

2. KAIP ATsiranda VėŽYS?

2.1. Kancerogenezės teorijų¹ raida

Klausimas, kodėl ir kaip atsiranda vėžys, nuo seno domino ne tik gydytojus, bet ir visus žmones. Tačiau tol, kol nedaug buvo žinoma apie organizmo audinių sandarą, navikų struktūrą, jų plėtojimąsi, mintys apie naviko atsiradimo priežastis buvo tolimos nuo realybės. Dauguma teorijų ar hipotezių, kurios nuo 19 amžiaus vidurio jau rėmėsi moksliniais faktais, pretendavo į visuotinumą: visų piktybinių navikų etiologijos – jų atsiradimo priežasčių arba patogenezės – plėtojimosi dėsnį, o kartais ir vienos, ir kitos atskleidimą. Tai, žinoma, buvo neįmanoma. Šios teorijos, kaupiantis tyrinėjimų rezultatams ir atsirandant naujoms technikos galimybėms, keitė viena kitą, palikdamos daugiau ar mažiau ryškų pėdsaką moksle apie kancerogenezę (Griciūtė ir Adomaitienė, 1998).

Wirchovo teorija. Pirmąja moksline kancerogenezės teorija laikytina Wirchovo teorija*. Žymus vokiečių patologas R. Wirchovas, 1856 m. pasiūlęs ląstelinės patologijos kryptį, pasak kurios patologinis ligų substratas yra pokyčiai ląstelėse, o ne organizmo skysčiuose, paskelbė, kad vėžys atsirandęs dėl ilgalaikio mechaninio ar cheminio ląstelių dirginimo. Ši teorija dar vadinta “dirginimo teorija”, ją, Wirchovo nuomone, galėjo pagrįsti faktai apie “kaminkrėčių vėžį”, sukeliama akmens anglies dervos, pypkorių apatinės lūpos vėžį bei piktybinius navikus, atsirandančius lėtinio uždegimo fone, randuose po traumų. Taigi, kokio nors išorinio (o gal vidinio) veiksnio ilgą laiką dirginamos ląstelės malignizuojasi ir iš jų ima augti piktybinis navikas (Petrov, 1947).

Wirchovo teorijoje nekalbama nei apie bendros organizmo reakcijos ypatumus, nei apie audinių polinkį malignizuotis ar jų atsparumą. Ši teorija, kaip visa apimanti malignizacijos teorija, seniai paneigta, tačiau kai kurios autoriaus mintys net ir šiuolaikinio mokslo požiūriu yra teisingos. Ląstelės malignizacijai svarbus išorinis (o gal vidinis) kenksmingas poveikis. Tai ne bet koks dirginimas, o reliatyviai specifinis, būtent genotoksinis (gal kartais ir epigenetinis). Svarbu ir tai, kad iš tiesų proliferuojančios ląstelės (lėtinis uždegimas, audinių regeneracija) po pakenkimo yra jautresnės genotoksiniams poveikiams. Jaunos proliferuojančios ląstelės greičiau malignizuojasi.

Conheimo teorija. Vokiečių patologas J. Conheimas 1878 m. paskelbė savo nuomonę apie tai, kad piktybiniai navikai atsiranda iš embrioninių ląstelių ar jų kompleksų, išlikusių toje plėtotės stadijoje, kai jos dar nebuvo diferencijuotos ir išlaikė galimybę greitai augti (Petrov, 1947). Šios ląstelės ar jų kompleksai, galinčios glūdėti išsivysčiusiuose joms giminiškuose ar kituose audiniuose, kol, pakenktos kokių nors išorinių ar vidinių dirgų “... nusilpus fiziologiniam aplinkinių audinių pasipriešinimui”, dažniausiai vyresniame amžiuje, jos pradeda daugintis – atsiranda navikas. Conheimo hipotezė rėmėsi tuo, kad navikinės ląstelės anaplastiškos – nesubrendusios,

nediferencijuotos, ir tuo, kad iš tiesų egzistuoja piktybiniai navikai, glaudžiai susiję su sklaidos trūkumais: teratoblastomos, branchiogeniniai navikai*, nefroblastoma ir kt. Tačiau šiuo metu, kai žinoma, kad paveikę vietiška veikiančiais ar organotropiniais kancerogenais eksperimentinius gyvūnus navikus galime sukelti bet kuriame jų organe, kai žinome, kad žmogui nuo vienokio kenksmingo poveikio atsiranda vienu, nuo kitokio – kitų organų navikai, sunku įsivaizduoti, kad visi jie atsiranda dėl to, jog to kancerogeninio poveikio laukė būtent čia išlikusios embrioninės ląstelės, o sulaukusios davė pradžią navikui. Šiuo metu gerai išstudijuotas ir eksperimente, ir žmonių patologijoje tas faktas, kad neretai piktybiniai navikai atsiranda malignizuojantis gerybiniam navikams, o pastarieji sudaryti iš ląstelių, morfologiškai ir funkciškai nesiskiriančių nuo normalaus organo ląstelių, pavyzdžiui, skydliaukės adenoma, endometrio polipozė ir pan. Be to, jau yra galimybių stebėti ne embrioninės – somatinės ląstelės malignizacijos proceso etapus. Tačiau, nepaisant to, kad šią koncepciją ypač kompromitavo eksperimentinės kancerogenezės pasiekimai, vis dėlto net ir šiuo metu yra Conheimio teorijos šalininkų. J. Erenpreisso nuomone, viena iš šios teorijos renesanso prielaidų – onkogenų atradimas. Tai, kad protoonkogenai yra tik embrioninėse ląstelėse veiklūs genai, o jų ekspresija suaugusiame organizme sąlygoja vėžio atsiradimą, reiškia, jog malignizuota ląstelė tam tikra prasme yra grįžusi į embrioninę būklę (Erenpreiss, 1993).

Riberto teorija. Kito vokiečių patologo V. Riberto teorija 1904 m. skelbė, kad piktybiniai navikai atsiranda iš pavienių ląstelių ar jų grupių, kurios dėl kažkokių priežasčių – uždegimo, traumos ar kitų – embrioniniu ar poembrioniniu laikotarpiu “nuvažiuojančios nuo bėgių”. Ribertas pabrėžia ląstelių išsilaisvinimo iš normalių anatominių-fiziologinių ryšių reikšmę malignizacijai. Galbūt šią Riberto mintį galime suvokti kaip užuominą į naviko audinio autonomiškumą – vieną iš naviko ypatybių. Tačiau navikų autonomiškumas šiuo metu laikomas malignizacijos padariniu, o ne priežastimi.

