa. Trawienie tych struktur jest możliwe dzięki dwóm mechanizmom:

- 1) komórki nowotworowe same wydzielają enzymy rozkładające,
- 2) za wytwarzanie enzymów degradujących odpowiedzialne są własne komórki gospodarza (m.in. makrofagi i fibroblasty), które są stymulowane przez czynniki syntetyzowane i uwalniane przez komórki nowotworowe.

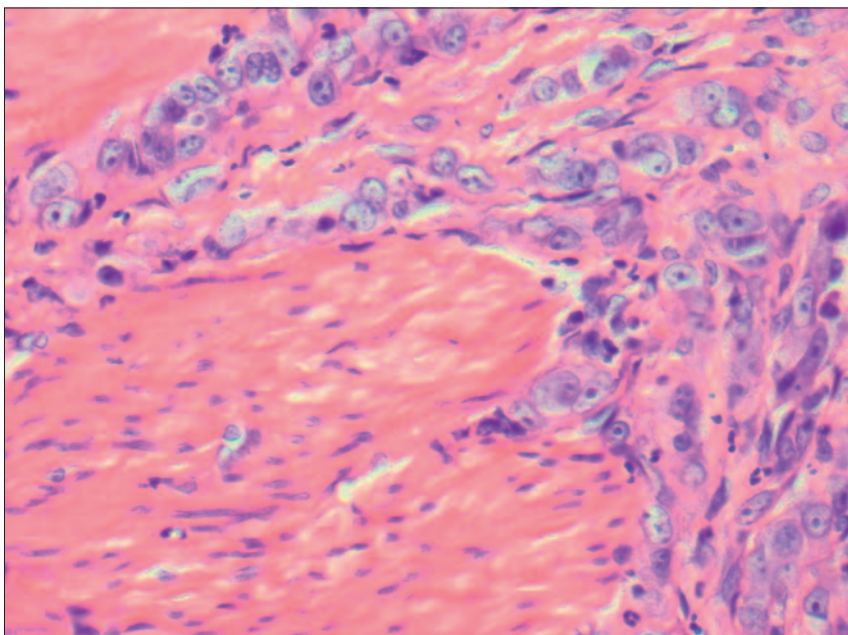
Istotnym czynnikiem ułatwiającym komórkom nowotworowym naciekanie tkanki otaczającej są enzymy proteolityczne o właściwościach endopeptydaz, takie jak **metaloproteinazy** (metaloproteinazy macierzy zewnątrzkomórkowej – MMP), szczególnie MMP-2 i MMP-9. Enzymy te biorą udział w degradowaniu macierzy pozakomórkowej, włókien kolagenowych, przez co umożliwiają komórkom nowotworowym niszczenie błon podstawnych, wnikanie pomiędzy otaczające komórki oraz struktury, ich niszczenie i ostatecznie wnikanie do naczyń krwionośnych. Podwyższona aktywność metaloproteinaz była wykazana w wielu nowotworach złośliwych (czerniaki, raki, mięsaki). W przypadku kostniakomięsaków u ludzi oraz psów wykazano związek podwyższonej ekspresji MMP-2 i MMP-9 z bardziej inwazyjnym

i metastatycznym potencjałem, a także gorszym rokowaniem i krótszymi okresami przeżycia (6). Wykazano też, że aktywność kolagenazy IV (rozkłada kolagen tworzący błony podstawne) jest wyższa w inwazyjnych gruczolakorakach okrężnicy niż w zmianach niezłośliwych (gruczolakach) oraz rakach nieinwazyjnych (rak *in situ*). Dodatkowo, w przypadku zmian inwazyjnych obserwuje się zmniejszenie aktywności inhibitorów metaloproteinaz, co sprawia, że przewagę uzyskują procesy degradacji macierzy pozakomórkowej.

