Metabolizam tumorskih stanica

Kraševac, Marija

Undergraduate thesis / Završni rad

2014

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **Josip Juraj Strossmayer University of Osijek, Department of Chemistry / Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku, Odjel za kemiju**

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:182:587524

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-03-29**

Repository / Repozitorij:

Repository of the Department of Chemistry, Osijek







Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku

Odjel za kemiju

Preddiplomski studij kemije

Marija Kraševac

Metabolizam tumorskih stanica

Završni rad

Mentor:

Prof.dr.sc. Elizabeta Has-Schön

Osijek, 2014.

SAŽETAK:

Tumori predstavljaju masu izmijenjenih stanica koje pokazuju nepravilan i progresivan rast. Može ih se podijeliti na maligne, odnosno zloćudne (karcinom, sarkom, limfom, leukemija) i benigne ili dobroćudne (adenomi, papilomi, polipi). Tumorke stanice imaju poremećenu regulaciju stanične diobe što uzrokuje proliferaciju stanica i rast novotvorevina. Osobine tumorskih stanica su nekontrolirani rast, rast stanica u više slojeva, abnormalnost jezgre, nediferenciranost stanica, nepostojanje kontaktne inhibicije. Razvoj malignog tumora, odnosno karcinogeneza, se može opisati u 4 stadija: inicijacija, promocija, progresija te metastaziranje. U kontroli staničnog rasta i diobe sudjeluju onkogeni i tumor-supresorski geni, odnosno protuonkogeni. Onkogeni su geni koji upravljaju kontrolom rasta i diferencijacijom tumorskih stanica. Protuonkogeni kodiraju produkte koji sputavaju rast i osiguravaju negativnu regulaciju staničnog ciklusa. U zloćudnim stanicama promijenjen je metabolizam, što za posljedicu ima razne kvalitativne i kvantitativne razlike prema normalnim stanicama. Te promjene obuhvaćaju promjene u sintezi DNA i RNA, promjene u metabolizmu proteina, promjene u disanju i oksidacijskoj fosforilaciji te osiguranju energije i promjene stanične membrane.

Ključne riječi: maligni tumori, benigni tumori, karcinogeneza, onkogeni, tumor-supresorski geni

ABSTRACT:

Tumors represent the mass of modified cells which exhibit irregular and progressive growth. They can be divided into malignant (cancer, sarcoma, lymphoma, leukemia) and benign (adenomas, papillomas, polyps). Tumor cells dusplay dysregulation of cell division that causes cell proliferation and growth of malignancies. The properties of tumor cells are uncontrolled growth, cell growth in several layers, the core abnormality, lack of cell differentiation and lack of contact inhibition. The development of malignant tumors can be described in four stages: initiation, promotion, progression and metastasis. In the control of cell growth and division are involved oncogenes and tumor-suppressor genes. Oncogenes are genes which control the growth control and differentiation of tumor cells. Tumor-suppressor genes encode products which inhibit the growth and ensuring negative regulation of the cell cycle. In malignant cells, metabolism is altered with results in a variety of qualitative and quantitative differences compared to normal cells. These include changes in the synthesis of DNA and RNA, altterations in the protein metabolism, respiration and oxidative phosphorylation, with decresed energy supply and changes of cell membrane.

Key words: malignant tumors, benign tumors, carcinogenesis, oncogenes, tumor suppressor gen

SADRŽAJ:

1. UVOD 4
2. KLASIFIKACIJA ZLOĆUDNIH TUMORA 5
3. PREOBRAZBA STANICE-RAK 6
4. ZLOĆUDNO TKIVO 6
5. ETIOLOGIJA ZLOĆUDNIH TUMORA 7
6. ONKOGENI 9
7. PROTOONKOGENI (TUMOR-SUPRESORSKI GENI 9
8. METABOLIZAM ZLOĆUDNIH STANICA 10
   - 8.1. Promjene u sintezi DNA 10
   - 8.2. Promjene u sintezi RNA 10
   - 8.3. Promjene u metabolizmu proteina 11
   - 8.4. Promjene u disanju i oksidacijskoj fosforilaciji te osiguranju energije 11
   - 8.5. Promjene u staničnoj membrani 12
9. METASTAZIRANJE 12
10. TUMORSKI BILJEZI 13
    - 10.1. Onkofetalni proteini 14
      - 10.1.1. α_1-fetoprotein 14
      - 10.1.2. Karcinoembrionalni antigen (CEA) 14
      - 10.1.3. Tkivni polipeptidni antigen (TPA) 15
      - 10.1.4. Antigen karcinoma ljuskastih stanica 15
    - 10.2. Enzimi 15
      - 10.2.1. Placentna alkalna fosfataza 15
      - 10.2.2. Neuron-specifična enolaza 16
      - 10.2.3. Prostata specifičan antigen 16
    - 10.3. Hormoni 16
11. ZAKLJUČAK 18
12. POPIS LITERATURE 19

1. UVOD

Tumori ili neoplazije označuju masu izmijenjenih stanica koje pokazuju nepravilan i progresivan rast. Javljaju se u tijelu kao posljedica djelovanja unutrašnjih i vanjskih faktora na organizam, a nastaju kada se izgubi normalna regulacija kontrolnih mehanizama rasta stanica. Međusobno se razlikuju u agresivnosti rasta, te ih se može podijeliti na maligne i benigne. Benigni tumori su načinjeni od stanica koje su vrlo slične onima sa zdravih stanica te ostaju u jednom području i ne šire se u okolna tkiva i organe. Njima pripadaju adenomi, papilomi i polipi. Maligni tumori još se nazivaju i kancerogenim tumorima. Karcinom iz ovih tumora se širi kroz krvne i limfne sustave na druge dijelove tijela. Kada se proširi naziva se metastaza. Postoje mnoge vrste malignih tumora, a neke od bitnijih i najučestalijih jesu karcinom, sarkom, limfom i leukemija.

