

# TURINYS

## I DALIS: VĖŽYS KAIP PERTEKLINIS AUGIMAS

(VĖŽIO PARADIGMA 1.0)

1. Pozicinis (apkasų) karas	11
2. Vėžio istorija	23
3. Kas yra vėžys?	35
4. Kancerogenai	47
5. Vėžys tampa virusinis	59

## II DALIS: VĖŽYS KAIP GENETINĖ LIGA

(VĖŽIO PARADIGMA 2.0)

6. Somatinių mutacijų teorija	75
7. Prokrusto lova vėžiui	89
8. Vardiklio problema	103
9. Netikra aušra	113

## III DALIS: TRANSFORMACIJA

(VĖŽIO PARADIGMA 3.0)

10. Sėklos ir dirva	125
11. Gyvybės ir vėžio kilmė	137
12. Naviko evoliucija	155
13. Vėžio transformacija	173

#### IV DALIS: PROGRESAVIMAS (VĖŽIO PARADIGMA 3.0)

14. Mityba ir vėžys	189
15. Hiperinsulinemija	207
16. Augimo veiksniai	213
17. Mitybiniai jutikliai	221

#### V DALIS: METASTAZAVIMAS (VĖŽIO PARADIGMA 3.0)

18. Warburgo atgimimas	233
19. Invazija ir metastazavimas	243
20. Keista vėžio istorija	253

#### VI DALIS: GYDYMO REIKŠMĖ

21. Vėžio prevencija ir patikra	265
22. Mitybiniai vėžio veiksniai	287
23. Imunoterapija	295
Epilogas	313
Bibliografija	317
Rodyklė	347

## 3

### KAS YRA VĖŽYS?

MANOMA, KAD LEGENDINIS biologas Charlesas Darwinas yra pirmasis mokslininkas, aptaręs vadinamąją „sujungimo ir išskaidymo“ problemą.<sup>1</sup> XIX amžiaus pradžioje klasifikacijos buvo esminė gamtos mokslų tyrimų dalis. Biologai keliavo po pasaulį, ieškodami naujų gyvūnų ar augalų rūšių pavyzdžių. Kruopščiai ištyrinėjęs, šie pavyzdžiai būdavo suskirstomi į tokias mokslines kategorijas kaip rūšys, šeimos, gentys ir karalystės. Kuriant kategorijas mėgstantys jungti ir mėgstantys skaidyti pasiskirstydavo į priešingas stovyklas. Ar tam tikrus gyvūnus reikėtų sujungti į vieną kategoriją, ar suskaidyti į skirtingas? Tarkime, žmones, meškas ir banginius galime sujungti į vieną žinduolių kategoriją, tačiau juos galima atskirti ir pagal tai, ar jie gyvena sausumoje, ar vandenyje. Sujungus sumažėja kategorijų, o padalijus – padaugėja. Abu procesai gali duoti skirtingos ir svarbios informacijos. Padalijant išryškinami individualūs skirtumai, o sujungiant – panašumai.

Terminu „vėžys“ vadinama ne viena liga, o rinkinys įvairių ligų, kurioms būdingos tam tikros savybės. Priklausomai nuo apibrėžimo, galima išskirti mažiausiai šimtą skirtingų vėžio tipų. Tradiciškai vėžio biologai priklausydavo mėgstantiems skaidyti, nes į kiekvieną vėžio tipą žiūrėdavo pagal ląstelių kilmę. Vėžinės ląstelės susidaro iš

normalių žmogaus organizmo ląstelių ir išlaiko kai kurias pradinių ląstelių savybes. Tarkime, krūties vėžio ląstelės gali turėti tokių hormonų kaip estrogenai ar progesteronas receptorių, visai kaip normalios krūties ląstelės. Prostatos vėžio ląstelės gali gaminti prostatai specifinį antigeną (PSA), kaip ir normalios prostatos ląstelės, o jo koncentraciją galima išmatuoti kraujyje.