Inna grupa proteaz (**katepsyny – katepsyna D**), których aktywność jest podwyższona w nowotworach złośliwych, wykazuje zdolność do trawienia wielu komponentów macierzy pozakomórkowej, w tym fibronektyny, lamininoprotein i proteoglikanów, jak również umożliwia naciekanie komórkom nowotworowym. Podobnie urokinazowy aktywator plazminogenu (uPA), który jest układem enzymatycznym (proteazą serynową) odpowiedzialnym między innymi za przekształcenie nieaktywnego plazminogenu w plazminę, także bierze udział w degradacji macierzy pozakomórkowej oraz błon podstawnych, zarówno bezpośrednio, jak i pośrednio. Odbywa się to poprzez aktywację innych proteaz (w tym metaloproteinaz), co ułatwia komórkom nowotworowym rozkład otaczającej macierzy międzykomórkowej. Dodatkowo, co nie pozostaje bez wpływu na możliwość rozwoju przerzutów, urokinazowy aktywator plazminogenu stymuluje uwalnianie przez komórki gospodarza różnych czynników wzrostowych, jak: śródbłonkowy czynnik wzrostu (VEGF), czynnik wzrostu fibroblastów

(FGF), transformujący czynnik wzrostu beta (TGF β). Badania przeprowadzone na dużej grupie guzów gruczołu sutkowego u suk wykazały, że guzy złośliwe (raki, mięsakoraki) charakteryzowały się wyższą ekspresją urokinazowego aktywatora plazminogenu w porównaniu do zmian niezłośliwych. Wyższa ekspresja korelowała też z większą inwazyjnością nowotworów, obecnością przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych, przerzutów odległych, a także krótszym okresem przeżycia suk (7). W badaniach wykazano ponadto, że odpowiedzialne za produkcję urokinazowego aktywatora plazminogenu były nie tylko komórki nowotworu, ale także makrofagi i fibroblasty obecne w tkankach otaczających guz (7).

Nie doszłoby jednak do rozwoju przerzutu odległego, gdyby komórka nowotworowa nie miała możliwości aktywnego przemieszczania się poprzez trawioną macierz pozakomórkową i pokonania dystansu, jaki dzieli ognisko pierwotne do najbliższego naczynia krwionośnego czy limfatycznego (**ryc. 1**). Wydaje się, że taki aktywny ruch komórek inwazyjnych jest możliwy dzięki czynnikiem o cechach cytokin, np. autokrynnym czynnikowi ruchliwości (autocrine motility factor – AMF). Autokrynnym czynnikiem ruchliwości jest enzymem, izomerazą glukofosforanową zaangażowaną w procesy glikolizy i glukoneogenezy. Enzym ten posiada wiele funkcji biologicznych, bierze między innymi udział w kontroli migracji komórek, proliferacji oraz przeżyciu, poprzez ochronę przed apoptozą. Białko to jest syntetyzowane i wydzielane przez komórki nowotworowe i poprzez połączenie się ze specyficznymi receptorami (AMFR) obecnymi na powierzchni komórki, między innymi wyzwała jej ruchliwość. W badaniach przeprowadzonych u ludzi wykazano, że koekspresja autokrynnego czynnika ruchliwości i jego receptora odgrywa istotną rolę w rozwoju nowotworów nabłonkowych, a ponadto działa na komórki śródbłonka otaczających tkanek, pobudzając je do produkcji czynników stymulujących angiogenezę (8, 9). Do innych czynników ułatwiających komórkom nowotworowym migrację poprzez tkankę łączną na zasadzie chemotaksji (komórka nowotworowa podąża do miejsc o wyższym stężeniu tych substancji) należą produkty rozpadu kolagenu i lamininy oraz niektóre czynniki wzrostu, jak np. insulinopodobne czynniki wzrostu oraz czynnik wzrostu hepatocytów. Produkty rozpadu kolagenu i innych składników macierzy pozakomórkowej, oprócz aktywności promigracyjnej, stymulują także proliferację komórek nowotworowych oraz mają działanie angiogenne (stymulują wzrost naczyń krwionośnych).



Ryc. 1. Gruczolakorak rozlany żołądka u psa. Widoczne skupiska komórek nowotworowych (po stronie prawej), które wnikają pomiędzy komórki mięśniówki gładkiej warstwy mięśniowej ściany żołądka. Barwienie hematoksylina-eozyna, powiększenie 400×

Oczywiście, nie w każdej sytuacji aktywny ruch komórki jest niezbędny do powstania przerzutów. W przypadku przerzutów drogą kanalikową czy rozsiewu w obrębie jam ciała istnieje medium, w którym komórki są zawieszane i biernie przemieszczają się wraz ze śluzem (w drogach oddechowych) lub płynem surowiczym (w obrębie jam surowiczych).

