

OKUŽBE IN RAK

Alojz Ihan

Karcinogeneza

Za življenje kompleksnih organizmov so značilne številne in stalno potekajoče celične delitve, ki omogočajo rast, funkcioniranje, obnavljanje in prilagajanje organizma na okolje. Za pravilno razmnoževanje celice je v vsaki od njih kontrolni sistem celičnega cikla, ki omogoča pravilno kopiranje dednega materiala, raznih organelov in makromolekul, razporeditev kopiranih materialov in delitev v hčerinske celice. Če je DNA poškodovana, znotrajcelični procesi nedokončani ali je zunajcelično okolje neugodno, kontrolni sistem zaustavi proces kopiranja ali delitve in celici omogoči popravljanje napak ali sproženje programirane celične smrti (apoptoza); so pa še drugi varnostni mehanizmi (1).

Kljub učinkovitemu upravljanju celičnega ciklusa včasih pride do takih okvar tistih genov, ki sestavljajo kontrolni mehanizem celičnega ciklusa, da mutirana celica ne uravnava več celične delitve glede na signale (potrebe organizma), ampak postanejo celične delitve avtonomen proces. Spremenjena, avtonomno deleča se celica za preživetje potrebuje selektivno prednost pred normalnimi celicami, ki jo pridobi skozi kopičenje mutacij, ki ji omogočajo prednost nekontrolirane rasti. Pri tem iz generacije v generacijo postajajo pogostejše tiste dedne lastnosti celic, ki jim dajejo večjo možnost za preživetje in razmnoževanje, zaradi česar se začnejo mutirane celice razmnoževati na škodo normalnih celic. K mutacijam bistveno prispevajo karcinogeni, periodične poškodbe in za celice neugodno okolje (npr. hipoksija) (2).

Različne vrste tumorjev za razvoj in razraščanje zahtevajo različne kombinacije lastnosti, kljub temu pa na splošno velja, da so za konkurenčnost tumorskih celic ugodne intenzivne delitve, genetska nestabilnost (kopičenje mutacij), reaktivacija telomeraz (nesmrtnost), odpornost proti apoptozi, izločanje angiogenetskih faktorjev, inaktivnost površinskih molekul, ki omogočajo adhezivnost in kontaktno inhibicijo, ter izločanje proteaz za prodiranje v sosednja tkiva. Zato za nastanek raka ne zadostuje samo ena mutacija, temveč več različnih mutacij. Dokaz za to so tudi epidemiološke študije incidence raka v odvisnosti od starosti, kjer incidenca eksponentno narašča v odvisnosti od starosti, kar sovпада z dejstvom, da se s starostjo kopičijo mutacije v organizmu (3).

Okužba s *Helicobacter pylori* kot model za nastanek raka, ki je posledica kronično vnete sluznice

Rak želodca je v svetovnem merilu druga najpogostejša oblika raka pri ljudeh. Bakterija *Helicobacter pylori* je za želodec prepoznana kot karcinogen prvega reda. Tumorje želodca anatomsko delimo na proksimalne (v kardiji) in distalne; slednji so povezani z okužbo s *Helicobacter pylori*. Histološko gre za adenokarcinome, ki jih delimo na dobro diferencirane (intestinalni tip) in nediferencirane (difuzni tip). Intestinalni tip tumorja je v korpusu želodca, povezan je z atrofičnim gastritisom, ki je vzročno povezan s kolonizacijo s *Helicobacter pylori*. Difuzni tip tumorja ni povezan z atrofičnim gastritisom. Številne epidemiološke študije so pokazale, da je *Helicobacter pylori* poglavitni dejavnik, ki s kolonizacijo želodčne sluznice povzroči nastanek atrofičnega gastritisa, ta pa napreduje do želodčnega raka (4).

Helicobacter pylori je 3–5 µm dolga po Gramu negativna mikroaerofilna bakterija. Kolonizira gastrično ali duodenalno sluznico, in sicer pod sluzjo v želodčnem in metaplastičnem gastričnem epiteliju v dvanajstniku. Bakterije se lahko gibljejo skozi zaščitno mukozno plast in se neenakomerno razporejajo po površini epiteljskih celic (5, 6). Kolonizacija želodca s *Helicobacter pylori* povzroča nastanek atrofičnega gastritisa, duodenalne razjede, želodčnega raka in limfoma MALT. Patogenetski procesi pri nastajanju omenjenih sprememb so različni, in so verjetno povezani z nastankom različnih tipov kroničnih vnetij in imunskih odzivov. Tako je iz epidemioloških podatkov znano, da kronična okužba s *Helicobacter pylori* lahko povzroči vnetje, ki vodi v nastanek želodčne razjede; ta vrsta vnetja pa deluje celo zaščitno pred vnetjem, ki povzroča nastanek atrofičnega gastritisa in želodčnega raka.

