



TARTU ÜLIKOOL
molekulaar- ja rakubioloogia
instituut

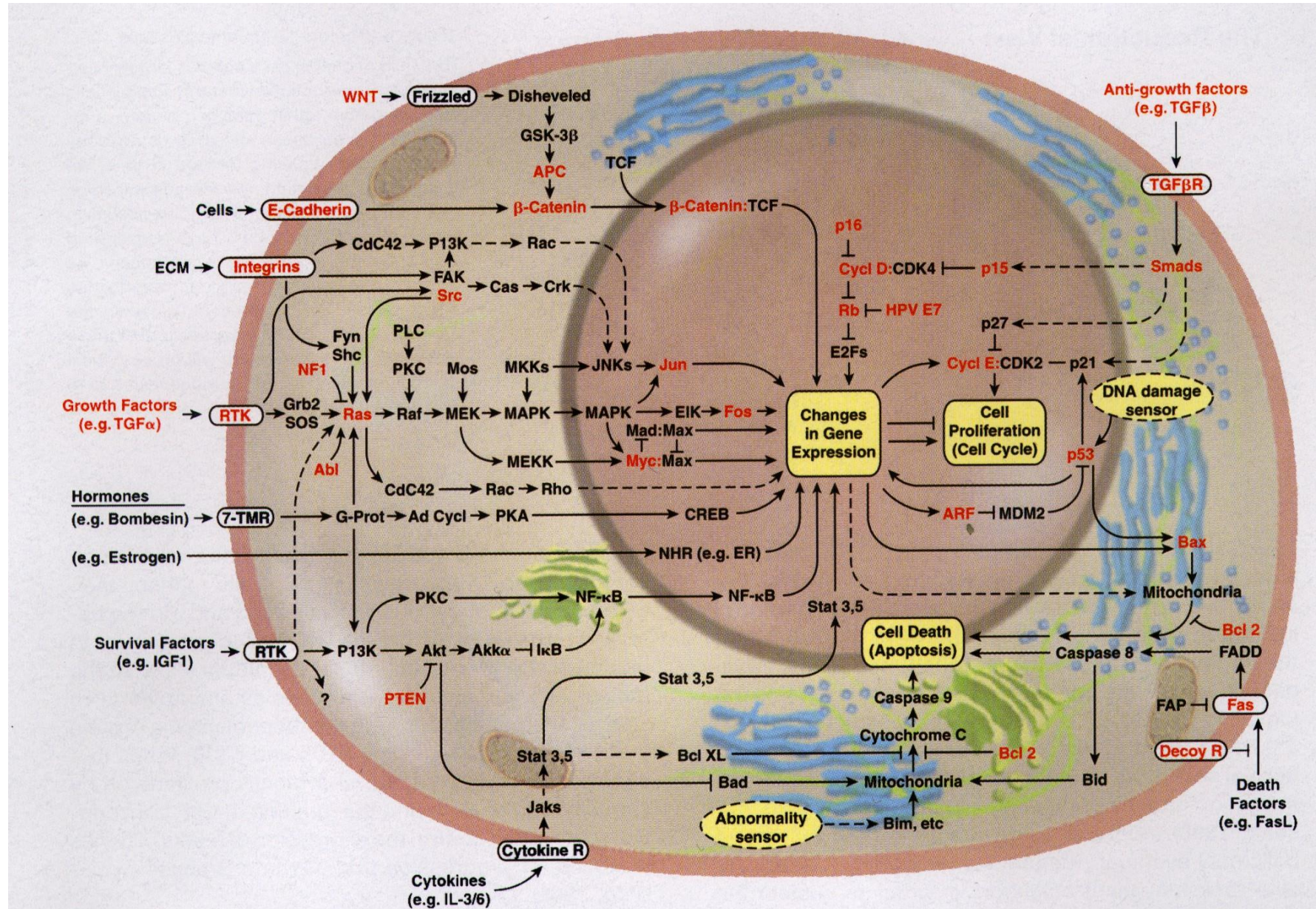
Toivo Maimets

Tartu Ülikooli rakubioloogia professor

Inimese kasvajate bioloogia

- * miks kasvavad tekivad/miks kaob kontroll raku üle?
- * kuidas kasvajaid õigeaegselt diagnoosida?
- * kuidas kasvajaid efektiivselt ravida?