Celem wędrówki komórek nowotworowych poprzez tkanki gospodarza są naczynia krwionośne lub chłonne. Mechanizm inwazji naczyń krwionośnych i chłonnych jest taki sam, jak w przypadku inwazji istry międzykomórkowej, aczkolwiek komórki nowotworowe muszą przekroczyć nieco inne struktury: przydanka naczynia, błona podstawna śródbłonna i sam śródbłonek. W związku z tym, że migracja jest łatwiejsza w przypadkach naczyń cienkościennej, to zrozumiałe jest, że naczynia limfatyczne, małe żyłki i naczynia włosowate są najbardziej pożądanym miejscem osiągnięcia krążenia ogólnego. Niekiedy proces wnikania komórek nowotworowych do światła naczyń krwionośnych poprzez nieuszkodzoną ścianę określa się mianem odwrotnej diapedezy.

Wędrówka z krwią

Po wniknięciu do krwiobiegu komórki nowotworowe są narażone na komórki układu odpornościowego gospodarza – na tym etapie komórki nowotworowe są szczególnie podatne na likwidację przez mechanizmy wrodzonej i nabytej odpowiedzi immunologicznej. Komórki, które krążą w postaci pojedynczej są z reguły likwidowane. Uważa się że około 0,1% komórek nowotworowych, które dostały się do krążenia jest w stanie przeżyć i dać początek ewentualnym ogniskom wtórnym. Jednak po dostaniu się do naczyń krwionośnych komórki nowotworowe mają tendencję do tworzenia skupisk. Taka strategia zwiększa szanse na przetrwanie komórek nowotworowych, a także zasiedlanie nowych miejsc. Tworzenie skupisk odbywa się na zasadzie adhezji, która może mieć charakter: adhezji homotypowej (zlepy utworzone z komórek nowotworowych; **ryc. 2**) lub adhezji heterotypowej (zlepy utworzone z komórek nowotworowych i komórek gospodarza – głównie płytek krwi). Tworzenie zlepy jest skuteczną metodą unikania mechanizmów niszczenia komórek nowotworowych przez układ odpornościowy, szczególnie gdy dojdzie do opłaszczenia płytkami krwi. Komórki nowotworowe posiadają na swojej powierzchni substancje, które ułatwiają adhezję płytek krwi, a to z kolei przyspiesza tworzenie dużych skupisk komórek, a także ułatwia ich przyleganie do komórek śródbłonna. Ponadto dzięki temu, że płytki krwi są bogatym źródłem

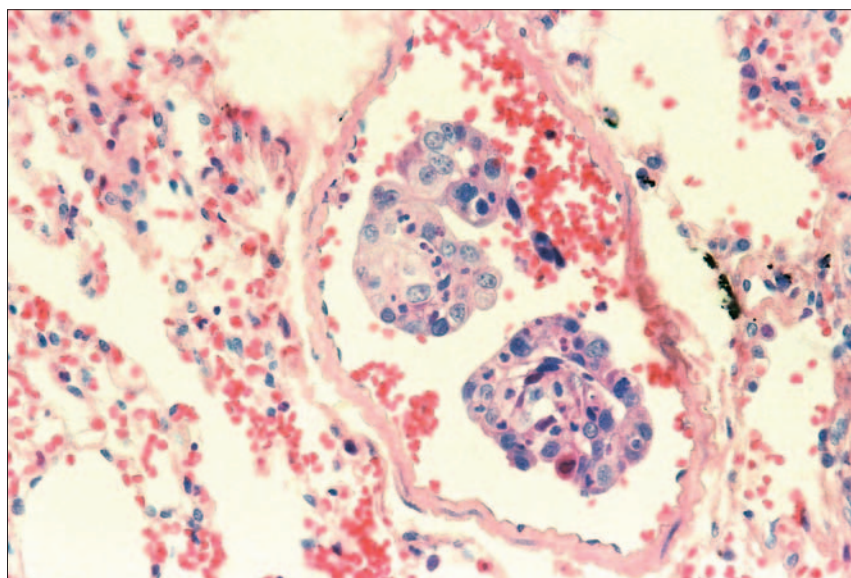
czynników wzrostu, stymulują one podziały i wzrost komórek nowotworowych, ułatwiając przeżycie i powstawanie przerzutów. Dodatkowo większe skupiska komórek nowotworowych łatwiej ulegają embolizacji niż skupiska małe lub komórki pojedyncze. Wykazano, że komórki nowotworowe mogą produkować i wydzielać czynniki o działaniu prokoagulacyjnym, czego konsekwencją jest polimeryzacja fibrynogeny we włóknik, który spaja komórki nowotworowe, chroniąc je przed degradacją przez komórki układu odpornościowego.

