

Współczesne spojrzenie na mechanizmy powstawania nowotworów ze szczególnym uwzględnieniem substancji aromatycznych aktywujących receptor AhR oraz wpływu zakłócającego urządzeń elektrycznych.

Diana Wojtkowiak

Gdańsk, 1.09.2019
www.torsionfield.eu

Abstrakt

W pracy przedstawiono współczesne koncepcje mechanizmów powstawania nowotworów, skupiające się na zaburzeniu najwyższego piętra regulacyjnego poprzez receptory białkowe. Obecnie kiedy już wiadomo, że mutacje genowe pełnią w nowotworach rolę drugorzędą i że zmiany metaboliczne we wszystkich nowotworach są bardzo podobne, głównym punktem uwagi staje się system regulacji losów komórki i oddziaływania na tkankę sąsiednią i układ immunologiczny. Jednym z kluczowych jest przypomniany po wielu latach efekt Warburga, polegający na przestawieniu metabolizmu w mitochondriach na fermentację i wymuszający dalsze efekty w sąsiednich komórkach.

Wprowadzenie

Jeszcze kilkanaście lat temu dominował pogląd, że do powstania nowotworu potrzebny jest kancerogen powodujący uszkodzenia genetyczne prowadzące do mutacji trzech do pięciu kluczowych genów. Mutacja tych genów powoduje: niereagowanie komórki na czynniki tkankowe ograniczające proliferację, usunięcie limitu ilości podziałów komórki (limit Hyflicka), angiogenezę, później dołączono tworzenie przez komórki nowotworowe stanu zapalnego ¹ powodującego, że układ immunologiczny nie widzi nowotworu, pomimo obecności wielu antygenów nowotworowych ². Obecnie mamy wiele danych, dotyczących współdziałania w rozwijaniu nowotworu zmienionej pod wpływem nowotworu tkanki podścieliskowej ², a także rozsyłania przez komórki nowotworowe małych pęcherzyków (egzosomów) zawierających białka i RNA, i wpływających funkcjonalnie na odległe tkanki. Wszystkie te i inne niewymienione bardzo skomplikowane i zmyślne mechanizmy uzależnienia otaczających tkanek od nowotworu wydają się czymś wprost niemożliwym dla zaistnienia jako efekt przypadkowych mutacji, to raczej tak jakby jakiś diabeł ukryty w nowotworze kierował racjonalnie batalią skierowaną przeciwko organizmowi. Coś jest nie w porządku. Można jednak domyślać się, że nowotwór wykorzystuje jakieś rozwiązania systemowe zaplanowane do innych celów.

Oddziaływanie z otaczającymi tkankami

Wykorzystywanie przez nowotwór otaczającej tkanki do dostarczania substancji odżywczych może się nam kojarzyć ze wzrostem płodu, na którego potrzeby pracują sąsiadujące tkanki i cały organizm kobiety. Autorzy niektórych prac opierają się jednak na innym mechanizmie systemowym, związanym z leczeniem ran, uruchamianym przez cytokinę TGF- β .^{3,4} Kiedy się oparzymy na niewielkim obszarze na dłoni, możemy na sobie obserwować, jak zdegradowana tkanka powierzchniowa zostaje zastąpiona ziarniną, a otaczająca zdrowa tkanka napina się dzięki wytwarzaniu miofibroblastów tworzących mięsień gładki, powoli zmniejszający obszar ziarniny i ograniczający destrukcyjny dla leczenia rany wpływ ruchów dłoni. Miofibroblasty powstają też w tkance podścieliskowej nowotworu^{3,4}, co wskazuje na słuszność poglądu o uruchomieniu systemu leczenia ran. Jednak system ochrony płodu też jest wykorzystywany w nowotworzeniu i to w znacznym stopniu. Sama cytokina TGF- β jest białkiem bardzo podobnym do hormonu HCG wytwarzanego przez łożysko dla tworzenia sprzyjającego środowiska dla płodu. Ze względu na te podobieństwo HCG może aktywować nie tylko własny receptor, ale też receptor dla TGF- β . Ochrona płodu różniące się markerami tkankowymi od organizmu matki, przed atakiem immunologicznym, realizowana jest przez aktywację receptora AHR (Aryl Hydrocarbon Receptor) rozpoznającego stosunkowo szeroką grupę substancji aromatycznych. Naturalnym endogennym aktywatorem AHR są pochodne tryptofanu pochodzące z jego degradacji na tzw. szlaku kinurynowym. Są dwa enzymy limitujące szybkość tworzenia kinuryny: TDO2 (tryptophan 2,3-deoxygenase) i IDO1 (indoleamine 2,3-dioxygenase 1). TDO2 decyduje o konstytucyjnej przemianie tryptofanu, podczas gdy IDO jest indukowany i regulowany przez stan zapalny.⁵ Występują pewne sprzężenia zwrotne, IDO jest regulowany przez AHR w komórkach dendrytycznych a regulatorowe limfocyty T (Tregs) wytwarzają TDO i/lub IDO.⁶ Enzym IDO jest konieczny do matczynej tolerancji immunologicznej płodu. Farmakologiczna inhibicja IDO prowadzi do aborcji.⁵ Nowotwory, w których występuje ekspresja IDO unikają ataku przez układ immunologiczny.⁵ W przypadku nowotworów immunosupresja może następować kilkoma drogami, w większości których zaangażowany jest właśnie receptor AHR np. przez indukcję regulatorowych limfocytów T, czy produkcję cytokin immunosupresyjnych (np. IL-10) przez komórki towarzyszące.⁵

Jednak to dalek nie tak. Nowe badania pokazują, że to niekoniecznie geny nowotworu są odpowiedzialne za zwiększoną proliferację, angiogenezę, metastazę i wyciszenie układu immunologicznego, ale tkanka podścieliskowa. To raczej nie nowotwór jest odpowiedzialny za pierwotne powstanie stanu zapalnego, ale istniejący z jakiś przyczyn stan zapalny ograniczający działanie układu immunologicznego powoduje, że powstające pierwotne komórki nowotworowe, nie są eliminowane przez wyspecjalizowane w tym komórki immunologiczne. To by wyjaśniało, znany fakt⁷, że w narządach podlegających długotrwałemu stanowi chorobowemu może w końcu rozwinąć się nowotwór. Już w 1863 r. Virchow zaproponował, że nowotwór powstaje w miejscu przewlekłego stanu zapalnego. W stadium rozwijającego się nowotworu wymiana informacji między komórkami nowotworowymi i komórkami tkanki podścieliskowej jest obustronna i wraz z upływem czasu ochrona nowotworu przez tkankę podścieliskową przed układem immunologicznym, jak też przed lekami nowotworowymi, jest coraz silniejsza, a nowotwór coraz trudniejszy do leczenia.