Inimese rakud on pidevas suhtluses väliskeskkonnaga ja reageerivad selle muutustele



TRADITSIOONILINE KONTSEPTSIOON VÄHITEKKE MÕISTMISEKS:

Kasvajatekke geneetiline kontseptsioon

kasvajad tekivad tänu mutatsioonide (nii pärilike kui keskkonnateguritest põhjustatute) akumulereerumisele somaatilistes rakkudes.

kasvajad on rakkude geenide häired

kasvaja tekkepõhjus on rakus sees

kasvajaprotsess on pöördumatu

onkogeenid ja kasvajate supressorgeenid:

p53

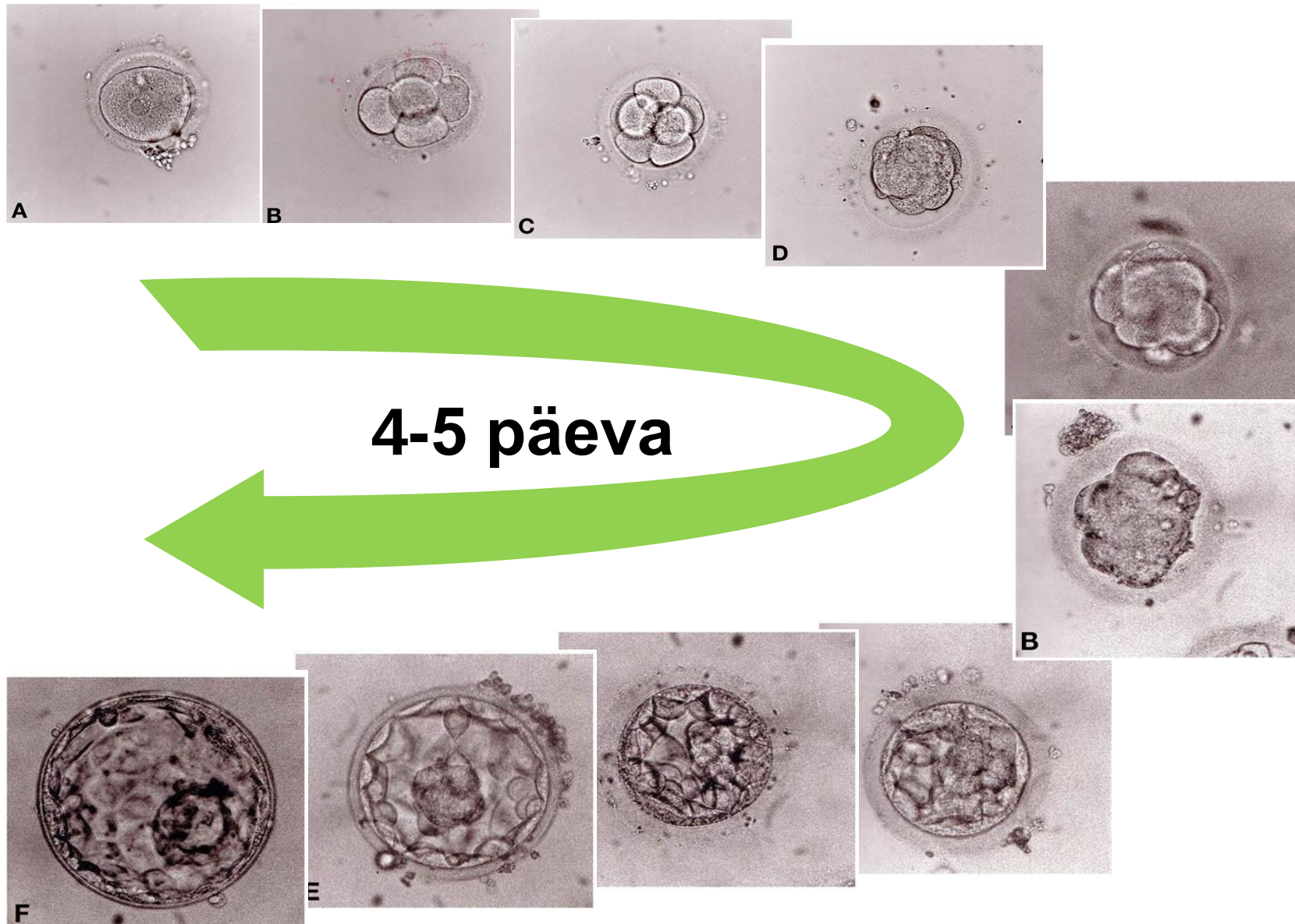
β-kateniin

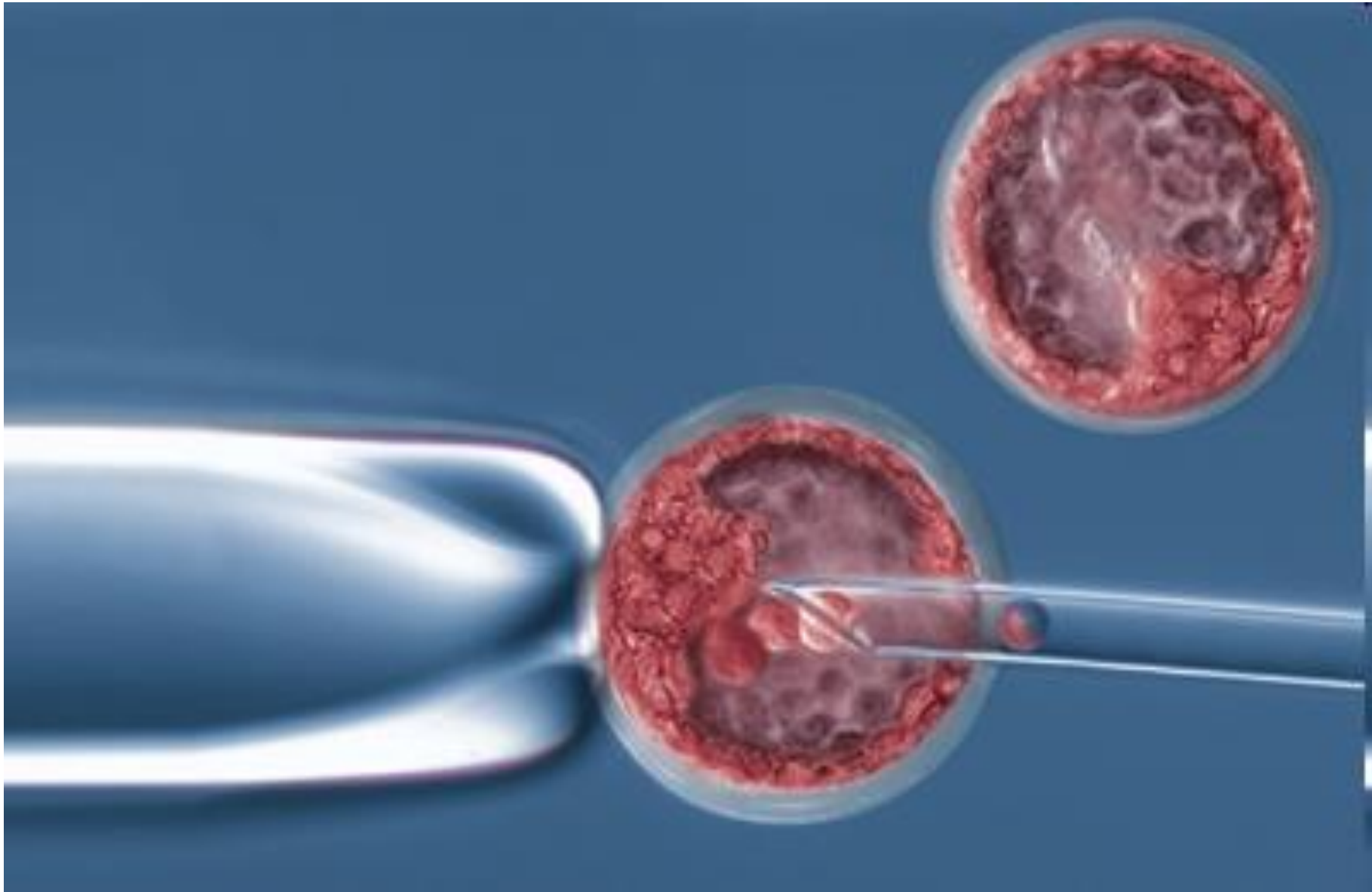
ARF