Tumorske bolesti su bolesti s ozbiljnom prognozom po život i budući da čine drugi uzrok smrtnosti u većini zemalja (odmah iza kardiovaskularnih bolesti), danas su tema o kojoj se puno govori i mnogo istražuje. Najčešći su uzrok smrtnosti u djece, osobito do 14.godine života te su na drugom mjestu iza nesretnih slučajeva. U djece se maligne bolesti razlikuju od onih u odraslih. Približno 50% čine leukemije i limfomi, a 50% solidni tumori [3].

Tablica 1: Relativna učestalost malignih tumora u djece

	%
Leukemije	30,9
Tumori središnjeg živčanog sustava	18,3
Limfomi (NHL, HL)	13,8
Tumiri simpatičkog živčanog sustava	7,8
Tumori mekih tkiva	6,2
Tumori bubrega	5,8
Tumori kosti	4,7
Retinoblastom	2,5
Tumori gonada	2
Tumori jetre	1,3
Teratomi	0,4
Ostali tumori	6,3

Izvor: Web 5

Za njihovo je liječenje od presudnog značenja što ranije otkrivanje. Na žalost, za sada još ne postoji neka laboratorijska ili druga dijagnostička pretraga koja bi jasno i dovoljno rano nedvosmisleno pokazala boluje li neka osoba od zloćudne bolesti. Danas su pojedini tipovi, posebno akutnih limfocitnih leukemija i pojedinih solidnih tumora izlječivi, stoga je važno malignu bolest rano prepoznati, dijagnosticirati i klasificirati, što je i preduvjet odabira učinkovitih terapijskih programa.

Citologija se temelji na pretpostavci da svaki patološki proces, pa tako i tumorski, ima svoje karakteristične stanice pa se sama dijagnoza donosi proučavanjem izgleda pojednih staničnih elemenata [3].

2. KLASIFIKACIJA ZLOĆUDNIH TUMORA

1968.G. UICC (International Union Against Cancer) je predložila TNM-sustav klasifikacije zloćudnih tumora koja se i dalje razvija i dopunjuje. Danas je ta klasifikacija najprihvaćenija i najčešće primjenjivana.

TNM klasifikacija uzima u obzir stanje prije liječenja te se primjenjuje kako bi se odredila početna strategija u liječenju osobe s tumorom. T opisuje sijelo i veličinu primarnog tumora, N opisuje status regionalnih limfnih čvorova, a M opisuje prisutnost udaljenih metastaza [2].

Tablica 2: TNM klasifikacija zloćudnih tumora

T (primarni tumori)
T1 mali tumor koji još ne urasta u tkivo
T2 srednje veliki tumor koji lagano urasta u okolno tkivo
T3 veliki tumor koji dijelom urasta u okolno tkivo
T4 vrlo veliki tumor koji snažno urasta u okolno tkivo
N (metastaze limfnih čvorova)
N0 nema metastaza u limfnim čvorovima
N1 regionalne, vrlo bliske, pokretne metastaze limfnih čvorova
N2 regionalne, nemokretne metastaze limfnih čvorova
N3 opsežne, nepokretne metastaze limfnih čvorova
M (udaljene metastaze)
M0 nema metastaza
M1 prisutne metastaze u udaljenim organima

3. PREOBRAZBA STANICE - RAK

Preobrazbu normalne stanice u tumorsku nazivamo transformacija. Stanice raka imaju poremećenu regulaciju stanične diobe što uzrokuje proliferaciju stanica i rast tvorevina koje nazivamo tumorima (novotvorevine, neoplazme). Tumor nastaje od jedne stanice, odnosno kaže se da ima monoklonsko porijeklo. Kada se normalna stanica transformira u tumorsku, ona ponovo ulazi u stanični ciklus te diobama nastaju milijarde promijenjenih stanica od kojih je građen tumor. Tumorske stanice se svojim osobinama uvelike razlikuju od normalnih stanica. Kontrolirani rast, kontaktna inhibicija, rast stanica u jednom sloju te njihova diferenciranost zamijenjeni su nekontroliranim rastom, rastom stanica u više slojeva, abnormalnošću jezgre, nediferenciranošću stanica te nepostojanjem kontaktne inhibicije, karakteristikama koje nalazimo kod tumorskih stanica.

Tumori općenito najčešće nastaju zbog mutacija (točkaste i kromosomske mutacije), ali mogu biti izazvani i virusnim infekcijama, dok maligni tumori (rak) nastaju zbog abnormalne ekspresije gena koji reguliraju rast i diobu stanica. Dvije vrste gena koji sudjeluju u kontroli staničnog rasta i diobe jesu onkogeni i tumor-supresorski geni, odnosno protu-onkogeni, o kojima će se više reći nešto kasnije [Web 1].