Fischer-Vaselso teorija. A. Fischer-Vasels 1926 m. paskelbė savo teoriją lyg ir sujungdamas tai, kas buvo skelbta iki tol dirbusių autorių. Pasak šios teorijos, navikinio augimo pradžia – navikinio “prado” susiformavimas, o šį pradą sudarančios pakitusios – “kataplazavusios” – embrioninės ar subrendusių audinių ląstelės, jei jos po kokio nors pakenkimo mažai diferencijuotos, besidauginančios, regeneruojančios (Petrov, 1947).

Normalios ląstelės tampančios navikinės, kintant “metastruktūroms” – mikroskopu nematomiems (1926 m.) struktūriniais branduolio elementams. Fischer-Vasels laikė šiuos pokyčius savotiška mutacija.

¹ Visas aprašytas teorijas vertėtų vadinti hipotezėmis, tačiau jos vadinamos teorijomis.

* Navikai kaklo srityje, atsirandą iš embrioninių žiaunų liekanų.

Fischer-Vasels teorija sukurta pasinaudojant ir ankstesnių tyrinėtojų samprotavimais, ir turint galimybę įvertinti pirmuosius onkologų eksperimentatorių paskelbtus duomenis. Jau buvo žinoma, kad derva tepant pelės ar triušio odą atsiranda navikų. Ši teorija artimesnė šiuolaikinėms pažiūroms į vėžio etiologiją ir patogenezę, nes įvertina ir pakitimus ląstelėse, sukeltus kenksmingų poveikių – nurodo navikinio prado atsiradimą, ir tai, kad navikas plėtojasi esant atitinkamiems pokyčiams organizme – polinkiui malignizuotis. Tai sutrikęs audinių kvėpavimas, glikolizės progresavimas, alkalozė, taip pat ir organizmo apsauginių jėgų – retikulo-endotelinės sistemos supresija.

Mutagenzės teorija. Tai, kad nekontroliuojama ląstelių proliferacijos priežastis esanti jų mutacija, buvo paskelbta 1911 m. T. Boveri (Petrov, 1947).

N. Petrovas 1926 m., tuo pat metu kaip ir K. Baueris, taip pat paskelbė mintį apie tai, kad malignizacija – mutacijos somatinėse ląstelėse rezultatas. Ši koncepcija plačiai paplito, nors ne iš karto įgijo šalininkų.

Siekiant išsiaiškinti mutacijos reikšmę malignizacijos procesui, atlikta nemaža darbų įvairiais lygmenimis. Kai kas abejojo mutacijos reikšme vien dėl to, kad tai esąs staigus pokytis ląstelės genome, tuo tarpu vėžys plėtojasi ne staiga, o laipsniškai. Be to, tyrinėtojus ilgą laiką klaidino tas faktas, kad ne visos cheminės kancerogeninės medžiagos sukeldavo mutagenzę naudojant įprastinius testus. Tik 1973 m. B. Ames su bendraautoriais paskelbė, kad tiesioginiai mutagenzės testai būna negatyvūs todėl, jog dauguma cheminių kancerogeninių junginių iš tiesų yra prokancerogenai (Ames ir kt., 1973). Jie turi būti metabolizuojami ląstelėse ir tik galutiniai jų metabolitai esti ląstelės malignizacijos kaltininkai. Ames pasiūlė testą, kuriame tirama medžiaga mutageniškumui patikrinti pirmiausia metabolizuojama kepenų audinyje *in vitro*, o paskui perkeliama į bakterijų sistemą, kur įvyksta mutacija. Ames testą naudojant išaiškėjo absoliučios žinomų kancerogeninių junginių daugumos kancerogeniškumas. Mutacijos, kaip galimo pirmojo žingsnio kancerogenezėje, neatsisakyta ir plėtojant įvairias kitas kancerogenezės hipotezes.

Cheminės kancerogenezės teorija. Kaupiantis faktams apie tai, kad navikus žmogui ir gyvūnams eksperimente gali sukelti nemažas skaičius cheminių junginių, kristalizavosi cheminės kancerogenezės teorija, kurios vienas iš žymiausių atstovų buvo L. Šabadas (Shabad, 1969; Shabad, 1979). Be jau žinomų ir vis dar besikaupiančių faktų apie egzogenines chemines medžiagas, L. Šabadas įvardijo ir endogenines medžiagas. Mintį apie tai, kad tokie junginiai yra, parėmė L. Šabado ir jo bendradarbių atlikti bandymai (1937 m.), kurių metu laboratoriniams gyvūnams buvo suleidžiami sirgusiųjų vėžiu lavonų organų benzolo ekstraktai. Šiuose bandymuose gyvūnai susirgdavo įvairiais navikais, o kontroliniams gyvūnams, kuriems būdavo suleidžiami nesirgusių navikais žmonių organų ekstraktai, navikų neatsirasdavo. Endogeninių kancerogeninių medžiagų susikaupimu L. Šabadas aiškino ir Oppenheimerio fenomeną – piktybinių navikų atsiradimą šalia chemiškai inertiškos

plastmasės plokštelės, implantuotos gyvūnui į paodį (Shabad, 1969). Tais atvejais, kai implantuojama aktyva neištisinė plokštelė, navikų neatsiranda taip pat, kaip ir tuomet, kai implantuojami tos pačios cheminės struktūros plastmasės milteliai. Cheminės kancerogenezės teorija turėjo sekėjų visose šalyse. Ją plėtojant nemažai yra neveikę ne tik L. Šabado mokyklos atstovai, bet ir Vakarų šalių tyrinėtojai, pavyzdžiui, E. Boilandas, G. Rudali, M. Shimkinas ir kt. Tačiau ir šios teorijos negalima laikyti visuotine kancerogenezės teorija, nes ji neapima fizinių vėžį sukeliančių veiksnių, nors kancerogeninį jonizuojančios spinduliuotės poveikį dar ir dabar bandoma aiškinti tuo, kad ši spinduliuotė sąlygoja malignizaciją per pragaištingus biocheminius pokyčius ląstelėse ir audiniuose. Ji nepaiškina ir virusų vietos kancerogenezėje, kurių onkogeninė reikšmė pradėjo ryškėti lygiagrečiai su cheminės kancerogenezės plėtojimusi.