AHR

Kasvajatega seotud geenide aktiivsus embrüonaalsetes tüvirakkudes

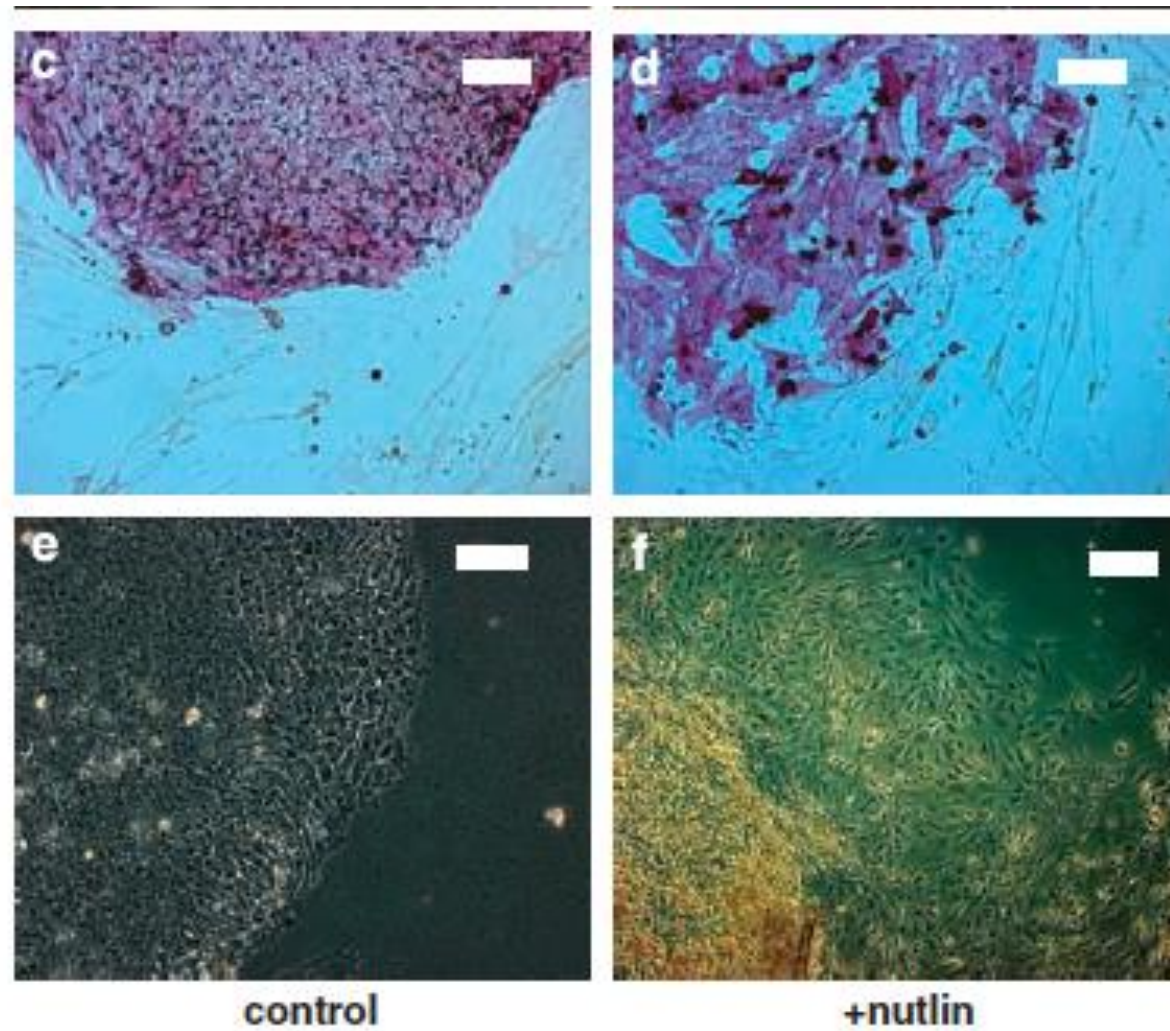
Munaraku (sügoodi) järglased hakkavad diferentseeruma 4-5 päeva pärast viljastumist. Esimesena tekivad trofektoderm ja embrüonaalsed tüvirakud (sisemine rakumass).