4. ZLOĆUDNO TKIVO

Zajednički pojam za sve zloćudne bolesti je rak. Sam pojam raka obuhvaća više od stotinu raznih bolesti i nema organa koji ne može napasti. S obzirom na vrstu stanica koje napadaju mogu se podijeliti na:

- Karcinome (zloćudni tumori epitelnih i mukoidnih stanica te parenhimatoznih organa)
- Sarkome (zloćudni tumori vezivnog i potpornog tkiva)
- Hemoblastiome (zloćudni tumori hematopoetičkog tkiva)
- Limfome (zloćudni tumori koji nastaju u limfnim čvorovima tjelesnog imunosustava)
- Leukemije (zloćudni tumori koji nastaju u krvnim stanicama koje rastu u koštanoj srži)

Zajedničko svim zloćudnim tumorima je da posjeduju autonomni i infiltrativni rast, imaju sposobnost metastaziranja, nediferencirani su i primitivne građe te imaju promijenjeni metabolizam u odnosu na zdrave stanice [2].

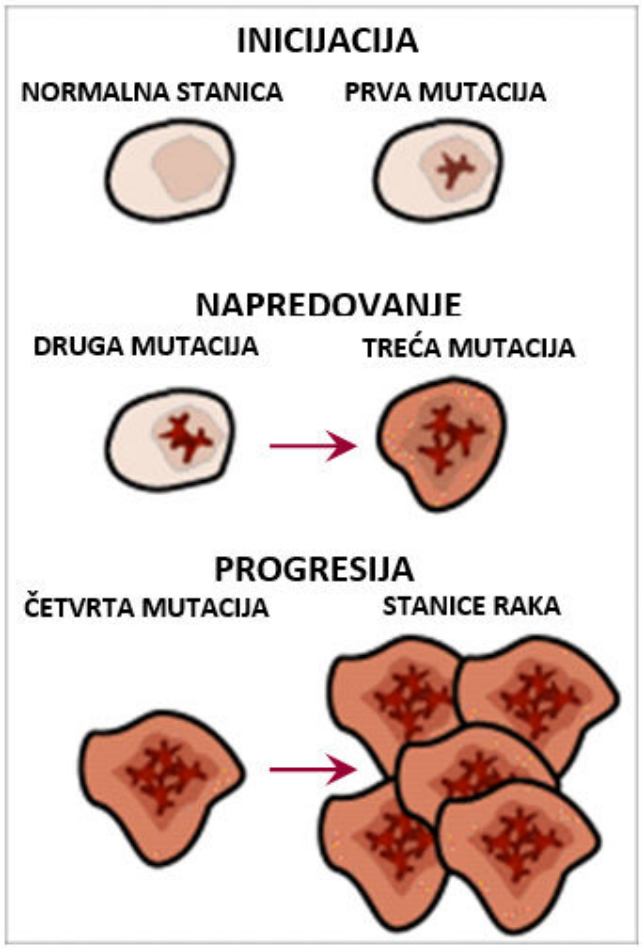
5. ETIOLOGIJA ZLOĆUDNIH TUMORA

Razvoj malignog tumora ima tri, odnosno četiri stadija:

- Inicijacija
- Promocija
- Progresija
- Metastaziranje

Zloćudna preobrazba označuje stvaranje jedne promijenjene stanice, što je posljedica replikacije ireverzibilno oštećene stanične DNA iz koje se dalje razvija i buja zloćudni tumor. Kompleksan proces koji obuhvaća sva 4 navedena stadija naziva se zloćudna transformacija, odnosno karcinogeneza, a javlja se kao posljedica promjena u regulacijskim genima koji kontroliraju staničnu proliferaciju, diferencijaciju i preživljenje.

Maligne stanice se već u fazi inicijacije mogu prepoznati po osjetljivim fenotipskim promjenama. Jedna od takvih promjena može biti povećanje aktivnosti enzima γ-glutamil-transferaze (GGT) [2].



Slika 1: Karcinogeneza

Izvor: Web 6

Sam proces karcinogeneze se odvija pod utjecajem karcinogenih čimbenika (inicijatora) koji se mogu podijeliti u dvije skupine:

- Potpuni karcinogeni čimbenici
- Nepotpuni karcinogeni čimbenici

Potpuni inicijatori mogu dovesti do razvoja svih triju stadija zloćudnog tumora (inicijacija, promocija, progresija), dok nepotpuni uzrokuju samo jedan od navedenih stadija, a to opet ovisi o samoj koncentraciji inicijatora.

Tablica 3: Karcinogeni čimbenici

Tvar	**Specifični tumor**
Lijekovi	
alkilirajući agensi	koštana srž, mokraćni mjehur
arsenovi spojevi	koža, jetra, pluća
Estrogeni	endometrij, cerviks, dojka
Fenacetin	Bubreg
Kloramfenikol	Leukemija
imunosupresivni lijekovi	retikuloendotelni sustav
UV zrake	koža, jetra, pluća
profesionalna izloženost	
arsen, azbest, kadmij, krom, nikal	Pluća
aromatski amini	mokraćni mjehur
Benzen	koštana srž, mojraćni mjehur
Guma	mokraćni mjehur, leukemija
policiklički ugljikovodici	gastrointestinalni trakt
način života	
Alkohol	jetra, jednjak, ždrijelo
pušenje (nikotin)	pluća, grlo, ždrijelo
dijetalni čimbenici	kolon, žućni mjehur
pušenje lule	Usna
seksualni promiskuitet	cerviks uterusa

Izvor: Web 5

Oko 80-90% zloćudnih tumora uzrokuju kemijski karcinogeni spojevi: policiklički ugljikovodici (benzipiren, dibenzantracen), razne azo-boje, aromatski amini, alkilirajuće tvari (dimetilnitrozamin), alkaloidi, aflatoksini, grizeofulvin i neki anorganski spojevi (arsen, kromati, azbest). Dio tih kemijskih tvari postaje karcinogeno aktivan tek nakon metabolizma s pomoću enzimskih sustava endoplazmatskog retikuluma za biotransformaciju i detoksikaciju. Metabolički aktivirani karcinogeni mogu se kovalentno povezati s DNA, RNA, proteinima i niskomolekularnim spojevima. Kovalentno vezanje dovodi do mutacija, promjena u strukturi kromatina i do pojačane metilacije DNA, što je ključni moment u zloćudnoj transformaciji stanice.