Eden od verjetnih mehanizmov za nastanek raka pri vnetno povzročenem atrofičnem gastritisu je izguba parietalnih celic pri atrofični sluznici – kot posledica kroničnega vnetja, ki ga povzroča navzočnost bakterije v sluznici. Parietalne celice so med drugim pomembne, ker izdelujejo signalne proteine, s katerimi uravnavajo rast progenitornih sluzničnih celic in njihovo diferenciacijo v končne oblike epiteljskih celic, ki niso več zmožne nadaljnjih delitev. Protein SHH (*Sonic Hedgehog Protein*) je eden od signalnih proteinov parietalnih celic, katerega zmanjšana ekspresija onemogoči dozorevanje epiteljskih celic, zaradi tega se te pod vplivom drugih dejavnikov razvijajo v spremenjene metaplastične ali v rakave celice. (2–4). Poleg tega da kronično vnetje okvarja parietalne celice, povzroča tudi pospešeno migracijo matičnih celic iz krvi v sluznico, kjer naj bi matične celice pomagale obnavljati poškodovano sluznico. Ker pa v atrofični vneti sluznici ni več parietalnih celic, ki bi omogočale diferenciacijo novonastalih celic, se v sluznici kopičijo manj diferencirane celice, ki so še zmožne celične delitve in so ob morebitnih karcinogenih nagnjene k mutacijam in k razvoju v rakaste celice (5, 7).

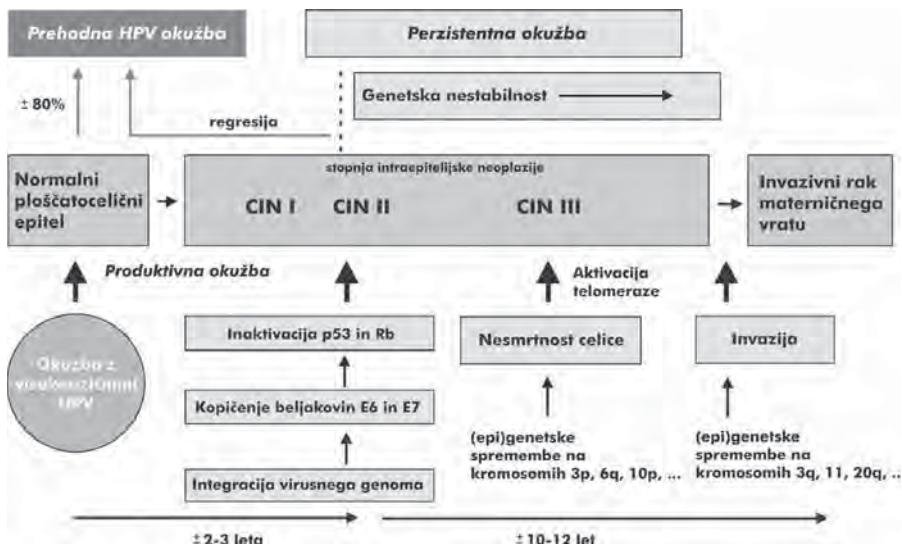
Za atrofično želodčno sluznico je tudi značilno, da jo namesto *Helicobacter pylori* začnejo kolonizirati komenzalne bakterije ustne flore, predvsem zaradi izgube kislosti želodčnega soka (zaradi atrofije in tudi jemanja antacidnih zdravil). To je pomembno, saj komenzalne ustne bakterije tvorijo zelo veliko karcinogenih snovi. Zato v fazi atrofije sluznice navzočnost *Helicobacter pylori* ni več potrebna za nastanek raka, oz. rak nastane ne glede na okužbo s *Helicobacter pylori* (5, 6).

Okužba s humanimi papilomskimi virusi kot model specifične interakcije virusnih beljakovin z beljakovinami, ki uravnavajo celični ciklus