Vėžinėmis gali tapti beveik visų tipų organizmo ląstelės. Vėžiai gali vystytis iš solidinių organų ir audinių, dažniausiai – iš plaučių, krūties, storosios žarnos, prostatos ar odos ląstelių. Be to, yra ir kraujo vėžiai, kartais vadinami „skystais“, nes jiems nebūdingi atskiri augliai (vėžinių ląstelių dariniai). Tokie kraujo vėžiai – tai leukemija, mieloma ir limfoma. Iš kiekvieno tipo ląstelių susidaro skirtingų tipų vėžiai, kuriems būdinga skirtinga ligos eiga ir prognozė. Krūties vėžys elgiasi ir yra gydomas visai kitaip nei, tarkime, ūmi leukemija. Todėl planuojant gydymą padalinti vėžius į skirtingas ligas gali būti naudinga, tačiau toks padalijimas išryškina vėžių skirtumus, o ne panašumus. Kai susitelkiame į kokio nors vėžio tipo išskirtines savybes, negalime atskleisti vėžio kaip vieningos sąvokos paslapties.

Tokie žymūs vėžio srities mokslininkai kaip Douglas Hanahanas ir Robertas Weinbergas pripažino, kad vėžys – skirtingų ligų rinkinys, kurį vienija tam tikros bendros savybės. Kokios gi šios savybės? Peržvelgus literatūrą apie vėžį, iki tol niekas nebandė rasti tų bendrų principų, kurie parodytų vėžio panašumus. Tad 2000-aisiais jie nusprendė atskleisti šiuos piktybinės transformacijos principus ir žurnale „Cell“ išspausdino straipsnį „Esminės vėžio savybės“.<sup>2</sup> Autoriai iš šio savo darbo daug nesitikėjo ir manė, kad straipsnis greitai bus užmirštas. Tačiau jame buvo atskleista kai kas ypach svarbaus, ir greitai jis tapo vienu didžiausių įtaką vėžio tyrimų istorijoje padariusių darbų. Jis paklojo pamatus supratimui, kad vėžys – tai ne daug atskirų ligų, o viena patologija. Hanahanas ir Weinbergas tapo jungiančiu pagrindu visame skaidančių jėgų vandenyne. Jie uždavė esminį klausimą – kas vėžį padaro... vėžiu?

## ESMINĖS VĖŽIO SAVYBĖS

Pradinėje 2000-ųjų Hanahano ir Weinbergo apžvalgoje išvardytos šešios esminės vėžio savybės, būdingos beveik visiems vėžiams. 2011-aisiais nustatytos dar dvi esminės savybės, papildžiusios šį sąrašą.<sup>3</sup> Nepaisant šimtų skirtingų vėžio tipų, daugumai vėžių būdingos šios aštuonios juos visus vienijančios savybės, kurios lemia ir jų gebėjimą išgyventi. Jei neturėtų daugumos iš šių aštuonių savybių, vėžys nebebūtų vėžys.

### Aštuonios esminės vėžio savybės:

1. Išlaikyti proliferacijos signalą;
2. Išvengti augimo slopinimo;
3. Atsisipirti ląstelės mirčiai;
4. Įgyti dauginimosi nemirtingumą;
5. Paskatinti angiogenezę;
6. Aktyvinti invaziją ir metastazavimą;
7. Pakeisti ląstelės energijos apykaitos reguliavimą;
8. Išvengti imuninės sistemos.

### Pirmoji esminė savybė: išlaikyti proliferacijos signalą

Pirmoji esminė savybė yra bene svarbiausia: vėžinės ląstelės geba nepaliaujamai daugintis ir augti, o sveikos ląstelės to negeba. Žmogaus organizme yra milijardai ląstelių, todėl augimas turi būti griežtai reguliuojamas ir koordinuojamas. Vaikystėje ir paauglystėje naujos ląstelės susidaro greičiau nei miršta senosios, todėl žmogus auga. Pasiekus suaugusiojo amžių, naujai susidariusių ląstelių skaičius yra toks pat, kaip ir miršančių, todėl augimas liaujasi.

Vėžys praranda šią subtilią pusiausvyrą ir nepaliaujamai auga, kol susidaro pakitusių vėžinių ląstelių sancaupos, vadinamos navikais. Normalių ląstelių augimą reguliuoja molekuliniai hormoniniai keliai, o šiuos kontroliuoja genai. Kai kurie genai skatina augimą, jie vadinami protoonkogenais, o kiti augimą slopina ir vadinami navikus slopinančiais genais. Šios dvi genų rūšys – tarsi automobilio akceleratorius

ir stabdžiai. Protoonkogenai – augimą greitinantis akceleratorius. Navikus slopinantys genai augimą stabdo. Jei viskas gerai, šių genų veikimas yra pusiausvyroje.