Rast i diferencijacija stanica su pod kontrolom pozitivne i negativne regulacije.

Pod tom kontrolom, normalna stanica nakon odredena vremena odumire, što se naziva apoptoza. Da li će neka stanica proliferirati i nastaviti se diferencirati ili će nastupiti apoptoza ovisi o unutarstaničnoj komunikaciji, tj. nizu procesa kojima se prenose poruke (signali) od stanične membrane do stanične jezgre i molekule DNA koja se u njoj nalazi [1].

6. ONKOGENI

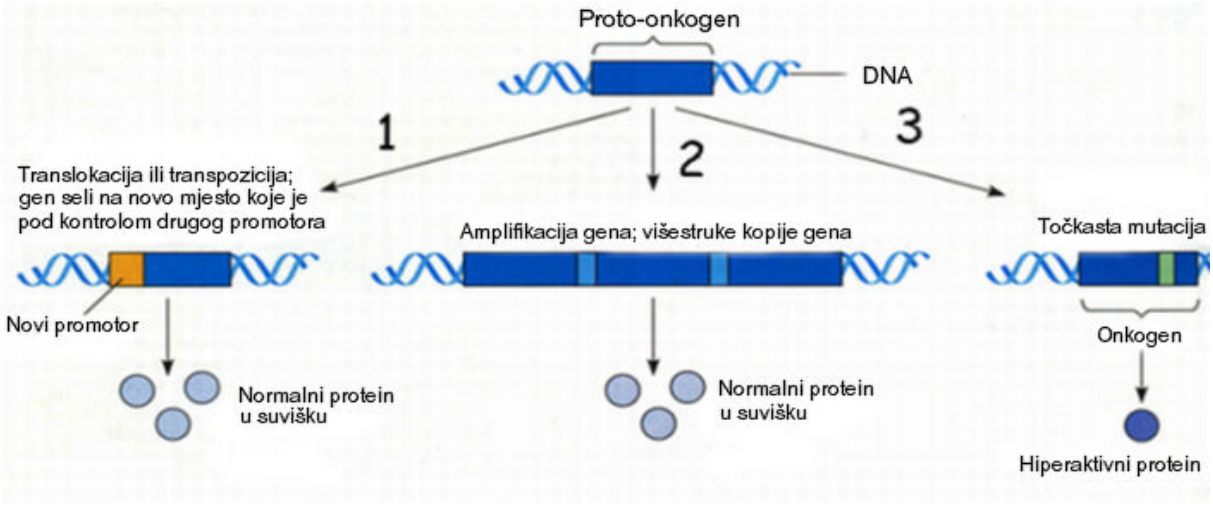
Onkogeni su geni koji upravljaju kontrolom rasta i diferencijacijom tumorskih stanica. Oni izazivaju malignu transformaciju stanice tako što mijenjaju normalne stanične poruke i procese koji reguliraju ulazak stanice u G_1 fazu staničnog ciklusa čime se gubi kontrola rasta i proliferacije i stanice se nekontrolirano dijele.

Do prvih spoznaja o postojanju takvih gena došlo je istraživanjem retrovirusa. Tipični retrovirus ima genom koji se sastoji od 3 gena: gag (kodira kapsidne proteine), pol (kodira reverznu transkriptazu) i env (kodira proteine ovojnice). Takve gene imaju neki sporo transformirajući virusi (virus mišje leukemije, virus ptičje leukoze, virus leukemije mačaka). Ti su virusi infektivni i oni izazivaju nastanak limfoma i leukemija u organizmu domaćina. Njih karakterizira dugi inkubacijski period potreban da bi se razvila tumorska bolest. Osim njih postoje i akutno-transformirajući retrovirusi koji induciraju stvaranje neoplazmi u vrlo kratkom vremenu. Ti virus nisu jako infektivni i izolirani su iz različitih tumora (npr. virus Rousov-og sarkoma kod pilića). Takvi virusi uz tri prethodno navedena gena sadrže i gen src. On je neophodan za transformaciju stanice i naziva se virusni onkogen.

7. PROTOONKOGENI (TUMOR-SUPRESORSKI GENI)

Spoznaje o virusnim onkogenima dovele su do otkrića da stanice u organizmu kod svih životinja sadrže homologne sekvence genoma koji se, kako bi se naglasila njihova sposobnost transformacije, nazivaju protoonkogeni. Oni kodiraju produkte koji sputavaju rast i osiguravaju negativnu regulaciju staničnog ciklusa. Danas se zna da su zapravo onkogeni opisani u akutno-transformirajućih virusa u stvari protoonkogeni uklopljeni u virusni genom i promijenjeni u virusne onkogene. Struktura i funkcija protoonkogena u stanici organizma može se promijeniti zbog mutacija ili abnormalne ekspresije gena.