Polly Matzinger w 1994r. postulował „teorię niebezpieczeństwa” (danger theory), w której przedstawiał uwalnianie sygnałów niebezpieczeństwa, w postaci substancji chemicznych pochodzących od komórek nekrotycznych i matrix międzykomórkowej w odpowiedzi na uszkodzenie tkanki. Jeżeli więc receptory TLR (Tool Like Receptors) i im podobne na komórkach immunologicznych nie rozpoznają, że mają do czynienia ze śmiercią

komórki mającej cechy immunogenne, zamiast aktywacji układu immunologicznego, zostanie uruchomiony system ochronny. Duży poziom sygnałów niebezpieczeństwa w zaawansowanych stadiach litych nowotworów, w których niedotlenienie powoduje nekrozę komórek nowotworowych, wywołuje stan zapalny i ma wielkie znaczenie dla progresji nowotworu. Otaczające fibroblasty i inne komórki dostarczają substancji odżywczych i cytokin ułatwiających wzrost nowotworu tak długo, jak długo trwa stan zapalny.⁸

Inicjacja powstania nowotworu

Na obecnym etapie wiedzy, to co się dzieje bezpośrednio po powstaniu pierwotnych komórek nowotworowych pod wpływem promieniowania, kancerogenów lub wirusów onkogennych to raczej domysły. Jedną z przyczyn może być tu osłabienie zdolności prawidłowo rozpoznania receptorów TLR i innych receptorów pod wpływem zewnętrznych czynników zaburzających ich funkcjonowanie. Z kilku niezależnych badań wiemy, że ponad 90% nowotworów powstaje u osób mieszkających na tak zwanych rozłamach tektonicznych, gdzie występuje kilkukrotnie zwiększone naturalne promieniowanie cząstek pola torsyjnego Ziemi.^{9,10} Wie o tym jednak jedynie bardzo mała liczba osób.

Najnowsze podejście pokazuje, że kancerogeny wcale nie działają chemicznie na DNA, ale że cały proces nowotworzenia odbywa się przez receptory, w tym wiodącą rolę odgrywa receptor AHR, który zapewnia inwazję, migrację, angiogenezę, immunosupresję, chemoodporność i nabywanie cech podobnych do komórek macierzystych.¹¹ Takie znane kancerogeny jak benzo- α -piren czy TCDD nie powodują powstawania nowotworów w sytuacji mutacji w genie AHR.¹² Tym nowym ważnym spostrzeżeniem jest aktywacja w komórkach nowotworowych głównych genów, które są potrzebne do odróżnicowania komórki, aby stała się komórką macierzystą, jak Notch1, Notch2, Sox2, Oct4. Te geny mogą ulegać ekspresji po silnej aktywacji receptora AHR, np przez TCDD. Powstała nowotworowa komórka macierzysta mimo remisji nowotworu pod wpływem leczenia, jest w stanie przetrwać i po latach spowodować odnowienie się nowotworu w postaci jeszcze bardziej odpornej na leczenie.¹² Jest to podstawowy mechanizm odpowiedzialny za bardzo niski poziom całkowitej wyleczalności nowotworów (na poziomie 30%). Wracamy więc do informacji płynącej z samego nowotworu, ale tym razem nie cały nowotwór jest odpowiedzialny za inwazję, angiogenezę czy immunosupresję, ale jedynie komórki macierzyste nowotworu. Wspólnym elementem łączącym nowotwór z otaczającą tkanką są aromatyczne substancje endogenne lub egzogenne, które mogą aktywować zarówno komórki nowotworowe, jak komórki znajdujące się w sąsiedztwie, do ekspresji całej grupy białek regulatorowych.

Mutageneza

A co z mutagenezą? Wiemy, że istnieje, to ona doprowadza do różnic pomiędzy częściami nowotworu. Efekt bystander pokazuje nam, że może być to następna programowa funkcja. W efekcie tym uszkodzenie DNA pod wpływem radiacji, ultrafioletu albo też bleomycyny czy niektórych innych antybiotyków przeciwnowotworowych w jednej grupie komórek, powoduje uszkodzenia DNA w stosunkowo odległych zdrowych komórkach poprzez uruchomienie silnego stresu oksydacyjnego. Jak dotąd czynnik przenoszący tę informację nie został rozpoznany, są tylko potencjalne kandydaty, jak na przykład utlenione fragmenty DNA¹³. Powstałe uszkodzenia DNA prowadzą do niestabilności genetycznej, którą można obserwować jako powstanie mikrojąder, mutacji punktowych i skrócenie

telomerów. Jednak sam receptor AHR też jest w stanie wywołać stres oksydacyjny uszkadzający DNA poprzez podległe mu cytochromy P450 np CYP1A1¹⁴. Nie wszystkie substancje aktywujące receptor AHR powodują w efekcie wytwarzanie reaktywnych form tlenu, przykładowo kwercytyna będąca aktywatorem nie wywołuje produkcji reaktywnych form tlenu.¹⁴ Nie musi to być jednak jedyna droga powstawania niestabilności genetycznej. AHR odgrywa ważną fizjologiczną rolę w podziale komórkowym w tym w cyklu duplikacji centrosomu. A patologicznie w niesabilności chromosomu zależnym od centrosomu.¹⁵ Receptor AHR wraz ze związanym ligandem wędruje do jądra komórkowego wraz z innymi białkami/receptorami np ARNT, związane substancje mogą więc modyfikować odpowiedź w bezpośrednim kontakcie receptora z DNA.

