

КАНЦЕРОГЕНЕЗА И ШТИТАСТА ЖЛЕЗДА

Иван Спужић, Гордана Коњевић

Појава тумора нијени нов ни редак феномен. Medvel је (1982) описао присуство тумора хипофизе на мумији Египатског фараона Akhenaten-а који је имао знаке акромегалије 1365. г. пре Христа. С друге стране, показано је да туморе имају и сва друга дива бића, биљке и дивотиње. Такође је показано да од огромног броја деоба ћелија 10^{11-14} свака 24 сата, један мали број, око 10^4 новонасталих ћелија излази из деобе са новим особинама Ђ малигно трансформисаним, које диве бескрајно и не сазревају до своје дефинитивне зрелости и функционалности. Овакве промене могу се јавити на свим ћелијама, ткивима и органима. Процес канцерогенезе је веома слоден у сваком организму и обухвата читав низ промена које се накупљају и надовезују током времена. Од настанка прве малигно трансформисане ћелије обично прође више година, па и деценија, док се овакве ћелије не умноде до довољног броја који се може детектовати. То је око 500.000.000 ћелија, или око $1/2 \text{ cm}^3$.

У настанку тумора, зависно од фактора који учествују, разликују се три фазе:

Ђ *иницијација* Ђ када канцерогени агенси доводе до првобитне ирверзибилне промене у ћелијском геному;

Ђ *промоција* Ђ када фактори раста доводе до великог умнодавања свих па и већ промењених ћелија;

Ђ *прогресија* Ђ када канцерогени фактори опет доводе до настанка нових особина већ првобитно промењених ћелија које стичу могућност одвајања од кохерентне туморске масе и разарајући базалну мембрану продиру у суседна ткива, улазе у лимфне и крвне капиларе, шире се у регионална и удаљена ткива и органе, стварајући метастазе.

Током ових процеса, одбрамбени механизми организма, међу којима имунски систем има једну од најзначајнијих улога. Својим ћелијама, макрофагама и НК ћелијама, које чине прву линију одбране, а касније и ћелијама друге линије одбране, цитотоксичним Т лимфоцитима уништавају туморске ћелије. Истовремено у организму се луче и бројни растворљиви продукти Ђ цитокини, које производе ћелије имунског система али и многе друге, које појачавају функцију имунског система, али имају и бројне друге утицаје и на туморске ћелије. Све ово у великој мери утиче на процесе канцерогенезе.

Постоје бројни канцерогени агенси који изазивају трансформацију нормалне у малигну ћелију. У њих спадају:

Ђ хемијски,

Ђ физички и

Ђ биолошки агенси.

Међу *хемијске* спадају разне органске и неорганске супстанце које су селективне према ткивима и врстама организма. Од *хемијских* најпознатији су угљоводоници бензопирен и метилхолантрен, али и многи други. Већина канцерогена су преканцерогени, и тек по преради у организму домаћина постају активни канцерогени активношћу одређених ћелијских ензима. Канцерогени имају изразито мало електрона јер су их изгубили у оксидацијским процесима па су јако електрофилни. Електрофилност је основна особина хемијских канцерогена који реагују са различитим деловима ћелије и изазивају малигни преобрадај. На основу овог механизма постоје и многе супстанце које делују као хемопревенција, тј. делују антиканцерогено, као антиоксиданти. Такви су витамини А, С и Е и селен, који је обавезан састојак снадног антиоксидантног ензима глутатион пероксидазе. Тако преко свог антиоксидантног деловања они делују као антиканцерогени, хемопревентивно.

Физички канцерогени су најчешће електромагнетски таласи различите енергије који у ћелијама доводе до јонизације и оштећења ДНК. Постоје природни извори зрачења Ђ космичко, ултравиолетни зраци сунчевог светла, радиоактивни изотопи из тла и воде, као и зрачења из раних индустријских и медицинских нуклеарних уређаја. Главни физички

канцерогени су јонизирајуће зрачење и ултравиолетни зраци. Сунчеви ултравиолетни зраци су снадни канцерогени. Ултравиолетно зрачење, које је енергијом најбогатији део сунчевог спектра, најдубље продире у кожу и ту изазива јонизацију. Особе са мањом количином пигмента су осетљивије, а ефекат сунчевог зрачења је највећи на већим надморским висинама и када је сунце у зениту. Ултравиолетне светиљке изазивају јаче оштећење молекула DNK од сунчевих зрака. Јонизујуће зрачење делује тако што избацује један електрон из молекула воде у ћелијама па настају различити радикали који оштећују молекуле DNK и доводе до малигног преобрадаја. Такође, зрачење оштећује контролне ћелијске механизме па се активира онкогено деловање вируса.

Биолошка канцерогенеза може бити последица активације одређених делова ћелијског генома. Геном људских ћелија има велики број гена, мислило се преко сто хиљада, али се данас сматра да их има само око 30 до 40 000. Међу њима налазе се и протоонкогени, онкогени и супресорски гени или антионкогени. До данас је идентификовано 67 протоонкогена, и сматра се да их нема ни стотину. Ови протоонкогени налазе се у различитим врстама организама, и имају вадну физиолошку улогу у контроли раста ћелија, регулацији њихове пролиферације, апоптози, стабилности генома и диференцијацији.