Nenormalus augimas gali prasidėti tuomet, jei bus pernelyg stipriai aktyvinti protoonkogenai (tarsi paspaudus greičio pedalą) arba nuslopinti navikus slopinantys genai (tarsi atleidus stabdžio pedalą). Kartais molekuliniai augimo keliai trumpam aktyvinami ir normaliomis sąlygomis, tarkim, gyjant žaizdoms. Žaizdai užgijus, augimas liaujasi ir pusiausvyra vėl atsistato. Tačiau vėžio ląstelėse proliferacijos signalas išlieka, todėl augimas tęsiasi net ir tuomet, kai jis nėra naudingas visam organizmui. Kai dėl genų mutacijų protoonkogenai pernelyg suaktyvėja, jie vadinami onkogenais. Pirmasis aštuntajame dešimtmetyje atrastas onkogenas buvo pavadintas *src*, nes sukeldavo minkštųjų audinių sarkomą.

Vėžys nėra tiesiog milžiniškas nepaliaujamai augančių ląstelių gumulas, viską absorbuojantis savo kelyje, tarsi jo prototipas mokslo fantastikos juostoje „Gniužulas“ (angl. „*The Blob*“). Kol užauga iki naviko, vėžinės ląstelės susiduria su daugybe iššūkių, o dar daugiau sunkumų jų laukia metastazavimo metu. Skirtingais laikotarpiais vėžys turi proliferuoti, užsiauginti naujas kraujagysles ir suskilti, kad metastazuotų. Vienos mutacijos paprastai nepakanka, kad vėžinė ląstelė įgytų visas šias savybes, jai reikia ir kitų esminių savybių.

### Antroji esminė savybė: išvengti augimo slopinimo

Daug normalių mūsų organizmo genų aktyviai slopina ląstelių augimą. Pirmasis navikus slopinantis genas (Rb) nustatytas tiriant retinoblastomą, retą vaikų akių vėžį. Rb aktyvumą nuslopinanti genetinė mutacija tarsi atleidžia stabdžius ląstelių augimui, taip paskatinamas ląstelių augimas ir vėžio vystymasis. Navikus slopinantys genai yra tarp dažniausiai vėžiniuose audiniuose pažeistų genų, tarp jų ir p53, kurio mutacijos nustatomos iki 50 procentų visų žmogaus vėžių. Gerai žinomi ir navikus slopinantys genai, vadinami krūties vėžio genu 1 bei krūties vėžio genu

2, sutrumpintai *BRCA1* ir *BRCA2*, kurių mutacijos sukelia apie 5 procentus visų krūties vėžių.

### Trečioji esminė savybė: atsispirti ląstelės mirčiai

Bendras audinio augimas priklauso nuo skirtumo tarp susidarančių ir mirstančių ląstelių skaičiaus. Jei normalios ląstelės pasensta arba yra pažeidžiamos taip, kad pažeidimų ištaisyti nebeįmanoma, įvyksta programuota ląstelės mirtis, vadinama apoptoze. Tokia įprastinė ląstelių galiojimo trukmė sudaro sąlygas normaliam organizmo veikimui, nes vyksta natūrali ląstelių apykaita. Tarkime, raudonosios kraujo ląstelės vidutiniškai gyvuoja tris mėnesius, tuomet miršta ir jas pakeičia naujos. Odos ląstelės atsinaujina kas kelias dienas. Tai tarsi tepalo keitimas automobilio variklyje. Prieš įpildami naują tepalą turime išleisti senąjį. Organizme senos ar pažeistos ląstelės turi būti pašalintos, kad jas pakeistų naujos. Apoptozė – tai tvarkingas senų ląstelių pašalinimo procesas, kai šios nugyvena savo amžių.

Organizme ląstelės miršta arba nekrozės, arba apoptozės būdu. Nekrozė – tai netyčinė, nekontroliuojama ląstelės mirtis. Jei netyčia suduošite sau per pirštą plaktuku, ląstelės žus atsitiktiniu ir netvarkingu būdu. Jų turinys išsitaškys tarsi sudužusio ant grindų kiaušinio. Organizme tai sukelia didelę netvarką ir uždegimą ir visa tai galų gale reikia sutvarkyti. Nekrozė – toksiškas reiškinys, kurio reikėtų vengti, jei tik įmanoma.