Virusogenetinė teorija. Nuoseklios virusinės, vėliau pavadintos virusogenetinė, teorijos kūrėju laikomas L. Zilberis (1946 m.), dirbęs Rusijoje, nors tuo pačiu metu daugelyje išsivysčiusių šalių irgi vyko lygiagretūs tyrinėjimai, kurių tikslas buvo įrodyti onkogeninius virusus esant visuotiniams piktybinių navikų etiologiniams veiksniams (Ch. Oberling, A. Dulbeco ir kt.) (Zilber, 1949; Zilber, 1968). Mintis apie tai, kad piktybinio naviko priežastis gali būti virusas, nebuvo nauja. Dar 1908 m. Elermanas ir Bangas bandė sieti vištų leukozę su virusiniu užkratu. 1910 m. P. Rousas atrado “filtruojamąjį veiksni” – perfiltravus susmulkintos vištų sarkomos masę per ląstelių nepraleidžiančius filtrus ir suleidus filtratą sveikoms vištoms į paodį, joms išaugdavo tokios pat histologinės struktūros sarkomos, kaip ir tos, iš kurių gaminami filtratai. Spėta, kad navikų sukėlėjas – kažkoks infraląstelinis veiksnys, veikiausiai virusas, tai vėliau buvo įrodyta. 1935 m. Bittneris paskelbė, kad pelių pienliaukės vėžio, kuriuo dažnai serga kai kurių grynų veislių (linijų) pelės, sukėlėjas yra “pieno veiksnys”. Po kurio laiko šis veiksnys pripažintas esant virusu.

L. Ziberio nuomone, onkogeniniai virusai patenka į organizmą iš išorės kaip ir bet kuris kitas užkratas. Virusas sukelia kancerogenezę dvifazė. Pirmoji fazė – tai ląstelės transformacija įsiterpus virusui į jo genomą, o antroji – šių ląstelių dauginimasis, kai virusas jau yra integravęsis ir tapęs ląstelės dalimi. Todėl transformuotose ląstelėse virusas neaptinkamas. Tai, beje, atitiktų ir J. Berenbliumo 1941 m. paskelbtą dvistadinės kancerogenezės teoriją (Berenblum, 1941). L. Zilberis pažymi, kad viruso atnešta informacija ne visuomet integruojasi į viruso genomą. Būna atvejų, kai viruso antigenas aptinkamas organizme, o ląstelių transformacijos nėra.

Virusogenetinės teorijos šalininkai negalėjo paneigti to, kad piktybiniai navikai gali atsirasti paveikus organizmą cheminiais kancerogeniniais junginiais ar jonizuojančiais spinduliais. Jie aiškino šį reiškinį tuo, jog minėti veiksniai skatina sistemas, derepresuojančias naujos atsiradusios ląstelėje informacijos perdavimą į genomą. Latentinio viruso informacija dažnai būnanti represuota. Kancerogeniniai poveikiai ją derepresuoja, virusas, integravęsis į ląstelės genomą transformuoja

pastarąją. Šią hipotezę patvirtina tokie pavyzdžiai, kaip šis, kad paveikus jonizuojančiais spinduliais kai kurių veislių peles, kuriose buvo latentinis virusas, jos suserga virusinės kilmės leukemija. Daugelis gyvūnų yra latentinių virusų nešiotojai.

Ši teorija buvo patraukli ir tyrinėtojų, ir visuomenei todėl, kad žadėjo ateityje išsigelbėjimą nuo vėžio – vakcinaciją. Tačiau ji nėra visa apimanti vėžio etiopatogenezės teorija. R. Dollas, pateikęs žmogaus letalinių vėžio priežasčių sąrašą, nurodo, kad virusinės kilmės tėra apie 10 procentų visų žmogaus piktybinių navikų (Doll, 1999). Tai T-ląstelių, Berkito ir kai kurios kitos nechodžkino limfomos, Kapoši sarkoma, B ir C hepatito fone atsiradęs kepenų vėžys, gimdos kaklelio ir galbūt išorinių vyro ir moters genitalijų ikivėžiniai procesai, sukelti kai kurių žmogaus papilomos virusų (ŽPV) tipų, iš kurių plėtojasi vėžys. Vakcinacija dėl virusinės kilmės navikų iš tiesų pradama įgyvendinti (B hepatito, ruošiama – ŽPV), tačiau jos efektyvumas išaiškės ateityje. Kai kurių abejonių dėl vakcinacijos efektyvumo kelia tai, kad virusiniai žmogaus navikai plėtojasi veikiant ne tik virusui, bet ir kofaktoriams: hepatitogeninės karcinomos – aflatoksinas, gimdos kaklelio vėžio – imunosupresija, rūkymas ir pan. Virusogenetinė teorija nėra visa apimanti vien todėl, kad sunku būtų įrodyti visų cheminių ir fizinių kancerogeninių veiksnių žmogui veikimą esant netiesioginį, o sąlygojamą latentinio, laukiančio ląstelėje viruso. Tačiau šios teorijos šalininkų tyrinėjimai buvo vaisingi – jie priartino mokslą apie kancerogenezę prie onkogenų.

Kitos teorijos ir hipotezės

Polietiologinė teorija. Įžymus rusų onkologas chirurgas N. Petrovas bandė apibendrinti duomenis, sukauptus įvairių teorijų, pirmiausia – cheminių kancerogenų ir virusogenetinės šalininkų – ir pasiūlė polietiologinę teoriją (Petrov, 1954). Pasak jos, nėra vienos specifinės piktybinio augimo priežasties, taip kaip nėra vienos regeneracijos, uždegimo ir sklaidos trūkumų priežasties. Navikinis augimas, būdingas visiems gyvosios gamtos atstovams, yra polietiologinis. Veikiant įvairiems kancerogeniniams veiksniams, dėl dar neperprastų mechanizmų sutrinkanti baltymų apykaita. Šiuos sutrikimus paveldi dukterinės ląstelės, tai esanti malignizacijos esmė. Šiuose samprotavimuose esti nemažai tiesos, tačiau jie nėra pakankamai konkretūs ir nenurodo kryptių tolesniems tyrinėjimams.

Imuniteto disbalanso teorija. 1950 m. F. Burnetas paskelbė koncepciją, pagal kurią piktybinio naviko atsiradimas esąs imuniteto disbalanso rezultatas (Burnet, 1970). Normaliai veikianti imuninė sistema eliminuojanti svetimą organizmui malignizuotas ląsteles ir navikas negalys plėtotis. Pagrindinė šios koncepcijos negyvybingumo priežastis, veikiausiai, buvo ta, kad tolesni tyrinėjimai neįrodė specifinio priešnavikinio imuniteto buvimo. Tačiau jokių būdu negalima paneigti to fakto, kad imuninė organizmo būklė yra svarbi kancerogenezei, kaip ir bet kokios kitos patologijos plėtojimui. Imuninė sistema – supresija reaguoja į aplinkos kancerogenų poveikį tartum nuolaidžiaudama jiems,

nors eksperimentuose, pavyzdžiui, N-nitrozaminų kancerogeniškumas ne visuomet atitinka jų imunosupresinį aktyvumą. Be to imuniteto disbalanso teorija neatsako į klausimą, kodėl atsiranda malignizuotos ląstelės, kurias reikia eliminuoti. Tai hipotezė, aiškinanti vėžio patogenezę, bet ne etiologiją.