Протоонкогени могу у различитим условима да пређу у онкогене, у току инфекције вирусима који у себи носе онкоген, вирусима који немају онкоген али својим деловима подстичу интензивно преписивање (активацију) гена, због неке транслокације која активира протоонкоген у онкоген или због мутације ћелијског протоонкогена у онкоген. Сазнање да вируси могу изазивати туморе откривено је на експерименталним дивотињама. Ове вирусе делимо у две велике групе: на *вирусе са DNK* или *RNK геномом*. Прву групу чини 6 различитих фамилија: вирус хепатитиса В, Симиан вирус 40 (SV 40) и полиомавируси, папилома вируси, аденовируси, херпес вируси и поксвируси. Напротив, само чланови једне фамилије RNK вируса, ретровируси, способни су да индукују онкогену трансформацију, Соорет 21. Вируси који могу да изазову туморе у одговарајућим дивотињама зову се туморски или онкогени вируси. Према типу нуклеинске киселине вируси су класификовани у DNK и RNK вирусе. DNK вируси се умнодавају у ћелијама својих природних домаћина али ретко изазивају у њима туморе. Напротив, они не могу да се умнодавају у ћелијама хетерологог домаћина али код њих изазивају туморе (трансформишу ћелије). За разлику од DNK вируса, RNK туморски вируси изазивају туморе у својим природним домаћинима. Они се репликују у ћелијама својих домаћина и могу да их трансформишу јер нису цитоцидални за ћелије у којима се размнодавају. Тако RNK туморски вируси могу да трансформишу и пермесивне и непермесивне ћелије. Заједничко за обе групе вируса је да се у трансформисаним ћелијама налази интегрисана вирусна DNK, било читава геномска DNK или само њен део код DNK вируса, или провирусна DNK код ретровируса. Ретровирус је RNK вирус чији је геном реверзно транскрибован (преписан) у DNK у инфицираним ћелијама.

Ретровируси се реплицирају у инфицираним ћелијама преко интермедијарне DNK, званом провирус, који је интегрисан у хромосомску DNK домаћина. У инфицираној ћелији RNK је копиран у DNK вирусном реверзном транскриптазом коју носи вирусни партикул. Вирусна DNK је интегрисана у домаћинову DNK да чини DNK провирус. Туморски вируси мењају понашање инфициране ћелије или уношењем у ћелију I трансформишућих генаг или побуђујући или мењајући експресију постојећих ћелијских гена који контролишу ћелијски раст и диференцијацију. Механизам ћелијске трансформације битно се разликује код туморских DNK и RNK вируса. Сви туморски RNK вируси садрже ензим реверзну транскриптазу и преписују се из RNK у DNK. Суштинска разлика између DNK и RNK вируса је што су трансформишући гени DNK вируса прави вирусни гени неопходни за репликацију вируса, док су трансформишући гени ретровируса уграђени ћелијски онкогени који немају никакву улогу у репликацији ових вируса.

Антионкогени или супресорски гени, као и онкогени, имају кључну улогу у регулацији ћелијског циклуса, с тим што за разлику од онкогена који стимулишу ћелијску пролиферацију, тумор супресорски гени инхибишу пролиферацију ћелија. Сматра се да је узрок појаве неопластичне трансформације увек или активација онкогена или инактивација супресорских гена, с тим што је њихово деловање узајамно повезано и један делује на други. Онкогени су преобладајуће компоненте путева који активирају деобу ћелија у одговору на

стимулацију факторима раста. Малигна трансформација моде бити последица мутација које повећавају њихову активност или експресију. Функције ових позитивних ефектора су у супротности са другом оперативном класом, тумор супресорских гена. Мутације које инактивирају тумор супресорске гене, губитак функције мутације, најчешће су нађени код хуманих тумора. Улога ових гена је да кодирају протеине који присиљавају пролиферацију, у неким случајевима директним интеракцијама са члановима фамилије онкогена. За разлику од нормалних ћелија, малигно трансформисане ћелије редукују захтев за факторе раста, губе контактну инхибицију, деле се бескрајно (постају бесмртне) и успостављају независност рада. Постоји идеја да генеза канцера моде да укључи инактивацију тумор супресорских гена. Могућност онкогена да стимулише пролиферацију ћелија а тумор супресорских гена да је инхибишу указује да ови гени имају кључну улогу у регулацији ћелијског циклуса. Ћелијски циклус има 4 фазе: G₁, S, G₂ и M. Прогресија ћелија кроз ћелијски циклус је управљана серијом комплекса протеин киназа које укључују регулаторне субјединице назване циклини, и каталитичке субјединице зване циклин-зависне киназе. Ниво сваког члана циклинске фамилије достиже врхунац у различитој фази ћелијског циклуса: циклин D у раној G₁ фази, циклин E на G₁/M граници, циклин A током S фазе и циклин B на G₂/M граници. Сваки циклин међуреагује са више карактеристичних циклин зависних киназа тако да се свака фаза одликује посебним шаблоном циклинске експресије и рестрингованим сетом циклин-зависних киназама.

