

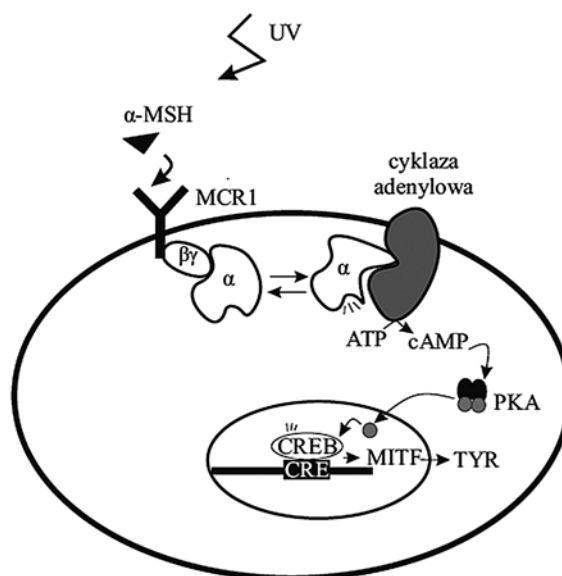
W POSZUKIWANIU PRZYCZYN CZERNIAKA

Dorota Marczyńska, Monika Cichoń (Kraków)

Współczesny stereotyp piękna nie jest do końca sprecyzowany. Połowa populacji ludzkiej próbuje rozjaśnić swoją karnację stosując preparaty wybielające, podczas gdy druga połowa dąży do uzyskania jak najintensywniejszej opalenizny. Przyczyną jest różne pojmowanie atrakcyjności i zdrowia. Opalenizna nie zawsze jednak kojarzyła się ze zdrowym wyglądem. W czasach starożytnych Rzymianie i Grecy rozjaśniali swoją skórę używając w tym celu kredy bądź białej farby. Ciemny kolor skóry kojarzył się wtedy z niewolnictwem. Do czasów rewolucji przemysłowej opalone ciało było cechą ludzi biednych, którzy pracowali fizycznie bezpośrednio na słońcu. Natomiast ludzie usadowieni na wyższych szczeblach hierarchii społecznej chronili swoje ciało przed promieniowaniem słonecznym. Kobiety w celu utrzymania białej karnacji wychodząc na świeże powietrze kryły się w cieniu parasolek, nosiły długie suknie i kapelusze zapewniające ich twarzom ochronę przed słońcem. Moda na opalanie została zapoczątkowana przez francuską projektantkę mody Coco Chanel. Od początku XX wieku opalenizna zaistniała jako oznaka nie tylko zdrowia, ale także kojarzyła się z wysokim statusem społecznym. Popularne stało się podróżowanie oraz leżakowanie na słońcu, na co mogli sobie pozwolić jedynie najbogatsi. Z drugiej strony wraz z rozwojem automatyzacji ludzie biedni nie byli już zmuszeni do pracy na dworze, a co za tym idzie nie wystawiali swojej skóry na promieniowanie słoneczne. Dzięki temu zaczęto odchodzić od stereotypu pracownika fizycznego o śniadej karnacji. Nadmierne ekspozowanie ciała na promieniowanie słoneczne, a zwłaszcza promieniowanie ultrafioletowe, niesie ze sobą wiele konsekwencji, takich jak poparzenia słoneczne, przyspiesza starzenie się skóry, a także może prowadzić do wielu chorób, w tym również czerniaka.

Czerniak jest jednym z nowotworów o największym stopniu złośliwości, dodatkowo szybko przerzutuującym. Nowotwór ten wywodzi się z melanocytów. Są to komórki o gwiazdzystym kształcie, posiadające liczne wypustki dendrytycznego kształtu. Melanocyty produkują, w zależności od cech genetycznych, w specjalnych pęcherzykach (melanosomach) melaninę (Ryc. 1), występującą w dwóch formach, tj. czarnobrunatnej eumelaniny i czerwonej feomelaniny. Główną funkcją tego barwnika jest ochrona przed szkodliwym promieniowaniem UV. Miejsca

wystąpienia czerniaka uzależnione są od miejsc występowania melanocytów. Najczęstszą lokalizacją czerniaka jest więc skóra, ale może rozwijać się on także w innych miejscach, takich jak błony śluzowe, oczy oraz w niektórych narządach wewnętrznych. W 70% przypadków czerniak rozwija się bez wcześniejszych znamion skórnych, ale może powstawać również z istniejących już wcześniej znamion.