Trofinė teorija. L. Larionovas 1957 m. pasiūlė “trofinę teoriją”, kuri didžiausią reikšmę kancerogenezeje skiria audinių trofikos sutrikimams (Larionov, 1957). Ilgesnį laiką dėl nepakankamos mitybos persistavusios ląstelės įgaunančios naujų metabolizmo ypatybių, tai leidžia joms sėkmingai konkuruoti su normaliomis ląstelėmis ir galiausiai, naikinant jas, misti jų sąskaita. “Trofinė teorija” turi sąsajų su O.Warburgo pažiūromis į kancerogenezę. 1924 m. O.Warburgas įrodė, kad piktybinis navikas sugeba kvėpuoti per anaerobinę glikolizę, ir tai yra jo privalumas dauginantis ląstelėms. Warburgo nuomone, malignizuojasi tos ląstelės, kurios yra geriausiai prisitaikiusios prie hipoksijos.

Bendrabiologinio rezistentiškumo išraiškos hipotezė. Artima Warburgo pažiūroms yra E. Moncevičiūtės-Eringienės koncepcija, paskelbta 1963 m. ir plėtotą pateikiant naujus savo tyrinėjimų rezultatus ir literatūros duomenis (Moncevičiūtė-Eringienė, 1963; Moncevičiūtė-Eringienė, 1996). Autorės nuomone, ląstelių malignizacijos esmė yra bendrabiologinio rezistentiškumo išraiška. Panašiai kaip patekus bakterijoms į nepalankias sąlygas susidaro jų L-formos, kurios gali išgyventi ten, kur normalios bakterijos žūva. Esant nepalankioms sąlygoms supaprastėjančios ir ląstelės. Paveikus kancerogeniniams veiksniams dalis ląstelių žūvančios, o kitos, sumažėjus jų reaktyvumui ir padidėjus atsparumui, prisitaiko prie ilgo žalojančio poveikio. Šios ląstelės praranda kai kuriuos fermentus, organospecifinius antigenus, tampa panašios į embrionines ląsteles (tai, beje, pažymi ir J. Erenpreissas, 1993 m. pabrėždamas J. Conheimo teorijos gyvybingumą) ar į vienaląsčius organizmus (Erenpreiss, 1993). Negalima nesutikti su E. Moncevičiūte-Eringiene, kad piktybinių navikų ląstelės visuomet būna daugiau anaplastiškos – mažiau diferencijuotos nei normalūs jų atitikmenys. Galbūt tam tikras piktybinių navikų ląstelių supanašėjimas su bakterijų L-formomis dalinai galėtų paaiškinti “snaudžiančių navikinių ląstelių”, iš kurių formuojasi vėlyvosios vėžio metastazės, buvimą. Tačiau kai kurie autorės teiginiai kelia abejonių. Pirmiausia, – navikinės ląstelės ne tik supaprastėjusios, jose kartais atsiranda ypatumų, nebūdingų normaliems atitikmenims, atspindinčių ne supaprastėjimą, o kitokio pobūdžio pakitimus. Pavyzdžiui, serotonino, tromboplastinių medžiagų ar nebūdingų normalioms ląstelėms antigenų (α – fetoproteino) gamyba. Kartais navikinės ląstelės produkuoja normaliems atitikmenims būdingas medžiagas: gleives, keratohyaliną, hormonus. Navikinės ląstelės tampa agresyvios, gamina aplinkinius audinius lizuojančias medžiagas, tampa ypač judrios – Aberkrombi fenomenas. Be to, bakterijų L-formų atsiradimas yra atsakas į bet kokį kenksmingumą, o po ląstelių supaprastėjimo sekanti malignizacija – atsakas į reliatyviai specifinius kancerogeninius poveikius. Nuo nekancerogeninių poveikių ląstelės nesimalignizuoja. Atrodo, kad šiuolaikinio mokslo

požiūriu būtent genotoksinį, o ne bet koki kenksmingą poveikį, reikia laikyti esmine malignizacijos priežastimi.

Laisvųjų radikalų hipotezė. V. Emanuelio nuomone (1958 m.), malignizacijos kaltininkai yra laisvieji radikalai – aktyvūs ir agresyvūs endogeniniai junginiai, susiformuoją metabolizuojantis organizme įvairioms kenksmingoms medžiagoms (Emanuel ir Lipchina, 1998). Šiai nuomonei nebuvo skirta deramo dėmesio. Dabar manoma, kad laisvųjų radikalų poveikis ir nepakankamas juos neutralizuojantis antioksidacinės sistemos aktyvumas vaidina kancerogenezėje ne paskutinį, o gal net labai svarbų vaidmenį (Ames ir Gold, 1996). Oksidacinis stresas – laisvųjų radikalų perteklius atsiranda paveikus organizmą kai kuriomis kancerogeninėmis medžiagomis.

Peržvelgtos kancerogenezės teorijos ir koncepcijos bando atsakyti į klausimus “kas” arba “kodėl” ir “kaip”? Vienos iš jų skiria didesnę dėmesį vienam, kitos – kitam klausimui. Kiekviena teorija atspindi savo laikotarpio žinias apie onkologiją ir technines tyrinėjimo galimybes. Reikia pripažinti, kad kiekvienos teorijos ar koncepcijos kūrėjai ir šalininkai paliko daugiau ar mažiau idėjų ir faktų, paaiškinančių vieną ar kitą kancerogenezės aspektą. Jų tyrinėjimo rezultatus ir mintis net ir šiandien, kai turime daugiau galimybių artėti prie tiesos, negalime laikyti beverčiais. Visa tai, ką jie padarė yra tie pagrindai, kurie davė galimybę šių laikų tyrinėtojams skverbtis į kancerogenezės paslaptis.

2.2. Šiuolaikiniai duomenys apie vėžio atsiradimą

Per pastaruosius du dešimtmečius žengtas milžiniškas žingsnis aiškinantis svarbiausias navikų atsiradimo priežastis, t. y. identifikuojant molekuliniam lygyje vykstančius reiškinius. Tai didžiulės reikšmės atradimai – jie išlaikys būsimų mokslininkų kartų egzaminą ir taps naujų gydymo metodų pagrindu. Sunku numatyti, kada terapijos, nukreiptos į molekulinis pokyčius vėžio ląstelėse, sulauks plataus pritaikymo, kadangi naujausių mokslo žinių perkėlimas į kliniką yra sudėtingas, lėtas ir brangus. Tačiau pastangos tam dedamos.