Способност онкогена да стимулише пролиферацију ћелија и тумор супресорских гена да је инхибишу, показује да ови гени имају кључну улогу у регулацији ћелијског циклуса. Границе између G₁ и S и G₂ и M су заустављујућа тачка која се не моде превазићи (прећи), док услови нису одговарајући. Током G₁ фазе ћелија је заустављена за репликацију DNK Ђ процес који захтева велики репертоар генских продуката, од ензима укључених у биосинтезу нуклеотида до саме синтезе DNK полимеразе. Програм M фазе је покренут током G₂. Протеини као тубулин, потребни за формирање митотског вретена, синтетишу се тако да физичка деоба ћелије моде да се одигра. Унутрашња средина ћелије, посебно интегритет генома, такође је кључни фактор за прелаз из једне у другу фазу (улаз у S фазу). Излагање зрачењу или цитотоскичним лековима доводи до заустављања ћелијског циклуса, пошто је поправка DNK приоритет за ћелију излодену овим агенсима, а не репликација. Ово има јасну предност за предивљавање за организам, пошто покушај копије (репликације) генома у присуству оштећења DNK моде имати кобне последице за ћелију.

Почетне студије p53 и pRB истакле су потенцијалну улогу у фактором раста посредованом ћелијског циклуса заустављеном помоћу пептида фактора раста као TGF-β. Један од гена активиран транскрипцијом p53 кодира протеин p21. p21 међуреагује са циклин Ђ (CDK) циклин-зависном киназом комплексима који се формирају током D1 да инхибишу CDK активност и тако превенирају прогресију ћелијског циклуса тако да опоравак DNK моде да се одигра. Више других инхибитора функционално сличних p21, као p16, недавно су откривени. Мутације p16 гена нађене су у једном броју канцера, сугеришући да губитак експресије CDK инхибитора моде такође да доведе до нерегулисане пролиферације ћелија.

Суштина механизма деловања супресорских гена је да њихов продукт протеин, кад наиђе на грешку у DNK застави, даљу деобу ћелије и стимулише друге гене да својим ензимима исправе насталу грешку, и ако се то не одигра, погрешна DNK се не копира.

Цео процес канцерогенезе траје веома дуго и до 10Ђ20 година, од настанка прве малигне трансформације ћелије до појаве првих приметних симптома. За стицање комплетних особина малигне трансформације потребно је да се бар 2Ђ3, а по неким подацима и 7Ђ9 гена активирају, да из протоонкогена пређу у онкогене. Свака од ових промена на генима даје ћелији нове особине Ђ формирање и умнодавање рецептора за факторе раста, смањење међусобне адхезивности ћелија, лучење протеиназа и колагеназа које омогућују одвајање ћелија од матичне масе, продор кроз базалну мембрану, у околно ткиво, крвне и лимфне судове, формирање нових крвних судова у туморској маси Ђ ангиогенеза, утицај на не уладење у путеве за апоптозу, лучење теломеразе, и још много других особина. Међутим, неке од ових особина гена могу се добити наслеђем, што значи да је број и настанак оваквих гена већ присутан у ћелији. То су херeditарни Ђ наследни гени, који се преносе на потомке и погодују чешће и лакше настајање тумора. Неки су

карактеристични само за поједине врсте тумора, као BRCA за туморе дојке, MEN за туморе тироиде и паратироиде, RET за тироидеу, HNPCC за херидитарни неполипозни карцином колона и др.

ХЕРЕДИТАРНИ ГЕНИ Ћ ФАКТОРИ

Када се мисли да је канцер генетско обољење, то је обично назив за генетске догађаје на нивоу соматских ћелија Ћ активација онкогена или губитак функције супресорских гена као резултат мутација. Конверзија нормалне ћелије у канцерску захтева акумулацију више промена (такозване мултипле ударе) од којих већина, ако не сви, укључују мутацију. Предиспозиција подразумева да је серија ових догађаја вероватно комплетирана, доводећи до рака. Ово може настати или (1) зато што је један од мутационих ступњева (корака) већ завршен и присутан у матичној (герм) линији, тако да свака ћелија у таргет ткиву има главу (почетак) (head start) за комплетирање пуног сета мутација; или (2) због генетске особине (као што је дефектно поправљање оштећења ДНК) које чини мутације вероватнијим, или повећава њихове ефекте. Основни сет мутација вероватно је исти код канцера истог типа, без обзира да ли је наслеђен или не. Код већине наследних канцера код којих је механизам предиспозиције разјашњен, изгледа да је само наслеђе једног од мутационих корака најчешћи узрок предиспозиције. Овакве мутације су ретке, али имају јаке ефекте. Вероватно ће се наћи више узрока у којима опште генетске варијације утичу на склоност или последице мутација које леде на директном путу за канцер. Иако се данас падња фокусира на ретке наследне синдроме рака где само један предиспонирајући ген са јаким ефектом може лако да се идентификује, у будућности полигенске компоненте за предиспозицију вероватно ће показати већи значај у погледу превенције смртности од рака. Данас је познат читав низ гена који су наследни и налазе се код одређених локализација тумора.