Wpływ oddziaływań pól elektromagnetycznych na nowotwory, jak oczekiwano, powinien powodować mutację DNA wprost lub przez indukcję rodników. Wokół tych badań narosło wiele kontrowersji. Obecnie wiadomo, że mutacje genowe nie są głównym elementem tworzenia nowotworu, przeprowadzono wiele badań w których zastąpiono w komórce nowotworowej jądro komórkowe (zawierające DNA) pochodzącym od zdrowej komórki - komórka pozostała nowotworowa, jak też odwrotnie przy zastąpieniu jądra w zdrowej komórce, pochodzącym od komórki nowotworowej, komórka pozostała zdrowa.^{16, 17} Przeprowadzono wiele takich badań na różnych rodzajach komórek pochodzących od różnych gatunków i różnymi technikami.¹⁷ Ogromny, kosztujący wiele miliardów dolarów amerykański program sekwencjonowania genomów nowotworów: The Cancer Genome Atlas, w skrócie TCGA, nie przyniósł potwierdzenia powstawania nowotworów w wyniku mutacji genów. Nie znaleziono żadnego znaczącego powszechnie występującego w nowotworach zestawu zmutowanych genów, znaleziono natomiast przypadki złośliwych nowotworów posiadających jedynie jedną mutację, a nawet nie posiadających w ogóle mutacji.^{18:179} Taka mała zawartość mutacji od zero do dwóch występowała w guzach dziecięcych, takich jak rdzeniaki.^{18:182} Poza tym występują różnice mutacji między guzem pierwotnym a przerzutami.^{18:184}

Jeżeli spojrzymy na nasze życie jako mające zaprogramowaną długość, to potrzebne są mechanizmy, które po odliczonym przez zegar biologiczny czasie zabiją nas jako cały organizm. Tu warto wspomnieć o NADH-oksydazach, odkrytych przez małżeństwo Moore'ów, które jak wynika z ich doświadczeń, oprócz konstytucyjnej funkcji cyklicznej zmiany potencjału redoks (NADH-oksydaza ENOX) powodującej tworzenie i zrywanie wiązań disiarczkowych w komórce umożliwiają jej rośnięcie, mają funkcję „wpuszczania” do organizmu nowotworów (tNOX), „wpuszczania” wirusów (v-NOX) i „wpuszczania” starości (arNOX), co czynią przez wytwarzanie stresu oksydacyjnego, ale być może też na innej drodze.¹⁹⁻²² Enzymy te są receptorami cykli kosmicznych. O tym wprawdzie autorzy nie wspominają, jednak niezależność od temperatury i nie wypadanie z fazy cyklu zegarowego enzymu po zamrożeniu w ciekłym azocie wskazuje w sposób oczywisty na odbiór sygnałów z zewnątrz.

Receptor AHR

Substancje oddziałujące z receptorem AHR mogą aktywować ten receptor (agoniści) powodując zwiększenie inwazyjności nowotworu albo dezaktywować go (antagoniści), są też słabi agoniści którzy konkurują z silnymi agonistami uniemożliwiając im zachodzącą pod ich wpływem silną aktywację receptora, są to szczególnie substancje mające właściwości przeciwnowotworowe. W ten sposób na przykład egzogenna substancja (tranilast) może zablokować inwazyjność nowotworu spowodowaną przez substancję endogenną.¹¹ Sulforafan należący do izotiocyjanianów, występujący w roślinach kapustowatych (szczególnie dużo w

kiełkach brokuł - 1%), jest słabym agonistą, ale silnym antagonistą receptora AHR i blokuje działanie benzo- α -pirenu.¹² Wiele substancji roślinnych jak na przykład resveratrol, będących antagonistami receptora AHR nie tylko zapobiega powstaniu nowotworu, ale też jest w stanie zablokować jego rozwój w zaawansowanym stanie. Flawonoidy: kwercytyna, apigenina i kamferol (quercetin, apigenin, kaempferol) wykazują aktywność agonistyczną i antagonistyczną w stosunku do receptora AHR zależną od rodzaju komórek na które działają.²³ Kurkumina (curcumin) z kolei obniża ekspresję genu AHR.²⁴

Oprócz endogennych substancji aromatycznych ze szlaku kinurynowego, ochronę nowotworów przed układem immunologicznym zapewniają aromatyczne substancje, które docierają do nas z zewnątrz jako zanieczyszczenia: środki ochrony roślin, substancje zawarte w tworzywach sztucznych, dym, ale też konserwanty zawarte w kosmetykach. Jest też pułapka wiążąca się z mitologiczną kradzieżą ognia dla ludzi przez Prometeusza, wbrew woli Zeusa. Pieczone mięso, te właśnie najbardziej smakowite dobrze przypieczone, zarumienione, nabywa wielopierścieniowych substancji aromatycznych aktywujących receptor AHR^{25,26} i chroniących nowotwory przed układem immunologicznym. W 2015 roku agencja WHO zajmująca się zagadnieniem nowotworów - IARC (International Agency for Research of Cancer) zaklasyfikowała przetworzone termicznie mięso jako kancerogenne.²⁷

Aktywacja receptora AHR przez toksyny środowiskowe np dioksyny jest też odpowiedzialna za zwiększoną zachorowalność na niektóre choroby infekcyjne, zarówno wirusowe, jak też bakteryjne.²⁸

Efekt Warburga i kinaza PI3K

Kolejnym bardzo ważnym zjawiskiem jest zmiana metabolizmu w komórkach nowotworowych z dominującej fosforylacji oksydacyjnej na dominację glikolizy. Jest to tzw. efekt Warburga, odkryty jeszcze w latach 20-tych XX w., za który Otto Warburg uzyskał nagrodę Nobla. Jednak w szczególności, z dzisiejszego punktu widzenia, różni się on nieco od przyjętego w dawniejszych publikacjach. Fosforylacja oksydacyjna jest zachowana, a dodatkowo uaktywniona jest w znacznym stopniu glikoliza która zużywa bardzo dużo glikozy (około 10-krotnie wyższy wychwyty glukozy, zjawisko to wykorzystywane jest w obrazowaniu PET) i zakwasza otoczenie nowotworu kwasem mlekowym, powodującym między innymi podatność otaczających tkanek na powstawanie przerzutów.²⁹

Z wielu badań wynika, że aktywacja glikolizy mimo obecności tlenu następuje w nowotworach szlakiem kinazowym PI3K/AKT/mTOR.³⁰