Apoptozė – tai aktyvus, energijos reikalaujantis procesas. Šis kontroliuojamas ląstelių sunaikinimas yra toks svarbus organizmo išlikimui, kad apoptozės procesas evoliucijoje išliko konservatyvus įvairiausiose gyvosiose būtybėse nuo vaisinės muselės iki kirmėlių, pelių ir žmogaus.<sup>4</sup> Skirtumas tarp apoptozės ir nekrozės maždaug toks pat, kaip skirtumas tarp gražių, kruopščiai suplanuotų šventinių pietų ir neplanuoto „vakarėlio“, kai partneris iš anksto nepranešęs į namus atsiveda dvidešimt įsi-smarkavusių bendradarbių. Abiem atvejais teks surengti dideles vaišes, tačiau pirmuoju atveju viskas kruopščiai kontroliuojama ir malonu, o antrasis variantas sukelia daug chaoso ir triukšmo, galų gale kas nors neišvengiamai lieka nakvoti ant sofos.

Apoptozė kaip kontroliuojamo ląstelių sunaikinimo mechanizmas būdinga visiems daugialąsčiams organizmams. Kai senoms ląstelėms (pavyzdžiui, odos) leidžiama mirti, o jas pakeičia naujos, atsinaujina ir visas organizmas, nors atskiros ląstelės šio proceso metu žūsta. Vengiant perteklinio augimo, senų pašalintų ląstelių skaičius turi tiksliai atitikti naujai susidariusių ląstelių skaičių. Vėžinės ląstelės yra atsparios apoptozei, pusiausiai tarp ląstelių dalijimosi ir ląstelių mirties yra pasislinkusi, todėl vėžys nepaliaujamai auga.<sup>5</sup> Sumažėjus mirštančių ląstelių skaičiui, vėžinis audinys neišvengiamai didėja, tai skatina vėžio vystymąsi.

### Ketvirtoji esminė savybė: įgyti dauginimosi nemirtingumą

1958-aisiais nusistovėjo mokslinė dogma, kad laboratorijoje auginamos žmogaus ląstelės tampa nemirtingos ir gali daugintis amžinai. Galų gale juk ir grybelių ar bakterijų ląstelės mitybinėje terpėje gali daugintis be galo. Tačiau vienas mokslininkas iš Vistaro instituto Pensilvanijos universitete, Leonardas Hayflickas, negalėjo priversti žmogaus ląstelių išgyventi ilgiau nei tam tikro amžiaus, nepaisant visų jo pastangų. Pradžioje jis susirūpino, kad kažką daro ne taip. Gal jis neaprupina ląstelių tinkamomis mitybinėmis medžiagomis ar nepašalina šalutinių produktų? Tačiau jokios priemonės nepriverstė ląstelių gyventi ilgiau nei tam tikrą laiką.

Po trejų metų sekinančių eksperimentų mokslininkas pasiūlė radikaliai naują idėją: ląstelės visuomet dalijasi tik tam tikrą apibrėžtą kartų skaičių, o tuomet liaujasi.<sup>6</sup> Šis atradimas, toks svarbus ir senėjimo, ir vėžio tyrimams, mokslo visuomenės nebuvo iš karto priimtas: kaip pasakojo Hayflickas, praėjo „dešimt ar penkiolika skausmingų metų“, kol naujoji idėja buvo visuotinai pripažinta. Mokslininkas liūdnai pastebėjo, kad „nužudyti pusės amžiaus senumo įsitikinimus nėra lengva, net ir moksle“.<sup>7</sup> Dabar jau žinome, kad žmogaus ląstelės išties yra mirtingos ir negali dalintis amžinai. Ši ląstelės amžiaus riba pavadinta Hayflicko riba.

Paprastai ląstelės gali pasidalinti nuo keturiasdešimt iki septyniasdešimt kartų, o tuomet liaujasi. Hayflickas teisingai numatė, kad tai atitinka ląstelės senatvę, kurią lemia pokyčiai ląstelės branduolyje, saugančiame jos chromosomas. Nobelio premijos laureatės Elizabeth Blackburn

ir Carol Greider vėliau įrodė, kad ląstelės „skaičiuoja“ pasidalijimų skaičių iki Hayflicko ribos, pasinaudodamos telomeromis – chromosomų galuose esančiomis struktūromis. Telomeros dangalas ląstelių dalijimosi metu saugo DNR, o po kiekvieno ląstelės pasidalijimo telomeros sutrumpėja. Kai jos pernelyg sutrumpėja, ląstelė nebegali dalintis ir aktyvinama apoptozė, arba programuota ląstelės mirtis. Šis procesas – natūrali apsauga nuo nereguliuojamos vėžinės proliferacijos. Ląstelės amžius skaičiuojamas ne metais, o ląstelės pasidalijimų skaičiumi.