Малигно трансформисане ћелије имају читав низ карактеристика, које их разликују од нормалних ћелија од којих су произашле. Неке од њих налазе се као карактеристичне у културама ћелија. Нормалним ћелијама у култури потребни су екзогени фактори раста да пролиферишу и имају ограничено време дивота пре но што остаре и умру. Оне имају контакт инхибицију и чим формирају пун монолајер, престају да се деле. Напротив, малигне ћелије имају смањену потребу за факторима раста, губе контактну инхибицију, имају капацитет бесконачне деобе Ћ постају бесмртне и раст независан од средине Ћ могу да расту и у течном агару. Ове особине које се налазе *in vitro* не морају бити све присутне и у условима *in vivo*, где се јављају као битни и неки други услови, који се првенствено односе на слоденост услова средине који погодују предивљавање туморских ћелија, као што су ангиогенеза и избегавање имунског одговора. Још једна особина се јавља као разлика између нормалних и малигнућ ћелија. Свака соматска ћелија има на оба крака својих хромозома секвенцу (TTAGGG) која се понавља више пута Ћ теломеру, а која се приликом сваке деобе ћелија мало скраћује, смањује се број теломера. После одређеног броја деоба, који је обично око 50 или 100 деоба, број теломера се толико скрати да је то сигнал ћелији да престане са умножавањем. Напротив, код неопластичних ћелија, постоји један ензим Ћ теломераза, који надокнађује ове секвенце, тако да се њихов критични број не достиде, па нема сигнала стоп и ћелија се дели бесконачно, постаје бесмртна. Донекле сличну улогу има и феномен програмиране смрти ћелија Ћ апоптозе.

АПОПТОЗА

Развој вишећелијских организама је регулисан не само ћелијском пролиферацијом и диференцијацијом, већ и ћелијском смрти. Ћелијска смрт која настаје током нормалног развоја је апоптоза. Апоптоза је фундаментални процес током развоја, слудећи да елиминише недељене ћелије из (разноликости) различитих ткива. Овај механизам регулише раст и моделирање органа и ткива, у ембрионалном периоду. У постнаталном периоду се

јавља у патолошким стањима, посебно у туморима. Апоптоза не изазива инфламаторну реакцију околног ткива. Туморске ћелије су у принципу блокиране у раној фази диферентовања што је у сагласности са њиховом активном пролиферацијом. Такође оне често одбијају да подледу програмираној смрти ћелија Ђ апоптози. Cooper 11pp. Апоптоза је активни процес ћелијске смрти који се одликује смањењем ћелије, кондензацијом хроматина и деградацијом DNK. То је нормалан физиолошки процес који води до елиминације неких ћелија у току развоја мултићелијских организама.

Програмирана смрт ћелија, има два механизма: преко Bcl-2 гена и преко p53. p53 је потребан за апоптозу која следи DNK оштећење изазвано зрачењем или хемиотерапијом. Ђелије дефицитне са p53 одбијају да подлегну нормално апоптози у одговору на зрачење или третман агенсима који оштећују DNK. p53 игра двоструку улогу у одговору ћелија на DNK оштећење, бивајући потребан за апоптозу као и за застој у G₁.

Улоге p53 и Bcl-2 у апоптози осветљавају вадност ћелијске смрти, како у развоју канцера, тако и у одговору канцерских ћелија на хемиотерапијске агенсе који оштећују DNK. Укључивање p53 у G₁ тачку застоја указује да је ниво интраћелијског p53 значајно повећаван у озраченим ћелијама. Ђелије којима недостаје p53 не застају у G₁ после зрачења, мада је G₂ нормалан. Тако је показано не само да зрачење индукује експресију p53, већ и да је p53 потребан за застој у G₁. Ово је даље подрдало налаз да p21, са p53-индукованим Cdk (Cyclin-dependent kinase : фамилија протеин-серин/треонин киназа које регулишу прогресију ћелијског циклуса) инхибитором, нагомилаван у озраченим ћелијама, блокира активност циклин-Cdk комплексе потребне за G₁ прогресију. Тако, индукција p53 вероватно неким механизмом који наслућује присуство оштећене DNK, доводи до застоја озрачених ћелија у G₁ и тиме олакшава опоравак DNK оштећења пре репликације. Bcl-2 блокира апоптозу изазвану разним стимулусима. Bcl-2 је негативни регулатор општег пута апоптозе. Bcl-2 функционише као онкоген јер спречава апоптозу и продудавља предивљавање ћелије. Bcl-2 функционише као антиоксидант превенирајући оштећење ћелија реактивним кисеоником. Фамилија Bcl-2 гена функционише у контроли програмиране ћелијске смрти. Многи прото-онкогени регулишу диференцијацију више него пролиферацију.