Na taj način promijenjeni protoonkogeni se nazivaju stanični onkogeni [2].



Slika 2: Proto-onkogeni postaju onkogeni: translokacijom ili transpozicijom (1); amplifikacijom (2); točkastom mutacijom (3).

Izvor: Web 1

8. METABOLIZAM ZLOĆUDNIH STANICA

Zloćudne stanice imaju razne kvalitativne i kvantitativne razlike u odnosu prema normalnim stanicama. Te razlike javljaju se kao posljedica promijenjenog metabolizma, a obuhvaćaju:

- Promjene u sintezi DNA
- Promjene u sintezi RNA
- Promjene u metabolizmu proteina
- Promjene u disanju i oksidacijskoj fosforilaciji te osiguranju energije
- Promjene u staničnoj membrani

8.1. Promjene u sintezi DNA

U jezgrama i mitohondrijima zloćudnih stanica pojačana je sinteza nukleotida i DNA te je povećana aktivnost e

nzima koji sudjeluju u sintezi DNA (ligaze, nukleaze, DNA-polimeraza) i nukleotida (timidin-kinaza, citidin-fosfat-sintetaza). Osim normalne DNA, mitohondriji sadrže i dimere DNA karakteristične za tumorske stanice.

8.2.Promjene u sintezi RNA

Povećana je sinteza RNA i aktivnost RNA-polimeraze koja sudjeluje u transkripciji. RNA je jače metilirana, a zbog stimulacije sinteze RNA pojačan je metabolizam poliamina koji su važni za rast stanica, sintezu DNA, RNA i proteina, kao i za modificiranje molekula tRNA. Poliamini su jako lužnati i povezuju se sa DNA te utječu na međudjelovanje između DNA i kromosomskih proteina i time na sam proces transkripcije. Povećani su u zloćudnome tkivu, a povećana je i aktivnost enzima koji sudjeluju u njihovoj sintezi (ornitin-dekarboksilaza i S-adenozil-metionin-dekarboksilaza). Osim na transkripciju, poliamini utječu i na enzime vezane za membranu (glikozil-transferaza, adenilat-ciklaza, K^+/Na^+-ATP-aza) i time mijenjaju samu funkciju membrane.

8.3.Promjene u metabolizmu proteina

Osim kvantitativnih, u zloćudnim stanicama su prisutne i kvalitativne promjene metabolizma proteina. Aktivnosti enzima koji sudjeluju u specifičnim funkcijama stanica su smanjene ili ih uopće nema. Također nema prisutnih izoenzima čije aktivnosti podliježu regulaciji hormonima ili drugim mehanizmima, a umjesto njih se pojavljuju enzimi i proteini karakteristični za fetalne stanice. Tako se umjesto glukokinaze, 1,6-bisfosfofruktoza-adolaze ili piruvat-kinaze iz jetrenih stanica u hepatocelularnom karcinomu nalaze primitivniji izoenzimi heksokinaza, fruktoza-1-fosfat-aldolaza i piruvat-kinaza II.

Tumorske stanice pokazuju i promjene u razgradnji proteina. Izrazito je povećana aktivnost kolagenaze, čemu se može pripisati destruktivno djelovanje zloćudnog tumora na okolno tkivo i moć infiltracije u zdravo tkivo. Zloćudne stanice dalje otpuštaju jednu serinsku proteazu koja aktivira plazminogen i katepsin. Katepsin B otpušten iz zloćudnih stanica mogao bi biti uzrok promjenama proteina stanične membrane i smanjenoj adheziji zloćudnih stanica te, uz kolagenazu, pridonositi destrukciji okolnog tkiva i metastaziranju.

8.4. Promjene u disanju i oksidacijskoj fosforilaciji te osiguranju energije

Zloćudne stanice imaju smanjen kapacitet staničnog disanja jer im je smanjen broj mitohondrija. Mitohondriji su manji i imaju promijenjen sastav membranskih proteina i lipida (više kolesterola i manje višestruko nezasićenih masnih kiselina nego u normalnim stanicama). Povećan je unos i smanjeno otpuštanje Ca^{2+} iz mitohondrija. U mitohondrijima je smanjena aktivnost peroksid-dismutaze pa se nakupljaju peroksidni radikali koji oksidiraju SH-skupine enzima, čime se mijenja redoks status stanice i pojačava peroksidacija lipida. U zloćudnim je stanicama također izraženiji pentoza-monofosfatni put metabolizma glukoze, čime se stvaraju pentoze za sintezu nukleotida. Izražena je i anaerobna glikoliza kojom osiguravaju potrebnu energiju, a stvara se i više laktata što dovodi do stanja acidoze u stanicama, a time se opet aktiviraju i otpuštaju liozimske hidrolaze.

8.5. Promjene u staničnoj membrani

Kao i u membranama mitohondrija i u staničnoj membrani ima više kolesterola i manje zasićenih masnih kiselina. Smanjena je aktivnost nekih glikozil-transferaza koje su potrebne za sintezu glikolipida. Također su opažene i promjene u sastavu proteina. Glikoproteini su, kao i glikolipidi, slabije glikolizirani. Te stanice sadržavaju vrlo malo, ili uopće ne sadržavaju fibronektin i glikoprotein koji imaju ulogu u stvaranju kontakata među stanicama.

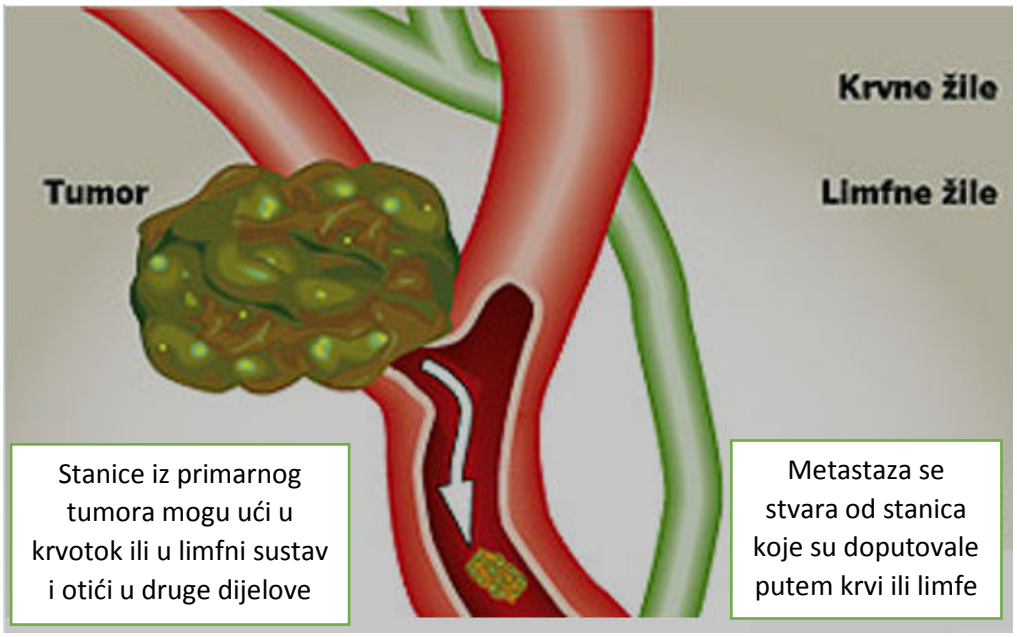
Zloćudne stanice gube normalne antigene, a pojavljuju se antigeni specifični za zloćudne tumore, kao što su transplantacijski antigen i površinski stanični antigen. Aktivnosti enzima vezanih za membranu također su promijenjene. Smanjenje glikozil-transferaze dovodi do smanjenja stanične adhezivnosti. Aktivni transport šećera, amonikoselina i iona kroz membranu je pojačan i time se u stanici povećava ponuda supstrata, što pridonosi njenoj proliferaciji.

Smanjena adhezivnost zloćudnih stanica zbog nedostatka fibronektina i glikozil-transferaza pogoduje otpuštanju stanica iz zloćudnog tumora i stvaranju metastaza [2].

9. METASTAZIRANJE

Metastaziranje je složen proces koji se sastoji od nekoliko faza, tzv. metastatske kaskade u kojoj ulogu ima i sustav koagulacije. Primarni tumor urasta u okolno tkivo i u krvne i limfne žile. Kada se zbog smanjene adhezivnosti neke stanice odvoje od tumorske mase, one se krvlju ili limfom prenose u druge organe. Iako najveći dio stanica tijekom tog puta umire, neke ipak uspijevaju doprijeti i do drugih dijelova tijela. Tamo se nakupljaju u krvnim žilama te prianjaju uz stijenku krvne žile stvarajući novi tumor, odnosno metastazu koja ponovo

urasta u okolno tkivo. Da bi se razvila metastaza dovoljna je da samo jedna zloćudna stanica dospije u neki drugi dio tijela [Web 1].



Slika 3: Metastaziranje

Izvor: Web 4

10. TUMORSKI BILJEZI

Biokemijske promjene u zloćudnim bolestima rezultiraju i kvalitativnim i kvantitativnim promjenama raznih sastojaka tjelesnih tekućina. Zloćudni je rast često praćen upalnim procesom pa se u serumu povećava koncentracija reaktanata akutne faze. U takvim slučajevima često je prisutan porast α-globulina i povećana sedimentacija eritrocita. U dijagnostici zloćudnih tumora, kod interpretacije laboratorijskih nalaza treba obratiti pozornost na promjene raznih sastojaka u krvnom serumu, te na pojavu, odnosno povećanje koncentracije tumorskih biljega. Tumorski biljezi su prisutni kao antigeni na površini stanica, a sintetiziraju ih tumorske stanice te ih luče u cirkulaciju. Svaki idealan tumorski biljeg mora imati visoku dijagnostičku osjetljivost i specifičnost te mora omogućiti:

- Dijagnozu tumora u ranoj fazi
- Prognozu zloćudnih tumora
- Rano otkrivanje ponovne pojave zloćudnog tumora
- Pretraživanje asimptomatske populacije na određeni zloćudni tumor

Da bi udovoljio ovim dijagnostičkim zahtjevima, tumorski biljeg mora imati visoku specifičnost (negativan u benignim bolestima i u zdravih osoba) i visoku osjetljivost (pozitivan u bolesnih osoba vrlo rano, kad je samo nekoliko malignih stanica prisutno). Također treba biti specifičan za organ te njegova koncentracija u serumu mora biti u korelaciji sa stupnjem bolesti, odnosno aktivnosti tumora. Nažalost, ne postoji idealni tumorski biljeg sa 100%-tnom dijagnostičkom specifičnošću i 100%-tnom osjetljivošću, pa su zbog toga postavljeni kriteriji kojima treba udovoljiti određeni tumorski biljeg kako bi bio od koristi u kliničkoj praksi. To su 95% -tna specifičnost, najmanje 50%-tna osjetljivost, optimalna pozitivna i negativna prediktivna vrijednost i korelacija s tumorskom masom.
Po svom kemijskom sastavu tumorski biljezi su najčešće onkofetalni proteini, a s obzirom na funkciju koju obavljaju to su antigeni, enzimi ili hormoni [3].