Wobec kontrowersji związanej z mutacyjną teorią nowotworów, uwaga skierowana jest na mitochondria decydujące o efekcie Warburga, przy czym to nie mutacje genowe w mitochondrialnym DNA są decydujące, a jakiś inny element, jak dotąd nie sprecyzowany. Obserwowane zmiany w składzie lipidów np. kardiolipiny nie rozjaśniają sytuacji. Wiadomo że mitochondria w komórkach nowotworowych mają zaburzony kształt, są jakby spuchnięte i jest ich mniej.¹⁷ Mniejsza jest też ilość kopii mitochondrialnego DNA w mitochondriach (co koreluje z agresywnością nowotworu).³¹ W komórkach nowotworowych oczywiście występują mutacje w genomie, część z nich może sprzyjać nowotworzeniu, nie są jednak decydujące i są wtórne względem uruchomienia glikolizy.³⁰ Receptory aktywujące kinazę PI3K mogą więc być kluczowe zarówno dla inicjacji powstawania nowotworu, jak też jego inwazyjności, a ich zablokowanie decydujące w procesie leczenia. Obecnie prowadzi się szeroko zakrojone badania nad uzyskaniem inhibitorów szlaku kinazy PI3K przydatnych do leczenia nowotworów, zarówno syntetycznych jak i pochodzenia roślinnego, głównie z roślin tradycyjnej medycyny chińskiej.³²⁻³⁴ Do inhibitorów szlaku PI3K/AKT/mTOR należy na przykład kofeina³⁵, czy zawarta w cebuli kwercytyna³⁶. Kinazę PI3K mogą aktywować:

czynniki wzrostowe, cytokiny, hormony, miRNA (miR21, mir31, mir210³⁷, miR214³⁸), lncRNA (RNA H19³⁹) Wpływ na aktywność szlaku PI3K/AKT/mTOR ma też wiele innych RNA niekodujących białek.^{40, 41}

W nowotworach szlak PI3K/AKT/mTOR ulega trwałej aktywacji poprzez fosforylację albo przez zapętlenie na poziomie epigenetycznym, dlatego dla zablokowania tego szlaku potrzeba zwykle więcej niż jednego inhibitora działających na różnych poziomach przekazu sygnału.⁴²

Szlak kinazy PI3K jest zaangażowany dynamicznie w różnych procesach, na przykład w stymulacji układu immunologicznego, jego trwała aktywacja prowadzi do nowotworu, a jego trwał zablokowanie do oporności na insulinę a więc do cukrzycy typu II, stąd zastosowanie inhibitorów szlaku kinazy PI3K w leczeniu nowotworów ma pewne ograniczenia. Enzym PI3K (phosphoinositide 3-kinase) reprezentowany jest jednak u człowieka przez osiem jego przedstawicieli (izoform podjednostki katalitycznej) o nieco odmiennej roli, dlatego główna uwaga badawcza skupia się na inhibitorach specyficznych dla jednej tylko izoformy.⁴³ Ogólnie, aktywacja szlaku PI3K/AKT/mTOR sprzyja żywotności komórki natomiast jego inhibicja sprzyja apoptozie i autofagii.

W wielu laboratoriach zbadano występowanie efektu aktywującego szlak kinazowy PI3K/AKT/mTOR przez cewki zasilane prądem 50Hz lub 60Hz, który wpływał korzystnie na leczenie ran i jednocześnie korzystnie dla ekspansji nowotworów. Jest to zrozumiałe, kiedy przyjmiemy jako model nowotworu niezabliźnioną ranę. Występuje w tym przypadku (w warunkach zasilania cewek prądem wywołującym indukcję pola magnetycznego 1mT-10mT) aktywacja produkcji metaloproteinazy MMP-9 degradującej kolagen matrix międzykomórkowej.⁴⁴ Niezależnie też od badań nad nowotworami, badania oddziaływań wiązanych ogólnie i niezbyt ściśle z polami elektromagnetycznymi, pokazują, że organizm umieszczony w cewce zasilanej zmiennym prądem elektrycznym na przykład 50Hz, wykazuje aktywację szlaku kinazowego PI3K.

Autorzy jednej z prac⁴⁵ pokazują, że nowotwory istnieją tylko u organizmów posiadających bardzo zaawansowany system leczenia ran, gdzie wykorzystywany jest stan zapalny i import komórek macierzystych z odległych obszarów organizmu. Do zainicjowania nowotworu konieczna jest pierwotna rana, zdefiniowana jako uszkodzenie komórek. Taką pierwotną ranę może wytworzyć: stan zapalny w przypadku raka prostaty, infekcja wirusowa i uraz w raku piersi, uszkodzenia wytworzone przez palenie w raku płuc, chroniczne owrzodzenia w raku okrężnicy, uszkodzenia spowodowane przez ultrafiolet w raku skóry, infekcje wirusowe, promieniowanie wysokoenergetyczne i pole elektromagnetyczne w białaczce. Wirus Rousa jest rakotwórczy jedynie w obecności rany, lub stanu zapalnego. Rany będące czynnikiem ryzyka można zidentyfikować w prawie wszystkich nowotworach. Powstała rana podlega procesom leczenia aż do wyczerpania organizmu. Według autorów tej pracy do przerzutów dochodzi nie wskutek rozsiewania komórek nowotworowych, ale przez inicjację nowych nowotworów przez substancje obecne w pierwotnym nowotworze i aktywujące kaskadę sygnałową PI3K/AKT. Tłumaczy to trudne do wyjaśnienia zjawisko przenoszenia nowotworów do mózgu i kości.

Szlak PI3K zaangażowany jest też w wychwytywanie egzosomów przez komórki docelowe.⁴⁶ Obecnie coraz mniej danych wskazuje na bezpośrednie przechodzenie komórek nowotworowych do miejsc przerzutów. To egzosomy upakowane wysortowanymi białkami i miRNA i posiadające preferencję do określonych organów wydają się kluczowym elementem rozprzestrzeniania nowotworów. To one powodują zmianę metabolizmu komórki docelowej i nabycie cech nowotworowych. Charakterystyczne jest że przerzuty nie powstają w przypadkowej tkance ale w określonej pewną zależnością względem pierwotnego nowotworu.⁴⁷

Warto zwrócić uwagę że szlak PI3K/AKT jest również kluczowy dla reumatoidalnego zapalenia stawów i choroby zwyrodnieniowej stawów, komórki znajdujące się w środowisku zapalnym w reumatoidalnym zapaleniu stawów, mają wiele wspólnego z komórkami nowotworowymi.⁴⁸

Aktywacja szlaku PI3K/AKT/mTOR przez urządzenia generujące pola elektromagnetyczne

Wiele publikacji pokazuje, że szlak kinazowy PI3K/AKT/mTOR jest aktywowany pod wpływem urządzeń generujących zmienne pole elektromagnetyczne niskich częstotliwości, jak też nadajników radiowych. Niestety ciągle nie znamy receptora, który jest odpowiedzialny za aktywację białka PI3K współgenerowanym polem torsyjnym.