У успоравању и спречавању раста тумора велику улогу има и имуни систем. У погледу туморске имунологије он своју функцију обавља на два основна начина:

Ђ преко прве линије одбране Ђ која подразумева активност NK ћелија и макрофага, који без претходног упознавања одмах реагују са вирусима инфицираним или малигно трансформисаним ћелијама (имунолошки надзор);

Ђ и преко друге линије одбране Ђ која подразумева претходно упознавање имуног система са специфичним туморским антигенима, и потом њихово реаговање преко својих Т и В лимфоцира. В лимфоцити су носиоци хуморског имунитета јер луче имуноглобулине Ђ антитела која путем хумора долазе до свог антигена и реагују са њим, а Т лимфоцити су носиоци ћелијског имунитета јер њихове Т цитотоксичне ћелије долазе до својих антигена на ћелијама и реагују са њима. Т ћелије препознају само протеинске антигене, док В лимфоцити могу да препознају поред протеинских и полисахаридне антигене па и нуклеинске киселине. В ћелије препознају своје антигене директно, док Т лимфоцити препознају антигене у контексту Iselfg главног хистокомпатибилног комплекса (MHC) молекула на површини ћелија. Т ћелије користе структуре на својим површинама Ђ Т ћелијске рецепторе (TCR) да препознају комплексе антиген/MHC молекуле. Т лимфоцити, као и NK ћелије прве линије одбране, реагују са својим циљним ћелијама ступајући у директан контакт са њима и, или луче перфорин који отвара поре на циљним ћелијама и доводи до њихове осмоллизе, или отпуштају гранзиме који изазивају стварање рецептора за које се везују разни цитотоксични продукти који изазивају деградацију DNK у циљним ћелијама, и наступа апоптоза Ђ програмирана смрт ћелија. Оба ова механизма доводе до смрти Ђ уништавања циљних Ђ туморских ћелија. И поред овако бројних могућности, имуни систем не успева да у потпуности уништи све туморске ћелије, делом зато што су туморски антигени релативно врло слаби, мало их је, често се мењају, што постоји анергија организма, или што се не стварају адхезионе молекуле у довољној мери да се успостави добар контакт туморске са цитотоксичном ћелијом.

Тумори штитњаче длезде нису чести, и према неким великим статистикама чине само 1% од свих малигнитета, али се сматра да су најчешћи међу туморима ендокриног система. Њихова учесталост је знатно већа код жена него код мушкараца, у приближном односу 3 : 1. Према злоћудности и хистологији, као и друге неоплазије, туморе штитњаче делимо на бенигне и малигне. Бенигни су фоликуларни аденоми, а малигни фоликуларни, папиларни, медуларни и анапластични карциноми. Већина тумора тироидеје (90%) су диферентовани, међу којима су најчешће папиларни (70%) и фоликуларни (15%), анапластични (недиферентовани) 10% и медуларни 5%. Медуларни карциноми су тумори С ћелија, које луче калцитонин.

Као и друге неоплазме, тумори штитњаче изазвани су бројним унутрашњим и спољашњим факторима. У унутрашње чиниоце спадају поремећаји штитасте длезде међу којима су најчешћи хипертрофија и хиперплазија, као и поремећен утицај тироидног стимулишућег хормона хипофизе (TSH).

Другу велику групу унутрашњих узрочника појаве тумора штитњаче чине бројни генски поремећаји, стечени или наследни. Они могу бити или доминантни, као протоонкогени који се активирају у онкогене, или рецесивни, као анти-онкогени, односно тумор супресорски гени, гени супресори раста, рецесивни онкогени, гени TSH рецептора и гени који регулишу апоптозу. Многи од ових гена, као *bcl-2*, *c-erbB-2*, *p53*, *p21 gas* протеин и други различито су испољени у карциномима штитасте длезде у односу на степен агресивности и диферентованости. Поред овога, и многи други унутрашњи чиниоци утичу на раст и ширење малигног процеса, као што су ангиогенезни фактори, разне протеиназе, хепараназе, ензими металопроотеиназе и колагеназе и многи други. Међу урођеним, наследним генским узрочницима, најчешће се помињу гени мултипле ендокрине неоплазије (MEN) типа 1 (MEN 1) који је лоциран на 11 хромозому и типа 2 (MEN 2) на 10 хромозому. Како је трансформација ћелије од нормалног у малигни фенотип резултат корак по корак акумулације генетских поремећаја, који враћају Ђ чине ћелију да не одговара или је независна од нормалних сигнала раста ћелија, то промене у овим генима значајно доприносе настанку малигнитета. MEN 1 ствара предиспозицију за развој бенигну и малигну тумора ћелија панкреасних острваца, паратироидну хиперплазију и аденоме хипофизе, а такође карциноиде, липозоме, и бенигне тироидне и адреналне туморе. MEN тип 2 синдроми су група клинички и генетски сродних аутозомалних доминантних фамилијарних тумора у којима преобладава неоплазија тироидних С ћелија. Овакве особе развијају дифузну С-ћелијску хиперплазију. MEN 2А доводи до развоја феохромоцитома и паратироидних аденома или хиперплазија. Ређи MEN 2В синдром често настаје као нова мутација и затим се преноси као аутозомно доминантна особина на следеће генерације. MEN 2В се налази код медуларног карцинома тироидеје (често већ у првој декади живота), феохромоцитома и дифузне неуралне хипертрофије, укључујући развој мукозних неурома и интестиналних ганглионеуроматоза. Регион гена MEN 2 је близу интервалу у 10q11.2 који укључује RET протоонкоген. RET протоонкоген кодира један број трансмембранских рецептора фамилије тирозин киназе сигнал трансдукујућих молекула. MEN 2 мутације у RET протоонкоген. Конституционална (germ linije) мутација RET протоонкогена идентификована је код болесника са MEN 2А. Сви болесници са MEN 2В имају исту point мутацију у RET кодону 918 унутар кога је предикција да буде каталитички домен тирозин киназе. Мутирани RET-MEN 2А и RET-MEN 2В алели ефикасно трансформишу NIH 3Т3 ћелије у култури, по свој прилици као резултат конститутивне активације RET тирозин киназе.