10.1. Onkofetalni proteini (antigeni)

Kao što i njihov sam naziv kaže, ova skupina proteina se, osim u zloćudnom tkivu, nalazi i u fetalnom tkivu, gdje je prisutan tijekom normalnog razvoja.
U onkofetalne proteine spadaju:

- α_1-fetoprotein
- karcinoembrionalni antigen (CEA)
- tkivni polipeptidni antigen (TPA)
- antigen karcinoma ljuskastih stanica

10.1.1. α_1-fetoprotein

α_1-fetoprotein je glikoprotein kojeg stvaraju stanice fetalne jetre. U velikim količinama se iz.učuje tokom embrionalnog razvoja u žumanjčanoj vreći i u jetri fetusa, a nakon rođenja njegova se koncentracija smanjuje.Sastoji od jednoga polipeptidnog lanca, a ugdljikohidrati čine oko 4% njegove mase. Genski i strukturno je srodan albuminu s kojim dijeli i značajnu homologiju u aminokiselinskom slijedu. Povremena koncentracija kod odraslih osoba upućuje na malignu bolest. Primarno se pojavljuje kod tumora jetre i testisa, ali i u metastazama kolona, karcinoma želuca, prostate te tumora jajnika. Umjereno povećanje koncentracije ovog proteina nalazi se u trećine bolesnika s akutnim i kroničnim hepatitisom te u serumu trudnica u čiju krv dolazi perfuzijom iz amnionske tekućine koja je bogata ovim proteinom.

10.1.2. Karcinoembrionalni antigen (CEA)

Karcinoembrionalni antigen je također glikoprotein. To je antigen fetusa iz epitela endoderma. Kod malignih tumora povisuje mu se koncentracija u serumu i smatra se da štiti

stanične membrane malignih stanica. Sastoji se od jednog polipeptidnog lanca, a ugljikohidrati čine 45-50% njegove mase. Najčešće je povišen kod malignih tumora gušterače, raka želuca, kolona, rektuma, dojke te u metastazama u jetri. Ni ovaj antigen nije strogo specifičan za zloćudne tumore, pa se stoga njegove povišene koncentracije katkad mogu pojaviti i u dobroćudnim bolestima poput ciroze jetre, emfizema pluća, rektalnih polipa, dobroćudnih bolesti dojke te ulceroznog kolitisa. Osim u dijagnostičke svrhe, njegovo određivanje je korisno za praćenje uspjeha terapije malignih tumora, jer se uklanjanjem malignog tumora njegova koncentracija u serumu snizuje, dok ponovni porast upućuje na recidiv tumora.

10.1.3. Tkivni polipeptidni antigen

Tkivni polipeptidni antigen je membranski protein fetalnih i malignih stanica, odakle dospijeva u krv. To je polipeptid koji se može smatrati biljegom proliferacije jer su njegove povećane koncentracije u serumu povezane s proliferacijskom aktivnošću stanica. Stvaraju ga i normalne i tumorske stanice, a identificira se antitijelima na citokeratine. Njegove koncentracije se povećavaju tijekom trudnoće i ponovno poprimaju normalne vrijednosti 5 dana nakon porođaja. Povišen je kod upalnih bolesti te raznih dobroćudnih bolesti pluća, jetre te urogenitalnog trakta. On nije specifičan tumorski biljeg i njegovo određivanje nema veliko značenje u dijagnostici zloćudnih tumora.

10.1.4. Antigen karcinoma ljuskastih stanica

Ugljikohidrati u ovom proteinu čine svega 0,6% mase. Povišene vrijednosti nalaze se u bolesnika sa zatajenjem bubrega zbog smanjene sposobnosti izlučivanja tog antigena. Najčešće se određuje u bolesnica s karcinomom ljuskastih stanica vrata maternice, i to pri postavljanju dijagnoze, praćenju progresije bolesti, otkrivanju recidiva te praćenju uspješnosti terapije, ali ne i pri ranom otkrivanju bolesti, jer u ranom stadiju njegove vrijednosti nisu povišene.

10.2. Enzimi

Svaki tumor ima kararteristični sastav enzima, čije su aktivnosti promijenjene u odnosu na aktivnost u normalnim stanicama. Zloćudno tkivo sadrži uglavnom glikolitičke enzime, stoga su kod zloćudnih tumora, a pogotovo pri metastazama, u serumu povećane aktivnosti aldolaze, fosfoheksoza-izomeraze i LD. Ovoj skupini biljega pripadaju:

- Placentna alkalna fosfataza
- Neuron-specifična enolaza
- Prostata specifični antigen

10.2.1. Placentna alkalna fosfataza

Placentna alkalna fosfataza se sintetizira u placenti nakon 12. tjedna trudnoće i povećana je u serumu trudnica. Povećana aktivnost ovog enzima prisutna je u bolesnika s različitim vrstama tumorskih bolesti, kao što su Hodgkinova bolest, karcinom jajnika, karcinom pluća, tumori gastrointestinalnog trakta i seminoma testisa.