Solenoid zasilany napięciem 50Hz i wytwarzający indukcję pola elektromagnetycznego 1mT, powodował przejście immortalizowanych ludzkich keratynocytów HaCaT z fazy G₁ do fazy S. Następował 1,6-krotny przyrost liczby komórek w fazie S. Następował trzykrotny wzrost ilości fosforylowanego białka Akt po jednej godzinie ekspozycji.⁴⁹

Podobnie występował wzrost fosforylacji białka Akt w przypadku cewek Helmholtza zasilanych przebiegiem prostokątnym 60Hz, wytwarzającym pole elektromagnetyczne o indukcji 10mT, w aktywowanych czynnikami wzrostowymi ludzkich komórkach nerwowych BM-MSK. Występował też wzrost przeżywalności komórek, który zmniejszał inhibitor PI3K. Autorzy tej pracy na podstawie trzykrotnej aktywacji działaniem cewek receptora trkA, postulują, że kinaza PI3K jest aktywowana oddziaływaniem cewek przez autofosforylację tego białka.⁵⁰ Badanie na ludzkich komórkach nowotworowych KB, poddanych działaniu mikrofal 1,95GHz, SAR 3,6W/kg, przez 3h, wykazało dwukrotny wzrost ekspresji PI3K.⁵¹ Wykazano, że kilkugodzinna aktywacja mikrofalami szlaku PI3K jest odpowiedzialna za ekspresję w komórkach neuronalnych genu HIF-1 α odpowiedzialnego w znacznej mierze za efekt Warburga.⁵²

Elektrotaksja i chemotaksja

Szlak kinazowy PI3K pełni kluczową rolę w mechanizmie podążania komórek do miejsca przeznaczenia. Dotyczy to zarówno komórek układu immunologicznego i komórek macierzystych docierających do miejsca zranienia, wytwarzającego pewien gradient jonowy, migracji komórek w trakcie tworzenia tkanek, jak też tworzenia połączeń nerwowych i synaps w mózgu. Te ostatnie zjawiska są najbardziej intensywne u płodów i dzieci, więc w tych przypadkach występuje największe narażenie na zaburzenie kinazy PI3K poprzez zewnętrzne oddziaływania urządzeń wytwarzających pola elektromagnetyczne. Zjawisko wędrówki komórek w kierunku zwiększonego stężenia substancji będącej atraktantem określa się jako chemotaksję. Teorie pola elektrycznego w organizmie i manipulacje medyczne polami elektrycznymi ukuły nazwę elektrotaksji albo galwanotaksji. Nie zmienia to faktu, że nie chodzi tu o prąd elektryczny jaki znamy z urządzeń elektrycznych, ale potencjały pochodzące od jonów biogennych, jak też efekty elektroforezy jonów po przyłożeniu do organizmu elektrod podłączonych do prądu. Właściwie trudno zjawiska chemotaksji i elektrotaksji rozdzielić, ponieważ wykorzystują one tę samą ścieżkę sygnałową, a w przypadku elektrotaksji niezbędne są czynniki wzrostowe. Aktywacja szlaku kinazowego PI3K prowadzi do polaryzacji komórek, w których następuje przemieszczenie i polaryzacja aktyny dla zapewnienia ruchu w odpowiednim kierunku. Nie wszystkie formy białek grupy PI3K są równo zaangażowane w elektrotaksję, decydująca jest tu forma γ .⁵³⁻⁵⁵

Z punktu widzenia istnienia gradientu danej substancji organicznej albo też gradientu jonów w całym organizmie, różnice stężeń docierających do dwóch końców mikroskopijnej komórki, kiedy ją porównamy z organizmem człowieka, nie tłumaczy rozpoznawania gradientu. Ta różnica będzie niezauważalna. Komórka musi więc widzieć gradient na odległość. Zagadkę tę mogą łatwo wyjaśnić oddziaływania na poziomie pól torsyjnych, o których piszę dalej, jako o przyczynie powstawania nowotworów i które docierając z zewnątrz są w stanie zaburzyć prawidłowe działanie szlaku kinazowego PI3K.

Morfogeneza

Przytoczyłam wcześniej udział w nowotworzeniu cząsteczek tzw. mikroRNA (około 24 nukleotydowe RNA nie kodujące białek) i lncRNA (long non coding RNA - dłuższe niż 200 nukleotydów RNA nie kodujące białek), jeszcze bardziej komplikujących i tak skomplikowany obraz. To system regulacji morfogenezy zarówno na poziomie struktury komórki jak też struktury organów. Jest to oczywiście jedynie element pośredni prowadzący od postulowanego od dawna pola morfogenetycznego do intensywności ekspresji genów w określonym miejscu ciała, na poziomie messengerRNA. Jak ta regulacja wygląda na tym wyższym poziomie ciągle prawie nic nie wiemy. Odkrycie tego, że miRNA i lncRNA są związane z morfogenezą odkrywa jednak przed nami ogromne pole badawcze. Przykładowo wiele mających udział w nowotworzeniu lncRNA jest specyficznych dla poszczególnych organów.⁴⁰

Dwuczynnikowa geneza powstawania nowotworów

Z dużej liczby badań dotyczących procesów regulacyjnych w nowotworach wyłania się obraz dwuczynnikowej genezy powstawania nowotworów. Te dwa czynniki to obecność słabego kancerogenu aktywującego receptor AHR i aktywatora szlaku kinazowego PI3K/AKT/mTOR, którym może być promieniowanie cząstek pola torsyjnego pochodzących z głębi ziemi i przyspieszonych urządzeniami elektrycznymi i nadawczymi, albo też jakaś substancja. W przypadku silnych kancerogenów jak na przykład α -benzopiren możemy się spodziewać, że mają one zdolność aktywacji obydwu szlaków regulacyjnych.

O dwuczynnikowym oddziaływaniu na powstawanie nowotworów wspomina też autorka książki o efektach skażenia plutonem⁵⁶, w której pisze, że w przypadku nowotworów powstających pod wpływem promieniowania radioaktywnego, obecne w środowisku kancerogeny przyczyniają się do zwiększenia zachorowalności.