RET

Ret је хумани онкоген активиран у експериментима генског трансфера и у тироидним карциномима који кодира рецептор протеин-тирозин киназе. Онкогени идентификовани генским трансфером деле се у две групе: 1) онкогени који су били активирани у неоплазмама из којих су били изоловани и 2) нормални прото-онкогени који су били активирани у процесу генског трансфера. Међу онкогене који су јасно активирани у туморским ћелијама поред *ras*, *neu*, *met* спадају и *ret* (изолован из хуманих карцинома штитњаче) и *trk* (изолован из хуманих

карцинома колона и штитњаче). Активација *neu* дешава се point мутацијом која је присутна у туморима из којих је онкоген добијен. Напротив, активација *met*, *ret* и *trk* онкогена је преко DNK реарандмана у туморима који су резултат делеције нормалног 5е кодирајућих секвенци у прото-онкогенима. Онкогени су израдени као фузиони протеини у којима је нормални аминок-терминални домен био замењен кодирајућом секвенцом из различитог ћелијског гена. То је аналогно активацији неких од ретровирусних онкогена као фузиони протеини са кодирајућим секвенцама, изведених из вирусних реплицирајућих гена.

На против, онкогени *ret*, *ros*, *c-raf-1*, *B-raf*, *mas*, *hst*, *fgf-5* *dbl*, *tre*, *cot*, *ovc* и *vav* били су изведени из нормалних хуманих прото-онкогена активираних DNK реарандманима који се дешавају у процесу генског трансфера.

Туморски онкогени откривени генским трансфером могу настати активационим механизмом или point мутацијом или рекомбинантном фузијом протеина. Онкоген *ret* добијен је из хуманог карцинома штитњаче, а *trk* и из хуманог карцинома колона, обадва рекомбинантном фузијом протеина, док су неки други онкогени као *rasH*, *rasK* и *rasN* и *neu* добијени point мутацијом из неких других тумора.

Медуларни тиреоидни карцином је тумор парафоликуларних (С) ћелија које секретују калцитонин. Ген одговоран за MEN 2A маркиран је на 10. хромозому. Jackson је показао да ендокрина неоплазија С ћелија или адреналне медуле резултира из генетске мутације, а друга, соматска мутација потребна је за даљу трансформацију иницијално мутиране ћелије у канцерску ћелију.

Синдроми мултипле ендокрине неоплазија (MEN) су типичан фамилијарни урођени поремећај као аутозомна доминантна линија са различитим путевима пробоја. Разликују се 2 MEN синдрома:

Б MEN 1 и

Б MEN 2 који се дели: у MEN 2A и MEN 2B.

Различити ендокрини органи су укључени у MEN 1 и MEN 2 синдром. У MEN 1 најчешће су укључени 3 Р (хипофиза, паратиреоидеја и ендокрини панкреас). У MEN 2 најчешће су укључени тиреоидеја (медуларни карцином тиреоидеје), паратиреоидеја и адренална длезда (феохромоцитом, адренална медула). Главне ендокрине длезде укључене у MEN 1 су хипофиза, паратиреоидеја и панкреас. Друге ендокрине длезде које се укључују су адренална кора и тиреоидеја (друге од оних у медуларном тироидном карциному). 485. MEN 2A је доминантна линија која предиспонира чланове карцином фамилија да развију мултицентрични медуларни тиреоидни карцином, билатерални феохромоцитом и примарни хиперпаратиреоидизам. Он је *carried* (смештен) на локусу близу центромере 10. хромозома, тиреоидној и адреналној неоплазији претходне хиперплазије.

TSH = тиреоидеја стимулишући хормон хипофизе је основни хормон који регулише раст и функцију штитњаче и тако, вишак TSH може бити етиолошки вадан у развоју карцинома тиреоидеје. Раст неких канцера тиреоидеје зависи од TSH секреције тако да је супресија TSH ослобађања давањем тироксина често ефикасан третман карцинома штитњаче. Трајна елевација TSH изазива туморе код глодара. Актуелни механизам којим је повећан ниво TSH био постигнут у овим студијама показао се као невадан (*unimportant*), пошто су тироидни тумори били продуковани јодом дефицитном дијетом, блокирајући синтезу тироидног хормона, дајући TSH директно, и хемијским гоитрогенима. Однос денско-мушко је око 2,5/1 а од 20Б35. године чак 4Б5 х већи, што указује да сексуални хормони имају вадну улогу у настанку рака тиреоидеје. Активност штитасте длезде се повећава током трудноће, пошто естроген повећава концентрације тироксин-везујућег глобулина (ТВГ).

УЛОГА ЈОДА

Од спољашњих фактора најчешће се говори о неправилним количинама унесеног јода у исхрани, било је да је унос повећан или смањен, што доводи до појаве различитих хистолошких типова малигнитета тиреоидеје.

