ALTERNATOR
Misliti znanost.

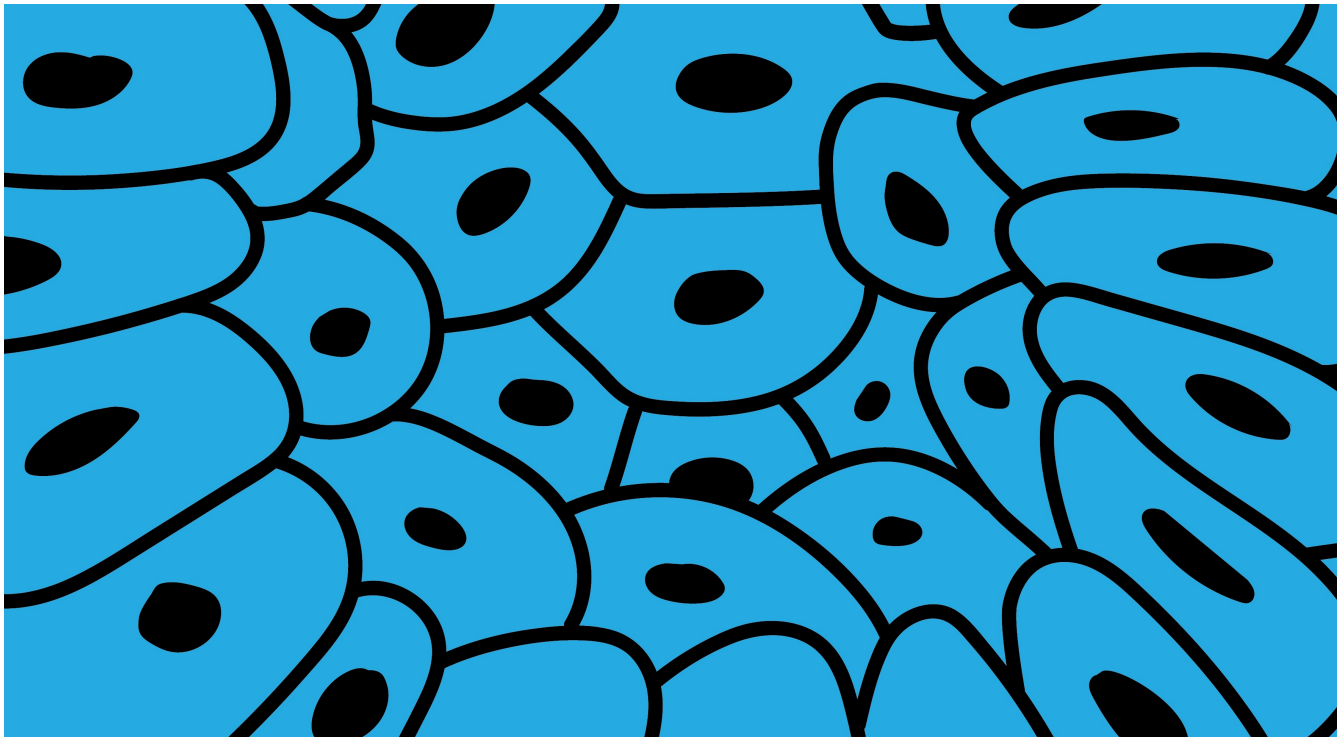
Mehanika benignih in malignih kožnih rakov

17. 4. 2025

Številka: 06/2025

Avtor:

- Matej Krajnc



Oblikovanje in ilustracija: Nina Semolič

Živi organizmi so z evolucijo razvili sposobnost ohranjanja življenja, s pomočjo katere osebki posamezne vrste »zavlačujejo« s koncem svojega obstoja, da lahko na naslednjo generacijo prenesejo genetski material. To omogoča preživetje vrste in njen razvoj na evolucijski časovni skali.

Za ohranjanje življenja posameznega osebka je pomembno pravilno delovanje organizma na vseh ravneh – od celic in tkiv do organov in organskih sistemov. Za to so odgovorni regulativni mehanizmi, ki zagotavljajo odpornost sistema, tudi ko je ta izpostavljen različnim mehanskim, kemičnim in biološkim motnjam. Ob bolezni so lahko ti mehanizmi lokalno znatno porušeni, kar je nemara še najbolj očitno pri genetskih mutacijah, ki povzročajo rakava obolenja. V primeru raka se poruši predvsem ravnovesje med celično rastjo ter delitvijo na eni in celično smrtjo na drugi strani. Natančneje, genetsko mutirane (rakave) celice se pričnejo nenadzorovano hitro deliti, s čimer porušijo lokalno arhitekturo tkiva v organu. Bolj značilni in resni klinični znaki bolezni se pogosto kažejo v fazi, ko sta integriteta organa in njegovo delovanje že močno ogrožena, rakave celice pa so morda zapustile mesto svojega izvora in preko krvožilnega in limfnega sistema dosegle druge organe.

Ker večina organov ni neposredno dostopna za neinvazivne metode preventive, je zgodnje odkrivanje rakavih sprememb v večini primerov oteženo. To pa ne drži za rakave spremembe na koži, ki je vsaj pri ljudeh edini organ, ki ga lahko ves čas neposredno vizualno spremljamo. Različne genske mutacije vodijo do več različnih vrst malignih sprememb na koži, ki se med seboj razlikujejo po tem, kako agresivno rastejo lokalno, pa tudi po tem, kako pogosto se razsejejo po drugih delih telesa. Med najpogostejša rakava obolenja kože sodijo bazalnocelični karcinom (angl. *basal cell carcinoma* oz. BCC), ploščatocelični karcinom (angl. *squamous cell carcinoma* oz. SCC) in maligni melanom (angl. *malignant melanoma* oz. MM). Med omenjenimi tipi kožnega raka sta si BCC in SCC sorodna v tem, da se oba razvijeta v najnižji, t. i. bazalni plasti kožnega epitela. Kljub tej podobnosti pa se njuni prognozi pomembno razlikujeta: medtem ko je BCC večinoma benigen, je SCC bolj agresiven in sčasoma postane invaziven.

V naši interdisciplinarni raziskavi (https://doi.org/10.1038/s41586-020-2695-9) , pri kateri smo sodelovali fiziki in biologi in

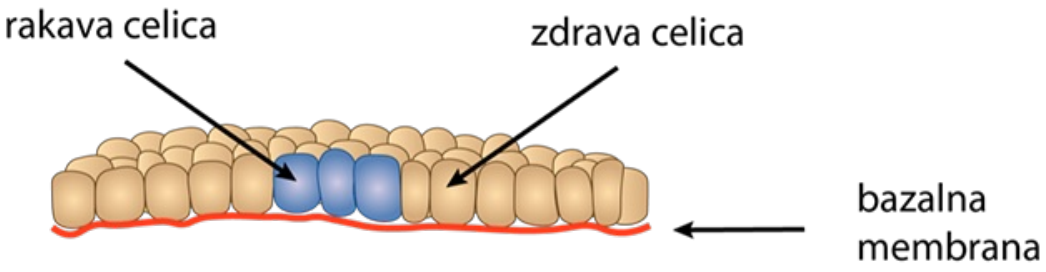
je bila pred štirimi leti objavljena v reviji *Nature*, smo obravnavali prav ti dve obliki kožnega raka. Skupaj s kolegi z Univerze Rockefeller smo gensko spremenili kožne celice v mišjih zarodkih tako, da so izražale mutacije, ki povzročajo BCC in SCC. Najprej smo ugotovili, da mutacija gena SmoM2 povzroča nastanek brstičastih kožnih struktur, značilnih za BCC, medtem ko mutacija gena HRas vodi v nastanek nagubanih struktur, značilnih za SCC (glej sliko na dnu članka). Prav te očitne razlike v obliki rakavih tkiv so nam omogočile definicijo oblikovnega parametra, s pomočjo katerega se da že iz oblike, npr. med patohistološko preiskavo, nedvoumno določiti, za katerega od obeh tipov raka gre.

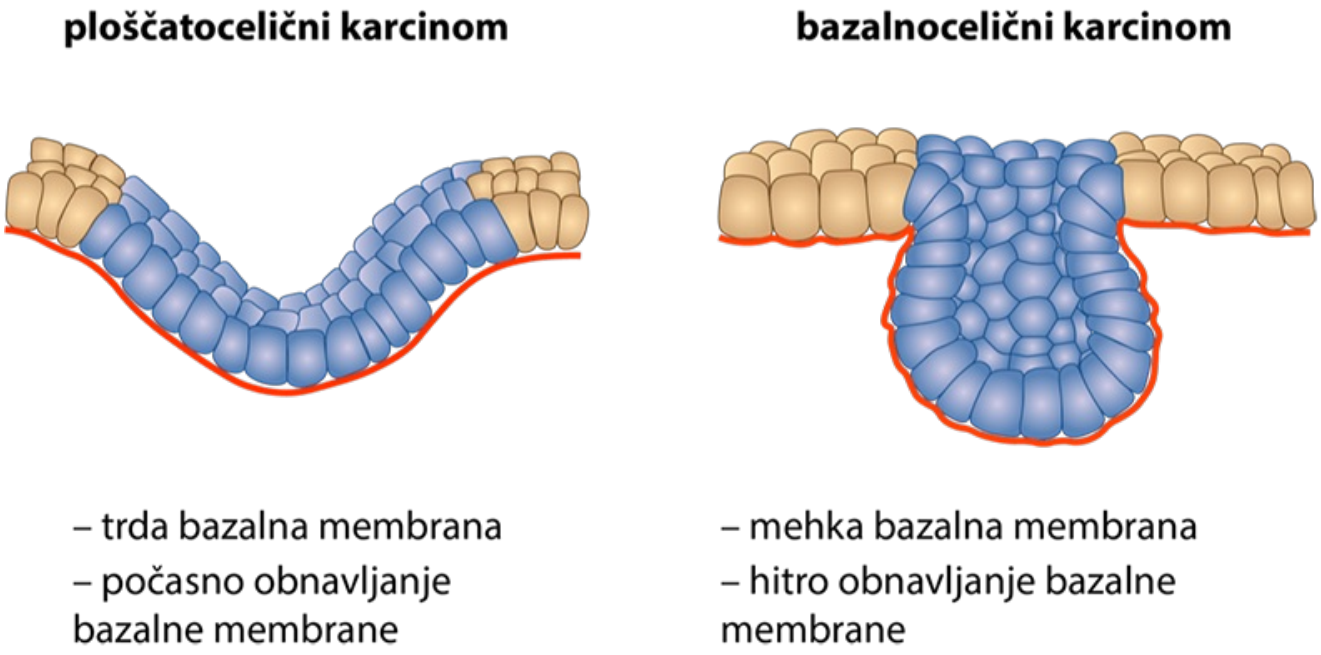
Ob tem, da imata BCC in SCC pomembno različen metastatski potencial, se zdijo razlike v njunih morfologijah še toliko bolj bistvene. Prav zato smo se v naši raziskavi vprašali, ali so spremembe arhitekture rakavih tkiv zgolj »stranski produkt« bolezni, ki je koristen predvsem v diagnostične namene, ali pa so te spremembe lahko tudi neposreden pokazatelj biofizikalnih mehanizmov, ki se pri BCC in SCC razlikujejo in nato tudi posredno vodijo do bistveno drugačnega poteka bolezni.

Čeprav gre za biološki sistem, sestavljen iz živih celic, lahko kožni epitel v prvem približku fizikalno obravnavamo kot elastično plast. Podobno kot neživi materiali se lahko tudi epitel ob delovanju zunanjih sil skrči, raztegne, ukloni ali pa se, ob dovolj velikih silah, celo natrga. Za tanke elastične plošče, npr. liste pisarniškega papirja, je empirično znano, da se ob stisku vzdolž ene od njihovih daljših dimenzij (širine ali dolžine) ne skrčijo, temveč se uklonijo tako, da tvorijo valovite oblike z enim samim vrhom oz. dolom. Teoretično je to mogoče pojasniti s primerjavo elastične energije deformirane plošče ob skrčku in tiste ob uklonu. Znano je, da je za tanke plošče energijsko ugodneje, da se ob stisku uklonijo, za debelejše pa, da se skrčijo. Pri tankih ploščah, podprtih z debelejšim substratom, pa je mogočih več deformacij. Večplastni material, ki po strukturi spominja na kožo (to sestavljajo dermis, bazalna membrana in epidermis), se ob stisku deformira tako, da tvori periodične gube z značilno valovno dolžino, ki je odvisna le od razmerja elastičnih konstant posameznih plasti.

Prav analogija z elastičnostjo večslojnih elastičnih materialov nam pove, da bi bilo nemara mogoče različne oblike rakavih tkiv pojasniti z razlikami v elastičnih lastnostih posameznih plasti kože pri BCC in SCC. V raziskavi smo ugotovili, da do pomembnih razlik prihaja predvsem v najtanjši plasti, tj. bazalni membrani. Gre za tanko plast izvenceličnega materiala, ki ga proizvajajo in izločajo bazalne celice – celice v najnižji plasti kožnega epitela, ki so v rakavih tkivih genetsko spremenjene. Naši poskusi so pokazali, da je bazalna membrana pri BCC mehkejša in da se ob napetosti in deformaciji hitreje obnavlja, medtem ko pri SCC velja ravno nasprotno: bazalna membrana je tam trša in se obnavlja počasneje. Kot so potrdile naše računalniške simulacije rasti tumorja, se da zgolj s temi razlikami pojasniti nastanek brstičastih struktur pri BCC na eni in nagubanih struktur pri SCC na drugi strani.

Na načelni ravni je gotovo največji prispevek naše raziskave ta, da pokaže, da razumevanje patohistološke slike rakavih tkiv ni uporabno zgolj za diagnostiko, temveč je lahko v kombinaciji z osnovnimi fizikalnimi načeli pomembno tudi za identifikacijo biofizikalnih mehanizmov, ki so med boleznijo spremenjeni. Prav ti mehanizmi lahko pomembno vplivajo tako na razvoj bolezni kot tudi na prognozo.





Nastanek ploščatoceličnega in bazalnoceličnega karcinoma v kožnem epitelu miši povzročata genski mutaciji HRas in SmoM2. Naša raziskava je pokazala, da sta za ta karcinomska tipa značilni različni arhitekturi rakavega tkiva: za ploščatocelični karcinom je značilen nastanek nagubanih, za bazalnocelični karcinom pa brstičastih struktur. Različni arhitekturi smo pojasnili preko razlik v mehanskih lastnostih bazalne membrane, ki podpira kožni epitel in jo izločajo rakave celice. Slika: Urška Andrenšek

https://www.alternator.science/sl/krajse/mehanika-benignih-in-malignih-koznih-rakov/