Osiedlanie się komórek nowotworowych

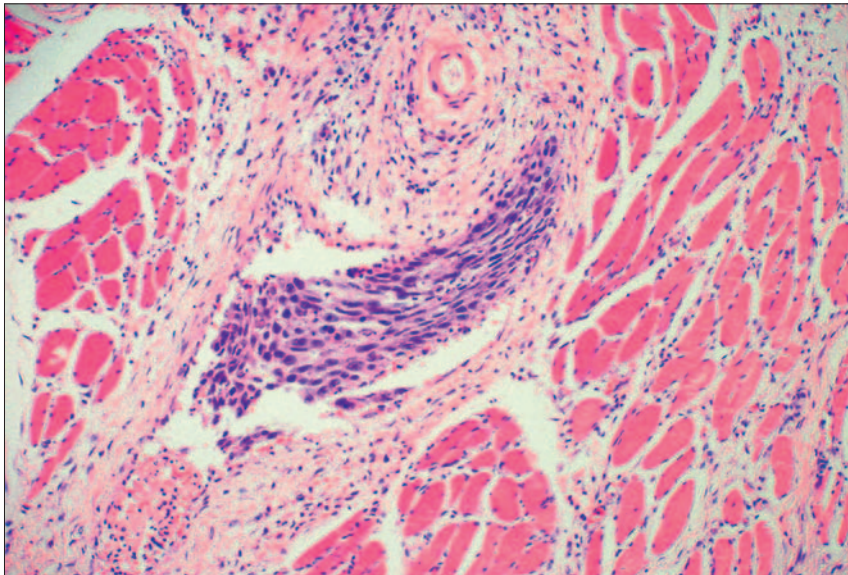
Ten etap procesu powstawania przerzutów może zachodzić dzięki jednemu z dwóch mechanizmów. Po pierwsze, komórki zatrzymują się w określonej lokalizacji w związku z tym, że komórka nowotworowa lub skupisko takich komórek posiada średnicę większą od średnicy naczynia, w którym się znajduje (embolizacja nowotworowa). W tym przypadku lokalizacja przerzutów jest uwarunkowana stosunkami anatomicznymi – komórki nowotworowe są rozsiewane zgodnie z układem drenażu żylnego lub limfatycznego. Najczęściej taka sytuacja ma miejsce w obrębie naczyń włosowatych płuc, do których komórki nowotworowe docierają z krwią płynącą poprzez serce prawe z krążenia obwodowego. Unaczynienie płuc obfituje w drobne naczynia krwionośne o niewielkiej średnicy, a ponadto przepływ krwi przez te naczynia jest bardzo powolny, co sprawia, że płuca działają jak swoisty filtr wychwytyjący komórki nowotworowe z krążenia ogólnego. Podobna sytuacja ma miejsce w wątrobie, gdzie są zatrzymywane komórki nowotworowe, które dostały się do żyły wrotnej z jej

zlewiska na terenie jamy brzusznej. U ludzi oszacowano, że ten mechanizm osiedlania się komórek nowotworowych wyjaśnia około 60% przypadków rozsiewu komórek nowotworowych.