Однос ендемске гушавости и канцера штитњаче много су испитивани али нема дефинитивне потврде да дефицитна подручја јодом имају преваленцију тумора штитњаче. Код дивотиња тиреоидни тумори су изазвани у условима велике стимулације штитњаче

тиреотропином (TSH). Код пацова продуден дефицит јода изазива хипертрофију и хиперплазију штитњаче, праћену појавом нодула, и евентуално појавом малигнух промена. Код пацова претходно третираних гоитрогенима и ^{131}I , јодни дефицит је ефикаснији као промотор тумора, него као канцероген. И вишак јода моде имати неку улогу у индукцији тумора штитњаче. Велике количине јода додате ћелијама штитњаче свиње култивисаним *in vitro* изазива значајан пораст C-тус mRNA нивоа, инкорпорацију ^3H тимидина и митотску активност ћелија независно од TSH. Неки радови сугеришу да дефицит јода моде да делује као промотор тироидних тумора преко континуиране TSH стимулације тироидне длезде, док вишак јода моде деловати директно на репликацију циклуса неопластичних ћелија.

Један од врло значајних спољашњих фактора је примена јонизирајућег зрачења, код деце и код одраслих, у пределу региона главе и врата, која многоструко повећава позну инциденцу ових тумора и након 20 година. Излагање јонизијућем зрачењу је широко препознато као један од удрудених узрока са повећаним ризиком развоја рака. Штитњача моде бити озрачена у бројним различитим ситуацијама. Зрачење штитњаче моде довести до различитих поремећаја њене функције, као хипотиреоидизма, индукције аутоимуног обољења и канцерогених ефеката. Зрачење се данас сматра као универзални канцерогени фактор. Јонизујуће зрачење оштећује диву материју по *at random* измештању атомских електрона и прекидом молекуларних веза. Мада излагање зрачењу моде да делује насумично дајући оштећења свих ћелијских компоненти, главни механизам који изазива биолошке поремећаје и канцерогенезу је оштећење DNK које је или ирепарабилно, или је нетачан опоравак. Канцерогене промене у ћелији могу бити изазване DNK мутацијом (променом само једног гена или хромозома), или променама експресије гена. Ма какво излагање зрачењу моде да повећа спонтани проценат (меру, број, rate) ових канцерогених промена, тако да нема осећаја која ће бити ниска доза (праг) или сигурна, заштићена доза зрачења у погледу малигне трансформације. Док праговна веза не моде да се идентификује, доза неопходна за дуплирање степена (процента) мутације код човека је приближно 1 Gy ниске LET (linear energy transfer) радијације. Иако излагање ниским дозама зрачења повећава инциденцу канцера у популацији, овај ефекат моде бити маскиран спонтаном инцидентом. Експресија зрачењем изазваног рака често моде бити повећана промотором. Промене у геному изазване зрачењем сматрају се као иницијални стадијум канцерогенезе, али без појачавајућих ефеката промотора, оне не могу никада да постану клинички приметне. У погледу тиреоиде, митогени ефекти TSH (тиреоидног стимулирајућег хормона) вадни су као промотор. Ефекти спољашњег зрачења зрачењем или радиоактивним јодом детаљно су описани на дивотињама, као и промоторни ефекат TSH.

Канцерогени ефекат X зрачења и радиоактивног јода ^{131}I није исти код свих врста, зависи од дозе и дудине излагања. Показано је да су X-зраци око 10 пута ефикаснији од радиоактивног јода (^{131}I). Међутим, са ниским дозама приближно иста учесталост карцинома штитњаче је била код пацова третираних еквивалентним дозама ^{131}I и спољашњег зрачења кад је укупна доза била мања од 10 Gy. Експериментални радови (на пацовима) показали су да и спољашње X-зрачење штитњаче и третман радиоактивним јодом индукује карцином тироиде. Овај ефекат је израденији код младих дивотиња и ако је длезда стимулирана гоатрогенима. Постоји позитиван дозно-завистан ефекат код оба типа зрачења, мада се индукујући ефекат радиоактивног јода смањује на већим дозама, као деструктивни ефекат зрачне стерилизације тироидног ткива. TSH се показао као ефективни тумор промотор зрачењем индукованог рака штитњаче, док давање егзогеног тироидног хормона редукује овај ефекат.

Поређење потенције спољашњег X-зрачења и радиоактивног јода у индукцији рака тироиде је тешко, али у већим дозама X-зраци се показују ефикаснијим, док при нидим дозама они могу бити еквивалентни. Зрачење радијумом назофаринкса, за разлику од спољашњег X-зрачења, није било удрудено са повећањем тироидних неоплазија. Показано је да је длезда младих много осетљивија на зрачење него код одраслих (старијих), и да је 2.5 пута већа код дена него код мушкараца. Такође је показана етничка зависност осетљивости на зрачење, па је код Јевреја она израденија. Излагање нуклерној фисији (Нагасаки и Хирошима) такође повећава инциденцу неоплазми тироиде, углавном преко радиоактивног јода.

Као и у свим другим малигнитетима и код тумора штитасте длезде учествују многи од ових фактора, с тим што се једино улога јода у исхрани моде сматрати као специфични фактор у канцерогенези тумора тиреоиде.