10.2.2. Neuron-specifična enolaza

Ovaj glikolitički enzim se nalazi u neuronima i neuroendokrinim stanicama živčanog sustava, u plazma stanicama, eritrocitima i trombocitima. Povećan je u bolesnika s tumorima neuroendokrilnog podrijetla (karcinom pluća malih plućnih stanica, neuroblastomi, feokromocitomi, karcinoidi, karcinom štitnjače, melanomi, endokrini tumori gušterače).

10.2.3. Prostata specifični antigen

Prostata specifičan antigen je jednolančani glikoprotein koji pripada skupini serinskih proteaza. Sintetizira se u epitelnim stanicama prostate te se u normalnim uvjetima luči u velikim koncentracijama u sjemenu tekućinu. Također prisutan je i u prostaničnoj tekućini, krvi i mokraći. Povećane koncentracije ovog enzima prisutne su kod bolesnika s karcinomom prostate i dobroćudnom hipertrofijom prostate. Danas se smatra glavnim tumorskim biljegom za praćenje uspješnosti terapije karcinoma prostate, pri ranom otkrivanju recidiva, u prognozi bolesti i u ranom otkrivanju karcinoma prostate u muškaraca starijih od 50 godina.

10.3. Hormoni

U hormone kao tumorske biljege ubrajaju se: ACTH, ADH, bombezin, kalcitonin, gastrin, hormon rasta, HCG, humani placentni laktogen, neurofizin, PTH, prolaktin i vazoaktivni intestinalni polipeptid. Primjer ove vrste tumorskog biljega je humani korionski gonadotropin, glikoproteinski hormon koji se sastoji od dviju nekovalentno povezanih podjedinica (α i β). Fiziološki se sintetizira u placentnim sinciciotrofoblastima i koncentracija mu je povećana kod trudnica. Koristan je u postavljanju dijagnoze i prognoze bolesti, otkrivanju recidiva i praćenja uspješnosti terapije kod tumora placente te kod nekih vrsta tumora testisa.

10.4. Ostali biljezi

Osim navedenih tumorskih biljega podijeljenih prema funkciji koju obavljaju, postoji još mnoštvo biljega koji su također bitni u dijagnosticiranju tumorskih bolesti, a koji se ne mogu svrstati u navedene skupine. Neki od bitnijih su:

- estrogenski i progesteronski receptori (rabe se kao prognostički pokazatelji kod karcinoma dojke te pri praćenju uspješnosti hormonske terapije);

- CYFRA 21-1 (koristan biljeg u diferencijalnoj dijagnozi karcinoma pluća, prognozi, otkrivanju recidiva i praćenju uspješnosti liječenja);
- S-100 protein (nalazi se u citoplazmi i nukleoplazmi stanica, povišen je u bolesnika s melanomom);
- TA90 (glikoprotein kojeg luče tumorske stanice, njegove povišene vrijednosti su prisutne u bolesnika s melanomom);
- inhibirajuća aktivnost melanoma (globularni protein, ima važnu ulogu u invaziji i metastaziranju melanoma, preporuča se njegovo određivanje u bolesnika s metastatskim melanomom, pri prognozi i otkrivanju recidiva);
- kromogranin A (prisutan u neuroendokrilnim tkivima, određuje se u serumu za postavljanje dijagnoze i praćenju neuroendokrilnih tumora);
- peptid koji otpušta progastrin (prekursor peptida koji otpušta gastrin, njegove povišene vrijednosti su u bolesnika s karcinomom pluća, određuje se za postavljanje diferencijalne dijagnoze, otkrivanje recidiva i praćenje uspješnosti liječenja) [2].

11. ZAKLJUČAK

Tumori uzrokuju bolesti s ozbiljnom prognozom po život i kao takovi su privukli veliku zainteresiranost i zanimanje za istraživanje, u svrhu postavljanja adekvatne rane dijagnoze i odgovarajuće terapije. Oni se očituju svojom raznolikošću i specifičnošću, mogu zahvatiti bilo koji organ u tijelu i ako se pravovremeno ne liječe metastazirati u okolna tkiva i organe. Kako bi se pravodobno izliječile bitno je da se otkriju još dok su u ranom stadiju, a u tome ključnu ulogu imaju tumorski biljezi, koji su specifični za svaki tumor.

12. POPIS LITERATURE

1. B. Štraus, Genomske promjene i karcinogeneza, Biochemia Medica, 1995, 5:11-21
2. B. Štraus, L. Rumora, Biokemija i dijagnostika zloćudnih tumora, u: D. Čvorišćec, I. Čepelak, Štrausova Medicinska biokemija, 2009, Medicinska naklada, Zagreb, Hrvatska
3. M. Nakić, V. Žižić, Biljezi i citološke osobitosti tumora, Biochemia Medica, 2001, 10:147-155

WEB IZVORI:

1. http://www.genetika.biol.pmf.unizg.hr/pogl17.html (20.8.2014.)
2. http://www.mef.unizg.hr/~mtaradi/nastava/imunologija/seminari/tumori/ppframe.htm (20.8.2014.)
3. http://biologija.com.hr/modules/AMS/article.php?storyid=93 (15.9.2014.)
4. http://www.poliklinika-sinteza.hr/metastaziranje (15.9.2014.)
5. http://klinkemija.kbcsm.hr/HDMB/BiochMedARHIVA/Vol05_1-1995/02_Straus_Karcinogeneza_Vol05_1-1995.pdf (18.9.2014.)
6. http://kucnilekar.com/kako-nastaje-rak/ (25.9.2014.)