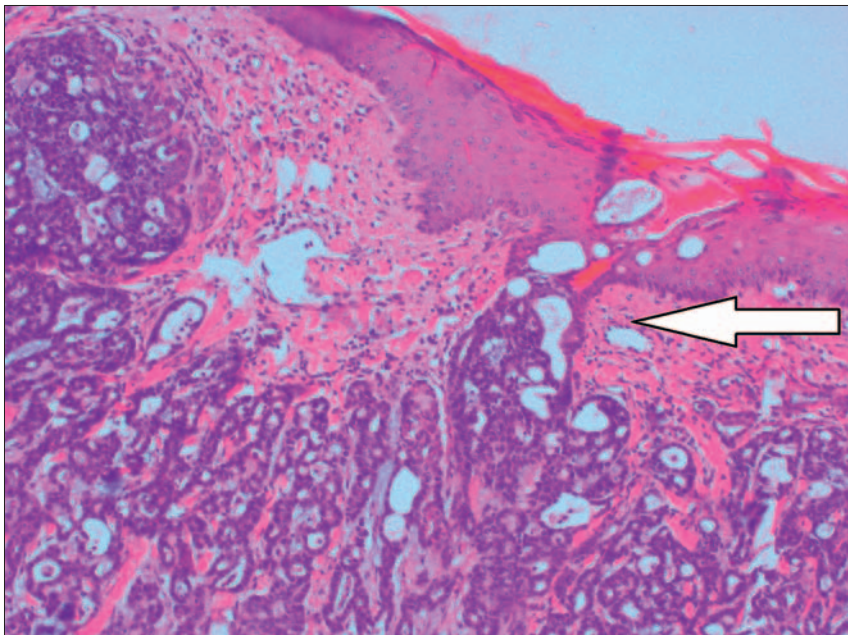
Drugi sposób zasiedlania nowych miejsc przez komórki nowotworowe obecne w krążeniu ogólnym odbywa się dzięki reakcjom ligand-receptor, komórki nowotworowe poprzez swoje receptory powierzchniowe przyczepiają się do ligandów (lub odwrotnie) obecnych na komórkach śródbłonna w określonych tkankach. Teoria wskazująca na taką możliwość nazwana teorią „ziarna i gleby” (seed-and-soil theory), która została zaproponowana już pod koniec XIX wieku przez Pageta (10, 11). Według niej komórki specyficznych nowotworów posiadające specyficzne właściwości (ziarno) znajdują warunki do zasiedlenia i wzrostu w określonych tkankach (gleba). Ten mechanizm może tłumaczyć tropizm przerzutów w przebiegu określonych nowotworów złośliwych do pewnych tkanek, np. częste przerzuty raka prostaty do kości, raka oskrzeli do nadnerczy oraz mózgu. Dodatkowo, niektóre komórki lub tkanki mogą wydzielać lub zwiercać substancje, które działają na komórki nowotworowe jak czynniki chemotaktyczne, co sprawia, że osiedlają się one wybiórczo w tych właśnie tkankach. Potwierdzenie tropizmu tkankowego w przypadku komórek nowotworowych dały badania eksperymentalne, w których zwierzętom laboratoryjnym wstrzykiwano komórki nowotworowe ze znanym tropizmem do tkanki płucnej. Okazało się, że komórki nowotworowe umiejscowiły się zarówno w płucach, jak i ektopowej tkance płucnej wszczepionej pod skórę zwierząt. Jednocześnie nie obserwowano komórek nowotworowych



Ryc. 2. Rozsiany gruczolakorak gruczołu sutkowego kotki. W naczyniach krwionośnych płuca widoczne trzy skupiska komórek nowotworowych (adhezja homotypowa). Tworzenie skupisk komórek nowotworowych jest strategią ich przeżycia w krwiobiegu. Barwienie hematoksylina-eozyna, powiększenie 400×



Ryc. 3. Rak płaskonabłonkowy rogowaciejący skóry u psa. W świetle naczynia krwionośnego mięśni ściany brzucha widoczne duże skupisko proliferujących komórek nowotworowych. Ognisko komórek uległo zakotwiczeniu do ściany naczynia – wzrost ogniska przerzutowego. Barwienie hematoksyliina-eozyna, powiększenie 100×



Ryc. 4. Guz podstawnokomórkowy skóry psa. Pomimo widocznych cech miejscowego naciekania, nowotwory te prawie nigdy nie dają przerzutów. Widoczne miejsce, gdzie rozpoczęła się proliferacja nowotworu (strzałka). Barwienie hematoksyliina-eozyna, powiększenie 100×

w obrębie ektopowo wszczepionych pod skórę fragmentów nerki.