ХЕМОПРЕВЕНЦИЈА

Хемопревенција тумора штитасте длезде моде бити специфична за тиреоидеу и општа за појаву било којих тумора. У специфичну спада поред обезбеђења присуства нормалне физиолошке количине јода у храни, која у вишку и у дефициту моде да доведе до поремећаја нормалне функције која узрокује хипо или хипертрофију и хиперплазију, и појачано лучење TSH, па услед тога и појаву неоплазије. Општа хемопревенција обухвата уношење у организам довољне количине витамина А, С и Е који делујући као антиоксиданти спречавају настанак у организму оксиданата Ђ слободних радикала који делују канцерогено. Исто тако вадно је уношење путем хране довољне количине селена, који је неопходан састојак неких ензима, првенствено глутатион-пероксидазе чији је ефекат антиоксидантан, као и наведених витамина, па и заштитна улога истих.

ТЕРАПИЈА

Поред класичне терапије Ђ хируршке, зрачне, хемио, хормонске и имунобиотерапије које су се и до сада примењивале, данас се покушава и са новијим приступима од којих су неки и на молекуларном нивоу. Тако се дају разни антагонисти, агонисти и моноклонска антитела који треба да блокирају рецепторе, или antisens терапија која опет спречава даље умнодавање малигно измењених ћелија. Код других локализација ради се и на покушају добијања специфичне вакцине, која за разлику од вакцина у инфективним болестима овде не делује превентивно већ у смислу уградње у малигно измењену DNK или RNK и тиме онемогућује даље размнодавање ових ћелија.

ЛИТЕРАТУРА

1. Banovac K., Sekso M., Vizner B.: Štitnjača, u Goran Piljac, Rak, Klinička onkologija II, TIZ „Zrinjski” Čakovec, Zbor liječnika Hrvatske, Čakovec 1977, str. 522.
2. Baumann D. S., Wells S. A.: Surgery in the management of benign and malignant endocrine tumors, in „Cancer surgery”, McKenna R. J., Murphy G. P., Lippincott Co. Philadelphia 1994, pp. 663.
3. Cooper G. M.: Oncogenes, second edition, Jones and Bartlett Publ. Boston 1995.
4. Cooper D. S., Axelrod L., De Groot L. J., Vickery A. L., Maloof F.: Congenital goiter and the development of metastatic follicular carcinoma with evidence for a leak of non hormonal iodide : clinical, pathological, kinetic, and biochemical studies and a review of the literature. J. Clin. Endocrinol. Metab. 1981; 52: 294Ѓ306.
5. Cox T. M. & Sinclair J.: Molecular Biology in Medicine, Blackwell Science Ltd., London 1998.
6. DeVita V. T., Hellman S., Rosenberg S. A.: Cancer, principles & practice of oncology, 5th edition, Lippincott-Raven, Philadelphia 1997.
7. Doniach I.: Comparison of the carcinogenic effect of X-irradiation with radioactive iodine on the rat's thyroid. Br. J. Cancer 1957; 11: 67Ѓ76.
8. Gamulin S., Marušić M., Krvavica S.: Patofiziologija. Jugoslovenska medicinska naklada, Zagreb 1988.
9. Neldin N. E., Karlsson F. A., Westermarck B.: A growth stimulatory effect of iodine is suggested by its effects on *C-myc* messenger ribonucleic acid levels, (H3) thymidine incorporation, and mitotic activity of porcine follicle cells in suspension culture. Endocrinology 1987; 121: 757–764.
10. Jackson C. E., Block M. A., Greenawald K. A., Tashjian A. H.: The two mutational event theory in medullary thyroid cancer. Am. J. Hum. Genet. 1979; 31: 704–710.

11. Jančić-Zguricas M., Spužić I.: Osnovi onkologije. Elit-Medica, Beograd 1995.
12. Lee W., Chiacchierine R. P., Shleien B., Telles N. C.: Thyroid tumors following ¹³¹I or localized X irradiation to the thyroid and pituitary glands in rats. *Radiat. Res.* 1982; 92: 397-319.
13. Lindsay S., Sheline G. E., Potter G. D., Chaikoff I. L.: Induction of neoplasms in the thyroid gland of the rat by X-irradiation of the gland. *Cancer Res.* 1961; 21: 9-16.
14. Mazzaferri E. L., Samaan N. A.: *Endocrine tumors*, Blackweel Sci. Publ. London 1993.
15. Medvel V. C.: *A history of endocrinology*. Lancaster: MTP Press, 1982.
16. National Research Council, Committee on the Biological Effects of Ionizing Radiations (BEIR V). *Health of Exposure to low level of Ionizing Radiation*. Washington DC: National Academy Press, 1990.
17. Ruddon R. W.: *Cancer Biology*, Third edition, Oxford University Press, New York 1995.
18. Sandler D. P., Comstock G. W., Matanoski G. M.: Neoplasms following childhood radium irradiation of the nasopharynx. *J. Natl. Cancer. Inst.* 1982; 68: 3-8.
19. Upton A. C.: Health effects of low-level ionizing radiation. *Phys. Today* 1991; 44: 34-39.
20. Wand J. M., Ohshima M.: The role of iodine in carcinogenesis. *Adv. Exp. Med. Biol.* 1986; 206: 529-542.