Nekatere vrste virusov lahko povzročijo rakave bolezni s specifično interakcijo virusnih beljakovin z beljakovinami, ki uravnavajo celični ciklus. S tem virusi prilagodijo celični ciklus okuženih celic svojim potrebam, stranski učinek pa je lahko nastanek raka – navadno ob že drugih dejavnikih, ki delujejo v smeri karcinogeneze (napr. kajenje, vnetje, posebna hormonska stanja ali stanja oslabiljene imunosti). Taki virusi so, na primer humani papilomski virusi (HPV), ki pri ljudeh povzročajo bradavice, nekateri tipi pa tudi raka na materničnem vratu. Prenašajo se s stikom sluznice ali kože. Doslej je poznanih več kot 120 različnih tipov HPV (8), od katerih se 30–40 širi zlasti s spolnim odnosom in povzroča okužbe genitalno-analnega področja. Tipa 6 in 11 povzročata genitalne bradavice in papilome grla. Okužba predvsem s tipoma 16 in 18, manj pa tudi z drugimi tipi (31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68), pa je povezana z nastankom raka. Do starosti 30 let je s HPV okuženih okoli 25 % žensk, po 30. letu pa še vedno do 8 %. Okužba se namreč največkrat pozdravi sama od sebe (vloga imunskega odziva pri tem še ni povsem jasna, verjetno je odločilna citotoksična imunost, ki jo omogočajo citotoksični limfociti T) v nekaj mesecih do enem letu. Če pa okužba vztraja – in to se dogaja zlasti pri tipih 16 in 18 (ki povzročita nad 70 % primerov raka materničnega vratu) –, se močno zveča verjetnost, da se okužene celice preobrazijo v rakave.

Model nastanka raka zaradi okužbe s HPV temelji na interakciji genskih pridelkov hudo ogrožajočih genotipov HPV (virusnih beljakovin) z močno kontroliranim spletom celičnih onkogenov in tumorje zavirajočih beljakovin, ki uravnavajo proliferacijo celic in sintezo DNA. Model je prvi predstavil zur Hausen (8). Po njem ima razvoj tumorjev tri stopnje. Na prvi stopnji HPV okuži celico, na drugi, ključni za model, pa se DNA HPV vključi v humani genom (integracija DNA). Nagnjenost k vključevanju v humani genom imajo predvsem hudo ogrožajoči tipi HPV (najbolj tipa HPV-16 in HPV-18). Na tretji stopnji imajo pomembno vlogo beljakovine HPV (zlasti E6 in E7), ki deaktivirajo normalne beljakovine (p53, Rb), odgovorne za uravnavanje celičnega ciklusa, saj s tem povzročijo motnjo v uravnavanju. Taka motnja

postane zlasti pomembna, če je poškodb celičnega genoma več, npr. ob hkratnem delovanju še drugih karcinogenov, npr. cigaretnega dima, UV-žarkov, obsevanja, raznih kemičnih dejavnikov. Kopičenje poškodb celičnega genoma ob hkratni virusni deaktivaciji ključnih beljakovin, ki uravnavajo celični ciklus, povzroči kopičenje sprememb genoma epitelijskih celic materničnega vratu, kar lahko privede do nastanka malignih celic (9).



Slika 1. Shema večstopenjskega modela razvoja raka materničnega vratu (9)

Med virusi, ki okužijo celice in s specifičnimi beljakovinami okvarijo uravnavanje celičnega ciklusa, so tudi herpesvirusi (med njimi sta najbolj znana Epstein-Barrov virus, ki povzroča Burkittov limfom, in virus, ki je povezan z nastankom Kaposijevega sarkoma), retrovirusi (virus Rousovega sarkoma in HTLV-I) in virusa hepatitisa B in C (10).

LITERATURA

1. Novaković S. Karcinogeneza – nastanek rakastih celic. Onkologija 2006; 10 (2): 99–102.
2. Itzkowitz SH. Molecular biology of dysplasia and cancer in inflammatory bowel disease. Gastroenterol Clin N Am 2006; 35: 553–71.
3. Vakkila J, Lotze MT. Inflammation and necrosis promote tumour growth. Nature Rev Immunol 2004; 4: 641–8.
4. Blaser MJ. Linking *Helicobacter pylori* to gastric cancer. Nat Med 2000; 6: 376–7.

5. Parsonnet J. *Helicobacter pylori* and gastric cancer. *Gastroenterol Clin North Am* 1993; 22 (1): 89-104.
6. Blaser MJ, Perez-Perez GI, Kleanthous H, Cover TL, Peek RM, Chyou PH, et al. Infection with *Helicobacter pylori* strains possessing *cagA* is associated with an increased risk of developing adenocarcinoma of the stomach. *Cancer Res* 1995; 55: 2111-5.
7. Kopitar AN, Stegel V, Tepeš B, Gubina M, Novaković S, Ihan A. Specific T cell responses to *Helicobacter pylori* predict successful eradication therapy. *J Infect* 2006; 20: 1-5.
8. zur Hausen H. Papillomavirus infections – a major cause of human cancers. *Biochim Biophys Acta* 1996; 1288: F55–78.
9. Poljak M, Kocjan BJ, Seme K, Fujs K, Potočnik M, Luzar B, et al. Humani virusi papiloma. *Onkologija* 2005; 7: 60-72.
10. Coussens LM, Werb Z. Inflammation and cancer. *Nature* 2002; 420: 860–7.