Podsumowanie

Z wielu nowych badań wyłania się obraz pokazujący, że dominującą rolę w powstawaniu nowotworów odgrywają receptory, a nie reakcje chemiczne z udziałem substancji kancerogennych. W przenośni można powiedzieć, że powstanie nowotworu nie jest inicjatywą oddolną, a nieprawidłowością na średnim szczeblu zarządzania.

Wiemy, że osoba silna psychicznie, która zaangażowana jest w pełnienie życiowej misji nie zachoruje ani na nowotwór, ani na żadną poważną chorobę. Choroby śmiertelne służą eliminacji osób, które czują się niepotrzebne społecznie. Swego rodzaju łagodna śmierć voodoo. Oznacza to, że zarówno nowotwór, jak i inne ważne choroby tak zwane

cywilizacyjne, nie powstają na skutek błędu, na skutek przypadku, ale wynikają z systemu regulacyjnego, który „wpuszcza” chorobę.

Dlatego odrzucam tutaj teorie, które mówią o przypadkowym powstaniu komórki nowotworowej, bez względu na to, czy będziemy mówić o mutacjach genetycznych czy zaburzeniu metabolicznym. Podobnie jest w przypadku procesów starzenia, teorie uszkodzeń statystycznych nie wytrzymują konkurencji z wynikami rozkładu umieralności od wieku. Z każdym dziesięcioleciem prowadzonych badań coraz bardziej zaznacza się obecność nieprzekraczalnej bariery wieku leżącej w zakresie stu kilku do stu kilkunastu lat. Świadczy to o obecności zegara, który odlicza maksymalny czas życia i który steruje systemem regulacyjnym. Badania na stulatkach, mieszkających w tak zwanych niebieskich strefach wyjątkowo długiej żywotności, wykazały, że oprócz mieszkania w odległych terenach wiejskich i żywienia się tradycyjnymi wiejskimi produktami, każda z tych osób była mocno zaangażowana w działania na rzecz mikrospołeczności. I byli zdrowi. Nie chodzili do lekarzy, nie łykali suplementów.⁵⁷

Na koniec należy przestrzec przed przyjmowaniem całej publikowanej wiedzy na temat nowotworów jako wartościowej. Nie ma obecnie instytucjonalnej woli, aby znaleźć skuteczne i tanie metody leczenia nowotworów. Jeden pacjent nowotworowy ma przynieść w USA i Niemczech co najmniej 150 000 dolarów przychodu kręgom farmaceutyczno-medycznym. Co najmniej tyle. W przypadku znanej mi osobiście chorej na raka, koszt czteromiesięcznego leczenia chemioterapią w USA, bez większych skutków, wyniósł 250 tysięcy dolarów. Takie monopolistyczne zyski uzyskiwane są dzięki propagowanemu pogładowi, że nowotwory to bardzo skomplikowany problem: 100, 200, albo 1000 jednostek chorobowych, których badanie naukowe i leczenie wymaga ogromnych nakładów finansowych.⁵⁸ Wobec tej sytuacji możemy się domyślać, że zrozumienie mechanizmów powstawania nowotworów i dzielenie się tą wiedzą nie jest pożądane. M. Khatami podkreśla, że obecnie brak jest finansowania prac, które zajmowałyby się wczesnymi etapami inicjacji nowotworów.⁵⁸

Literatura

1. F. R. Balkwill, A. Mantovani; Cancer-related inflammation: Common themes and therapeutic opportunities; *Seminars in Cancer Biology* (2012) 22: 33-40.
2. M. A. Suckow; Cancer vaccines: Harnessing the potential of anti-tumor immunity; *The Veterinary Journal* (2013) 198: 28-33.
3. P. Gandellini, F. Andriani, G. Merlino, F. D’Aiuto, L. Roz; Complexity in the tumor microenvironment: Cancer associated fibroblast gene expression patterns identify both common and unique features of tumour-stroma crosstalk across cancer types; *Seminars in Cancer Biology* (2015) 35: 96-106.
4. K. Utispan, S. Koontongkaew; Fibroblasts and macrophages: Key players in the head and neck cancer microenvironment; *Journal of Oral Biosciences* (2017) 59: 23-30.
5. R. Baumgartner, M. J. Forteza, D. F. Ketelhuth; The interplay between cytokines and kynurenine pathway in inflammation and atherosclerosis; *Cytokine* (2017); DOI 10.1016/j.cyto.2017.09.004.
6. Z. Wang, S. Monti, D. H. Sherr; The diverse and important contributions of the AHR to cancer and cancer immunity; *Current Opinion in Toxicology* (2017) 2: 93-102.
7. A. I. Faustino-Rocha, R. Ferreira, A. Gama, P. A. Oliveira, M. Ginja; Antihistamines as promising drugs in cancer therapy; *Life Sciences* (2017) 172: 27-41.
8. A. Patidar, S. Selvaraj, A. Sarode, P. Chauhan, D. Chattopadhyay, B. Saha; DAMP-TLR-cytokine axis dictates the fate of tumor; *Cytokine* (2017); DOI 10.1016/j.cyto.2017.10.004.

9. D. Wojtkowiak, A. Frydrychowski; Wpływ pól torsyjnych na powstawanie chorób cywilizacyjnych; (2015) www.torsionfield.eu
10. D. Wojtkowiak; Pola torsyjne w radiestezji i nowotwory; (2018) www.torsionfield.eu
11. E. A. Stanford, Z. Wang, O. Novikov, F. Mulas, E. Landesman-Bollag, S. Monti, B. W. Smith, D. C. Seldin, G. J. Murphy, D. H. Sherr; The role of the aryl hydrocarbon receptor in the development of cells with the molecular and functional characteristics of cancer stem-like cells; *BMC Biology* (2016) 14:20, 1-22.
12. A. F. Abdull-Razis, N. Hanlon, E. Soltys, V. Krizova, R. Iori, K. E. Plant, N. Plant, C. Ioannides; The naturally occurring aliphatic isothiocyanates sulforaphane and erucin are weak agonists but potent non-competitive antagonists of the aryl hydrocarbon receptor; *Arch Toxicol* (2012) 86: 1505-1514.
13. K. Glebova, N. Veiko, S. Kostyuk, V. Izhevskaya, A. Baranova; Oxidized extracellular DNA as a stress signal that may modify response to anticancer therapy; *Cancer Letters* (2015) 356: 22-33.
14. M. Furue, M. Takahara, T. Nakahara, H. Uchi; Role of AhR/ARNT system i skin homeostasis; *Arch. Dermatol. Res.* (2014) 306: 769-779.
15. N. Korzeniewski, S. Wheeler, P. Chatterjee, A. Duensing, S. Duensing; A novel role of the aryl hydrocarbon receptor (AhR) in centrosome amplification - implications for chemoprevention; *Molecular Cancer* (2010) 9: 153.
16. T. N. Seyfried, R. E. Flores, A. M. Poff, D. P. Agostino; Cancer as a metabolic disease: implications for novel therapeutics; *Carcinogenesis* (2014) 35(3): 515-527.
17. T. N. Seyfried; Cancer as a mitochondrial metabolic disease; *Frontiers in Cell and Developmental Biology* (2015) 3(article 43): 1-12, www.frontiersin.org
18. Travis Christofferson; Rak: nowe metaboliczne podejście do leczenia i profilaktyki nowotworów; Oficyna Wydawnicza ABA, Warszawa 2018.
19. D. J. Morre, J. Lawler, S. Wang, T. W. Keenan, D. M. Morre; Entrainment in solution of an oscillating NADH oxidase activity from the bovine milk fat globule membrane with a temperature-compensated period length suggestive of an ultradian time-keeping (clock) function; *Biochimica and Biophysica Acta* (2002) 1559: 10-20.
20. S. Wang, R. Pogue, D. M. Morre, D. J. Morre; NADH oxidase activity (NOX) and enlargement of HeLa cells oscillate with two different temperature-compensated period lengths of 22 and 24 minutes corresponding to different NOX forms; *Biochimica and Biophysica Acta* (2001) 1539: 192-204.
21. D. J. Morre, D. M. Morre; Compositions and methods for treating and preventing virus infections; US Pat. 2007/0077316 A1.
22. D. M. Morre, F. Guo, D. J. Morre; An aging-related cell surface NADH oxidase (arNOX) generates superoxide and is inhibited by coenzyme Q; *Molecular and Cellular Biochemistry* (2003) 254: 101-109.
23. I. A. Murray, A. D. Patterson, G. H. Perdew; Aryl hydrocarbon receptor ligands in cancer: friend and foe; *Nature Reviews* (2014) 14: 801-812.
24. S. Yamashita, K. Baba, A. Makio, M. Kumazoe, Y. Huang, I. C. Lin, J. Bae, M. Murata, S. Yamada, H. Tachibana; γ -Tocotrienol upregulates aryl hydrocarbon receptor expression and enhances the anticancer effect of baicalein; *Biochemical and Biophysical Research Communications* (2016) 473: 801-807.
25. H. S. Lee, M. Yang; Applications of CYP-450 expression for biomonitoring in environmental health; *Environ. Health Prev. Med* (2008) 13: 84-93.
26. D. Malik, R. M. David, N. J. Gooderham; Ethanol potentiates the genotoxicity of the food-derived mammary carcinogen PhIP in human estrogen receptor-positive mammary cells: mechanistic support for lifestyle factors (cooked red meat and ethanol) associated with mammary cancer; *Archives of Toxicology* (2018) 92: 1639-1655.

27. J. L. Domingo; Carcinogenicity of consumption of red meat and processed meat: A review of scientific news since the IARC decision; *Food and Chemical Toxicology* (2017) 105: 256-261.
28. B. P. Lawrence, B. A. Vorderstrasse; New insights into the aryl hydrocarbon receptor as a modulator of host responses to infection; *Semin. Immunopathol.* (2013) 35: 615-626.
29. S. P. Mathupala, Y. H. Ko, P. L. Pederson; The pivotal roles of mitochondria in cancer: Warburg and beyond and encouraging prospects for effective therapies; *Biochimica and Biophysica Acta* (2010) 1797: 1225-1230.
30. M. D. Hirschey, R. J. DeBerardinis, A. M. Diehl, J. E. Drew, C. Frezza, M. F. Green, L. W. Jones, Y. H. Ko, A. Le, M. A. Lea, J. W. Locasale, V. D. Longo, C. A. Lyssiotis, E. McDonnell, M. Mehrmohamadi, G. Michelotti, V. Muralidhar, M. P. Murphy, P. L. Pedersen, B. Poore, L. Raffaghello, J. C. Rathmell, S. Sivanand, M. G. Vander Heiden, K. E. Wellen; Dysregulated metabolism contributes to oncogenesis; *Seminars in Cancer Biology* (2015) 35: S129-S150.
31. C. Jose, R. Rossignol; Rationale for mitochondria-targeting strategies in cancer bioenergetic therapies; *The International Journal of Biochemistry and Cell Biology* (2013) 45: 123-129.
32. A. K. Stark, S. Sriskantharajah, E. M. Hessel, K. Okkenhaug; PI3K inhibitors in inflammation, autoimmunity and cancer; *Current Opinion in Pharmacology* (2015) 23: 82-91.
33. J. S. O'Donnell, D. Massi, M. W. Teng, M. Mandala; PI3K-AKT-mTOR inhibition in cancer immunotherapy, redux; *Seminars in Cancer Biology* (2018) 48: 91-103.
34. M. Mc Kenna, S. McGarrigle, G. P. Pidgeon; The next generation of PI3K-AKT-mTOR pathway inhibitors in breast cancer cohorts; *BBA - Reviews on Cancer* (2018) 1870: 185-197.
35. L. Wang, X. Li, Z. Yang, X. Pan, X. Liu, M. Zhu, J. Xie; Crotonaldehyde induces autophagy-mediated cytotoxicity in human bronchial epithelial cells via PI3K, AMPK, and MAPK pathways; *Environmental Pollution* (2017) 228: 287-296.
36. S. Sun, F. Gong, P. Liu, Q. Miao; Metformin combined with quercetin synergistically repressed prostate cancer cells via inhibition of VEGF/PI3K/Akt signaling pathway; *Gene* (2018) 664: 50-57.
37. W. Zhao, Q. Sun, Z. Yu, S. Mao, Y. Jin, J. Li, Z. Jiang, Y. Zhang, M. Chen, P. Chen, D. Chen, H. Xu, S. Ding, Z. Yu; MiR-320a-3p/ELF3 axis regulates cell metastasis and invasion in non-small cell lung cancer via PI3K/Akt pathway; *Gene* (2018) 670: 31-37.
38. Q. Guanen, S. Junjie, W. Baolin, W. Chaoyang, Y. Yajuan, L. Jing, L. Junpeng, N. Gaili, W. Zhongping, W. Jun; MiR-214 promotes cell metastasis and inhibites apoptosis of esophageal squamous cell carcinoma via PI3K/AKT/mTOR signaling pathway; *Biomedicine and Pharmacotherapy* (2018) 105: 350-361.
39. J. Xu, Y. Xia, H. Zhang, H. Guo, K. Feng, C. Zhang; Overexpression of long non-coding RNA H19 promotes invasion and autophagy via PI3K/AKT/mTOR pathways in trophoblast cells; *Biomedicine and Pharmacotherapy* (2018) 101: 691-697.
40. T. Huang, M. Wang, B. Huang, A. Chang, F. Liu, Y. Zhang, B. Jiang; Long noncoding RNAs in the mTOR signaling network: biomarkers and therapeutic targets; *Apoptosis* (2018) 23: 255-264.
41. C. Yu, J. Xue, W. Zhu, Y. Jiao, S. Zhang, J. Cao; Warburg meets non-coding RNAs: the emerging role of ncRNA in regulating the glucose metabolism of cancer cells; *Tumor Biol.* (2015) 36: 81-94.
42. J. M. Spangle, T. M. Roberts, J. J. Zhao; The emerging role of PI3K/AKT-mediated epigenetic regulation in cancer; *Biochimica and Biophysica Acta* (2017) 1868: 123-131.
43. D. A. Fruman, H. Chiu, B. D. Hopkins, S. Bogrodia, L. C. Cantley, R. T. Abraham; The PI3K pathway in human disease; *Cell* (2017) 170: 605-629.