Istnieje jeszcze inny potencjalny mechanizm powstawania przerzutów w określonych lokalizacjach, mianowicie, wędrujące z krwią komórki nowotworowe mogą osiedlać się w wielu miejscach, przy czym ich wzrost do klinicznie wykrywalnego ogniska przerzutowego jest możliwy jedynie w takich tkankach, których komórki wydzielają czynniki (działanie parakryne) umożliwiające zasiedlenie się i proliferację komórek guza. Z kolei komórki nowotworów, których przerzutów nie charakteryzuje żaden tropizm mogą wzrastać

w dowolnym miejscu, bowiem czynniki niezbędne do przeżycia w miejscach odległych oraz proliferacji komórek są wydzielane przez te komórki nowotworowe (działanie autokryne).

Wzrost ogniska przerzutowego

Po osiedleniu się komórek nowotworowych w świetle naczynia zaczynają one proliferować, tworząc ognisko wtórne (ryc. 3), czyli przerzut, lub opuszczają je na drodze odwrotnej, do wcześniej opisanego procesu naciekania naczyń. Komórki śródbłonka ulegają retrakcji, co ułatwia przechodzenie

komórek nowotworowych poza światło naczynia. Po opuszczeniu naczynia komórki nowotworowe przylegają do składników macierzy pozakomórkowej, dodatkowo są wzmacniane siatką włóknika, co stabilizuje ognisko wtórne, zaczynają reagować na czynniki stymulujące wzrost. Warunkiem wzrostu komórek w nowym miejscu jest adhezja do komórek sąsiadujących lub macierzy pozakomórkowej (brak tego zjawiska wywalała w prawidłowych komórkach śmierć na drodze apoptozy – *anoikis*), jednak w przypadku komórek nowotworowych ten proces nie jest konieczny. Nawet przy braku adhezji komórka guza jest w stanie przeżyć, bowiem dzięki obecności zmian genetycznych uruchamia mechanizmy chroniące ją przed programowaną śmiercią. Po osiągnięciu pewnej krytycznej wielkości dalszy wzrost przerzutów jest uwarunkowany wytworzeniem sieci naczyń krwionośnych, która dostarczy powiększającej się zmianie tlenu, czynników pro wzrostowych oraz substancji odżywczych.

Żeby ognisko przerzutowe było wykryte klinicznie (ujawniło się), musi osiągnąć pewną krytyczną wielkość, do czego dochodzi w wyniku proliferacji komórek. Taki rozplem jest możliwy dzięki odpowiedzi komórek guza na wydzielane przez komórki zasiedlanej tkanki miejscowe czynniki wzrostu (działanie parakryne), a także brakowi reakcji bądź jedynie nieznacznej reakcji na czynniki hamujące wzrost (12). W wielu przypadkach jednak komórki przerzutów nowotworu, podobnie jak komórki guza pierwotnego, są zdolne do syntezy i wydzielania autokrynych czynników, które poprzez receptory obecne na powierzchni komórki pobudzają ich wzrost.

Podsumowanie

Proces powstawania przerzutów może być modulowany przez wiele czynników. Niektóre zmiany ogólnoustrojowe zwiększają ryzyko rozsiewu choroby. Do takich czynników należą: stres, zabiegi chirurgiczne, radioterapia, immunosupresja. Wydaje się że uszkodzenia tkanek, które pojawiają się w przypadku wymienionych wyżej nieprawidłowości, może na wiele sposobów ułatwiać różne etapy metastazy. Uszkodzenie komórek śródbłonka, może sprzyjać powstawaniu przerzutów poprzez udostępnianie miejsc sprzyjających adhezji komórek, w tym komórek nowotworowych. Z kolei degranulacja płytek krwi w miejscu takiej adhezji jest dobrym źródłem substancji promujących dalszą adhezję oraz wzrost komórek nowotworowych w miejscu zasiedlenia. Przykładowo, w jednym z badań wykazano, że intensywne naświetlanie klatki piersiowej u psów z kostniakomiesakami mogło przyczynić się do wzrostu występowania przerzutów w obrębie płuc.

Teoretycznie wszystkie nowotwory złośliwe mogą dawać przerzuty, jednak w rzeczywistości tak nie jest. Znane są przypadki tzw. nowotworów miejscowo złośliwych, czego przykładem są guzy podstawnokomórkowe (*basalioma*) oraz glejaki (*glioma*) ośrodkowego układu nerwowego u ludzi. Pomimo wyraźnych cech miejscowego naciekania tkanek przez komórki raka podstawnokomórkowego, w przebiegu tych guzów nie obserwuje się występowania przerzutów (ryc. 4). Innym dobrym przykładem nowotworu o wysokiej zdolności miejscowego naciekania tkanek, z jednocześnie niską tendencją do dawania przerzutów są mięsaki rozwijające się w miejscu szczepień u kotów (ISS). W związku z wysoce naciekowym wzrostem, w większości przypadków ISS miejscowo wznowy obserwuje się często, jednak ogólnoustrojowy rozsiew choroby notuje się zdecydowanie rzadziej, bo w 15–24% przypadków (13). Zdolność do dawania przerzutów często jest powiązana ze stopniem zróżnicowania komórek nowotworowych. Z reguły guzy utworzone z komórek niskozróżnicowanych mają wyższą tendencję do

rozsiewu niż guzy, których miąższ tworzą komórki bardziej zróżnicowane (13, 14). Nowotwory, które wykazują kliniczne cechy złośliwości (duże rozmiary, obecność owrzodzenia, szybkie tempo wzrostu) zazwyczaj dają przerzuty, jednak niekiedy obserwuje się sytuację odwrotną, że ogniska małe, dobrze odgraniczone od otaczających tkanek dają mnogie rozsiane ogniska wtórne.

Piśmiennictwo

1. Pasz-Walczak G., Potemski P., Kusińska R., Kubiak R., Jesionek-Kupnicka D., Mirowski M., Kordek R.: Ocena ekspresji β -kateniny w raku jelita grubego w połączeniu z kliniczno-patologicznymi czynnikami rokowniczymi. *Oncol. Pol.* 2008, **11**, 5-10.
2. Brunetti B., Sarli G., Preziosi R., Monari I., Benazzi C.: E-cadherin and β -catenin reduction influence invasion but not proliferation and survival in canine malignant mammary tumors. *Vet. Pathol.* 2005, **42**, 781-787.
3. Matos A.J., Lopes C., Carvalheira J., Santos M., Rutteman G.R., Gartner F.: E-cadherin expression in canine malignant mammary tumours: relationship to other clinico-pathological variables. *J. Comp. Pathol.* 2006, **134**, 182-189.
4. Rodo A., Malicka E.: E-cadherin immunohistochemical expression in mammary gland neoplasms in bitches. *Pol. J. Vet. Sc.* 2008, **11**, 47-54.
5. Jakab C., Halasz J., Szasz A.M., Kiss A., Schaff Z., Rusvai M., Galfi P., Kulka J.: Expression of claudin-1, -2, -3, -4 and

- 7 proteins in benign and malignant mammary gland epithelial tumours. *J. Comp. Pathol.* 2008, **139**, 238-245.
6. Selvarajah G.T., Kirpenstein J.: Prognostic and predictive biomarkers of canine osteosarcoma. *Vet. J.* 2010, **185**, 28-35.
7. Santos A., Lopes C., Marques R.M., Amorim I., Ribero J., Fias C., Vicente C., Gartner F., de Matos A.: Immunohistochemical analysis of urokinase activator and its prognostic value in canine mammary tumours. *Vet. J.* 2011, **189**, 43-48.
8. Nabi I.R., Watanabe H., Raz A.: Autocrine motility factor and its receptor: role in locomotion and metastasis. *Cancer Met. Rev.* 1992, **11**, 5-20.
9. Funasaka T., Raz A.: The role of autocrine motility factor in tumor and tumor microenvironment. *Cancer Metastasis Rev.* 2007, **26**, 625-625.
10. Langley R.R., Fidler I.J.: Tumor cell-organ microenvironment interactions in the pathogenesis of cancer metastasis. *Endocr. Rev.* 2007, **28**, 297-321.
11. Langley R.R., Fidler I.J.: The seed and soil hypothesis revisited—the role of tumor-stroma interactions in metastasis to different organs. *Int. J. Cancer.* 2011, **128**, 2527-2535.
12. Nicolson G.L.: Cancer progression and growth: relationship of paracrine and autocrine growth mechanisms to organ preference of metastasis. *Exp. Cell Res.* 1993, **204**, 171-180.
13. Romanelli G., Marconato L., Olivero D., Massari F., Zini E.: Analysis of prognostic factors associated with injection-site sarcomas in cats: 57 cases (2001-2007). *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 2008, **232**, 1193-1199.
14. Patnaik A.K., Ehler W.J., MacEwen E.G.: Canine cutaneous mast cell tumor: morphologic grading and survival time in 83 dogs. *Vet. Pathol.* 1984, **21**, 496-499.

Dr hab. Rafał Sapierzyński, e-mail: sapieh@wp.pl

Immunologia powierzchniowych struktur oka

Natalia Ziółkowska

z Katedry Histologii i Embriologii Wydziału Medycyny Weterynaryjnej w Olsztynie

Status immunologiczny gałki ocznej jest wypadkową odporności wrodzonej (nieswoistej) i nabytej (swoistej). Odporność wrodzona stanowi pierwszą linię obrony przed mikroorganizmami i jej odpowiedź jest nieswoista antygenowo, zaś mechanizmy stanowiące drugą linię obrony indukowane są tylko pod wpływem swoistych antygenów. Ochrona gałki ocznej przed wniknięciem patogenów następuje za pośrednictwem bariery anatomicznej reprezentowanej przez rogówkę, mucyny i antybakteryjne peptydy znajdujące się w przedrogówkowym filmie łzowym oraz bariery immunologicznej reprezentowanej przez miejscowe mechanizmy odpornościowe przy udziale współdziałających ze sobą komórek układu odpornościowego.

Rogówka pełniąc funkcje refrakcyjne pozbawiona jest naczyń krwionośnych oraz limfatycznych i uznawana za miejsce uprzywilejowane pod względem immunologicznym. Streilein i wsp. (1) jako pierwsi dostarczyli dowodów na istnienie tego

zjawiska w obrębie oka. Stan ten możliwy jest dzięki procesom tolerancji i ignorancji immunologicznej skutecznie hamującym rozwój nadmiernego stanu zapalnego, który może nieodwracalnie niszczyć delikatne struktury oka. Działanie lokalnych mechanizmów odpornościowych na terenie zarówno powierzchniowych, jak i głębokich struktur gałki ocznej pozwala na utrzymanie homeostazy w tym narządzie, a ich zaburzenie na poziomie komórkowym i molekularnym prowadzić może do rozwoju poważnych procesów zapalnych, jak również do rozwoju chorób autoimmunologicznych.

Bariera rogówkowa i rola mucyn

Rogówka stanowiąca pierwszą mechaniczną barierę chroniącą gałkę oczną przed inwazją mikroorganizmów pokryta jest nabłonkiem wielowarstwowym płaskim nierogowaciejącym, którego powierzchniowe warstwy stale kontaktują się

Immunology of the ocular surface

Ziółkowska N., Department of Histology and Embryology, Faculty of Veterinary Medicine, University of Warmia and Mazury in Olsztyn

This paper aims at the presentation of immune mechanisms of eye surface. The ocular surface consists of the cornea, the conjunctiva and the ocular mucosal adnexa: the lacrimal gland and lacrimal drainage system. It is continuously exposed to environmental agents which could provoke inflammation. The globe is protected by the eye associated lymphoid tissue, EALT, that uses innate and adaptive effector mechanisms to defend the eye from the multitude of pathogenic organisms from the environment. The innate immune system is the first line of defense against intruders and consists of anatomical barriers of the ocular surface such as cornea and mucins and antimicrobial peptides present in the tears film. The adaptive immune system acts as the second line of defense and demonstrates immunological memory reacting rapidly on subsequent exposure to the antigen. The mechanisms of immunological tolerance and ignorance as well as local immunosuppressive microenvironment provide a non-reactive and anti-inflammatory immunological status. This review describes the anatomical, physiological and immunoregulatory factors that contribute to immune privilege of the eye in relation to autoimmune diseases.

Keywords: eye, EALT, innate immunity, adaptive immunity.