Šiuo metu vientisos, visas žinias apie malignizaciją apimančios teorijos, kuri pretenduotų į universalią, nėra. J. Erenpreisso nuomone, pagrindinė kliūtis, neleidžianti sukurti tokios teorijos, yra ne duomenų apie vėžio priežastis ir plėtojimosi dėsnius trūkumas, bet jų perteklius ir įvairovė (Erenpreiss, 1993).

Vėžio* atsiradimas ir plėtojimas vadinamas klaidų suma. Tai daugiaveiksnis ir daugiaetapis procesas, kurio metu klaidų atsiranda įvairiuose lygmenyse: ląstelėje, pirmiausia – jos genome, audinyje, kuriame vyksta malignizacija, ir organizme.

Pirminis žingsnis kancerogenezeje yra genų, koduojančių baltymus, kurie reguliuoja ląstelių dauginimąsi ir normalią programuotą ląstelių žūtį – apoptozes, mutacijos ir tarpląstelinių kontaktų pokyčiai. Kancerogenezeje dalyvauja 2 genų grupės. Tai onkogenai ir antionkogenai – genai supresoriai (Cavenee ir White, 1995).

Onkogenai yra hiperaktyvios normalių ląstelių augimą skatinančių genų – protoonkogenų formos, koduojančios atitinkamus baltymus ir fermentus. Daugelyje žmogaus navikų ląstelių aptinkami mutavę įvairių šeimų genai: ras, myc, erbβ, abl ir kai kurie kiti.

Genų supresorių grupėje gerai žinomas ir plačiai tyrinėtasis yra p⁵³. Mutantinis šio geno baltymas, vadinamas MT p⁵³, aptinkamas apie 60% visų dažnai pasitaikančių žmonių navikų. Normalaus p⁵³ geno baltymo – WT sveikose ląstelėse būna nedaug, jo daugėja susidarius pavojingai situacijai – pakenkus ląstelę. Normalus proteinas WT p⁵³ slopina kancerogenezę ir reguliuodamas ląstelių dauginimąsi, ir organizuodamas DNR reparaciją ar skatindamas pakitusių ląstelių “savižudybę” apoptozės būdu. Be šio geno supresoriaus žinomi: Rb – sąlygojantis retinoblastomos ir kai kurių kitų navikų atsiradimą, BRCA 1 ir BRCA 2, kurių mutacijos turi įtakos krūties ir kiaušidžių kancerogenezei, bei APC – gaubtinės žarnos vėžiui. Pastarieji gali būti paveldimi jau pakitę, paveldimais laikomi ir jų veikiami piktybiniai navikai (pvz., retinoblastoma, šeiminis krūties vėžys, kuris pasitaiko rečiau nei atsitiktinis, šeiminis gaubtinės žarnos vėžys). Paveldėtas mutavęs p⁵³ sąlygoja Li-Fraumeni sindromą – daugybinio vėžio jauname amžiuje atsiradimą. Genų supresorių yra daugiau, ne visi jie deramai ištirti (Griciūtė ir Adomaitienė, 1998).

Ląstelių augimo kontrolės praradimas nėra vienintelė navikų atsiradimo priežastis. Malignizacijos procese dalyvauja DNR reparaciją koduojantys genai, kurių produktai palaiko genomo integralumą (vienas iš jų – jau minėtasis p⁵³), genai, koduojantieji metabolizmą ląstelėje, ir kt. Pokyčiai genuose gali būti įvairaus pobūdžio: tai ir taškinės mutacijos, ir amplifikacija, ir virusų genomo integracija į audinio ląstelės genomą. Ląstelių transformacija gali vykti esant bent 2 skirtingų genų mutacijoms. Tačiau dažniausiai tai būna 4-5 genų mutacijų – genetinių defektų akumuliacija, sąlygojanti jų koduojamų produktų pokyčių kaskadą. Manoma, kad kuo daugiau mutavusių genų lemia ląstelių transformaciją, tuo jos yra anaplastiškesnės, o jų sudarytas navikas agresyvesnis.

* Vėžys - dažniausiai vartojamas terminas, kalbant apie įvairių organų įvairios diferenciacijos piktybinius navikus.

Piktybiniai navikai yra įvairūs, manoma, kad jų yra per 100 tipų ir per 700 potipių. Jiems būdingi saviti ląstelių ir audinių pokyčiai, biologiniai ypatumai, ne kiekvienos ląstelės malignizacija vyksta mutavus tiems patiems genams. Šiuo metu maždaug aiškus yra genų pokyčių “maršrutas” vykstant gaubtinės žarnos ląstelių malignizacijai (Cavenee ir White, 1995; Fearon ir Vogelstein, 1990). Įrodyta, kad šių ląstelių transformacija vyksta pakintant vienam po kito genams APC, ras, DCC ir p⁵³, kurių tik vienas *ras* yra onkogenas, kiti – genai supresoriai. Tačiau ne visais atvejais gaubtinės žarnos vėžio ląstelėse aptinkami mutavę visi išvardyti genai (neretai neaptinkama p⁵³). Taigi, greičiausiai, vieno ir to paties organo malignizacija gali vykti nebūtinai visuomet vienu ir tuo pačiu būdu.

Mutavusių genų koduojami pakitę baltymai sutrikdo daugelį normalių ląstelių funkcijų. Vienas iš labai svarbių vyksmų – ląstelės dauginimosi ciklo pokyčiai. Normaliai besidauginama ląstelė pereina 4 fazių ciklą. Naujai iš pasidalijusios motininės atsiradusioje ląstelėje prasideda ląstelės augimo – “G₁” fazė, po jos “S” – DNR sintezės fazė, G₂ fazės metu kopijuojamos – replikuojamos chromosomos, o M fazė – mitozė, motininės ląstelės pasidalijimas į 2 dukterines ląsteles. Pagrindiniai šio proceso reguliatoriai – ciklinai ir jiems priklausančios kinazės. Vienas iš šio proceso saugų ląstelėje ir yra genas p⁵³, jam mutavus ląstelės ciklas sutrinka. Dauginimosi sutrikimas – viena iš malignizacijos prielaidų (Griciūtė ir Adomaitienė, 1998; Weinberg, 1996).