Normalios ląstelės yra mirtingos, bet vėžinės – ne; pastarųjų, kaip ir bakterijų, neriboja Hayflicko riba, jos gali daugintis nepaliaujamai. Vėžinės ląstelės gamina telomerase vadinamą fermentą, kuris pailgina chromosomų galuose esančias telomeras. Tokiose ląstelėse telomeros niekuomet nenusidėvi ir ląstelė gali dalintis kiek panorėjusi. Tai sustabdo natūralų ląstelių senėjimo procesą (senatvę) ir kontroliuojamą ląstelių mirtį (apoptozę). Ląstelių kultūrose vėžines ląsteles galima gausinti amžinai.

Už šias mūsų žinias apie vėžį turėtume ypač būti dėkingi Henrietai Lacks, kurios istorija plačiai pagarsėjo. 1951-ųjų spalio 4-ąją Lacks mirė nuo gimdos kaklelio vėžio Johnso Hopkinso ligoninėje, būdama trisdešimt vienerių. Iš jos organizmo išskirtos vėžinės ląstelės – reikėtų pastebėti, kad tai buvo atlikta be jokio jos sutikimo – sukėlė tikrą revoliuciją medicinoje. Pirmą kartą mokslininkai galėjo amžinai gausinti iš žmogaus organizmo išskirtas ląsteles. Šios HeLa ląstelės, pavadintos pagal moters vardą ir pavardę, panaudotos tiriant vakcinas, genetinius reiškinius, vėžį ir kuriant vaistus. Užauginta daugiau nei penkiasdešimt milijonų tonų HeLa ląstelių, jos aprašytos daugiau nei 60 000 mokslinių straipsnių.<sup>8</sup>

Pasiekusios Hayflicko ribą, normalios ląstelės dalintis nebegali. Tuo tarpu vėžinės ląstelės dauginasi kaip kokios skaitmeninės rinkmenos. Galima jas perkelti arba pagaminti jų kopijas 100 procentų tikslumu. Pažeistų ar pasenusių ląstelių pašalinimas padeda užtikrinti sklandų organizmo veikimą. Jei rūbai nusidėvi iki skylių, reikia juos išmesti ir nusipirkti naujus. Tai kur kas geriau, nei toliau mūvėti senas, suplyšusias platėjančias aštuntojo dešimtmečio laikų kelnes. Kai ląstelės nugyvena savo amžėlį, jas reikia numarinti ir pakeisti naujomis. Vėžinės ląstelės išvengia šio apoptozės proceso ir įgyja dauginimosi nemirtingumą.

### Penktoji esminė savybė: paskatinti angiogenezę

Angiogenezės metu susidaro naujos kraujagyslės, kurios aprūpina šviežiu deguonimi ir mitybinėmis medžiagomis bei pašalina šalutinius apykaitos produktus. Navikui augant, naujos ląstelės atsидuria toliau nuo kraujagyslių, kaip nauji priemiesčio namai nutolsta nuo pagrindinių miesto gatvių. Naujose gyvenvietėse reikia nutiesti naujus kelius, o susidarius naujoms vėžinėms ląstelėms reikia naujų kraujagyslių.

Vykstant angiogenezei, reikia koordinuoti daugelio skirtingų ląstelių augimo signalus. Tarkime, krūties vėžio audinyje nebegali susidaryti naujų vėžinių ląstelių, jei jos atsидuria toli nuo esamų kraujagyslių. Vėžiui kažkokiu būdu reikia aktyvinti esamų kraujagyslių išsišakojimą, kaip ir naujose gyvenvietėse reikia prijungti kanalizacijos vamzdžius prie esamos miesto kanalizacijos sistemos. Angiogenezės metu auga naujos lygiųjų raumenų, jungiamojo audinio, endotelio (kraujagyslės vidinio dangalo) ląstelės, ir tai labai sudėtingas procesas, kurio reikia naviko augimui užtikrinti.

### Šeštoji esminė savybė: aktyvinti invaziją ir metastazavimą

Dėl gebėjimo peraugti kitus audinius ir metastazuoti vėžys tampa mirtinas. Būtent šios savybės lemia maždaug 90 procentų mirčių nuo vėžio. Susidarius metastazėms, nebesvarbu, kas nutinka pirminiam navikui. Jei navikas negali metastazuoti, jis vadinamas gerybiniu, nes tokius lengva išgydyti ir jie beveik niekuomet nesukelia mirties. Gerybiniam augliams būdingos visos penkios iki šiol išvardytos esminės vėžio savybės. Tačiau jei negeba metastazuoti, navikas dažniau sukelia nepatogumų nei sunkių sveikatos sutrikimų.