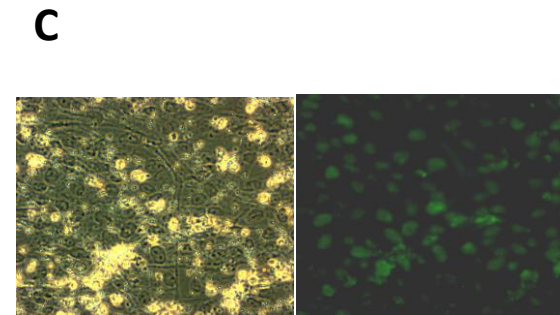
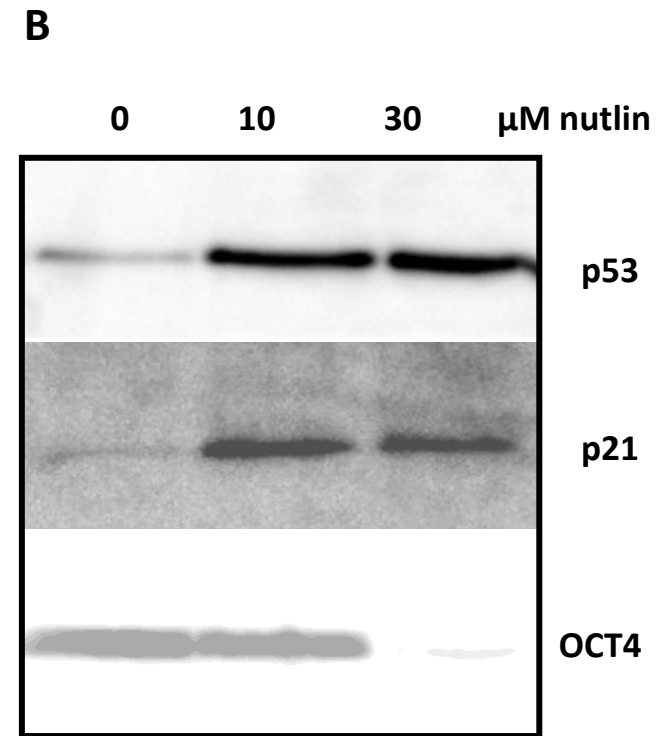
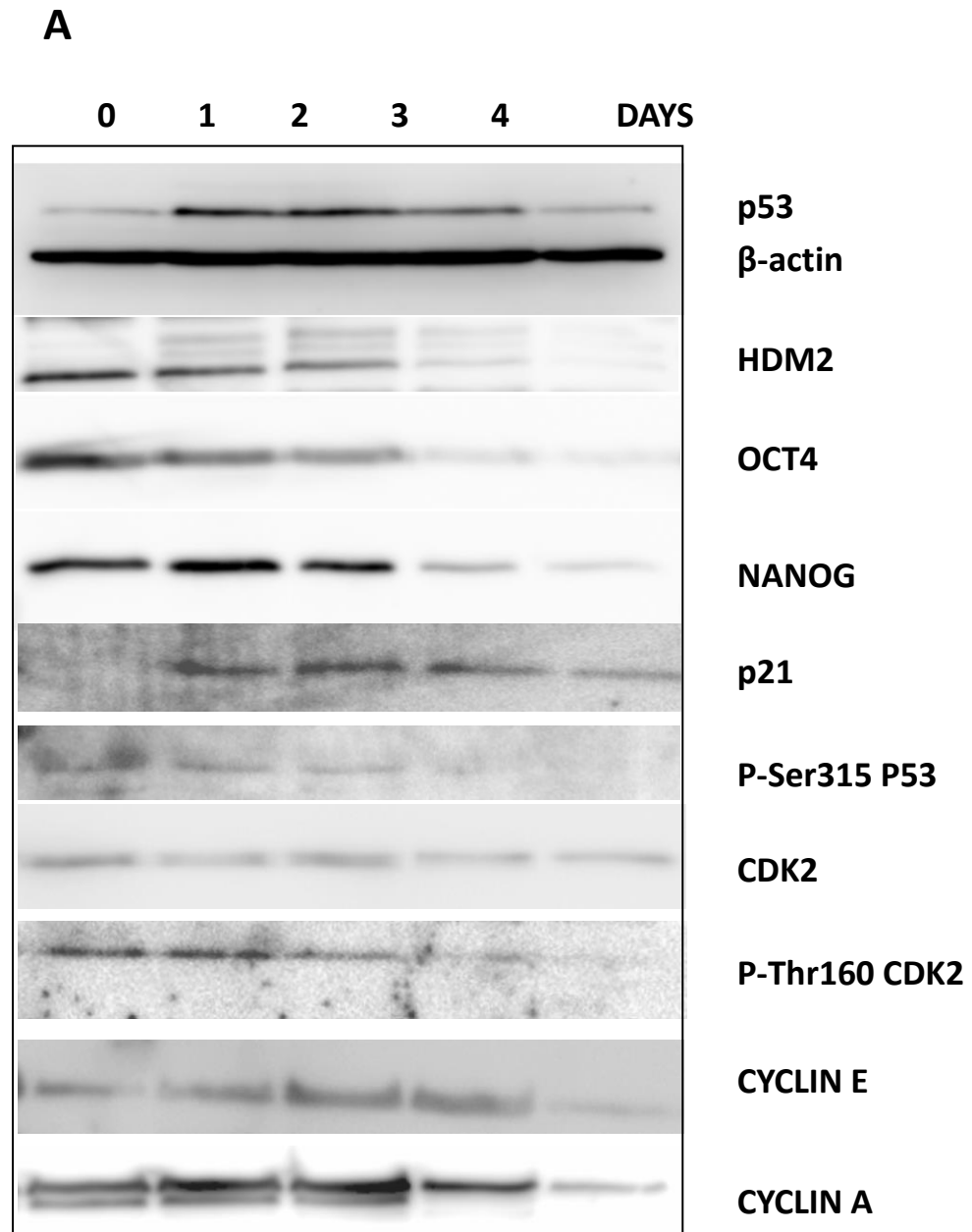
Inimese blastotsüst, Rauber 1881

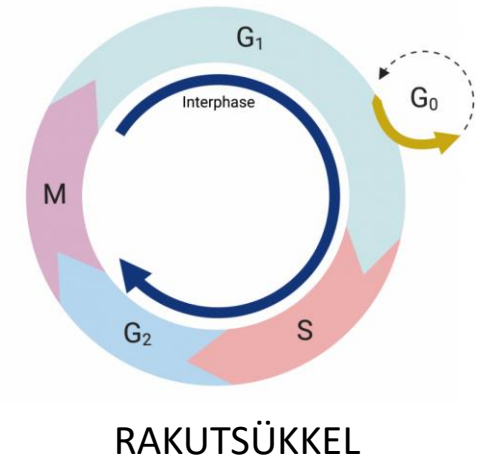
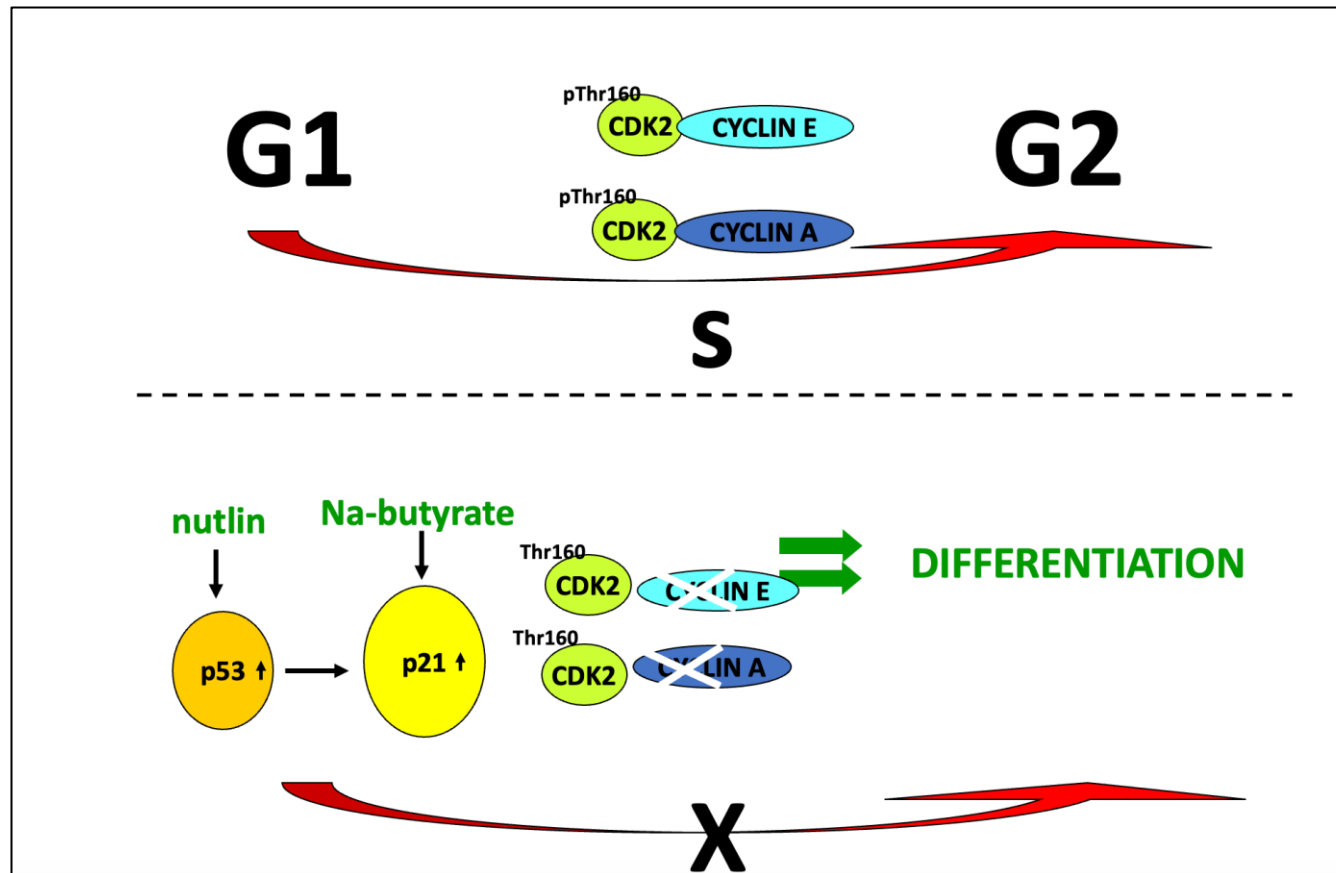
Kasvajate supressorvalgu p53 aktiveerimine tüvirakkudes viib nende kiirele diferentseerumisele.



Enam kui 50%-l kasvajatest on selle valgu geen muteerunud või on ta inaktiveeritud mingite muude mehhanismidega.

(Maimets et al, fig.1)





Valgu p53 aktiveerimine tüvirakkudes viib nende kiirele diferentseerumisele. Seejuures aktiveerub väga kiiresti ka tema transkriptsiooniline märklaud valk p21, mis on oluline rakutsükli kontrollivalk ning ei lase rakkudel siseneda uue proliferatsioonitsükli S-faasi. Kuna rakud kogunevad sellele eelnevasse G1 faasi, siis tekib ajaline „aken“, mis laseb neil väljuda iseüuenemise tsüklist ning suunduda diferentseerumisrajale. Valgu p53 omadusega tekitada tüvirakkude eelistatud diferentseerumist võib seostada ka tema võimet kasvajaid ära hoida, ehk olla nn. „kasvajate supressorgeen“.

KAKS KONTSEPTSIOONI VÄHITEKKE MÕISTMISEKS:

Kasvajatekke geneetiline kontseptsioon

kasvajad tekivad tänu **mutatsioonide** (nii pärilike kui keskkonnateguritest põhjustatute) akumulatumisele somaatilistes rakkudes.

kasvajad on rakkude geenide häired

kasvaja tekkepõhjus on rakus sees

kasvajaprotsess on *pöördumatu*

onkogeenid ja kasvaja supressorgeenid:

p53

β-kateniin

ARF

AHR

Kasvajatekke arengubioloogiline kontseptsioon

Kasvajad on eelkõige tekkinud häiretest rakkude/organismi **individuaalses arengus**

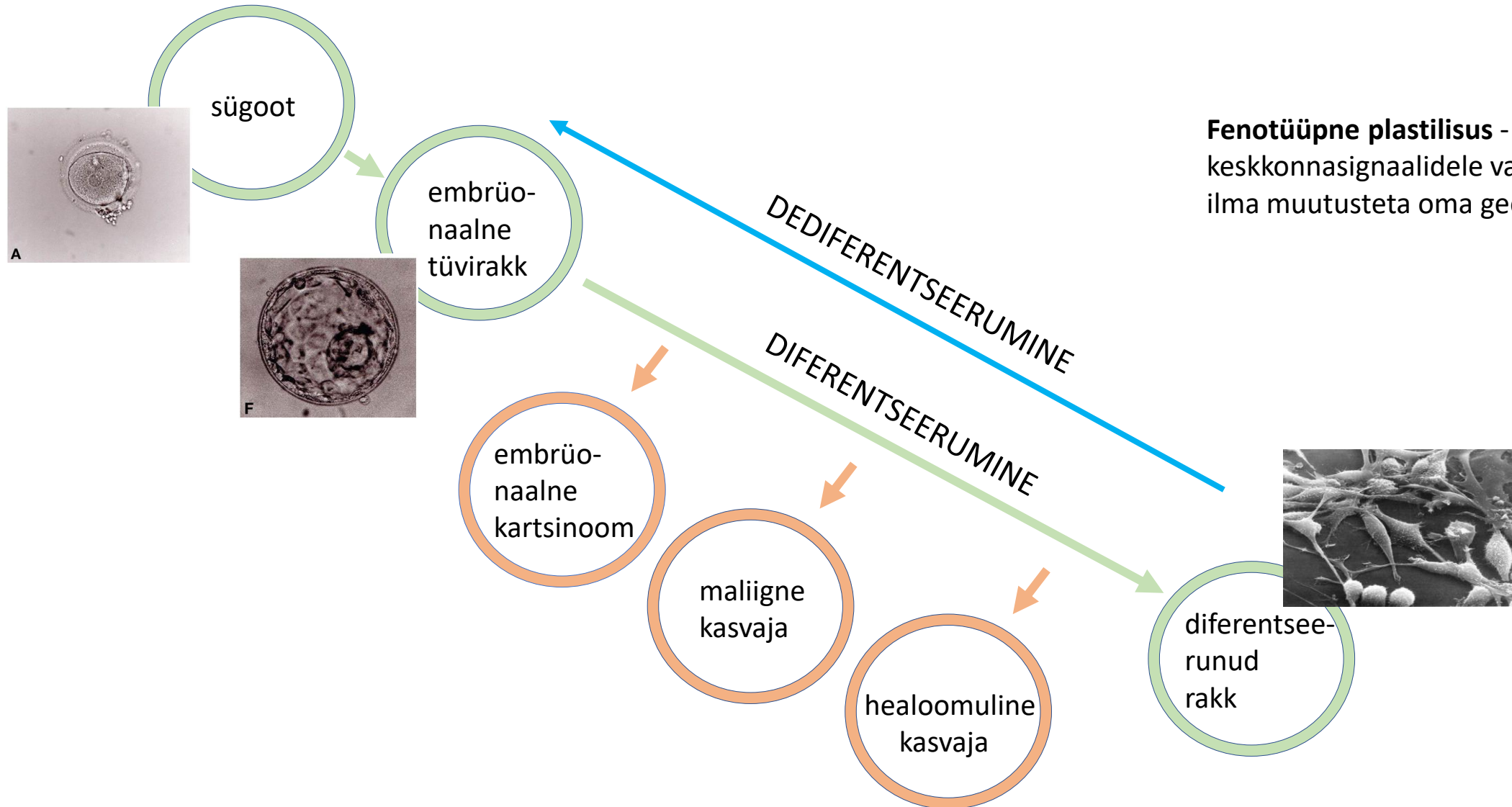
kasvajad on rakkude kommunikatsioonihäired

kasvaja olulised tekkepõhjused on (ka) rakust väljaspool

kasvajaprotsess on *pöörduv*

koe tasemel regulatsioon

Kasvajarakk on lõpuni diferentseerumata rakk



Fenotüüpne plastilisus - raku võime muuta keskkonnasignaalidele vastuseks oma fenotüüpi ilma muutusteta oma geenides.

Rakubioloogia

Koostajad Sulev Kuuse ja Toivo Maimets

Õpik kõrgkoolidele

736

12 Kasvajate bioloogia

Toivo Maimets

Kasvajad moodustavad suure grupi erinevaid haigusi, mis Maaailma Terviseorganisatsiooni (WHO) andmetel hakkavad suuremise põhjusena peagi edastama südame-veresoonkonna haigusi ning muutuvad sellega olulisimaks suuremise põhjuseks maailmas. Ajakirjas *Science* (06.02.2015) väidetakse viitega ajakirjale *British Journal of Cancer*, et neist inimestest, kes on sündinud pärast 1960. aastat, saavad pooled eluajal vähidiagnoosi. Seega on kasvajate puhul tegemist väga tõsise globaalse meditsiinilise probleemiga.

Teisalt on kasvajate bioloogia tähtis ka selle poolest, et siin kohtuvad ja väitlevad üksteisega erinevad fundamentaalbioloogilised arusaamad, mis lõppkokkuvõttes võiksid jõuda muidugi ka praktiliste lahendusteni. Väga laias mastaabis on olemas kaks arusaamist kasvajatest: kasvaja kui geneetiline probleem ja kasvaja kui arengubioloogiline probleem. Esimene neist arendati põhiliselt välja XX sajandi 70. ja 80. aastatel. Arengubioloogilise käsitluse juured ulatuvad XIX sajandisse ning on eriti aktiivselt hakanud taas arenema käesoleval sajandil. Ei ole välistatud, et neil kahel lähenemisel on ka teatud ühisosa, nii et üks täiendab tulevikus teist.

12.1. Kasvajatekke geneetiline kontseptsioon

Selle kontseptsiooni järgi tekivad kasvajad mutatsioonide (nii pärilike kui keskkonnateguritest põhjustatud) tekke ja nende akumulatumise tõttu somaatilistes rakkudes.

Enamasti eeldatakse, et kasvajad on klonaalised – pärinevad ühestainsast rakust, mis on läbinud kriitilise hulga geneetilisi muutusi. Selle seisukoha kinnituseks on ka mitmesuguseid näiteid. Näiteks

on paljude kroonilise müelogeense leukeemia (ingl *chronic myelogenous leukaemia*, *chronic myeloid leukaemia*, CML) patsientide rakkudes näha kromosoomide translokatsioon, nn Philadelphia kromosoom, kus 22. kromosoom on erakordselt lühike, sest suur osa temast on liitunud 9. kromosoomiga (vt joonis 12.1).

Ehkki täpne liitumiskoht erineb patsientide lõikes mõnesaja nukleotiidi ulatuses, on ühe patsiendi kõik rakud samasuguse Philadelphia kromosoomiga. Sellest järeldatakse, et tegu on ühe muundunud raku järglaskonnaga – klooniga.

Kasvajate geneetilise kontseptsiooni kohaselt iseloomustavad kasvajarakke teatud geneetilised mutatsioonid, mis eristavad neid ümbritsevast nn normaalse koe rakkudest. Seega on ootuspärane, et paljud mutageensed faktorid (põhjustavad muutusi DNA järjestuses) on ka tuntud kantserogeenid. Siia kuuluvad näiteks keemilised kantserogeenid, mis põhjustavad DNA nukleotiidide järjestuse muutusi, või ka röntgenkiirgus (põhjustab kromosoomide katkemisi ja translokatsioone) ning ultraviolettkiirgus (põhjustab spetsiifilisi DNA lämmastikaluste muutusi).

Rakusisesed DNA reparatsioonimehhanismid suudavad tihti väiksemad DNA kahjustused parandada, nii et need ei kandu edasi järgmistele raku-põlvkondadele. On aga olemas pärilikke geneetilisi defekte, näiteks autosomaal-retsessiivne haigus *xeroderma pigmentosum* (XP), mille puhul on DNA reparatsioonisüsteemid (ingl *nucleotide excision repair*, NER; *base excision repair*, BER; *DNA mismatch repair*, MMR) vigased. Tulemuseks on oluliselt suurem nahakasvajate (tänu UV-kiirgusele) ja ajukasvajate risk sellistel inimestel.

“Milles näete oma võimalikku panust Eesti Teaduste Akadeemia arengusse?”

“Milles näete oma võimalikku panust Eesti Teaduste Akadeemia arengusse?”

Kinnitatud
Eesti teaduste akadeemia
üldkogu poolt
20. aprillil 2022. a

Registreeritud
haridus- ja teadusministeeriumis
22. juulil 2022
ministri käskkiri nr 1.1-2/22/221

EESTI TEADUSTE AKADEEMIA PÕHIKIRI

I. ÜLDSÄTTED

1. Eesti Teaduste Akadeemia on 1938. aastal Eesti Teaduste Akadeemia seadusega asutatud silmapaistvate teadlaste ja teiste loomeisikute ühendus, kelle ülesanne on arendada ja esindada Eesti teadust, aidata kaasa teadustulemuste rakendamisele Eesti huvides ning väärtustada teadust, teaduslikku mõtteviisi ja kultuuri Eestis.