Normali ląstelė gali turėti 50-60 palikuonių kartų, praėjus tokiam pasidauginimo skaičiui ji pasensta ir žūva apoptozės būdu. Šio proceso reguliatoriai yra Rb ir p⁵³ genai. Transformuotos – piktybinės ląstelės palikuonių kartų būna daugiau. Audinių kultūrose jos vadinamos nemirtingomis.

Svarbus elementas normalaus ląstelės senėjimo procese yra telomeros – savotiški chromosomų antgaliai, sudaryti iš DNR sekų ir atitinkamų baltymų, kurios trumpėja – dyla ląstelės ciklo S fazės metu. Senstant motininių ląstelių palikuonims sudyla telomeros, ląstelė nebesidalija, vyksta apoptozė. Transformuotose – piktybinių navikų ląstelėse atsiranda fermentas telomerazė, kuris atkuria telomeras, ląstelės nežūva natūraliu būdu, jos chaotiškai dalijasi, nepaklūsta iš aplinkos ateinantiems stabdymo signalams, navikas auga ir plinta (Hahn ir kt., 1999).

Ląstelės branduolys, kuriame yra DNR, izoliuotas nuo citoplazmos ir ląstelės aplinkos membranomis, – joms piktybinėje ląstelių transformacijoje tenka svarbus vaidmuo (Fearon ir Vogelstein, 1990). Ląstelės membranos išoriniame paviršiuje yra receptoriai, savo ruožtu užprogramuoti atitinkamų genų, priimantys signalus iš kitų ląstelių ir tarpląstelinio matrikso. Sveikos ląstelės proliferuoja tik gavusios atitinkamą signalą. Jei ląstelėje atsiranda mutavęs onkogenas, gaminantis augimo veiksnį, šio veiksnio išsiskiria per daug ir jis gali paveikti aplink esančias sveikas ląsteles. Membranų receptoriai jį priima ir perduoda į ląstelių vidų. Tuomet sutrinka šių ląstelių biochemija, gali padidėti kai kurių fermentų aktyvumas ar vykti kiti svarbūs procesai. Vyksta

kaskadiniai vienas kitą skatinantys biocheminiai pokyčiai. Kai kurie signalai iš ląstelės aplinkos perduodami tiesiai branduolį (Weinberg, 1996).

Atitinkami onkogenai koduoja ir citokinus – ekstraceliulinius žemo molekulinio svorio baltymus, vienaip ar kitaip veikiančius ląstelių transformaciją ir naviko atsiradimą ir augimą. Tarp jų – epitelio, fibroblastų, kepenų ląstelių augimo veiksniai. Mutavus onkogenams atsiranda ne įprastiniai jų koduojami, bet sutrikę proteinais, arba jų perteklius. Citokinių yra daug, jie įvairūs, jų tarpusavio sąveika ir poveikis aplinkinėms ląstelėms kol kas nėra iki galo suvoktas (Balkwill ir Burke, 1989).

Įrodžius tai, kad pirmasis žingsnis ląstelės malignizacijoje yra genomo pakenkimas, kyla klausimas, kas yra genotoksiniai poveikiai žmogaus patologijoje. Šiuo metu Tarptautinis vėžio tyrinėjimo centras yra paskelbęs kelis sąrašus įvairių veiksnių, esančių žmogaus aplinkoje: I) tų, kurie neabejotinai gali sukelti piktybinius navikus žmogui; II a) tų, kurie turbūt sukelia navikus žmogui, ir II b) tų, kurie galbūt juos sukelia. Tai cheminės medžiagos, su kuriomis žmogus susiduria buityje ir gamyboje, kai kurie infekcinių ligų ir parazitų sukėlėjai, daugiausia virusai (jų sąlygojamų procesų fone vyksta kancerogenezė), taip pat ir fiziniai veiksniai – saulės radiacija ir jonizuojančioji spinduliuotė (Uleckienė, 1998).

Kancerogeniniai poveikiai nebūtinai vien iš aplinkos patenka į ląsteles. Dalis žmogaus ar gyvūnų ląstelių genomus pakenkiančių veiksnių atsiranda pačiame organizme. Tai šalutiniai normalaus metabolizmo produktai: superoksidas, vandenilio peroksidas, hidroksilo radikalai, vadinami laisvaisiais radikalais. Beje, tai tie patys oksidaciniai mutagenai, kuriuos sukelia jonizuojančioji spinduliuotė (Ames ir Gold, 1996).

Paprastai laisvuosius radikalus generuoja leukocitai kovai su infekcija. Tačiau veikiant vienokiems ar kitokiems kenksmingiems poveikiams laisvųjų radikalų gali atsirasti per daug. Normaliom antioksidacinėm sistemom nesugebant jų neutralizuoti, įvyksta oksidacinis stresas, sutrinka homeostazė, o tai palankios sąlygos plėtotis bet kuriai ligai, taip pat ir vėžiui.

Dauguma žinomų kancerogeninių junginių iš tiesų yra prokancerogenai, t. y. ląstelės malignizacijoje dalyvauja ne jie patys, o ląstelėse susiformavę jų metabolitai. Geriausiai ištyrinėta intraląstelinė sistema, metabolizuojanti ksenobiotikus, iš jų kancerogeninius junginius – P450. Jos dėka cheminiai junginiai suskyla į tirpius metabolitus, tarp kurių yra genotoksinių. Pastarieji pakenkia ląstelės genomą. Kancerogeniniams metabolitams jungiantis su ląstelės baltymais ir DNR, susidaro tam tikri junginiai – aduktai. Jei DNR aduktai nereparuojami, jie paveldimi dukterinių ląstelių ir gali pradėti malignizacijos procesą (Griciūtė ir Adomaitienė, 1998).

Spėjama, kad pirmieji pokyčiai malignizacijos kryptimi gali būti ne tik genotoksinio poveikio, bet kai kuriais atvejais – epigenetinio pakenkimo rezultatas, kuris realizuojasi mitochondrijose, ląstelės skelete ir kituose jos elementuose. Tačiau epigenetinius pokyčius kur kas sunkiau apčiuopti

nei genotoksinius, paliekančius ląstelės genome gana ryškius pėdsakus, kuriuos galima nustatyti citogenetiniais tyrimais ir biocheminiais metodais. Todėl kol kas epigenetiniai malignizacijos iniciatoriai yra kur kas blogiau išstudijuoti (Ames ir Gold, 1996).

Šiuo metu net ir nustačius genų mutacijų kaskadą malignizacijos procese neatmetamas 1941 m. J. Berenbliumo pasiūlytas kancerogenezės modelis (Berenblum, 1941). Tai kancerogenezės proceso išskyrimas į 2 stadijas: pirmoji – iniciacija – genetinio aparato pakenkimas, antroji – promocija – ląstelių, kuriose yra iniciatorių mutuoti genai, klonų ekspansija. Iniciaciją sąlygoja genotoksiniai poveikiai, tai negrįžtamas procesas, promociją gali sąlygoti bet kokie ląstelių proliferaciją skatinantys veiksniai, o jų sukelti pokyčiai gali būti grįžtami. Neretai promotoriai veikia ląstelės membraną, sutrikdydami tarpląstelinius kontaktus, nuo to prasideda nenormali proliferacija.

Trumpai kalbant, malignizacija įvyksta tada, kai pakenkiamas ląstelės genomai, bet ji nežūva, sugeba daugintis ir perduoda genomo pokyčius ląstelėms – palikuonims.

Piktybinė ląstelės transformacija – tik pati augimo pradžia. Tam, kad procesas realizuotųsi, būtini tolimesni vyksmai.

Kad transformuotos ląstelės galėtų augti, jas būtina aprūpinti krauju. Svarbus veiksnys, turintis įtakos ir pirminio naviko, ir jo metastazių augimui, yra vaskuliarizacija (Carmeliet ir Jain, 2000). Be specialių kraujagyslių navikas gali augti tik iki labai nedidelių matmenų. Didėjant navikui atitinkamo geno mutacijos dėka tarpląsteliniame matrikse atsiranda cheminių junginių – angiogeninių veiksnių ir citokinų, kurie skatina naujų kapiliarų atsiradimą ir jų jaugimą į navikinį audinį – prasideda angiogenezė. Naujosios kraujagyslės aprūpina augantį naviką deguonimi ir kitomis reikalingomis medžiagomis. Atsiradus kraujagyslėms, navikinėms ląstelėms atsiveria keliai per jas patekti į kitus organus – prasideda metastazavimas. Augant metastazėms jose taip pat vyksta angiogenezė. Transformuotos ląstelės organizme susitinka su imuninės sistemos mechanizmais, kurie sugeba atskirti “savą” ir “svetimą”, neretai “svetimą” sėkmingai neutralizuodami. Deja, navikinės ląstelės nėra visai svetimos. Tai pakitusios sudedamosios organizmo dalys. Tačiau vėžinės ląstelės pajunta ir humoralinio, ir ląstelinio imuniteto poveikį. Vienas iš pagrindinių kovos su navikų ląstelėmis imuniteto elementų – T limfocitai. Šios ląstelės gali sekretuoti tokius citokinus kaip Interleukinas 2, Interferonas α , navikų nekrozės veiksnys (TNF – α). Be jų navikinės ląstelės sutinka T helperiai – pagalbininkai vykstant kitoms imuninėms reakcijoms, citotoksiniai T limfocitai, natūralūs žudikai ir aktyvuoti makrofagai. Visi šie imuninės sistemos elementai sudėtingų tarp savęs susipinančių mechanizmų būdu bando slopinti kancerogenezę, tačiau dažniausiai nesėkmingai. Yra nuomonė, kad imuninė sistema gali sunaikinti 10^6 piktybinių ląstelių, bet jų dažniausiai būna daugiau (Griciūtė ir Adomaitienė, 1998).

Kancerogenezę, ypač vykstančią hormonams pavaldžiose organuose: krūtyje, priešinėje liaukoje – vienaip ar kitaip veikia hormonai: estrogenai, androgenai, gliukokortikoidai. Taip yra todėl, kad jie gali veikti ir kai kurių genų ekspresiją ir proliferaciją bei ląstelių diferencijavimąsi (Griciūtė ir Adomaitienė, 1998).

Dauguma naujausių duomenų apie tai, kaip atsiranda vėžys, sukaupta vykdant tyrinėjimus molekulinio lygmeniu. Kai kas iš faktų, atrastų laboratorijoje, patikrinti ir įvertinti žmogaus patologijoje, tačiau kai kurių iš jų biologinė prasmė dar nėra visai aiški. Daug kas neabejotinai paaiškės, bus suvokta ateityje ir galiausiai panaudota vėžio kontrolei.

Literatūra

Ames B.N., L.G. Gold (1996) The Causes and prevention of cancer. An Overview. In: Accomplishments in Cancer Research 1995. Lippincott–Raven, Philadelphia. – New York, 70–91.

Ames B.N., F.D. Lee, W.E. Durston (1973) An improved bacterial test system for the detection and classification of mutagenes and cancerogenes. In: Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 70, 782–786.

Balkwill F.R., F. Burke (1989) The cytokine network. Immunology Today, 10, 299–304.

Berenblum I. (1941) The mechanism of carcinogenesis: A study of the significance of cocarcinogenic action and related phenomena. Cancer Res., 1, 807–814.

Burnet F.M. (1970) The concept of immunological surveillance. Prog. Exp. Tumor Res., 13, 1–27.

Carmeliet P., R.K. Jain (2000) Angiogenesis in cancer and other diseases. Nature, 407, 249–257.

Cavenee W.K., R.L. White (1995) The genetic basis of cancer. Sci. Am., 272 (3), 50–57.

Doll R. (1999) The Pierre Denoix Memorial Lecture: Nature And Nurture in the Control of Cancer. Europ. J. of Cancer, 35, 16–23.

Emanuel N.M., L.P. Lipchina (1958) Leukemia in mice and main features of its development under the action of inhibitors of chain oxidative processes. Dokl. AN SSSR, 121, 141–144.

Erenpreiss J. (1993) Current Concepts of Malignant Growth. Riga.

Fearon E.R. B.A. Vogelstein (1990) Genetic Model for Colorectal Tumorigenesis. Cell, 61, 759–767.

Griciūtė L., D. Adomaitienė (1998) Kancerogenezė ir vėžio biologija. Vilnius, Leidybos centras, 324.

Hahn W.C., Sh.A. Stewart, M.W. Brooks et al (1999) Inhibition of telomerase limits the growth of human cancer cells. Nature Medicine, 5, 1164–1170.

Larionov L.F. (1957) Rak: pričiny, predupreždenie, lečenije. Moskva.

Moncevičiūtė-Eringienė E. (1996) Cancer and Malignant Resistance of Cells as Phenomena of Damaging Factors. *Medical Hypothesis*, 46, 459–462.

Moncevičiūtė-Eringienė E. (1963) Vėžys ir filtruojamos ląstelių formos. *Sveikatos apsauga*, N.7, 43.

Petrov N.N. (1947) Etiologija I patogenez zlokačestvennych apucholei zlokačestvennyje opucholi. *Medgiz, Moskva*, (15 gl.), 418–455.

Petrov N.N. (1954) Kratkij očerk osnovnych materijalov dlja razrabotki teoriji opucholevogo rosta. *Medgiz, Moskva*.

Shabad L.M. (1969) Endogennyje kancerogennyje veščestva. *Medicina, Moskva*.

Shabad L.M. (1979) Patogenez opucholei. Istorija Voprosa. Evoliucija koncepcij opucholevogo rosta. *Medicina, Moskva*, 228–230.

Uleckienė S. (1998) Įvairių faktorių kancerogeniškumo žmogui įvertinimas. *LOC, Vilnius*.

Weinberg R.A. (1996) How cancer arises. *Sci. Am.* 275, 32–40.

Zilber L.A. (1946) Virusnaja teorija proischoždenija zlokačestvennych opucholei. *Medgiz, Moskva*.

Zilber L.A. (1968) Virusogenetičeskaja teorija vznikovenija opucholei. *Medgiz, Moskva*.

SUMMARY

2.1. HOW CANCER ARISES

THEORIES* OF CARCINOGENESIS

The problem of cancer origin has always interested both the professionals of medicine and population. More or less scientifically based hypotheses were proposed since the middle of 19 century. The appearance of new scientific data denied some of them and revealed new ones. All of them pretended to cover the causes and mechanisms of origin of all the tumours.

The first who proposed comprehensive theory of cancer origin was the famous German pathologist R. Virchow in the middle of the 19th century. He thought, that permanent irritation of cells

* Hypotheses of cancer origin traditionally are being called “theories”

leads to malignisation. One of the main causes of this is chronic inflammation with regeneration of epithelium.

J.Conheim (1878) proposed the theory on embryonal origin of cancer. Embryonal cells may persist in normal organs. These cells are prone to malignisation.

V.Riberts (1904) claimed that cancer arises from the cells or groups of cells, which for some reasons (trauma, chronic inflammation) lose their right way and become transformed.

A.Fischer-Vasels (1926) preached, that cancer arises from kataplastic embryonic or differentiated cells in which the “metastructures” have been changed for some reasons. This may happen in the body which is prone to such kind of processes.

The theory of mutagenesis was announced by T.Bovery (1911), but it was forgotten. N.Petrov as well as K.Bauer (1926) recognized the mutagenesis as the main event in carcinogenesis.

Many researches (L.Shabad, E.Boyland, M.Shimkin, G.Rudaly and others) from the 1930s estimated that chemical carcinogenesis may explain the mechanism of origin of any cancer.

The oncogenic viruses as the main cause of cancer were proposed by L.Zilber, the author of virusogenetic theory (1946). This theory was maintained by many researchers in all the world (G.Oberling, A.Dulbeco and many others).

These theories or hypotheses were most widely spread, but apart from them there were some others.

F.Burnet (1950) proposed hypothesis of imperfect immunosurveillance as the cause of cancer. The rationale of this hypothesis was – normal immune mechanisms are capable of elimination of abnormal cells.

N.Petrov (1954) proposed the polyethiological hypothesis, according to which there was no single cause of malignisation as well as there was no single cause of inflammation or regeneration. The cancer causes are different.

L.Larionov (1957) proposed “trofic theory”. According it, the cells, having insufficient nutrition becomes aggressive and may successfully compete with normal cells.

The theory of free radicals was proposed by V.Emanuel (1958), who considered that the causes of any cancer are internal factors – the free radicals, endomaging somatic cells.

E.Monceviute-Eringiene (1963) claimed that malignisation is the expression of the resistance of cells to damaging factors as common biological defence mechanism. It is similar to the process of L-form of bacteria formation in certain conditions.

No one of this theories or hypotheses are generally accepted now, but almost all of them proposed the explication of some aspects of carcinogenesis. Also these theories served as the bases for

the studies in the future. There is no comprehensive theory of carcinogenesis nowadays. The main reason of this is not the lack but plethora of data on carcinogenic factors or events in cell and in all the body during the malignant transformation.

2.2. CONTEMPORARY DATA ON CANCER ORIGIN

Cancer may be characterized as the sum of mistakes occurring in the cells, in the tissues where the malignisation takes place and in all the body.

The start of carcinogenesis are the genotoxic events – mutations which change the functions of some protooncogenes and genes suppressors. So far the best known are the oncogenes – derepressed protocogenes – *raz*, *myc*, *erbβ*, *abl* and some others and the genes-suppressors p^{53} , *BRCA₁*, *BRCA₂*, *APC*, *Rb*. The last four act in the hereditary – family-cancers. Cell transformation is possible when at least 2 mutation occur in protooncogenes or genes-suppressors. Gene mutations leads to the qualitative or quantitative changes of products (proteins or enzymes) coded. Specific changes occur not only in the cells but in the matrix also.

There are more than 100 types of human cancers. Therefore different sequences of mutational events must occur during the rise of different tumours.

The proteins coded by oncogenes interfere with different cell functions. Very important are the changes in the cells replication cycle.

Normal human cells have a limited number of replications - about 50 or 60. The limited replicative lifespan of normal cells is an important barrier to malignant transformation. Telomeres, DNA-protein structures located at the ends of chromosomes, act in this process. Telomeres are being shortened progressively with each cell division. Malignant tumours express telomerase resulting in stabilized telomere length. This permits malignant cells to bypass senescence. Replications of cells become chaotic.

Cytokines – multifunctional extra cellular peptide molecules regulating many activities in cells participate in malignisation as well. Some of them inhibit malignant cells, other act as growth factors.

Some epigenetic alterations possibly may play a role in malignisation as well, but so far experimental data are not sufficient to prove this.

Cancer pathogenesis is a multistage process. The two main stages which lead to malignisation are initiation and promotion.

International Agency of research on Cancer (IARC) compiled the list of factors which may cause carcinogenicity in humans. These are some chemical substances, physical factors and infection.

Apart from environmental carcinogenic factors, there are some which may be formed in the body. These are free radicals – super oxide, hydrogen peroxide and hydroxyl radical.

The malignisation of the cell is the start of process only. Very important to the survival and spread of tumour is vascularisation, which is being stimulated by angiogenic factors coded by some genes and produced in matrix. When the tumours are vascularized enough they may grow and metastase.

The immune system plays some role in tumor growth as well but immunological control is not sufficient in this process.

Carcinogenesis, especially occuring in hormone dependent organs, is influenced by some hormones: estrogens, androgens, glucocorticoids. These hormones may influence the expression of some genes as well as the proliferation and differentiation of cells.