Gebėjimą metastazuoti bene sunkiausia įgyti, nes šis procesas susijęs su daugeliu sudėtingų tarpinių žingsnių. Metastazuojanti vėžinė ląstelė pirmiausia turi atsiskirti nuo ją supančių struktūrų, kurias paprastai sujungia adhezinės molekulės. Dėl šios priežasties dažniausiai nerasime krūties vėžio ląstelių aplinkinėse kraujagyslėse ar greta esančiuose plaučiuose. Išsilaisvinusios vėžinės ląstelės turi išgyventi kelionę kraujotaka

ir kolonizuoti metastazės vietą, svetimą vietą, kuri stipriai skiriasi nuo pradinės ląstelės aplinkos. Kiekviename metastazavimo proceso etape vėžinė ląstelė įgyja visiškai kitokį labai sudėtingų savybių rinkinį, tam reikia daugybės įvairiuose molekulinuose keliuose veikiančių genų mutacijų. Tai tarsi bandymas žmogui be astronauto kostiumo pasivaikščioti po Marsą ir tikėtis išgyventi.

Klasikiniu atveju gebėjimas metastazuoti išsivysto vėlesniuose natūralios vėžio eigos laikotarpiuose, po gana ilgo pirminio naviko vystymosi laikotarpio. Ilgai manyta, kad vėžys kurį laiką išlieka apsiribojęs savo pirminiu židiniu, kol pradeda atsiskirti pavienės jo ląstelės į kraujotaką. Tačiau naujesni tyrimai rodo, kad mikrometastazės nuo pirminio naviko gali atsiskirti gana anksti, tačiau šios nusilupusios ląstelės dažniausiai neišgyvena.

#### NAUJOS ESMINĖS SAVYBĖS

2011-aisiais Hanahanas ir Weinbergas atnaujino savo apžvalgą ir papildė ją dviem naujomis esminėmis bei dviem vėžio vystymąsi skatinančiomis savybėmis, kurios padeda vėžinėms ląstelėms įgyti esmines savybes. Pirmoji vėžio vystymąsi skatinanti savybė – genomo nestabilumas ir mutacijos. Esmines savybes vėžys įgyja mutuojuant normaliems genams, o kai genetinė medžiaga nestabili, mutacijos susidaro lengviau. Antroji vėžį skatinanti savybė – naviko augimą skatinantis uždegimas. Uždegiminis atsakas – natūrali organizmo reakcija į audinių pažeidimą ar sudirginimą. Dažniausiai ši reakcija yra apsauginė, tačiau kartais ji gali paskatinti vėžio progresavimą.

### Septintoji esminė savybė: pakeisti ląstelės energijos apykaitos reguliavimą

Šimtams kiekvieną dieną ląstelėse vykstančių įprastinių procesų reikia patikimų energijos šaltinių. Ląstelės energija saugoma molekulėje, vadinamoje adenozino trifosfatu, arba ATP. Gliukozė energijai pagaminti panaudojama dviem būdais: deginama su deguonimi (aerobinis kvėpavimas) arba skaldoma be deguonies (anaerobinė fermentacija).

Veiksmingiausias energijos gamybos būdas – tai cheminis procesas, vadinamas oksidaciniu fosforiliniu, arba OxPhos. Šio proceso metu gliukozė deginama su deguonimi ir pasigamina trisdešimt šešios ATP molekulės bei šalutinis apykaitos produktas anglies dioksidas, kurį iškvepiame. OxPhos procesas vyksta ląstelės dalelėse, kurios vadinamos mitochondrijomis; dažnai jas vadina ląstelės „jėgainėmis“.