44. A. Patruno, A. Ferrone, E. Costantini, S. Franceschelli, M. Pesce, L. Speranza, P. Amerio, C. D'Angelo, M. Felaco, A. Grilli, M. Reale; Extremely low-frequency electromagnetic fields accelerates wound healing modulating MMP-9 and inflammatory cytokines; *Cell Proliferation* (2018) 51:e12432: 1-9; DOI 10.1111/cpr12432.
45. X. Meng, J. Zhong, S. Liu, M. Murray, A. M. Gonzalez-Angulo; A new hypothesis for the cancer mechanism; *Cancer Metastasis Rev* (2012) 31: 247-268.
46. S. Pant, H. Hilton, M. E. Burczynski; The multifaceted exosome: Biogenesis, role in normal and aberrant cellular function, and frontiers for pharmacological and biomarker opportunities; *Biochemical Pharmacology* (2012) 83: 1484-1494.
47. H. Zhao, A. Achreja, E. Iessi, M. Logozzi, D. Mizzoni, R. Di Raimo, D. Nagrath, S. Fais; The key role of extracellular vesicles in the metastatic process; *BBA-Reviews on Cancer* (2018) 1869: 64-77.
48. Z. Yu, H. Xu, H. Wang, Y. Wang; Foxc1 promotes the proliferation of fibroblast-like synoviocytes in rheumatoid arthritis via PI3K/AKT signalling pathway; *Tissue and Cell* (2018) 53: 15-22.
49. A. Patruno, M. Pesce, A. Grilli, L. Speranza, S. Franceschelli, M. A. De Lutiis, G. Vianale, E. Costantini, P. Amerio, R. Muraro, M. Felaco, M. Reale; mTOR activation by PI3K/Akt and ERK signaling in short ELF-EMF exposed human keratinocytes; *PLOS ONE* (2015) 10(10):e0139644; DOI 10.1371/journal.pone.0139644.
50. E. Urnukhsaikhan, H. Cho, T. Mishig-Ochir, Y. K. Seo, J. K. Park; Pulsed electromagnetic fields promote survival and neuronal differentiation of human BM-MSCs; *Life Sciences* (2016) 151:130-138.
51. M. Caraglia, M. Marra, F. Mancinelli, G. d'Ambrosio, R. Massa, A. Giordano, A. Budillon, A. Abbruzzese, E. Bismuto; Electromagnetic fields at mobile phone frequency induce apoptosis and inactivation of the multi-chaperone complex in human eidermoid cancer cells; *Journal of Cellular Physiology* (2005) 204: 539-548.
52. L. Zhao, Y. F. Yang, Y. B. Gao, S. M. Wang, L. F. Wang, H. Y. Zuo, J. Dong, X. P. Xu, Z. T. Su, H. M. Zhou, L. L. Zhou, R. Y. Peng; Upregulation of HIF-1 α via activation of ERK and PI3K pathway mediated protective response to microwave-induced mitochondrial injury in neuron-like cells; *Mol. Neurobiol.* (2014); DOI 10.1007/s12035-014-8667-z.
53. X. Meng, M. Arocena, J. Penninger, F. H. Gage, M. Zhao, B. Song; PI3K mediated electrotaxis of embryonic and adult neural progenitor cells in the presence of growth factors; *Experimental Neurology* (2011) 227: 210-217.
54. J. I. Hoare, A. M. Rainicek, C. D. McCaig, R. N. Barker, H. M. Wilson, Electric fields are novel determinants of human macrophage functions; *Journal of Leukocyte Biology* (2016) 99: 1-10; DOI 10.1189/jlb.3A0815-390R.
55. J. G. Lyon, S. L. Carroll, N. Mokarram, R. V. Bellamkonda; Electrotaxis of glioblastoma and medulloblastoma spheroidal aggregates; *Scientific Reports* (2019) 9: 5309; DOI 10.1038/s41598-019-41505-6.
56. Kate Brown; *Plutopia: atomowe miasta i nieznanie katastrofy nuklearne*; Wydawnictwo Czarne, Wołowiec 2019.
57. Buettner Dan; *Niebieskie strefy: dziewięć lekcji długowieczności od ludzi żyjących najdłużej*; Wydawnictwo Galatyka, Łódź 2014.
58. M. Khatami; Cancer: an induced disease of twentieth century! Induction of tolerance, increased entropy and 'dark energy': loss of biohythms (anabolism v. catabolism); *Clinical and Translational Medicine* (2018) 7(20): 1-31; DOI 10.1186/s40169-018-0193-6.