Ryc.1. Pod wpływem promieniowania ultrafioletowego (UV) syntezie ulega hormon melanotropina (α -MSH), który łączy się ze swoistym receptorem w błonie komórkowej melanocyta (MCR1) połączonym z tzw. białkiem G. Białko to składa się z trzech podjednostek. Pod wpływem aktywacji receptora jedna z tych podjednostek (α) zostaje zaktwowana. W konsekwencji łączy się ona z białkiem zwanym cyklazą adenylanową. Enzym ten syntetyzuje cAMP (cykliczny AMP) z ATP, które powszechnie jest znane jako nośnik energii chemicznej. Zsyntetyzowany drugorzędowy przekaznik w postaci cAMP aktywuje kinazę białkową A (PKA), której podjednostki ulegają przemieszczeniu do jądra komórkowego. Tam fosforylują (aktywują) odpowiednie czynniki transkrypcyjne (CREB), co z kolei doprowadza do syntezy tyrozyny (TYR), czyli najważniejszego enzymu w produkcji melaniny.

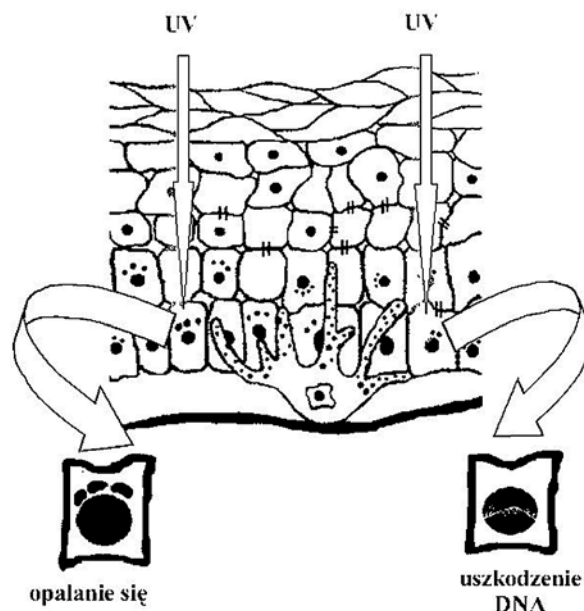
Zachorowalność na czerniaka jest zróżnicowana w różnych rejonach świata. Najwyższą obserwuje się w Australii (50 przypadków na 100 000 osób) i Stanach Zjednoczonych (20 przypadków na 100 000 osób). W Europie jest ona na nieco niższym poziomie, z największą liczbą chorych w krajach skandynawskich (9–22 przypadków na 100 000 osób), a najmniejszą w krajach basenu Morza Śródziemnego (3–11 przypadków na 100 000 osób). Choć liczba zachorowań może się wydawać stosunkowo niewielka w porównaniu z takimi nowotworami

jak chociażby rak piersi czy jelita grubego, to gdy spojrzymy na liczbę zgonów spowodowanych czerniakiem, z łatwością zrozumiemy dlaczego nowotwór ten jest przedmiotem tak intensywnych badań. Jak wykazali w 2002 roku badacze zrzeszeni w Amerykańskim Stowarzyszeniu Onkologicznym powoduje on aż 79% spośród zgonów, których przyczyną są choroby nowotworowe skóry. Postaramy się teraz opisać środowiskowe czynniki ryzyka przyczyniające się do powstania czerniaka.

Jednym z najczęściej wymienianych czynników środowiskowych wpływających na powstanie czerniaka jest promieniowanie słoneczne. Istotną składową widma elektromagnetycznego docierającego do powierzchni Ziemi jest promieniowanie ultrafioletowe (UV). Promieniowanie to możemy podzielić na UVA (320 do 400 nm), UVB (280–320 nm) i UVC (do 280 nm). Do powierzchni Ziemi dociera około 12% promieniowania UVA i UVB oraz tylko około 2% promieniowania UVC, które zatrzymuje warstwa ozonowa atmosfery. Ustalono, że około 19-50% promieniowania UVA dociera do melanocytów, a promieniowanie UVB zostaje z kolei prawie całkowicie zatrzymane przez warstwę rogową naskórka, wpływając głównie na keratynocyty i komórki Langerhansa. Wystawianie skóry zarówno na promieniowanie UVA, jak i UVB skutkuje jej brązowieniem, czyli opaleniem się skóry powodowanym wydzielaniem zawartości melanosomów (Ryc. 2). Promieniowanie UV może jednak bezpośrednio bądź pośrednio uszkadzać materiał genetyczny komórki oraz składniki błony komórkowej, takie jak białka i lipidy. Docierające do skóry właściwej promieniowanie UVA powoduje także osłabienie znajdujących się w niej naczyń krwionośnych. Ekspozycja komórek śródbłonna na ten rodzaj promieniowania skutkuje zmianami w obrębie ich materiału genetycznego, białek oraz błon komórkowych. Doprowadza to do nekrozy komórek endotelium, czyli ich nieprogramowanej śmierci. Wszystko to jest potencjalną przyczyną rozwoju nowotworu.

W ostatnich dziesięcioleciach także solaria jawią się jako kolejne źródło promieniowania UV. Początkowo były to lampy używane wyłącznie w warunkach domowych lub medycznych, które emitowały głównie promieniowanie UVB, niekiedy także UVC. Po roku 1980 solaria zaczęły stawać się domeną dużych centrów handlowych i gabinetów kosmetycznych, co przyczyniło się do ich znacznego upowszechnienia. Zaszły także istotne zmiany w produkcji lamp i związana z tym emisja promieniowania UVA. Pomimo że nie jest możliwe dokładne określenie (ze względu na wpływ innych czynników) jak duży jest związek

między wzrastającym zainteresowaniem solariami a ilością zachorowań na czerniaka, wydaje się, że korzystanie z tych urządzeń podwyższa ryzyko zachorowania. Ryzyko to jest przez naukowców stawiane na równi z tym powodowanym przez poparzenia słoneczne i zależy ono głównie od czasu i częstotliwości opalania się.



Ryc. 2. Główne skutki ekspozycji skóry na promieniowanie ultrafioletowe (UV): produkcja przez melanocyt pigmentu (melaniny), którego odkładanie się w pobliskich komórkach skutkuje powstaniem opalenizny lub uszkodzenie materiału genetycznego (DNA) komórek skóry.

Innym ciekawym zagadnieniem wydaje się wpływ diety na ilość zachorowań na czerniaka. Naukowcy bardzo szybko powiązali ze sobą fakty: niski poziom zachorowań w krajach basenu Morza Śródziemnego w porównaniu z dużą zachorowalnością w Stanach Zjednoczonych oraz sposób odżywiania się mieszkańców tych rejonów. Jak wiadomo jadłospisy Amerykanów i Europejczyków różnią się w znacznym stopniu. Podczas gdy ci pierwsi bardzo często odżywiali się żywnością wysoko przetworzoną, ze zbyt dużą zawartością tłuszczu i cukru, w Europie wciąż dużą wagę przywiązuje się do spożywania różnorodnych posiłków, zawierających obok produktów mięsnych czy mącznych także warzywa i owoce. Czym właściwie wyróżnia się dieta śródziemnomorska na tle innych? Oparta jest głównie na warzywach, z przewagą pomidorów i warzyw o zielonych liściach oraz warzyw kapustnych, świeżych ziołach, owocach cytrusowych, oliwie z oliwek i winie oraz świeżych rybach i owocach morza. Tak zróżnicowany jadłospis dostarcza organizmowi wielu składników odżywczych o potencjalnym działaniu antynowotworowym i tak udowodniono, że znacząco na spadek zachorowań

na czerniaka wpływa spożywanie warzyw bogatych w β -karoten, który jest prekursorem witaminy A o właściwościach przeciwutleniających. Jest to szczególnie ważne, gdyż w ten sposób może chronić on przed działaniem wolnych rodników tlenowych, uszkadzających błony komórkowe.

Warzywa o zielonych liściach (np. szpinak, cykoria, liście buraka), warzywa kapustne (brokuł, kalafior, kapusta), a także zioła (rozmaryn, szalwia) i herbata zawierają z kolei polifenole, związki o udowodnionym działaniu fotoprotekcyjnym. Działanie to wynika z ich zdolności do wiązania jonów metali, które przyczyniają się do powstawania wolnych rodników tlenowych (głównej przyczyny stresu oksydacyjnego). Ponadto polifenole wykazują zdolność do stymulowania układu odpornościowego do wydajniejszej pracy w przypadku ekspozycji na promieniowanie UV, zwalczając obrzęki skórne oraz infiltrację leukocytów. W rybach morskich, szczególnie sardynkach, anchois czy tuńczykach, zawarte są duże ilości kwasów tłuszczowych, które obniżają wrażliwość na promieniowanie UV. Spożywanie alkoholu wywołuje w komórkach zjawisko zwane stresem oksydacyjnym, który powszechnie uznawany jest za jeden z głównych czynników nowotworzenia i starzenia się organizmu. Badacze spostrzegli, że wino wytrawne, którego cechą jest duża zawartość polifenoli, nie promuje rozwoju czerniaka. Wy tłumaczono to tym, że polifenole neutralizują reaktywne formy tlenu uczestniczące w stresie oksydacyjnym.

Powszechnie uznaje się, że nic bardziej zgubnego niż palenie papierosów. Ale czy aby na pewno? Odkładanie się nikotyny w organizmie stało się przedmiotem zainteresowania naukowców już w trzeciej dekadzie XIX wieku. Badania *in vitro* przeprowadzone w 1972 roku dostarczyły pierwszych dowodów na to, że nikotyna może odkładać się w tkankach bogatych w melanocyty. Z jednej strony może ona tam działać prewencyjnie ochraniając skórę przed stanem zapalnym wywołowanym promieniowaniem UV i tym samym zapobiegać nowotworom skóry. Jednakże wykazano też, że palenie papierosów zmniejsza przepływ krwi w obrębie skóry, co hamuje odpowiedź immunologiczną i w konsekwencji może przyczyniać się do rozwoju nowotworów skóry. Najnowsze badania wykazały odwrotną korelację między ryzykiem wystąpienia czerniaka głowy i karku a paleniem papierosów. Potwierdza to, jakoby nikotyna chroniła miejsca często wystawiane na promieniowanie UV przed stanami zapalnymi. Istnieje również inne wytłumaczenie. Palenie papierosów może hamować ekspresję genów zależnych od ścieżki sygnałowej Notch, której aktywacja jest konieczna do wzrostu

komórek czerniaka. Dym papierosowy zawiera także inne substancje gromadzące się w tkankach bogatych w melaninę. Najliczniejszymi takimi związkami o działaniu rakotwórczym są NNN (4-(metylo-nitrozoamino)-1-(3-pirydylo)-butanon) oraz NNK (N' – nitrozonornikotyna). Melanocyty mogą dodatkowo przekształcać obecny w dymie benzo[α]piren do jego rakotwórczej pochodnej. Pomimo ochronnej roli, jaką pełni nikotyna w przypadku rozwoju czerniaka, działanie papierosa nie można uznać za lekarstwo na czerniaka. Lista szkodliwych związków w dymie papierosowym pozostaje zbyt długa, a ich negatywny wpływ na organizm nie jest jeszcze w pełni wyjaśniony.

Obok czynników środowiskowych za rozwój czerniaka odpowiedzialne są także zaburzenia kontroli cyklu komórkowego. Szczególnie ważną rolę odgrywa białko p53, które w prawidłowych komórkach zatrzymuje cykl komórkowy w fazie G1. Możliwe jest to dzięki oddziaływaniu tego białka na czynniki transkrypcyjne odgrywające kluczową rolę w czasie podziałów komórkowych. W prawidłowych komórkach poziom białka p53 jest relatywnie niski, ulega on natomiast zwiększeniu w komórkach uszkodzonych np. w skutek napromieniowania, co z kolei powoduje zatrzymanie cyklu komórkowego w celu naprawienia uszkodzeń DNA lub skierowania komórki na drogę apoptozy. Z białkiem p53 związany jest także gen CDKN2A kodujący dwa alternatywne białka, p16^{INKA} oraz p16^{ARF}, zaangażowane w rozwój i przeżycie komórek czerniaka. Mutacja w obrębie tego genu prowadzi do braku aktywności białka p53 (hamowanego przez białko p16^{ARF}) oraz do braku produkcji białka p16^{INKA} i nieograniczonej działalności kompleksu kinaz zależnych od cyklin 4 i 6 (CDK4/6), które fosforylują (aktywują) liczne białka kluczowe dla zachodzenia cyklu komórkowego. Konsekwencją tej mutacji jest więc niezahamowane przechodzenie komórek z fazy G1 do fazy S cyklu komórkowego. Kontrola cyklu komórkowego może zachodzić także na drodze sygnałowej Ras/Raf/MEK/ERK. Jedną ze składowych tej ścieżki, jaką są białka Ras, powstaje na skutek ekspresji trzech genów NRAS, HRAS i KRAS. W wielu badaniach wykazano powiązanie pomiędzy występowaniem mutacji NRAS a zachorowaniem na czerniaka rodzinnego. W komórkach czerniaka tworzącego przerzuty zaobserwowano także inną mutację występującą w obrębie tego szlaku – mutację genu BRAF.

Tak wielka złożoność procesu powstawania czerniaka jest jedną z głównych przyczyn trudności w jego wykrywaniu oraz skutecznym leczeniu, a co za tym idzie stosunkowo wysoką śmiertelnością

powodowaną przez ten nowotwór. Istnieją jednak doniesienia, że w walce z czerniakiem można się skutecznie posłużyć immunoterapią. Jest to rodzaj terapii, której celem jest skierowanie komórek układu odpornościowego na walkę z komórkami nowotworu. Obecnie wielu naukowców skupia się również na

opracowaniu szczepionki na czerniaka, a także próbie zwalczenia tego nowotworu poprzez manipulację komórek macierzystych chorego. Należy także postawić sobie pytanie, czy możemy zrobić coś, by chronić się przed tym nowotworem?

Mgr Dorota Marczyńska i mgr Monika Cichon są absolwentkami kierunku Biologia na Wydziale Biologii i Nauk o Ziemi Uniwersytetu Jagiellońskiego. Swoje prace magisterskie wykonały pod kierunkiem dr hab. Małgorzaty Przybyło w Zakładzie Biochemii Glikokoniuatów UJ. E-mail: dor.marczynska@gmail.com, cichon.mo@gmail.com, monika.cichon@uj.edu.pl.

ZAPYLANIE ROŚLIN PRZEZ ZWIERZĘTA

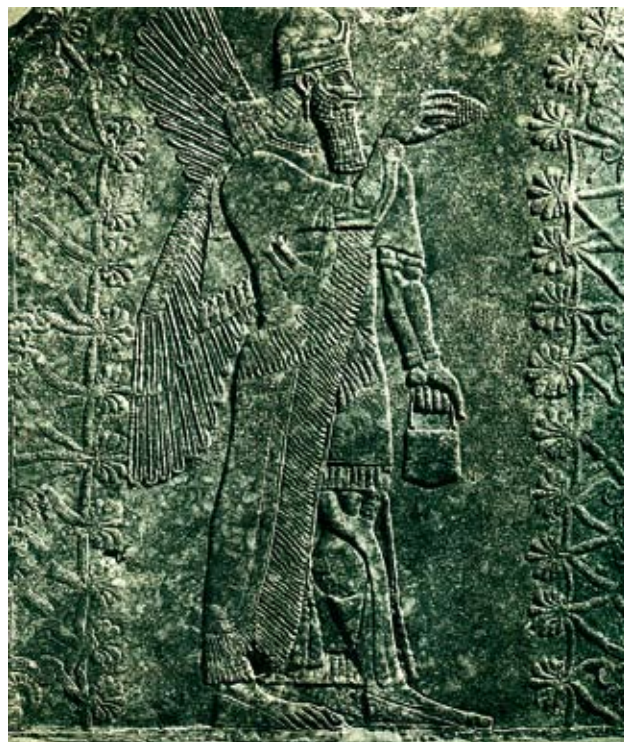
Lukasz Dylewski (Poznań)

Zapylenie jest ekosystemowym procesem, który ewoluował przez miliony lat z korzyścią zarówno dla roślin jak i zwierząt. Zapylenie w głównej mierze prowadzi do wytworzenia nasion, które następnie ulegają rozprzestrzenianiu oraz zapewnia zmienność genetyczną danego gatunku rośliny. Wytworzenie odpowiednich atraktantów, tj. nektaru, powabni czy ciałek jadalnych, wiąże się z kosztami energetycznymi, jakie roślina musi ponieść, by zapewnić jak najwyższą skuteczność przyciągnięcia zapylacza. Sukces reprodukcyjny roślina osiąga wtedy, kiedy jej „potomstwo” przeżyje, rozprzestrzeni się na odpowiednią odległość i wytworzy nowe organizmy. Interakcje roślina – zapylacz czasami są skomplikowane, ponieważ każda ze stron chce skorzystać, a jednocześnie stracić jak najmniej.

Krótką historia badań nad biologią zapylenia

Poznanie zjawiska tak ważnego jak zapylenie oraz roli kwiatów żeńskich i męskich intrygowało ludzi starożytnego Egiptu i Bliskiego Wschodu. W antycznej Grecji wnikliwej obserwacji poddawane były palmy daktylowe oraz figi, stanowiące ważny składniki diety. Dowodem na to, że ludzie wiedzieli jaką funkcję pełni pyłek, ilustruje jedna z płaskorzeźb pochodząca ze starożytnej Asyrii z IX w. p. n. e. (Ryc. 1) Przedstawia ona demona trzymającego w dłoniach kwiatostan męski, którym zapyła palmę daktylową. Stosowanie sztucznego zapylenia, tzw. kapryfikacji figi jadalnej czy palmy daktylowej było procesem już znanym, a szczegółowo opisanym przez Teofrasta (ojca botaniki). Za rozkwit badań nad biologią kwiatów i procesem zapylenia możemy uznać przełom XVIII i początek XIX wieku, a szczególnie prace Sprengela dotyczące morfologii wielu gatunków kwiatów i owadów ich zapyłających. Rozpoczęto

także wnikliwe badania nad ekologią kwiatów i rolą owadów w zapyleniu. Wraz z ukazaniem się epokowego dzieła Karola Darwina „O powstaniu gatunków” w 1859 roku, zaczęto dopatrywać się przyczyn ewolucyjnych tych interakcji. Poglądy koncentrowały się na procesach ewolucyjnych, które mogły i mogą wpływać na biologię zapylenia. Już w latach



Ryc. 1. Fragment płaskorzeźby przedstawiający bóstwo zapyłające kwiaty żeńskie daktyli. Źródło: <http://www.yorku.ca/kdenning++2140%2006-72140writingsystems.htm>.

50-tych XX wieku rozpoczęto pierwsze eksperymenty dotyczące tego zagadnienia. Współczesne badania mają wymiar ekologiczno-ewolucyjny i skupiają się w głównej mierze na poznawaniu funkcjonowania ekologicznych cech kwiatów, dynamiki transportu