Kai deguonies trūksta, ląstelė gliukozę skaldo glikolize vadinamo cheminio proceso pagalba ir pasigamina tik dvi ATP molekulės bei šalutinis apykaitos produktas pieno rūgštis. Tam tikromis sąlygomis šis procesas yra pateisinamas kompromisas: ATP gamybos veiksmingumas yra kur kas mažesnis, bet nereikia deguonies. Tarkime, tokiai didelio intensyvumo fizinei veiklai kaip trumpų nuotolių bėgimas reikia labai didelio kiekio energijos. Kadangi raumenims nepakanka su krauju atnešamo deguonies, jie panaudoja anaerobinę (be deguonies) glikolizę. Šio proceso metu pasigaminusi pieno rūgštis sukelia gerai pažįstamą raumenų skausmą po įtempto fizinio krūvio. Taip ir be deguonies pagaminama energija, tačiau vietoj trisdešimt šešių ATP molekulių pasigamina tik dvi. Todėl neįmanoma labai intensyviai bėgti ilgą laiką, nes raumenys nuvargsta ir tenka sustoti. Kai kraujotaka pašalina susikaupusią pieno rūgštį, bėgikas atsigauna.

Mitochondrijose iš kiekvienos gliukozės molekulės pasigamina aštuoniolika kartų daugiau energijos nei glikolizės metu. Kadangi toks energijos gamybos būdas žymiai efektyvesnis, normalios ląstelės beveik visuomet naudoja OxPhos, jei tik pakanka deguonies. Tačiau vėžinės ląstelės, kaip bebūtų keista, elgiasi kitaip. Jos beveik visuomet renkasi kur kas mažiau efektyvų glikolizės kelią, *net ir tuomet, kai pakanka deguonies.*<sup>9</sup> Šis atradimas nėra naujas, pirmasis 1927-aisiais jį aprašė Otto Warburgas, vienas žymiausių biochemikų žmonijos istorijoje. Toks medžiagų apykaitos perprogramavimas būdingas maždaug 80 procentų vėžių ir vadinamas Warburgo efektu.

Kadangi Warburgo efektas (aerobinė glikolizė) pasižymi mažesniu energetiniu veiksmingumu, vėžio apykaitai reikia kur kas daugiau gliukozės. Norėdamos tai kompensuoti, vėžinės ląstelės savo paviršiuje turi kur kas daugiau GLUT1 gliukozės pernašos baltymų. Dėl šių baltymų

vėžinės ląstelės gali greičiau iš kraujo pasisavinti gliukozę. Pozitronų emisijos tomografijos (PET) tyrimas pagrįstas būtent šia vėžinių ląstelių priklausomybe nuo gliukozės. Tiriamajam sušvirkščiam radioaktyviu izotopu ženkintos gliukozės ir palaukiama, kol ląstelės ją pasisavins. Skenuojant matomos tos organizmo sritys, kuriose gliukozės pasisavinimas vyko kur kas energingiau. Šie „karštieji taškai“ rodo vėžinį aktyvumą.

Šis paradoksas labai keistas. Greitai augančiam vėžiui reikia kur kas *daugiau* energijos, tad kodėl gi jis tyčia pasirenka kur kas *mažiau* veiksmingą energijos gamybos kelią? Tikrai be galo keista ir stebėtina gamtos anomalija.

### Aštuntoji esminė savybė: išvengti imuninės sistemos

Imuninė sistema aktyviai ieško ir naikina vėžines ląsteles. Pavyzdžiui, normalios imuninės sistemos ląstelės, vadinamos natūraliais žudikais, nuolat patuliuoja kraujotakoje ir ieško tokių svetimšalių kaip virusai, bakterijos ar vėžinės ląstelės. Dėl šios priežasties žmonėms su sutrikusia imuninės sistemos funkcija, tarkime, sergantiems ŽIV ar geriantiems imuninę sistemą slopinančius vaistus (kurie gali būti skiriami po transplantacijos), kur kas dažniau vystosi vėžys.

Norėdamos išgyventi, vėžinės ląstelės turi išvengti imuninės sistemos, kuri sukurta žudyti svetimšalius. Kol navikas auga audiniuose, nuo imuninės sistemos jis gali būti santykinai atsiribojęs, nes imuninėms ląstelėms reikia prasiskverbti į audinius, kad pasiektų vėžį. Tačiau kai vėžys ima plisti krauju, jis nuolat ir tiesiogiai susiduria su priešiškomis imuninėmis ląstelėmis.

## KAIP APIBŪDINTI VĖŽĮ

Šios aštuonios esminės vėžio savybės geriausiai moksliskai apibūdina būdingą vėžio elgseną ir padeda atskirti, kas yra vėžys, o kas – jau ne. Jei skirtingus vėžius sudėsime į vieną kategoriją ir priskirsime vienai ligai, nebematysime smulkesnių detalių, tačiau išryškės didelis paveikslas.

Šias aštuonias esmines savybes galima sugrupuoti ir gausime keturias (žr. 3.1 pav.).

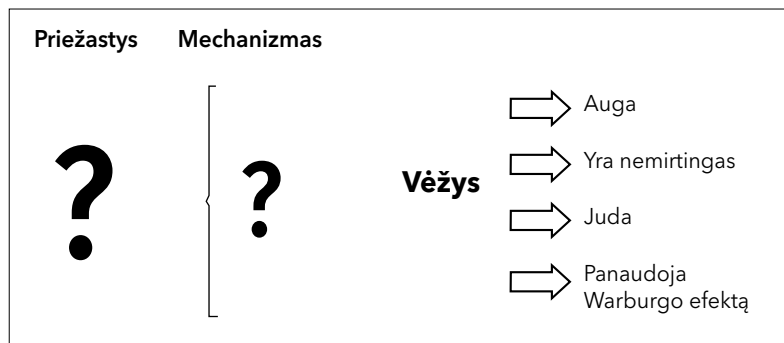
Vėžiu galima vadinti darinį, kuris:

- auga – išlaiko proliferacijos signalą (pirmoji esminė savybė), išvengia augimą slopinančių veiksnių (antroji esminė savybė), išvengia ląstelės mirties (trečioji savybė) ir paskatina angiogenezę (penktoji savybė);
- yra nemirtingas – gali nepaliaujamai daugintis (ketvirtoji esminė savybė);
- juda – aktyvina invazijos ir metastazavimo savybes (šeštoji esminė savybė) ir išvengia imuninės sistemos (aštuntoji savybė);
- panaudoja Warburgo efektą – pakeičia ląstelės energijos apykaitą (septintoji esminė savybė).

Kai kuriais atvejais ląstelės šias keturias savybes įgyja tuomet, kai susidaro dešimtys ar net šimtai skirtingų genetinių mutacijų. Apibūdinti esmines savybes – puiki darbo pradžia, tačiau tai nepasako mums, kodėl (priežastys) arba kaip (mechanizmai) vystosi vėžys.

Daug kas mano, kad vėžio priežastys yra nežinomos, tačiau iš tiesų apie tai sukaupia jau daug žinių.

### Vėžio paradigma 1.0



3.1 paveikslas. Vėžio paradigma 1.0.

## 4

### KANCEROGENAI

KAS SUKELIA VĖŽĮ? Tai milijono dolerių (o gal net ir milijardo) vertės klausimas. Daug žmonių, tarp jų ir medikai, atsakytų, kad vėžį sukelia genetinės mutacijos. Mayo klinikos tinklapyje lakoniškai teigiama, kad „vėžį sukelia pokyčiai (mutacijos) ląstelės DNR molekulėje.“<sup>1</sup> Tai ne visai tiesa. Išskyrus retus atvejus, genetinės mutacijos yra ligos mechanizmas, o ne priežastis. Jei ląstelėje susidaro tam tikras skaičius genetinių mutacijų, ji tampa vėžinė. Tai paaiškina, kaip susidaro vėžys. Tačiau kodėl susidaro mutacijos? Čia ir reikėtų ieškoti esminių vėžio priežasčių. Tarkime, kas sukelia plaučių vėžį? Teisingiau būtų atsakyti, kad plaučių vėžį sukelia rūkymas, o ne X, Y ir Z mutacijos.

Vėžio vystymąsi sukiantys veiksniai vadinami kancerogenais, kai kurie jų žinomi jau ilgus šimtmečius. 1761-aisiais gydytojas, botanikas ir medicinos tekstų autorius iš Londono dr. Johnas Hillas aprašė pirmąjį vėžį sukiantį išorinį veiksnį – uostomąjį tabaką.<sup>2</sup> Tabaką pirmieji pasaulyje ėmė naudoti Amerikos indėnai. Europos keliautojai į Naująjį pasaulį atnešė raupus, o iš ten į Senąjį pasaulį parsivežė tabaką. Net nežinau, kuris iš jų galų gale nusinešė daugiau žmonių gyvybių. 1614-aisiais tabakas jau buvo plačiai parduojamas Europoje, manoma, kad vien tik Londone veikė apie septynis tūkstančius tabako parduotuvelių. Tais laikais manyta, kad rūkyti tabaką yra neišsiauklėjimo požymis ir taip elgtis nehygieniška, todėl aukštuomenėje tabakas buvo uostomas: