

TARTU ÜLIKOOL
ÖKOLOOGIA JA MAATEADUSTE INSTITUUT
ZOOLOOGIA OSAKOND
LOOMAÖKOLOOGIKA ÕPPETOOL

Elisabeth Reiman

**VÄHIRISK JA KAITSE VÄHI VASTU LOOMADEL –
LIIGISESE VARIEERUVUSE PÕHJUSED**

Bakalaureusetöö 12 EAP

Juhendaja: Tuul Sepp PhD

TARTU 2023

Infoleht

Vähirisk ja kaitse vähi vastu loomadel – liigisisese varieeruvuse põhjused

Vähk on haigus, mille vastu pole ükski hulkrakne organism täielikult immuunne. Igal loomal, kellel on rohkem kui üks rakk, on risk haigestuda vähki mingil eluhetkel. Vähirisk on aga erinev nii liikidevaheliselt kui ka liigisiselt. Loomadel on teada palju vähikaitsemehhanisme: vähikaitsegeenid, immuunsüsteemirajad, DNA reparatsioonisüsteemid, antioksidandid ja paljud muud mehhanismid. Siiski on vähe teada nende varieeruvuse kohta liigisiselt ja miks see varieeruvus eksisteerib. Selle bakalaureusetöö eesmärgiks on koondada hetkel teadaolev teadusinfo loomade vähiriskist ja vähikaitsemehhanismidest ning nende varieeruvusest liigisiselt.

Märksõnad: vähk, vähikaitse, loomade füsioloogia, elutempo, kohastumine

CERCS: B360 Loomafüsioloogia

Abstract

Within-species variation of cancer risk and defence mechanisms in animals

Cancer is a disease that no multicellular organism is completely immune to. Every animal, by just having more than one cell, is at risk for developing cancer at some point in its life. Cancer risk, however, is different both interspecifically and intraspecifically. There are many known cancer defence mechanisms in animals: tumor suppressor genes, immune system mechanisms, DNA repair mechanisms, antioxidants and many more. Yet, little is known about their variability within one species and why this variation exists. The aim of this bachelor's thesis is to gather the scientific information available about cancer risk and defence mechanisms in animals and focus on their variations within species.

Keywords: cancer, cancer defense mechanisms, animal physiology, pace-of-life, adaptation

CERCS: B360 Animal physiology

Sisukord

1. Sissejuhatus.....	5
Hüpoteesid.....	6
2. Vähikaitsemehhanismid.....	7
2.1 Immuunsüsteem.....	7
2.2 Telomeerid.....	9
2.3 DNA reparatsioonisüsteemid.....	9
2.4 Geenid.....	10
2.5 Antioksidantkaitse.....	11
2.6 Melatoniin ja uni.....	12
3. Geneetiline mitmekesisus ja vähk.....	14
3.1 Vähenenud geneetiline mitmekesisus.....	14
3.2 Evolutsiooniline pääsemine.....	16
3.3 Loomade aretamine.....	17
4. Loomade elutempo ja vähk.....	19
4.1 Elutempo hüpotees.....	19
4.2 Kehasuurus.....	21
4.3 Kasvukiirus.....	23
4.4 Eluiga.....	24
5. Sugu ja vähk.....	29
5.1 Vähirisk sugudel.....	29
5.2 Vähi mõju sugudele.....	30
5.3 Sigimisedukus ja vähk.....	31
6. Keskkond ja vähk.....	33
6.1 Toitumine.....	33
6.2 Reostus.....	34

7. Arutelu.....	38
Kokkuvõte.....	44
Summary.....	45
Tänuavaldused.....	46
Kasutatud kirjandus.....	47
Lihtlitsents lõputöö reprodutseerimiseks ja üldsusele kättesaadavaks tegemiseks.....	64

1. Sissejuhatus

Vähk on haigus, mis tekkis koos hulkraksusega (Trigos *et al.*, 2018). Vähi puhul toimub rakkude kasv ja jagunemine kontrollimatult, mistõttu rakud kuhjuvad ning moodustavad kasvaja. Pahaloomulised kasvajaid tekitavad metastaase ning levivad ümbritsevasse kudedesse, põhjustades näiteks inimese kopsuvähi puhul kuni 90% suremust (Minna *et al.*, 2002). Koos vähi tekkimisega arenesid organismidel ka vähikaitsemehhanismid, et ära hoida haigus, mis suure tõenäosusega põhjustaks muidu selle kandja surma. Vähikaitsemehhanismid olid algselt vajalikud hulkraksete organismide arenguks ning loomade kehasuuruse kasvamise ja eluea pikenedamisega muutusid need veelgi olulisemaks. Vähk mõjutab evolutsiooniprotsesse, muutes näiteks loodusliku valiku survet erinevatele organismidele ja populatsioonidele ning tekitades seega evolutsioonilisi kohastumusi ehk vähikaitsemehhanisme vastuseks vähile (Casás-Selves & DeGregori, 2011). Vähk ja evolutsioon on sügavalt läbi põimunud ning nende suhte parem mõistmine võib viia uute arusaamadeni vähktõve ennetamiseks ja raviks.

Vähi ennetamine, ravimine ja haigete eluea pikendamine on meditsiinivaldkonna teadusuuringute peamiseks eesmärgideks. Vähiresistentsuse molekulaarsete mehhanismide tundmine loomade puhul on oluline, sest neid mehhanisme saab potentsiaalselt rakendada inimese vähiteraapia arendamises. Loomudeleid saab kasutada mitte ainult vähi esinemise ning arengu biokeemiliste ja füsioloogiliste protsesside uurimiseks, vaid ka vähiravimite sõeluuringu ja geeniteraapia arendamiseks. Teatud tingimustes on haiguste esinemine ja areng sarnane metsikutel loomadel (peamiselt imetajatel) ja inimestel, lisaks on loomadel sarnane anatoomia, füsioloogia ja pärilikkus inimestega (Li *et al.*, 2021). Vähiuuringutes võib loomudeliste kasutamine aidata mõista vähktõve geneetilist alust ning spetsiifiliste geenide ja geenimutatsioonide rolli vähi esinemises ja arenemisel, mis teeb võimalikuks ka potentsiaalsete vähiravimite loomise ja testimise (Schachtschneider *et al.*, 2017). Kuigi vähikaitse on sarnane evolutsiooniline taust, on iga liigi jaoks välja kujunenud just selle liigi vajadustele vastav vähikaitsemehhanismide komplekt, ning nendel mitmekesistel mehhanismidel põhinevate teadmiste potentsiaal on vähiuuringutes suuresti kasutamata.

Vähiuuringutes on traditsiooniliselt kasutatud hiiri (*Mus musculus*) ja rotte (*Rattus norvegicus*) mudelorganismidena, aga kuna nad on lühikese elueaga imetajad, kes paljunevad

väga kiiresti, on neil palju suurem vähi tekkimise sagedus kui näiteks inimesel (Seluanov *et al.*, 2018). Seetõttu on raske üle kanda nende liikide vähikaitsemehhanisme teistele loomadele ja ka inimesele. Lisaks, kuna laborikatsetes kasutatud hiired ja rotid on tavaliselt aretatud tehnilikes tingimustes, siis ei peegelda nad tegelikku pilti vähist looduslikel loomadel, kellel on suurem geneetiline mitmekesisus ja kes on mõjutatud piiratud ressurssidest tulenevatest lõivusuhetest (Jacob *et al.*, 2022). Uuringud mudelorganismidega on toonud kaasa suuri edusamme vähitekke protsessi mõistmisel, kuid sellel uuringusuunal on vähiresistentsuse mehhanismide mõistmiseks tegelikult vähe pakkuda (Seluanov *et al.*, 2018). Selle asemel tuleks keskenduda hoopis metsikute loomade uurimisele, kes on vahetus kontaktis reaalsete, looduslike keskkonnatingimustega, mistõttu annab see palju usaldusväärsemat infot vähitekkimise ja vähikaitsemehhanismide kohta.

Metsikutel loomadel on viimasel ajal avaldatud uuringuid liikidevahelise vähikaitsemehhanismide varieeruvuse kohta, kuid liigisisene varieeruvus on veel suuresti tundmatu teema. On teada, et inimesel mõjutab näiteks kehasuurus vähitekke riski (Okasha *et al.*, 2002), sest rakujagunemisi on rohkem ehk esineb liigisisene varieeruvus, kuid kas see on nii ka metsikutel loomadel? Teatud tunnused loomadel võivad olla positiivsed sigimisedukusele, kuid nende hinnaks võib olla suur suremus või näiteks haigestumine vähki (Boddy *et al.*, 2015). Selle töö eesmärgiks on anda ülevaade sellistest tunnustest ning mõista, kui palju liigisiselt vähikaitse/vastuvõtlikkus vähile varieerub, sest variatsioon on see potentsiaal, mis on populatsioonides olemas tugevama loodusliku vähikaitse kujunemiseks.

Käesoleva bakalaureusetöö eesmärgid on võtta kokku hetkel teadaolev teadusinfo loomade vähiriskist ja vähikaitsemehhanismidest ning nende varieeruvusest liigisiselt, testida hüpoteeside paikapidavust ning pakkuda välja uusi uurimissuundi/praktikaid antud teema raames.

Hüpoteesid

1. Vähikaitse varieeruvuse mustrid liikide vahel ja liikide siseselt on erinevad.
2. Vähikaitse varieerub liikide siseselt ja seda saab seostada teiste elukäigu-, füsioloogiliste ja morfoloogiliste tunnuste varieeruvusega.
3. Vähikaitse liigisisene varieeruvus loob eeldused kohastumiseks muutuvate keskkonnatingimustega sealhulgas reostusega.

2. Vähikaitsemehhanismid

2.1 Immuunsüsteem

Raku tasandil soodustab looduslik valik pahaloomulisi rakke, sest iga raku eesmärk on kopeerida ennast nii palju kui võimalik. Organismi tasemel eelistab loodusvalik aga neid indiviide, kes suudavad alla suruda mutatsioone. Konkurents nende kahe loodusliku valiku mehhanismi vahel on olnud hulkraksuse evolutsioonis väga tähtsal kohal ning selle tõttu on organismidel kujunenud tõhusad vähi pärssivad mehhanismid (Aktipis & Nesse, 2013; Meitern *et al.*, 2020). Immuunsüsteem võitleb vähi vastu läbi T- ning B-lümfotsüütide, lisaks ka makrofaagide kaudu. Kiirguse toimetel tekkinud vigane DNA kõrvaldatakse erinevate reparatsioonisüsteemide poolt, et takistada vähi teket. Vähikaitsegeenid kontrollivad rakujagunemist. Antioksidantkaitse hoiab ära vabade hapniku radikaalide poolt tehtava kahju DNA-le. Kõikidest nendest mehhanismidest tuleb juttu järgnevates alapeatükkides.

Peamisteks imetajate immuunsüsteemi funktsioonideks on säilitada organismi homöostaasi, kaitsta patogeenide eest ja kõrvaldada kahjustatud rakud (De Visser *et al.*, 2006). T-lümfotsüüdid koos B-lümfotsüütidega annavad rakulise immuunvastuse ning on ka immuunsüsteemi üheks viisiks, kuidas organism ennast vähi eest kaitseb. Vähi kasvamiseks ja levimiseks peavad vähirakud vältima T-rakkude poolt tuvastamist, sest T-rakud tunnevad vähi ära võõraste rakkudena ning ründavad neid (Xu *et al.*, 2021). Kui vähirakud on kõrvaldatud, peatab immuunsüsteem T-rakkude aktiivsuse, et kaitsta terveid rakke kõrvaldamise eest. B-lümfotsüütide kasvajakasvatane aktiivsus põhineb nende võimel produtseerida antikehasid nii kasvajakude kui ka nende antigeenide vastu ja seeläbi aktiveerida immuunsüsteemi teisi komponente. Lisaks toodavad B-lümfotsüüdid valke, mis omakorda aktiveerivad tapjarakke (*natural killer cells*, NK) ründama ja hävitama kehas tekkinud kasvajakke (Vivier *et al.*, 2012). Olulised vähiteket takistavad immuunsüsteemi rakud on ka makrofaagid, mis aktiivses olekus tunnevad vähirakud ära ja hävitavad need (Aminin & Wang, 2021). Immuunmehhanismide kontroll metastaaside üle on eriti tähtis vähi selles faasis, kui organism pole vähi algkoldega hakkama saanud.

Vananedes kipub T-rakkude hulk vähenema, muutes organismi infektsioonidele vastuvõtlikumaks (Zheng *et al.*, 2022). Seetõttu võib oletada, et T-lümfotsüütide vähenemine mõjutab ka seda, miks vanematel isenditel on rohkem vähki kui noorematel. Samuti suurendavad kroonilised põletikulised seisundid eelsoodumust vähi tekkeks ehk mida rohkem on elu jooksul organismi immuunsüsteemi nõrgestatud, seda rohkem on kaasasündinud ja omandatud immuunrakkude vaheline interaktsioon häirunud (De Visser *et al.*, 2006). Lisaks mõjutavad ka immuunsust reguleerivate geenide polümorfismid vähiriski. Näiteks kui polümorfism esineb geenis, mis kodeerib kemokiini (tsütokiini), soodustab see krooniliste põletike teket ja sellel on tugev seos vähirakkude arenguga (Balkwill & Mantovani, 2001; De Visser *et al.*, 2006). Immuunsüsteemil on oluline roll vähiga võitlemises, kuid mitmesugused haigused ja vanadus nõrgendavad immuunsüsteemi, mistõttu ei suuda see tihti vähki täielikult hävitada. Seega on vanus üks teguritest, mis mõjutab vähikaitse varieeruvust ja seda ka liigisiselt. Kuna vanusega nõrgeneb immuunsüsteemi võime vähi vastu võidelda, on organismidel arenenud lisaks teistsugused, efektiivsemad vähikaitsemehhanismid.

Siinkohal on asjakohane mainida ka lõivsuhet, mis esineb immuunsüsteemi töö ja vähitekke vahel. Nimelt on kuhjaga tõendeid, et põletikud ja vähiteke on omavahel tihedalt seotud ning mida rohkem organismil elus põletikke esineb, seda suurem tõenäosus on haigestuda vähki. Paljud vähivormid tekivad infektsioonikolletest, kroonilisest ärritusest ja põletikust (Coussens & Werb, 2002). Kasvaja mikrokeskkond, mida suures osas korraldavad põletikulised rakud, soodustab jagunemist ja migratsiooni. Kroonilise põletiku tugevaim seos pahaloomuliste kasvajatega on käärsoole kantserogeneesis, mis tekib inimestel, kellel on põletikulised soolehaigused, näiteks krooniline haavandiline koliit ja Crohni tõbi (Coussens & Werb, 2002). Lisaks põhjustavad paljudel loomadel vähiteket erinevad viirused, mille vastu immuunsüsteem ei ole võimeline võitlema. Heleuim-kohal (*Sander vitreus*) ja lõhel (*Salmo salar*) on leitud, et retroviirused käivitavad vähi arengu (Coffee *et al.*, 2013). Rohelisel merikilpkonnal (*Chelonia mydas*) põhjustab vähi teket herpesviirusetaoline aine (Santos *et al.*, 2010).

2.2 Telomeerid

Tavalistes rakkudes määrab raku eluea telomeeride (kromosoomide otste) pikkus, mis on omakorda määratud telomeraasi aktiivsuse poolt. Telomeeride funktsiooniks on vältida kromosoomide otste lühenemist DNA replikatsiooni käigus, kaitsta nende otsi kahjustuste eest ning ka reguleerida rakujagunemisi. Telomeraasi aktiivsus tagab selle, et lineaarse DNA ahela lõpp saaks terviklikult rakutsükli käigus kodeeritud, lisades lõppu vastava järjestuse. Telomeraasi aktiivsus väheneb raku eluea jooksul, mistõttu viimaks rakk sureb. Vähirakud on aga surematud – nendes rakkudes on telomeraas kogu aeg aktiivne (Maciejowski & de Lange, 2017).

Telomeerid jälgivad, mis rakkudes toimub ning ega tavalised rakud vähirakkudeks ei arene. Vähi seiremehhanismi hüpotees ütleb, et telomeeride lühenemine vähendab vähiriski ning hoiab ära vähi tagajärgi, mis mõjuvad kohasusele (*fitness*) (Von Zglinicki, 2002). Evolutsioonibioloogia kohaselt tähendab see seda, et looduslik valik soodustas sellise telomeeride struktuuri arengut, mille korral telomeeride lühenemine hoiab ära nii DNA oksüdatiivsete kahjustuste kuhjumise kui ka rakkude ebanormaalse jagunemise. Kui oksüdatiivsete kahjustuste või rakkude jagunemise tase on ületanud lubatud piiri, käivitub seejärel raku pöördumatu rakutsükli seiskumine, blokeerides sellega edasist rakkude jagunemist ja hoides ära negatiivset mõju kohasusele (Young, 2018). Imetajate võrdlevad uuringud on kinnitanud eelnimetatud teooriat (Gorbunova & Seluanov, 2009). Telomeerid on evolutsioonis muutunud, sõltuvalt kehasuurusest, mis on kooskõlas kasvaja allasurumise funktsiooniga. Suurema kehaga liikidel, kellel on ka suurem arv rakke ja seega eeldatavasti suurem vähirisk, on lühemate telomeeridega somaatilised rakud. Lisaks on neil ka telomeraasi ekspressiooni tase madalam, mis suurendab telomeeride vahendatud vähiseire täpsust (Young, 2018).

2.3 DNA reparatsioonisüsteemid

Üheks vähi tekkimise põhjuseks on vigane DNA ja seetõttu vigaste valkude tootmine. Organismid kasutavad palju erinevaid DNA reparatsioonisüsteeme, et selliseid vigu ära hoida. Nendeks on näiteks nukleotiidide väljalõikereparatsioon (*Nucleotide excision repair*; NER),

valepaardumise reparatsioon (*DNA mismatch reparation*, MMR) ning rekombinatsiooniline reparatsioon. Näiteks MMR käivitub juhul, kui DNA-s esinevad valepaardumised (Pećina-Šlaus, 2020). Kui MMR on defektne, ei kõrvaldata vigu ning nii võib näiteks inimesel välja areneda soolevähk. NER on peamine rada, mida imetajarakud kasutavad suuremahuliste DNA kahjustuste, näiteks UV-kiirguse ja mutageenide eemaldamiseks DNA-st (Schärer, 2013). NER tunneb ära kaksikheeliksi struktuuri muutusi ning eemaldab pürimidiini dimeere. Selle süsteemi defektsuse korral suureneb inimesel nahavähi tekkevõimalus lausa 1000 korda (Kivisaar, 2022). Rekombinatsioonilise reparatsiooni alla liigituvad homoloogiline rekombinatsioon ning mittehomoloogiliste otste ühendamine.

Homoloogiline rekombinatsioon parandab DNA kaheahelalised katked väga täpselt, mille käigus kaks identset DNA molekuli vahetavad nukelotiidseid järjestusi (Krejci *et al.*, 2012). Kui see mehhanism on vigane, põhjustavad parandamata või ebatäpselt parandatud kaheahelalised DNA katked kromosoommutatsioonide, nagu insertioonide ja deletsioonide, teket. Kromosoomide arvu muutused või struktuursed kromosoomide ümberkorraldused muudavad genoomi ebastabiilseks, mis põhjustab vähiteket ja soodustab selle arengut (Ngoi & Tan, 2021). Sellised mutatsioonid jätavad genoomi jälje, mida saab tuvastada. Näiteks on homoloogilise rekombinatsiooni defektsuse järgi leitud munasarjavähiga inimestel, mille põhjustajaks võivad olla mutatsioonid BRCA geenides (Ledermann *et al.*, 2016). Seega üritatakse praegu munasarjavähiga naiste puhul kasutada sellised vähiteraapiaid, mille fookuses on homoloogilise rekombinatsiooni defektsus. See defektsus kujutab endast munasarjavähi põhilist haavatavust, mida saab terapeutilise kasu saamiseks ära kasutada (Konstantinopoulus *et al.*, 2015).

2.4 Geenid

Üheks peamiseks vähikaitsemehhanismiks on vähikaitsegeenid, mis reguleerivad rakujagunemist. Mutantsete vähikaitsegeenide puhul ei suuda organism pärssida rakujagunemist, mistõttu võibki välja kujuneda vähk. Näiteks üle 50% inimese vähijuhtude puhul on leitud mutatsioone vähikaitsegeenis TP53, mis kodeerib transkriptsiooni aktivaatorit p53 ja on ilmselt tuntuim ja olulisim vähikaitsegeen loomariigis (Kivisaar, 2022). Selle funktsioonideks on rakutsükli peatamine, DNA reparatsioonisüsteemide aktivatsioon ja

apoptoos DNA kahjustuste korral. Genoomianalüüsid on näidanud, et Aafrika elevanti (*Loxodonta africana*) genoom sisaldab 20 koopiat ehk 40 alleeli vähikaitsegeenist TP53. Selline vähikaitsegeeni alleelide suur arv võimaldab rakutsükli paremini kontrollida, hävitades DNA kahjustusega rakud ning hoides ära vähi (Abegglen *et al.*, 2015; Sulak *et al.*, 2016). See võib olla üheks selgituseks, miks nii suurel loomal nagu elevantil on vähe vähki.

Onkogeen ehk vähigeen on muteerunud geen, mis on võimeline põhjustama vähki (Liu, n.d). Onkogeeni eellane ehk selle muteerumata versioon on proto-onkogeen, mis mängib olulist rolli rakujagunemise kontrollis ning on täiesti tavaline ja normaalne geen. Mutatsioon proto-onkogeenis põhjustab selle muutumist onkogeeniks, mis viib rakkude kontrollimatu jagunemiseni. Onkogeenid ja vähikaitsegeenid kuuluvad vanimatesse geeniklassidesse inimesel (Makashov *et al.*, 2019) ning nad on omavahel tihedalt seotud. Baines *et al.* 2022. aasta uuring keskendus sellele seosele kaladel ning leiti, et neil on vähikaitsegeenide koopiade arv tasakaalustatud onkogeenide koopiade arvuga (Baines *et al.*, 2022). Kaladel esineb korrelatsioon vähiga seotud geenikoopiade arvu variatsiooniga ja nende maksimaalse eluea vahel, mis viitab sellele, et vähikaitsegeenide, nagu TP53, suurem koopiade arv pikendab eluiga ja suurem onkogeenide koopiade arv lühendab eluiga. Nendel liikidel, kellel on rohkem vähikaitsegeenide koopiaid, näiteks elevantil, on tugevam geneetiline kaitse vähi vastu (Abegglen *et al.*, 2015).

2.5 Antioksidantkaitse

Suurem osa rakkudes omastatud hapnikust muudetakse rakuensüümide toimel veeks, kuid mõned neist ensüümidest lekivad elektrone hapnikumolekulidesse ja põhjustavad vabade radikaalide moodustumist. Antioksidandid on ained, mis pidurdavad ja reguleerivad vabade radikaalide ning seega rakukahjustuste teket (Singh *et al.*, 2017). Organismid sisaldavad keerulist antioksidantsete metaboliitide ja ensüümide võrgustikku, mis töötavad koos, et vältida rakukomponentide, näiteks DNA, valkude ja lipiidide oksüdatiivset kahjustust (Vertuani *et al.*, 2004). Terves organismis on antioksidandid tasakaalus vabade radikaalidega, kuid kui see tasakaal rikutakse, siis muutuvad need ohtlikuks ning see võib viia vähi tekkeni. Vähirakkudes on rohkem vabu radikaale võrreldes normaalsete rakkudega, kuna oksüdandid ja antioksidandid ei ole tasakaalus (Nakamura & Takada, 2021). Seega on antioksidantidel

oluline roll organismi vähikaitstes, hoides ära rakukahjustused, mis muidu tekiks vabade radikaalide tõttu, ja seega takistades potentsiaalselt ka vähiteket.

Hüaluroonhape on polüsahhariid, mis mängib rolli vananemisel, vähi arenemisel ja kudede homoöstaasis (Michalczyk *et al.*, 2022). Kõrge molekulmassiga hüaluroonhape käitub nagu antioksidant, vähendades vabade radikaalide tekitatud kahju, ning sellel on ka põletikuvastased omadused (Sudha & Rose, 2014). Närilisel paljastuhnuril (*Heterocephalus glaber*) esineb spetsiifiline, eriti kõrge molekulmassiga hüaluroonhappe vorm, mis on peamiseks põhjuseks, miks sellel imetajal on erakordselt tugev vähiresistentsus ja seega ka pikk eluiga (närilise kohta) (Del Marmol *et al.*, 2021). See hüaluroonhappe vorm esineb paljastuhnuril sidekoos ning takistab kasvajate arengut ja levikut. Paljastuhnurite hüaluroonhappe molekulid on suuremad kui teistel imetajatel, tänu millele on neil eriline naha struktuur, mis kaitseb seda kahjustuste eest ning arvestades, et see liik elab enamuse oma elust maa-alustes tunnelites (Del Marmol *et al.*, 2021). Paljud uuringud on tänaseks jõudnud järeldusele, et hüaluroonhapet võiks kasutada vähiteraapias, kuna see suudab pärssida kasvajate arengut ja metastaaside levikut (Michalczyk *et al.*, 2022).

2.6 Melatoniin ja uni

Vähikaitse võib olla üks teguritest, mis mõjutab une evolutsiooni (Vittecoq *et al.*, 2015). Une ja ärkveloleku tsükli kestus mõjutab tugevalt erinevate hormoonide, sealhulgas melatoniini tootmist, mis on teadaolevalt oluline kasvajaid pärssiv hormoon (Blask, 2009). Melatoniin on peamine ööpäevane regulaator, mis on olemas kõigil imetajatel. Lisaks und soodustavale toimele on melatoniinil palju muid omadusi, sealhulgas reaktiivsete hapnikuliikide (*reactive oxygen species*, ROS) neutraliseerimine ehk sellel on antioksidantsed ja ka viirusevastased omadused (Favero *et al.*, 2018; Reiter *et al.*, 2020; Hardeland, 2022). Uuringud on tõestanud, et melatoniinil on mitmesugused vähivastased toimed, nagu vähirakkude elujõulisuse, jagunemise, arenemise ja metastaaside pärssimine (Favero *et al.*, 2018). Melatoniinil on ka tugevad põletikuvastased omadused, kuna see vähendab kasvaja erinevate faktorite ekspressioonitaset ning suurendab põletikuvastaste tsütokiinide ekspressioonitaset (Hardeland, 2019).

Hulkraaksuse ja vähi tekkimisega sattusid organismid uudsesse olukorda, kus oli vaja hakata rakkude jagunemist kontrollima. Kuna reguleerimata rakkude jagunemisega hulkraksed isendid olid loodusliku valiku silmis ebasoodsamas olukorras võrreldes nendega, kes suutsid rakkude kontrollimatut jagunemist ära hoida, kujunesid koos hulkraksusega välja ka tugevad rakumehhanismid vähi mahasurumiseks (Aktipis & Nesse, 2013). Sõltuvalt oma evolutsioonilisest rajast investeerisid liigid vähikaitseesse erineval määral, mistõttu on tänaseks osadel liikidel palju vähem vähi kui teistel (Vincze *et al.* 2022). Mõnedel metsikutel loomadel, nagu Aafrika elevantil, paljastuhnuril ning Grööni vaalal (*Balaena mysticetus*) esineb väga tugev kaitse vähi vastu, mistõttu on just need liigid ühed peamised uurimisobjektid loodusliku vähikaitse mõistmiseks. Nendel liikidel on evolutsioon kujundanud erinevad vähikaitsemehhanismid (Seluanov *et al.*, 2018), mis näitab, et vähk on haigus, millega iga liik peab tegelema, kuid mehhanismid ei pruugi olla universaalsed. Kuigi vähikaitsemehhanismid on sama vanad kui hulkraksus ise ning need kattuvad suures osas paljudel liikidel, esineb siiski teatud varieeruvus sõltuvalt iga liigi elukäigustrateegiast.

3. Geneetiline mitmekesisus ja vähk

3.1 Vähenenud geneetiline mitmekesisus

Vähikaitsemehhanismide tekke aluseks on geneetiline mitmekesisus. Kuna vähk on mitmetahuline haigus, võib geneetilise mitmekesisuse kadumine mõjutada rakkude ebanormaalset jaotumist ja immuunsüsteemist kõrvale pääsemist nii otseselt kui ka kaudselt. Otseselt põhjustab vähene geneetiline varieeruvus onkogeensete homosügootsete mutatsioonide kuhjumist ja kaudselt suurendab vastuvõtlikkust vähki põhjustavate patogeenide suhtes (Ujvari *et al.*, 2018). Vähenenud geneetilist mitmekesisust on seostatud suurenenud vähi esinemissagedusega nii inimesel kui ka metsikutel loomadel. Seos vähenenud geneetilise mitmekesisuse ja metsloomade vähi vahel võib eriti mõjutada paljude ohustatud liikide säilimist. Selliseks liigiks on näiteks Tasmaania kukkurkurat (*Sarcophilus harrisi*).

Tasmaania kukkurkurat on suurim elav lihatoimeline kukruline, kes asustab Tasmaaniat. Alates 1996. aastast levib kukkururadite seas nakkav vähk, mille tõttu on osad populatsioonid 90% ulatuses väljasurnud (McCallum *et al.*, 2007) ning see on viinud liigi punase nimestiku eriti ohustatud (EN) kategooriasse. Kukkururadi näokasvaja haigus (*Devil facial tumour disease*, DFTD) on väga ebatavaline nakkav vähk. Molekulaargeneetilised tõendid näitavad, et kõik kasvajakud on ühe kasvaja kloonid, pärit ühelt kukkururadi indiviidilt (Siddle *et al.*, 2007). Kasvajad erinevad oma peremeestest geneetiliselt, mis tähendab, et kasvajakarakud on ise nakkusetekitajad ja kasvaja moodustavad nakkava rakuliini rakud. Arvatakse, et DFTD levib hammustamise kaudu, mis on tavaline seksuaalakti ajal ja ka toidu üle võitlemisel (McCallum *et al.*, 2007). Primaarsed kasvajakud tekivad näol või suuõõnes, kuid metastaasid on levinud ka mujal (Loh *et al.*, 2006). Surm saabub mitmete sümptomite, sealhulgas toitumisvõimetuse, sekundaarsete infektsioonide ja metastaaside koosmõju tõttu (Pycroft *et al.*, 2007).

Põhjus, miks selline nakkav vähk nii kiiresti kukkururadite seas levib ning on viinud liigi kriitilisse seisundisse, on madal geneetiline varieeruvus, täpsemalt peamise koesobivuskompleksi (MHC-geenid) madal mitmekesisus (Siddle *et al.*, 2007). Ilmselt koges liik viimase jääaja ajal pudelikaela efekti (McCallum, 2008), milles jäid ellu vaid üksikud isendid, kes asutasid uue populatsiooni. Kõikidel saare idaosa Tasmaania kukkururaditel on

MHC-geenide klass I lookused geneetiliselt niivõrd sarnased, et neid võib nimetada funktsionaalselt identseteks, mistõttu ei tunne MHC-geenid kasvajakasvaja ära (Siddle *et al.*, 2007). Kuigi MHC-geenide mitmekesisus on Tasmaania kukkurkuraditel Ida-Tasmaanias väga madal, ei ole see nii tervel saarel ja terves genoomis (Jones *et al.*, 2004) ning seega on olemas mingigi mitmekesisus, tänu millele looduslik valik saaks potentsiaalselt toimida.

Kõige rohkem ongi vähki leitud nendes metsikute imetajate populatsioonides, kus on väga madal geneetiline mitmekesisus. Santa Catalina saarerebase alamliigil *Urocyon littoralis catalinae* leiti aastatel 2007 kuni 2008 52,2% juhuslikult valitud täiskasvanutel isenditel vähk, mis on üks kõrgem vähi esinemissageduse protsent dokumenteeritud metsikutel loomadel (Vickers *et al.*, 2015). See suur esinemissagedus on seotud väikese geneetilise mitmekesisusega, mida põhjustab saarel peamiselt geneetiline triiv. Kuna geenitriiv muudab alleelide sagedusi juhuslikult, on väikesed populatsioonid eriti haavatavad juhuslike kahjulike mutatsioonide tekkele. Äärmiselt madal geneetiline varieeruvus saarerebase populatsioonides tähendab, et nad võivad olla väga haavatavad kahjulike alleelide kinnistumise, vähenenud kohasuse ning kohanemisvõime suhtes (Funk *et al.*, 2016).

Madal geneetiline mitmekesisus ja kõrge vähi esinemissagedus on omane ka mägisebra alamliigile *Equus zebra zebra* (Ujvari *et al.*, 2017a), kes elab Lõuna-Aafrikas Kapimaal, peamiselt mägistel aladel. Kapi mägisebra on üks haavatavamaid imetajaid Lõuna-Aafrikas, kelle praegused isendid on kõik mitte rohkem kui 30 looma järglased. Seega on olemasolevad populatsioonid tekkinud väga väikesest geenifondist ja et nad on suurel määral sugulusristatud (Marais *et al.*, 2007). Sugulusaretuse tõttu suureneb geneetiliste defektide arv, väheneb viljakus ja kasvukiirus ning nõrgeneb immuunsüsteem. Samamoodi nagu Tasmaania kukkurkuradil, on ka sellel mägisebra alamliigil väga väike MHC-geenide mitmekesisus, mille tõttu on praegused populatsioonid väga tundlikud vähile. Need näited illustreerivad, kui suurt rolli mängib vähi tekkes genofond ja erinevad evolutsioonilised protsessid, mis seda muudavad.

3.2 Evolutsiooniline pääsemine

Evolutsioonilise pääsemise all mõeldakse seda, kui tugeva valikusurve all olevad populatsioonid väldivad väljasuremist läbi kohastumise (uutele) tingimustele (Bell, 2017). Tänapäeval, kui inimene muudab enda tegevusega keskkonnatingimusi, mis tihti on kahjulikud teistele loomadele, on eriti potentsiaalikad uuringud selliste liikide kohta, kes on suutelised kohastuma muutunud keskkonnatingimustega. Triibuline fundulus (*Fundulus heteroclitus*) on Atlandi ookeani kala, kes elutseb USA ja Kanada rannikuvetes. Liik on tuntud oma vastupidavuse poolest taluda väga erinevaid soolsusi, temperatuure, väga madalat hapnikusisaldust ja tugevalt saastunud ökosüsteeme (Burnett *et al.*, 2007). Seetõttu on triibuline fundulus füsioloogilistes ja ökotoksikoloogilistes uuringutes populaarne uurimisobjekt. Triibulise funduluse populatsioonides on kõige kõrgem selgroogsete loomade seas registreeritud nukleotiidide mitmekesisuse tase ja seega on liik kasulik mudelorganism evolutsioonipotentsiaali uurimiseks muutuvates keskkondades (Reid *et al.*, 2017).

Triibuline fundulus on oma geneetilise mitmekesisuse tõttu olnud paljude teadustööde uurimisobjektiks. Oziolor *et al.* (2019) uuringus käsitletakse kohastumusliku introgressiooni (geneetilise materjali kandumine liikide vahel peale hübriidiseerumist ja siis tagasiristamist) võimet hõlbustada evolutsioonilist pääsemist äärmusliku keskkonnareostuse eest (Oziolor *et al.*, 2019). Uuringus vaadeldi USA idaranniku neljas erinevas jõesuudmes elavaid triibulise funduluse ja lahefunduluse (*Fundulus grandis*) populatsioone, kes on aastakümneid kokku puutunud reostusega. Leiti, et mõnel kalapopulatsioonil on välja kujunenud kohastumused, mis võimaldasid neil saastunud keskkonnas ellu jääda. Nendelt kohastunud populatsioonidelt kandusid geenid kohastumata populatsioonidesse, võimaldades neil saastunud keskkonnas ellu jääda. Triibuline fundulus ja lahefundulus hübriidiseerusid, mille käigus toimus kahe geenilookuse introgressioon triibuliselt funduluselt lahefundulusele (Oziolor *et al.*, 2019). See introgressioon oli oluline kohastumiseks kõrgetele saasteainete tasemetele. Seega võib hübriidisatsioon pakkuda vajalikku geneetilist materjali keskkonnatingimustele kohastumiseks.

Kuna Tasmaania kukkurkuradite nakkav vähk on levinud tohutu kiirusega, on juba näha ka muutusi, mis on toimunud kukkurkuradi genoomis vastuseks näokasvaja haigusele. Kukkurkuradil on toimunud kiired geneetilised muutused, sealhulgas muutused

immuunsüsteemi geenides, mis võivad potentsiaalselt aidata neil vähiga võidelda. Kolmest populatsioonist koguti enne ja pärast haiguse ilmumist DNA-d, millest võrreldi täpsemalt kahte genoomset piirkonda, mis sisaldavad immuunsüsteemi geene (Epstein *et al.*, 2016). Mõnede alleelide esinemissagedus muutus kolmes populatsioonis iseseisvalt vaid mõne põlvkonna jooksul ja need alleelid suurendasid neid kandvate isendite kohasust. See viitab sellele, et Tasmaania kukkurkuradil on toimumas geneetiline võitlus kasvaja vastu ning liigi looduskaitseline seisund võib hakata paranema. Looduslik valik soodustab just nende geneetiliste tunnustega isendeid ning nii kanduvad kohasust parandavad geenid edasi. Tasmaania kukkurkuradid on seega võimelised kiiresti arenema vastuseks näokasvaja haigusele ning nende evolutsiooniline pääsemine juba toimub.

3.3 Loomade aretamine

Geneetilise mitmekesisuse vähenemine toimub ka tõuaretusel/kodustamisel. Kui tavalisel paljunemisel on nii öelda juhiks looduslik valik, mis kinnistab teatud geno- ja fenotüübilisi tunnuseid, siis aretusel toimib kunstlik valik. Inimene otsustab, milliseid loomi omavahel ristata, et sünniks soovitud omadustega järglased. Sel juhul avalduvad loomadel küll soovitud tunnused, kuid tõuaretusel on ka palju murekohti. Üheks põhiliseks probleemiks on geneetilise mitmekesisuse vähenemine, mis põhjustab näiteks retsessiivsete haiguste avaldumist. Näiteks on koertel (*Canis lupus familiaris*), küülikutel (*Oryctolagus cuniculus*) ja kassidel (*Felis catus*) märkimisväärselt väiksem geneetiline mitmekesisus võrreldes nende looduslike metsikute sugulastega (Thomas *et al.*, 2020). Samas on tõuloomad, kes on enamasti koduloomad, tavaliselt pikema elueaga, sest nende elutingimused on stabiilsemad: puuduvad kisklus, jahipidamine, toidupuudus, konkurents ja parasitism. Seetõttu on nendel lihtsam uurida vähiteket, mis neil suure tõenäosusega vananedes esineb, kuna puuduvad muud looduslikud tegurid, mille tõttu nad muidu enne vähiteket sureksid. On tehtud ettepanek, et looduslikult esinevate vähivormide uurimine näiteks kodukoertel, võiks aidata täita mõningaid lünki looduslike haiguste ja praktilise meditsiini vahel (Rowell *et al.*, 2011).

Iga üksiku koeratõu geneetilise mitmekesisuse tase on tunduvalt väiksem kui liigil tervikuna. On hinnatud, et kodustamise käigus vähenes metsikute koerlaste (*Canidae*) populatsioonide nukleotiidide mitmekesisus 5%, kuid iga tõu aretusel lausa 35% (Gray *et al.*, 2009).

Spetsiifiliste tunnuste saamiseks tuleb enamasti ristata üksteisega lähedalt suguluses olevaid isendeid, mis vähendab veelgi geneetilist mitmekesisust ja suurendab tõenäosust haigestuda eelsoodumustega haigustesse (Dobson, 2013). Inbriidingu ehk sugulasaretuse tulemusel tekkiv homosügootsus suurendab võimalust, et järglased on mõjutatud vigaste retsessiivsete tunnuste avaldumisest, mis viib üldiselt populatsiooni kohastumuse vähenemisele. Koertel on seega suur risk haigestuda erinevatesse vähivormidesse, mis ilmneb ka statistikast. Vähk on üle 10-aastaste koerte peamine surmapõhjus, kusjuures ühe uuringu järgi sureb sellesse 27% kõikidest koertest (Adams *et al.*, 2010) (T. Näiteks aju- ja kesknärvisüsteemi vähktõve puhul näitas 2013. aasta uuring, et bokseri, kuldse retriveri, prantsuse bulldogi ning bostoni terjeri puhul oli risk oluliselt suurem, samas kui kokkerspanjelil ja dobermanmil oli risk madalam (Song *et al.*, 2013). Lisaks leiti, et meningioome (kasvajad, mis saavad alguse ajukelmetest) täheldati sagedamini pikliku koonuga tõugudel, samas kui gliaalseid kasvajaid täheldati sagedamini lühikeste, ülespoole suunatud koonudega liikidel. Koertel võivad vähki põhjustada nii mutatsioonid onkogeenides kui ka vähikaitsegeenides, nagu TP53 (Thomas *et al.*, 2020).

Kodustatud loomad on potentsiaalikad uurimisobjektid vähibioloogia mõistmiseks ja vähiravi edendamiseks. Erinevalt inimestest ja metsikutest loomadest on koduloomad kogunud kunstliku valiku survet sigimisedukuse ja pikaajalisusega seotud tunnuste osas, mis võis endaga kaasa tuua ka teistsugused vähikaitsemehhanismid. Kaasasündinud eelsoodumusega vähi arenemise puhul võiks arvata, et kunstlik valik kinnistab pärilikud onkogeensed mutatsioonid, mis põhjustavad vähem agressiivsemaid vähkkasvajaid (Thomas *et al.*, 2020). Lisaks, nagu eelnevalt mainitud, on koduloomade elutingimused stabiilsemad, mis tähendab, et nad saavad rohkem energiat panustada vähikaitsemehhanismide peale. Aretatud loomadel on leitud ainulaadsed geneetilised mutatsioonid ja muutunud immuunvastused, mis mängivad rolli vähikaitstes. Näiteks aretatud Libechovi minisigadel (*Sus scrofa domestica*) taandub agressiivne naha melanoom iseenesest ja spontaanselt (Horak *et al.*, 2019). Kodustamise käigus on säilinud nende sigade tunnused, kellel esineb tugev vähikaitse. Peremeesorganismi immuunsüsteem hävitab melanoomirakke, tänu millele 96% sigadest vabaneb täielikult vähist, isegi kui haigus on juba ümbritsevasse kudedesse levinud. Edasised Libechovi minisigade uuringud võimaldavad kasvajate või metastaaside enneaegsemat diagnoosimist, mis on eduka ravi peamine tegur (Vincent-Naulleau *et al.*, 2004).

4. Loomade elutempo ja vähk

4.1 Elutempo hüpotees

Üheks peamiseks hüpoteesiks, millele vähi evolutsioonibioloogia toetub, on elutempo sündroom (*pace-of-life syndrome*, POLS) ehk elutempo hüpotees. See põhineb eeldusel, et käitumuslikud ja füsioloogilised tunnused vahendavad kompromissi praeguse ja tulevase paljunemise vahel (Montiglio *et al.*, 2018). Need tunnused, mille alla kuuluvad ka vähikaitsemehhanismid, on omavahel seotud ning moodustavad komplekte, mis tähendab, et vähikaitsemehhanismid sõltuvad teistest elutempo tunnustest nagu sigimisedukus, kasvukiirus ja kehasuurus. Organismid peavad jaotama oma ressursse erinevate protsesside vahel, mistõttu seisavad nad küsimuse ees: kas valida paljunemine või vähi ära hoidmine? Siiani on POLS-i uuritud peamiselt liikidevahelisel tasemel, kuid üha enam on ilmumas ka liikidesiseseid uuringuid. Kui vähikaitse varieerub liikidevahelisel tasemel nagu elutempogi, siis võiks seda eeldada ka liikidesiselt.

Elutempo hüpotees ütleb, et lähedalt seotud liigid või populatsioonid, mis kogevad erinevaid ökoloogilisi tingimusi, peaksid erinema metaboolsete, hormonaalsete ja immuunsuse tunnuste poolest, mis on arenenud koos nende tingimuste eripäradega (Réale *et al.*, 2010). POLS põhineb ökoloogiast tuntud elukäikude strateegiate klassifikatsioonile. K-strateegid on liigid, kes elavad väljakujunenud kooslustes, on aeglase kasvu, pika eluea, iteropaarsuse ja põlvkondade aeglase vahetumisega, selleks, et säilitada enda ja laste vastupanuvõime (Rafferty, 2022a). Näiteks on näidatud, et troopilised linnuliigid või -populatsioonid on K-strateegid ehk pikaealised, annavad vähe järglasi, arenevad aeglaselt, saavutavad suguküpsuse suhteliselt hilja ning neil on ka aeglane ainevahetus (Wikelski *et al.*, 2003). R-strateegid on aga liigid, kelle elu ei piira ressursid ning juhuslik surm on väga tõenäoline. Need liigid on kiire kasvuga, varajase sigimisega ning semelpaarsusega, et haarata kiiresti ressursid endale ja teistest ette jõuda (Rafferty, 2022b).

Üheks viisiks, kuidas paljunemine mõjutab vähikaitsemehhanisme, on energiajaotuse kompromiss. Organismidel on piiratud koguses energiat, mida nad peavad jagama somaatiliste rakkude kontrollimise ja paljunemise vahel. Samuti on paljunemine ja immuunsüsteemi

funktsioonid sageli üksteist piiravad: suurenenud sigimisaktiivsus võib piirata immuunsüsteemi toimimist, mis võib omakorda suurendada vastuvõtlikkust infektsioonidele (Dujon *et al.*, 2022). Üldine reegel on, et lühiealised liigid panustavad rohkem paljunemisele, et oma lühikese eluea jooksul edukalt paljuneda. Samas pikaalised liigid kulutavad rohkem energiat vähikaitsemehhanismide peale, mistõttu nad ongi pikemaalised (Boddy *et al.*, 2015). Suure kehaga loomad peavad rohkem investeerima somaatiliste rakkude parandamisse, sealhulgas kasvajate allasurumisse, et säilitada paljunemiseks piisavalt pikk aeg. Uuringud on ka leidnud, et DNA katkete äratundmine ja seega genoomi stabiilsena hoidmine on parem pika elueaga imetajatel (Lorenzini *et al.*, 2009), mis hoiab ära potentsiaalselt vähitekke. Seega esineb elutempo hüpoteesi puhul liikidevaheline varieeruvus.

Viimasel ajal on hakatud palju uurima loomade käitumise ja füsioloogia vahelisi suhteid. Kas teatud käitumisviisid tagavad ellujäämise? Kas loomade iseloomuomadused võivad määrata nende sigimisedukuse? Üha enam on leitud tõendeid selle kohta, et isiksuse fenotüübid on seotud ka konkreetsete elukäigustrateegiatega. Näiteks leiti 2008. aasta uuringus (Smith & Blumstein, 2008) arvukalt seoseid proaktiivsuse (julguse, agressiivsuse ja aktiivsuse) ning kasvutempo ja toidutarbimise vahel. Antud uuringus rõhutati ka, et näiteks julgus on üldiselt seotud kõrge reproduktiivsusega, aga samas ka madalama ellujäämisega. Lumelammaste ehk pakssarvede (*Ovis canadensis*) kuulekus on seotud nii sigimisea hilinemisega kui ka pikaalalisusega (Réale *et al.*, 2009). Varasemas eas sigima hakkamine ehk suurem kasvukiirus võib viidata vähi tekkimisele hilisemas elus, mida käsitletakse ka töö hilisemas osas. Uuringud inimestel on leidnud seoseid näiteks neurootilisuse ja vähese kohusetundlikkuse ning vähi tekke vahel (Dahl, 2010). Need iseloomuomadused võivad olla seotud stressiga, mis mõjub immuunsüsteemile ning võib viia põletikeni ja rakukahjustusteni ning need omakorda vähini.

Üheks lihtsamaks käitumise elemendiks, mida võib vaadelda kui vähikaitsemehhanismi, on elukoha valik. Kaasajal on suur osa ökosüsteemidest mingil määral saastunud, mistõttu on eelis nendel loomadel, kes suudavad tuvastada elupaiku, mis on vähem saastunud. See tähendab ühtlasi ka seda, et nende järglased kasvavad üles keskkonnas, mis ei soodusta vähiteket ning see annab neile sigimiseelise ja seega kanduvad just nende indiiviidide geenid

järgmisesse põlvkonda. Näiteks suudavad Tšornobõlis elutsevad linnud valida pesitsemiseks kohad, kus radioaktiivsuse tase on madalam (Møller & Mousseau, 2007). Elupaika iseloomustab ka teiste indiviidide lähedus ja territoorium. Kuna nii infektsioonide kui ka osade vähivormidega kaasneb sageli kehalõhnade muutumine, võisid areneda potentsiaalsed mehhanismid, et tuvastada nakatunud indiviide ning vältida nendega kontakti (Vittecoq *et al.*, 2015). See mängib olulist rolli eriti just nendel liikidel, kellel esineb nakkav vähk, nagu Tasmaania kukkurkuradil.

Elutempo hüpoteesi põhjal on looma füsioloogia ja käitumine kohastunud vastavatele keskkonnatingimustele, mille tõttu on loomal kindel elukäigustrateegia. Isiksuseomadused nagu julgus, agressiivsus ja ka uudishimu mõjutavad organismi füsioloogiat, mis omakorda mõjutab kui hästi ja kiiresti loom kohaneb keskkonnaga. Näiteks on proaktiivsetel loomadel kiirem ainevahetus kui reaktiivsetel loomadel, sest nende elustiil on kiirem ja aktiivsem, mis nõuabki kiiremat metabolismi (Réale *et al.*, 2010). Kuid kiire ainevahetus tekitab ka reaktiivseid hapniku liike, mis võivad põhjustada oksüdatiivseid kahjustusi ja lühendada eluiga (Beckman & Ames, 1998). Agressiivsus ja julgus võivad tulla kasuks ressurside haaramisel, mis võib viia suure kehasuuruse ja ka varase sigimiseni. Rändamine ja uudishimu võivad viia paremate elupaikade leidmiseni, kuid ka füsioloogiliste vajaduste suurenemise ja keskkonnastressoritega kokkupuutumiseni (Jacqueline *et al.*, 2016). Suur ainevahetuse kiirus, kehasuurus, varajane küpsemine ja keskkonnastressorid on aga kõik seotud suurema vähiriskiga ning nendest tunnustest tuleb juttu hilisemates alapeatükkides.

4.2 Kehasuurus

Üks vähiriski mõjutav tegur on kehasuurus. Suurematel loomadel on rohkem somaatilisi rakke, kus mutatsioonid saavad kuhjuda ning seega on neil suurem tõenäosus vähki haigestuda. See tähendab, et suurte pika elueaga organismidel nagu inimestel peaks olema rohkem vähki kui väikestel lühikese elueaga loomadel nagu hiirtel. Uuringud aga näitavad, et üldine vähktõve esinemissagedus inimestel (ja ka teistel suurte imetajatel (Abegglen *et al.*, 2015)) ja hiirtel on märkimisväärselt sarnane (Rangarajan & Weinberg, 2003) ning seda vastuolu mudeli ennustuse ja empiiriliste andmete vahel on hakatud nimetama Peto paradoksiks (Peto *et al.*, 1977; Nunney, 2020). Üheks Peto paradoksi võimalikuks seletuseks

peetakse efektiivseid vähikaitsemehhanisme ehk looduslik valik on soosinud suurtel loomadel spetsiifiliste ja tugevate vähikaitsemehhanismide väljakujunemist. Kui igal vähemgi suuremal loomal ei oleks arenenud sellised mehhanismid, siis oleks evolutsioonis säilinud vaid väikeste kehamõõtmetega loomad. Siiski eksisteerivad ka suurekasvulised loomad, millest võib järeldada, et neil on tekkinud mingid muud peened vähikaitsemehhanismid. Üldine reegel on, et suurtel, pika elueaga loomaliikidel on efektiivsemad vähikaitsemehhanismid (Caulin & Maley, 2011), seega esineb liikidevaheline varieeruvus. Kuigi on liikidevahelised võrdlused aidanud mõista vähi ja vähikaitse evolutsiooni hulkraksete rühmade vahel, on liigisiseseid uuringuid pälvinud liialt vähe tähelepanu.

Vähk on mitmeastmeline protsess, mille käigus kuhjuvad mutatsioonid geenidesse, mis kontrollivad raku jagunemist. Arvestades, et iga rakujagunemisega kaasneb oht mutatsioonide tekkeks, peaks suurte kehasuuruste (koosnedes rohkematest rakkudest) ja pikema elueaga (pikem aeg mutatsioonide kogunemiseks) organismidel olema suurem tõenäosus vähki haigestuda. Tõepoolest, inimestel ja koertel on suurematel isenditel suurem tõenäosus vähki haigestuda kui väiksematel (Vincze *et al.*, 2022). Inimesel suureneb risk suitsetamisega mitteseotud vähitekketuks 80%, kui tema jalapikkus on keskmisest 3 kuni 4 mm pikem (Albanes, 1998) (Tabel 1). Suurtel koeratõugudel on üldiselt lühem eluiga ja ka suurem risk osteosarkoomi (luuvähi) tekkeks võrreldes väiksemate koeratõugudega (Makielski *et al.*, 2019) (Tabel 1). Liigisiselt seostataksegi suuremat kehasuurust kõrgenenud vähiriskiga (Caulin & Maley, 2011).

Ka metsikutel loomadel on liigisiselt leitud seos kehasuuruse ja vähiriski vahel. Aastatel 1980–1983 diagnoositi väga paljudel Elbe jõest püütud lestadel (*Platichthys flesus*), kiiskadel (*Gymnocephalus cernuus*) ja meritintidel (*Osmerus eperlanus*) maksavähk seal esineva reostuse tõttu. 1987. aasta uuringu eesmärk oli kindlaks teha Elbe jõe kalade maksa patoloogiate esinemine indiviididel (Peters *et al.*, 1987). Tulemused näitasid, et kasvajate esinemine ei olnud võrdne erinevate suurusgruppide vahel, vaid need ilmusid varem indiviididel, kelle kogupikkus oli üle 17 sentimeetri ning kasvajate esinemine suurenes veelgi kalade suuruse kasvades (Tabel 1). Kõigil kolmel kalaliigil esineb seega vähiriski liigisisene

varieeruvus. Suurematel kaladel on suurem vähirisk, mistõttu väikest kehasuurust võib vaadelda kui vähikaitsemehhanismi.

Suurem kehasuurus võib tõsta nii vähiriski kui ka sigimisedukust, mis on näide sellest, kuidas vähikaitse ja sigimisedukus on vastuolus. Mõõksabal (*Xiphophorus cortezi*) esineb onkogeen Xmrk, mis põhjustab melanoomi teket (Dujon *et al.*, 2022). Siiski on selline kahjulik geen looduslikes populatsioonides püsinud, sest kuigi see suurendab vähitekkeriski ja lühendab nii eluiga, on sellel oluline roll kehasuuruse määramisel (Tabel 1). Suurem kehasuurus on aga oluline, sest sellel liigil esinevad paaritumisvõistlused, kus suurematel isastel on eelis ning see tõstab indiviidi sigimisedukust. Mõõksabal läheb asi veel niivõrd ekstreemseks, et isegi melanoomi väljaarenemisel eelistavad emased just neid haigeid isaseid. Melanoomi esinemine muudab isase sabauime täpilise sabamelaniini mustri rohkem märgatavamaks, mistõttu emased eelistavad just neid kaaslast (Fernandez & Morris, 2008). Lisaks seostatakse Xmrk onkogeeni ka agressiivsusega, mis annab neile võitluses samuti eelise (Fernandez, 2010). Seetõttu saab ka looma käitumist siduda vähiriski ja vähikaitsega.

4.3 Kasvukiirus

Vähirisk saab muuta organismi elukäigustrateegiat läbi seoste sigimisedukuse, eluea ja ka kasvukiirusega. Tegurid, mis kiirendavad organismi paljunemist, nende hulgas kiire kasv ja varajane küpsemine, või suurendavad sigimise sagedust, tõstavad ka vähiriski, kuna panustatakse rohkem energiat sigimisele kui rakkude hooldusele (Boddy *et al.*, 2015). Kuna vähk tekib rakkude jagunemise häiretest, saab suurt kasvukiirust seostada vähiriskiga (Jacqueline *et al.*, 2016), millele leidub tõendeid ka loomariigist. Metsikutel lindudel sõltub kasvajate teke kasvukiirusest, eriti haudumise ja pesitsusperioodi kestustest, mis hõlmavad kiiret rakkude jagunemist (Møller *et al.*, 2017) (Tabel 1). Suurema kasvukiirusega liikidel on ka tavaliselt nõrgem immuunsüsteem, mis põhjustab kasvajate suuremat esinemissagedust. Elukäigutunnuste vahelised lõivsuhted, näiteks immuunsuse ja kasvu vahel, mängivad seega vähiriskis otsustavat rolli. Organismid seisavad valiku ees, kas panustada kiirese kasvu ja potentsiaalselt seega ka rohkematesse järglastesse või hoopis vähikaitsele ning seega pikemasse eluikka.

Kasvukiiruse ja vähiriski seoseid on leitud ka inimesel. Uuringud on näidanud, et naistel määravad puberteedieelne kaal, pikkus ja kasvukiirus menstruatsiooni alguse vanuse, mis omakorda mängib rolli vähiriskis. 2018. aasta uuringu põhjal oli naistel, kellel hakkas esimene menstruatsioon enne 13. eluaastat, suurem rinnavähirisk (Khalis *et al.*, 2018) (Tabel 1). 2020. aasta uuringus leiti, et peale esimese menstruatsiooni vanuse mängib rinnavähiriskis rolli ka rindade arenemise vanus (Goldberg *et al.*, 2020), mis ei pruugi kattuda esimese menstruatsiooniga. Lisaks viimasest uuringust välja, et täheldati ka rinnavähiriski vähenemist tulenevalt sellest, mida hilisemas eas naine enda täispikkuse saavutab. 2021. aasta uuring mõõtis tüdrukute insuliinitaolise kasvufaktori (IGF-1) kontsentratsiooni puberteedieas ning leiti, et kontsentratsioonid olid suuremad nendel katses osalejatel, kellel emaliinis esines rinnavähki ja kelle rinnanäärmete areng algas varem (Biro *et al.*, 2021). IGF-1 kontsentratsiooni tase ja rindade areng on omavahel seotud ning see mõjutab omakorda rinnavähiriski naistel. Kasvukiirus mängib seega rolli naiste rinnavähi tekkimisel ning esineb liigisisene varieeruvus.

Suur kasvukiirus tähendab ühtlasi ka suurt ainevahetuse kiirust. Loomadel, kes kasvavad kiiresti ja saavutavad suguküpsuse nooremas eas, on tavaliselt kiirem ainevahetus, mis võib suurendada vabade radikaalide tootmist organismis. Need võivad kahjustada rakke ja DNA-d, suurendades potentsiaalselt vähiriski (Finkel & Holbrook 2000). Ka rakkude suurusel on otsene mõju paljudele füsioloogilistele tunnustele, sealhulgas ainevahetuse kiirusele ning vähiga seotud tunnustele, mistõttu võib öelda, et tõhusad vähikaitsemehhanismid on seotud rakuspetsiifiliste ainevahetuse kiirustega (Cagan *et al.*, 2022). Protsessid, mis reguleerivad peamisi bioloogilisi tunnuseid, nagu kasv ja ainevahetus, soodustavad tavaliselt ka vananemist ja genoomi ebastabiilsust. Seega eksisteerib seos organismi metaboolsete omaduste ja vähiriski vahel (Maciak, 2022).

4.4 Eluiga

Evolutsiooniline surve tõhusate vähivastaste mehhanismide arendamiseks on väga tugev. Loom, kellel tekib vähk enne oma reproduktiivset vanust, ei saa järglasi, mistõttu arenesid välja mehhanismid kasvajate tekke edasilükkamiseks. Seetõttu muutub vähk sagedaseks just eakatel loomadel, mil see ei allu enam looduslikule valikule. Selle tulemusena eeldatakse, et

pikaealistel loomadel on tõhusam vähivastane kaitse, et hoida end kauem vähivabana (Seluanov *et al.*, 2018). Nagu teistegi kohasust vähendavate tegurite puhul, ütleb evolutsiooniteooria, et hulkraksed organismid on loodusliku valiku surve all, et vältida pahaloomuliste kasvajate teket, ennetada kasvajate arengut, juhul kui see on juba alanud, ja lõpuks leevendada kohasuse kulusid, kui vähi edasine areng ei ole kuidagi välditav (Ujvari *et al.*, 2016).

Vananemine on füsioloogiline protsess, mis viib peamiste elundite funktsioonide kadumiseni ja lõpuks surmani (Tidwell *et al.*, 2017). Noortele loomadele on kõige olulisem sigimine ehk enda geenide edasi kandmine, mistõttu on looduslik valik toimunud viisil, et vähki hoitakse ära nii kaua kui võimalik. Vananemise käigus hakkavad kuhjuma mutatsioonid ning rakukahjustused, mis suurendavad vähiriski. Tõendeid, et vanusega suureneb vähirisk ja selle esinemissagedus, leidub nii inimestelt, koduloomadelt kui ka metsikutelt loomadel. 2009. aastal esines enam kui pool kõikidest vähijuhtudest Ameerika Ühendriikides üle 65-aastastel täiskasvanud inimestel (White *et al.*, 2014). 10–15-aastastel kuldsetel retriiveritel, biiglitel ja siberi haskidel on oluliselt kõrgem tõenäosus haigestuda kilpnäärmevähki kui noorematel (Wucherer & Wilke, 2010) (Tabel 1). Geneetilise mitmekesisuse peatükis käsitletud Santa Catalina saarerebase alamliigil esineb vähki rohkem just vanematel isenditel (Vickers *et al.*, 2015) (Tabel 1). Selliseid näiteid leidub väga palju, mistõttu keskendutakse viimasel ajal nendele liikidele, kellel esineb vähk ka nooremas eas. Lisaks otsitakse jätkuvalt seletusi, miks täpselt ja milliste mehhanismide kaudu vähirisk vanusega suureneb.

Vanus on vaieldamatult kõige olulisem riskitegur (esinemissageduse osas) metastaatilise vähi tekkeks, kuid on ka tõestatud, et onkogeensed protsessid esinevad sageli ka varasemas elus (Folkman & Kalluri, 2004). Fibropapillomatoos (*fibropapillomatosis*, FP) on kurnav haigus, mis mõjutab rohelist merikilpkonni Floridas, Brasiilias, Hawaiil ja ka mujal. FP-ga kilpkonnadel on välised kasvajad silmadel, nahal või suuõõnes, mis võivad kasvada nii suureks, et hakkavad takistama ujumist, nägemist, toitumist ja põgenemist kiskjate eest (Santos *et al.*, 2010). FP varieerub geograafiliselt mitte ainult levimuses (vahemikus 0% kuni 92%), vaid ka haiguse kulgemises (Santos *et al.*, 2010). Kui Brasiilias haigus noortel rohelistel merikilpkonnadel ei esine ning levimus suureneb vanemate kilpkonnade puhul (Santos *et al.*,

2010), siis seevastu Hawaiiil mõjutab FP just peamiselt noori kilpkonni (Work & Balazs, 1999) (Tabel 1). See näitab, et esineb liigisisene varieeruvus vanuse suhtes, mis on omakorda mõjutatud geograafilisest asukohast. Kahjuks on aga teadmata, miks selline erinevus Brasiilia ja Hawaii roheliste merikilpkonnade vahel esineb.

Kuigi esineb korrelatsioon vanuse ja vähiriski vahel, on vanuse ja vähikaitse seoseid veel vähe uuritud, eriti metsikutel loomadel. Siiski mõned viited sellistele seostele on. 2020. aasta uuring keskendub merelindude vähikaitsemehhanismidele (Meitern *et al.*, 2020). Merelinnud on väga paljulubavad kandidaadid vähikaitsemehhanismide uurimiseks, kuna nende eluiga on pikem kui võiks oodata nende kehasuuruse ja ainevahetuse kiiruse põhjal, millest võib järeldada, et neil on arenenud efektiivsed mehhanismid kasvajate mahasurumiseks. Täpsemalt võrreldi 2020. aasta uuringus kalakajaka (*Larus canus*) noori ja vanu isendeid, et näha, kas vähiga seotud geenid avalduvad erinevalt vanadel ja noortel kajakatel. Leiti, et 11 vähiga seotud geeni avaldusid erinevalt noortel versus vanadel kalakajakatel, millest kolm on suure tõenäosusega kunstlikult seotud vähitekkega. Lisaks, ülejäänud kaheksast geenist, mille ekspressioonitase oli vanadel kajakatel väiksem, võib viit nendest tõlgendada kui vähikaitsemehhanismi. Seetõttu saab oletada, et teatud geenide madalam ekspressioonitase vanadel kalakajakatel on seotud pikema eluea, aeglase elutempo ja ainevahetuse kiirusega (Auer *et al.*, 2018).

Põhjuseid, miks täpselt vanusega vähirisk suureneb, võib olla enam kui üks. Ontogeneesi (organismi areng viljastunud munarakust kuni loomuliku surmani) alguses on kasv ja rakujagunemine kiire. Sellele järgneb pikka aega kestev säilimisfaas (*maintenance phase*), kus tüvirakud jagunevad, et saada tütarrakke, mis asendaks surnud rakke (Kokko & Hochberg, 2015). Selline organismi kudede hooldus kestab kuni surmani. Suur osa kasvajaid tekitavatest mutatsioonidest tekivad tegelikult juba ontogeneesi algfaasis. Vananedes hakkavad need mutatsioonid rakkudes kuhjuma, ning seda peetakse traditsiooniliselt peamiseks põhjuseks, miks vähk vanadel isenditel avaldub. 2013. aasta artiklis pakutakse aga välja, et kudede funktsionaalsuse langus vanusega võib olla vähktõve arengus olulisem tegur kui kuhjunud mutatsioonid (DeGregori, 2013). Kudede toimivuse puudulikkus võib luua sellise sisekeskkonna, mis võimaldab muteerunud rakkude kasvu ja levimist. Vähi esinemissageduse

suurenemine vanusega on tingitud seega muutustest rakkudes, kudedes ja nende keskkondades, mis suurendab potentsiaalsete vähikollete arvu.

Tabel 1. Vähiriskiga seotud tunnused loomadel.

Liik	Tunnus, mis on seotud vähi esinemisega	Seose suund	Viide
Lest (<i>Platichthys flesus</i>)	Kehasuurus	Suurtel kaladel rohkem vähki	Peters <i>et al.</i> , 1987
Kiisk (<i>Gymnocephalus cernuus</i>)	Kehasuurus	Suurtel kaladel rohkem vähki	Peters <i>et al.</i> , 1987
Meritint (<i>Osmerus eperlanus</i>)	Kehasuurus	Suurtel kaladel rohkem vähki	Peters <i>et al.</i> , 1987
Inimene (<i>Homo sapiens</i>)	Kehasuurus (jalapikkus)	Keskmisest pikemad jalad, rohkem vähki	Albanes, 1998
Koerad (<i>Canis lupus familiaris</i>)	Kehasuurus	Suurtel koertel rohkem vähki	Makielski <i>et al.</i> , 2019
Mõöksaba (<i>Xiphophorus cortezi</i>)	Kehasuurus	Suurtel kaladel rohkem vähki	Dujon <i>et al.</i> , 2022
Inimene (<i>Homo sapiens</i>)	Kasvukiirus	Varasem menstruatsioon, suurem vähirisk	Biro <i>et al.</i> , 2021 Khalis <i>et al.</i> , 2018

Metsikud linnud	Kasvukiirus	Lühem pesitsusperiood, rohkem vähki	Møller <i>et al.</i> , 2017
Roheline merikilpkonn (<i>Chelonia mydas</i>)	Vanus	Vanematel/noorematel rohkem vähki (sõltub asukohast)	Santos <i>et al.</i> , 2010 Work & Balazs, 1999
(Santa Catalina) saarerebase alamliik (<i>Urocyon littoralis catalinae</i>)	Vanus	Vanematel rohkem vähki	Vickers <i>et al.</i> , 2015
Koerad (<i>Canis lupus familiaris</i>)	Vanus	Vanematel rohkem vähki	Wucherer & Wilke, 2010 Adams <i>et al.</i> , 2010

5. Sugu ja vähk

5.1 Vähirisk sugudel

Kuigi sugu ennast ei saa pidada vähikaitsemehhanismiks, saab vaadata kui palju kummalgi sugupoolel vähki esineb. Nendest andmetest saab omakorda järeldada, et kas üks sugupool on vähi eest paremini kaitstud või mitte. See võib olla seotud teatud geenide või geenialleelide, hormoonide või üldse keskkonnatingimustega. Samuti võib esineda mehhanisme, mis ühel sugupoolel tõstavad viljakust, kuid parandudes teisele sugupoolele suurendavad vähi esinemise tõenäosust. Järgnevas alapeatükis vaadeldakse sugupoolte erinevusi seoses vähi esinemise ja vähivastase kaitsega.

Vähikaitsegeen BRCA, mis vastutab DNA parandamise ja rakkude jagunemise eest, mängib olulist rolli ka viljakuses (Smith *et al.*, 2012). See tähendab, et BRCA geeni kodeeritud valke saab kasutada kahe erineva funktsiooni täitmiseks: viljakuse suurendamiseks ja vähikaitseks. Optimaalne kompromiss DNA parandamise ja rakkude jagunemise kiiruse vahel, mis tugineb ka BRCA1 ja BRCA2 alleelidele (Yoshida & Miki, 2004), tekitab antagonistliku pleiotroopia, mis tähendab, et viljakuse suurenemisega väheneb elumus (Dujon *et al.*, 2022). Kui BRCA geenis leiab aset mutatsioon, võivad naistel areneda kasvaja, nagu rinna- ja/või munasarjavähk. Spetsiifilised pärilikud mutatsioonid geenides BRCA1 ja BRCA2 põhjustavad 5–10% kõigist rinnavähi juhtudest (Campeau *et al.*, 2008). 2012. aasta uuring näitas, et BRCA1 ja BRCA2 mutatsioonidega naistel on peale suurema rinnavähi tekkeriski ka suurem viljakus (Smith *et al.*, 2012). Nendel naistel oli oluliselt rohkem lapsi, lühemad sünnitusintervallid ja nende viljakas periood oli pikem kui kontrollrühmal. Esineb vastuolu sigimise ja vähikaitse vahel, mistõttu tekib ka liigisisene varieeruvus.

Tänapäeval seostatakse vähiteket suurenenud saasteainete kontsentratsioonidega, mis põhjustavad oksüdatiivset stressi, endokriin- ja immuunsüsteemi häirumist, arenguhäireid, koekahjustusi ning palju muid probleeme. On leitud, et mõned saasteained mõjutavad rohkem ühte sugupoolt kui teist. Diklorodifenüültrikloroetaan (*dichlorodiphenyltrichloroethane*, DDT) ja mõned polüklooritud bifeniüülid (*polychlorinated biphenyls*, PCB) ning nende metaboliidid on anti-östrogeensed või östrogeensed (Moore *et al.*, 1997; Kester *et al.*, 2000). DDT seondub

östrogeeni retseptoritega ja stimuleerib nende transkriptsiooni aktiivsust (Kuiper *et al.*, 1998). Arvatakse, et kokkupuude keskkonna saasteainetega on seotud hallhüljeste (*Halichoerus grypus*) paljunemiskiiruse vähenemisega (Bredhult *et al.*, 2008). 2008. aasta uuringus vaadeldi hallhülgede emakalihaskasvajate levimust aastatel 1973–2007 seoses PCB-de ja DDT tasemega Läänemeres (Bredhult *et al.*, 2008). Leiti, et emakalihaskasvaja sagedus oli 65%. Aastatel 1975–1997 leiti Rootsi Läänemere rannikult surnuna 53 emast hallhüljest vanuses 15–40, kellest 34 (64%) hallhüljel diagnoositi emakalihaskasvaja (Bäcklin *et al.*, 2003). Kuigi nii emased kui isased toodavad östrogeeni, on emastel selle tase tunduvalt kõrgem. Lisaks ei ole isastel hallhüljestel täheldatud vastavat suguorgani vähki, mistõttu võib spekuloida, et esineb vähi esinemissageduse varieeruvus östrogeeni taseme tõttu.

5.2 Vähi mõju sugudele

Tasmaania kukkurkuraditel esineb isaste ja emaste vahel erinevus vähi kulgemises. 2018. aasta uuringus leiti, et vähi progresseerumine mõjutab nakatunud peremeesorganismide keha seisundit negatiivselt, kusjuures isaste keha seisund halvenes kuni 25%, emastel seevastu ainult alla 5% (Ruiz-Aravena *et al.*, 2018), mis viitab nakkava vähi soolisele varieeruvusele. Sugudevahelised erinevused vähi progresseerumise taluvuses võivad põhjustada peremeesorganismi elukäigustrateegia muutuseid ning see võib omakorda muuta kasvajate spetsiifilist keskkonda. Soolised erinevused viitavad ka sellele, et infektsiooniga toimetuleku strateegiad ja nende edasine areng peaksid isas- ja emasisenditel erinema. Selle tulemuseks võib olla nakatunud isaste ja emaste erinev kohasus, kusjuures energiavarude ammendumise tõttu on elulemuse ja viljakuse määrad sugupoolel erinevad (Ruiz-Aravena *et al.*, 2018).

Tasmaania kukkurkuradid on hooajalised paaritujad ning paaritumisaeg on suve lõpus ja varasügisel (Keeley *et al.*, 2017). Sigimiskulud erinevad sooti, kusjuures eeldatavasti on energiavajadus isastel haripunktis paaritumishooajal (Hesterman & Jones, 2009) ja emastel laktatsiooni teisel poolel (Hesterman *et al.*, 2008). Vähi arenemisel võivad selle kasv ja tüsistused suurendada nakatunud indiviidi energiavajadust (Peck *et al.*, 2016), millel on tugevam mõju keha seisundile kui hooajalistel paljunemisharjumustel ja toidu kättesaadavusel (Ruiz-Aravena *et al.*, 2018). Emasloomadel on aga täheldatud nende hooajaliste mõjude puudumist. Ruiz-Aravena *et al.*, pakuvad, et emased on plastilised keskkonnatingimustele,

vastavalt vähendades või suurendades paljunemiskulusid. See tähendab, et vastavalt vajadusele muudavad emased poegade varustamist ressursidega ja nende arvu pesakonnas. Kui populatsioonid langevad DFTD-st põhjustatud suremuse tõttu kandevõimest oluliselt allapoole, siis reageerivad emased suurenenud ressurside kättesaadavusele ning suurendavad poegade arvu pesakonnas. Viimast efekti on kasutatud, et seletada, miks haigestunud populatsioonides enneaegsete sigijate osakaal suureneb (Jones *et al.*, 2008).

5.3 Sigimisedukus ja vähk

Suguline valik mõjutab sigimiskonkurentsi ning see mõjutab omakorda äärmuslike morfoloogiate ja elukäikude väljakujunemist. 2015. aasta artiklis arutletakse, et sugulise valiku tõttu populatsioonis püsinud tunnused nagu ornamendid ja kaunistused kehal ning ka suurem kehasuurus, eriti isastel, nõuavad rohkem raku jagunemisi ning võivad seetõttu olla seotud suurema vähiriskiga (Boddy *et al.*, 2015). Selliste ekstravagantsete tunnustega isenditel, nagu isasel paabulinnul (perekond *Pavo*), on tavaliselt lisaks suuremal vähiriskile ka suurem tõenäosus langeda kiskja küüsi (Garland, 2014). Emastel on sarnased tunnused pidev munemine (kodukanadel (*Gallus gallus domesticus*) ja varasem paljunemine. Sellised tunnused suurendavad isendi sigimisedukust, sest need on atraktiivsed ja ligitõmbavad teisele sugupoolele. Kui need tunnused mingit eelist paljunemisel ei annaks, ei oleks need tunnused evolutsiooni käigus kinnistunud, sest need isendid oleks enne paljunemist kas ära surnud või vastassugupool poleks pidanud neid sobivaks, mistõttu nende geenid ei oleks edasi kandunud.

Selliseid tunnuseid, mis suurendavad organismi sigimisedukust, kuid tõstavad vähiriski, leidub loomariigis palju. Üheks näiteks on hirvlaste (*Cervidae*) sarved, mis enamasti sinna kuuluvatel liikidel esinevad ainult isastel ja on seega sekundaarne sootunnus. Sarvede kasv on sesoonne ning selle arengut kontrollib testosterooni tase (Boddy *et al.*, 2015). Suuremad ja raskemad sarved näitavad indiviidi kõrget sotsiaalset staatust ning dominantsust. Lisaks peegeldavad sarvede suurus ja konditsioon isase sigimisvõimet ja spermide kvaliteeti (Malo *et al.*, 2005). Sellised tunnused tõmbavad ligi emaseid, mistõttu on nendel isastel võimalik paarituda paremate emastega ja rohkem. Küll aga on nende hinnaks suurem tõenäosus, et raku jagunemised väljuvad kontrolli alt ning sarvedel arenevad kasvavad. Kui isassuguhormoonide nagu testosterooni normaalne tootmine on häiritud, kaob kontroll sarvi tekitavate kudede üle

ja nii võivadki tekkida sarvedel kasvavad (Munk *et al.*, 2014). See on ehtne näide, kuidas sigimisedukus ja vähk on omavahel vastuolus ning kuidas nende suhe võib mõjutada erinevate tunnuste arengut.

Vastuvõtlikkus vähile on seotud sellega, et sigimine ja pikaajaline vastuolus, mistõttu peavad organismid valida, kumba rohkem panustada. Organismid, kes panustavad rohkem sigimisedukusse, võivad olla vähi suhtes vastuvõtlikumad, kuna neil on siis vähem ressursse, mida investeerida tõhusasse vähikaitseks. Kui panustada rohkem sigimisse, võib see väljenduda mitmesuguste mehhanismide kaudu: kasvufaktorite ja hormoonide tase on kõrgem, rakutsükli kontroll on vähem efektiivsem ja DNA-d parandatakse vähem (Boddy *et al.*, 2015). Samuti võib lihtsalt olla rohkem rakujagunemisi, kui tegemist on suurekasvulise organismiga. Need mehhanismid võivad põhjustada liigisisest varieeruvust, mis tulenevad rakkude kiirest jagunemisest täiskasvanuks saamise ajal, sugulises konkurentsist ja paljunemises. Optimaalne vähivastase kaitse strateegia sõltub konkreetsest liigist konkreetsetes keskkonnas ja sigimise ning pikaajalise vastuolust (Boddy *et al.*, 2015).

6. Keskkond ja vähk

6.1 Toitumine

Arvestades, et vähiuuringute peamine eesmärk on leida toimiv vähiteraapia, oleks mõttekas uurida, kas loomad käituvad kuidagi eriliselt, et vältida vähi tekkimist. Üks viis, kuidas seda teha, on jälgida loomade toitumist. On teada, et näiteks šimpansid (*Pan troglodytes*) söövad erinevaid taimi, nende hulgas mürgise mahlaga troopikapuu antšaari (*Antiaris toxicaria*), mis sisaldab kasvajaid mahasuruvaid komponente (Masi *et al.*, 2012). Masi *et al.* on näidanud, et vanemad šimpansid demonstreerivad noorematele, milliseid taimi ja taimeosi süüa ning noored õpivad nende pealt. See seletab, kuidas teavad nooremad šimpansid süüa taime, mis tegelikult on toksiline. Nagu inimesed ja teised primaadid, näivad šimpansid järgivat edukate isendite kopeerimise strateegiat, kusjuures mõnda isendit kopeeritakse sagedamini kui teisi (Horner *et al.*, 2010). Kasvajaid pärssiva toidu eelistamine võib võimaldada pikaealistel liikidel täiendada loodusliku valiku puhastavat mõju onkogeenidele ning leevendada vähi mõju nende tervisele ja fitnessile (Vittecoq *et al.*, 2015).

Dieet mõjutab nii vähiriski kui ka vähikaitset. Näiteks arvatakse, et üheks põhjuseks, miks üle 200-aastaseks elaval Grööni vaalal on vähe vähki, on tema lipiididerohke dieet (Seim *et al.*, 2014). Lipiidid on organismile vajalikud, sest nendest ehitatakse rakumembraane ning need on head energiavarud. Kui Grööni vaal toitub peamiselt zooplanktonist, siis näiteks teine vaalaline silmikdelfiin (*Tursiops truncatus*) sööb peamiselt kalu. Erinevus liikide elueas on neljakordne Grööni vaala kasuks, ning osaliselt võib selle põhjuseks olla dieedi erinevus. Lipiididerohke dieedi teeb võimalikuks vähenenud Grb14 (*growth factor receptor-bound protein 14*) ekspressioonitase, mille tõttu muutub insuliini signaliseerimine ja paraneb energiaga varustus (Seim *et al.*, 2014). See kohastumus aitab kaitsta pikaealist Grööni vaala krooniliste toitumishaiguste eest. Seega mängib dieet väga olulist rolli selle liigi pikaealisuses, mistõttu võib arvata, et see pruugib nii olla ka paljudel teistel liikidel.

Toitumist saab uurida nii kalorite, toitaineterikkuse, vitamiinide kui ka paljude teiste parameetrite järgi. On leitud, et kalorite piiramine, kuid samas optimaalse toitainete koguste tarbimine pikendab paljude loomaliikide (rotid, hiired, kalad) eluiga ja vähendab krooniliste

haiguste esinemist (Donaldson, 2004). See tähendab, et organism saab kõik vajalikud vitamiinid, mineraalid ja toitained ikkagi kätte, kuid toidukogused on väiksemad. Kalorite piiramine võib vähendada näiteks spontaanseid kasvajaid hiirtel (Dirx *et al.*, 2003). Lv *et al.* on leidnud, et väiksem kalorite hulk hoiab ära keemiliselt indutseeritud rinnavähi emastel hiirtel ja aeglustab eesnäärmevähi arengut isastel (Lv *et al.*, 2014). Kalorite vähenemisega langeb ka tekkivate vabade radikaalide hulk, mis toidu tarbimisel tekib, hoides nii ära rakukahjustused. Peamiselt on siiani kalorite piiramist uuritud vaid laboratoorsetel loomadel, mistõttu vajab see teema uuringuid teistel, metsikutel loomadel, et saadavaid tulemusi saaks üle kanda ka inimesele. Siiski tundub tõenäoline, et kui tavapärasest veidi vähem kaloreid tarbida, võib see tervisele kasulik olla.

Ülekaalulisus on maailmas epideemiline probleem ja sellega kaasnevad mitmed terviseprobleemid, sealhulgas diabeet, südame-veresoonkonna haigused, hingamispuudulikkus, ja ka vähk (Kanasaki & Koya, 2011). Loomkatsed on samuti kinnitanud seost ülekaalulisuse ja vähi vahel: kalorite piiramine vähendab järsult spontaansete ja kantserogeenidest põhjustatud kasvajate esinemissagedust, rohkust ja suurust (Dunn *et al.*, 1997). Kalorite piiramisel muutuvad teatud mehhanismid: kantserogeensete ainete metabolism muutub, DNA oksüdatiivsed kahjustused vähenevad ja DNA parandamise võime suureneb. Rasvumine võib loomadel mõjutada näiteks rinnavähi riski läbi insuliini või IGF-1 (Bates *et al.*, 1995). Vana Maailma ahvidel, kelle eellastest inimesed ja teised hominiinid 25 miljonit aastat tagasi välja arenesid, on samuti leitud rasvumist. Ülekaalulisust leidub metsikutel paavianidel (perekond *Papio*) (Altmann *et al.*, 1993) ja ka vabalt peetavatel reesusmakaakidel (*Macaca mulatta*) (Schwartz *et al.*, 1993). Arvestades, kui sarnased on inimeste ja teiste inimlaste muud füsioloogilised protsessid, võiks eeldada, et ka seos vähi ja ülekaalulisuse vahel on neil sarnane. Siiski on puudu uuringuid metsikute loomade rasvumisest ja vähist, mis selgitaksid, kuidas ja läbi milliste mehhanismide need täpselt omavahel seotud on.

6.2 Reostus

Keskkonnatingimuste erinevused põhjustavad liigisisest varieeruvust, mistõttu on liigisisese vähiriski ja vähikaitset mõttekas uurida just nendel organismidel, kes elavad kohas, kus keskkond on vähkitekitava mõjuga. Nendel loomadel toimub lokaalne kohastumine, mille

käigus osad isendid on loodusliku valiku teooria kohaselt edukamad kui teised. Mõttekas on uurida, miks on need isendid edukamad kui teised – millised mehhanismid neil arenesid, mis andsid neile vastupanuvõime keskkonna saastatuse vastu.

Lühikeses perspektiivis on elu Maal olnud suhteliselt stabiilne. Liigid elavad aastatuhandeid samades keskkonnatingimustes ja kui peakski midagi muutuma, siis toimub see tavaliselt väga aeglaselt ja sujuvalt, nagu seda on näiteks jääaegade ja jääajavaheliste aegade vaheldumine. Esimestest tsivilisatsioonidest saati on inimesed mõnevõrra muutnud teiste liikide elupaikade tingimusi, kuid tõeline negatiivne mõju keskkonnale saabus tööstusrevolutsiooniga. On teada, et näiteks raskemetallid tekitavad loomade punastes vererakkudes mikrotoomasid (Sanchez-Galan *et al.*, 2001), kuid kas on ka selge seos inimtekkeliste keskkonnamuutuste/reostuse ja metsikute loomade vähi vahel? Keskkonna saasteainete ja kasvaja arengu vahelisi seoseid toetavad tugevalt teaduslikud andmed inimeste, vangistuses peetavate loomade (loomaaias) ja laboratoorsete mudelorganismide vähist (Loomis *et al.*, 2013; Hamra *et al.*, 2014). Nüüd on teadlased hakanud keskenduma metsikele populatsioonidele, et näha, kas ka neil esinevad samasugused korrelatsioonid (McAloose & Newton, 2009). Seetõttu on ka selle bakalaureusetöö üheks osaks reostuse ja metsikute loomapopulatsioonide vähi vaheliste seoste kirjeldamine liikidesiseselt.

Mitmed uuringud on tänaseks näidanud, et paljude loomaliikide metsikutes populatsioonides tõesti tekib isenditel vähk pärast kokkupuudet reostusega (Martineau *et al.*, 2002; Randhawa *et al.*, 2015). 2018. aastal avaldatud uuringus pakutakse välja, et vähi mõju looduslikele populatsioonidele on alahinnatud ja inimtegevusest tingitud kiired keskkonnamuutused võimendavad vähktõve levikut (Giraudeau *et al.*, 2018). Näiteks on leitud, et Tšornobõli tuumakatastroofist põhjustatud kõrge kiirguse tase on suurendanud kohalikel lindudel kasvajate sagedust (Møller *et al.*, 2013). Kalad söövad mikroplasti ning see tekitab neil täiskõhutunnet, aga kuna nad tegelikult mingeid toitaineid ei saa, võivad nad nälga surra. Mikroplasti neelavad sisse peale kalade veel paljud liigid, mis võib põhjustada tõsiseid tervisekahjustusi ja suurendada vähitekkeriski oma toksilisuse tõttu (Teuten *et al.*, 2009). Seega võib inimliiki määratleda kui onkogeenset liik, mis muudab keskkonda viisil, mis põhjustab vähki teistes looduslikes populatsioonides (Giraudeau *et al.*, 2018).

Vittecoq *et al.* pakuvad 2018. aasta artiklis välja paljulubava uurimissuuna: vähikaitsemehhanismide uurimine organismides, kes elavad keskkonnas, mis soodustab vähi teket ja progresseerumist (Vittecoq *et al.*, 2018). Kuigi on elu Maal kogu aeg hõlmanud ka erinevaid toksilisi aineid ja kemikaale, on selline uurimissuund eriti oluline just nüüd, kui antropoloogilisi ja sünteetilisi aineid, mis on organismidele võõrad, leiab peaaegu igast ökosüsteemi osast. Kokkupuutel mutageensete ainetega on teatud liikidel suurem mutatsioonide tekkimise kiirus ja/või kiiremad adaptiivsed reaktsioonid. Samas ei ole veel kindlaks tehtud, millised on need strateegiad, kuidas keskkonna onkogeensete ainetega kokkupuutuvad liigid ennast kaitsevad. Need strateegiad võivad olla kehas mürgiste ühenditega paremini toimetulemine, ainete mõju kohasusele piiramine, elukäigutunnuste kohandamine või vähikaitsemehhanismide väljatöötamine (Vittecoq *et al.*, 2018).

Evolutsioonilised protsessid ja adaptatsioonid on tavaliselt väga aeglasel, mida inimene oma elu jooksul suure tõenäosusega ei näe. Kahjuks on aga antropoloogiline reostus kiirendanud kohastumuste teket niivõrd palju, et muutusi võib näha lausa mõne generatsiooniga, loetud aastatega. Näiteks näitasid Klerks ja Levinton eksperimentidega, et hariliku järvetupe (*Limnodrilus hoffmeisteri*) puhul on 1 kuni 4 generatsiooni piisav, et areneks välja resistentsus metallide reostusele (Klerks & Levinton, 1989). Lisaks on osad inimtekkelised reostuseallikad nagu kaevandused eksisteerinud juba sajandeid, mis on põhjustanud liikidel kiireid adaptasioone, nagu näiteks kase-kedrikvaksiku (*Biston betularia*) industriaalne melanism Inglismaal, kus liblika tiivavärvus muutus 1860. ja 1940. aastate vahel heledamast tumedamaks, et sobituda tööstuse saasteainetest tumedaks muutunud puutüvedega (Lees & Creed, 1975). Teiseks näiteks on samuti Inglismaal olevad meriforelli (*Salmo trutta*) populatsioonid, kus need isendid, kes elavad metallidega reostunud jõgedes on geneetiliselt erinevad nendest isenditest, kes elavad puhastes jõgedes, kuigi populatsioonid elavad üksteisele väga lähedal (Paris *et al.*, 2015).

Mõned selged näited vähist metsikutel loomadel pärinevad reostunud veekeskkonnast. Kõrge vähi levimust on leitud isoleeritud valgevaala (*Delphinapterus leucas*) populatsioonis, kes elab Saint Lawrence'i jõesuudmes Põhja-Ameerikas, mida on täpsemalt uurinud Martineau *et al.*, 2002. aastal (Martineau *et al.*, 2002). Valgevaalade elupaik suudmealal on väga saastunud

polütsükliiliste aromaatsete süsivesinikega (*polycyclic aromatic hydrocarbons*, PAH), mida toodavad kohalikud alumiiniumisulatustehased. PAH-id on peamised vähipõhjustajad selles populatsioonis. Vaalalistel on kõrge CYP1A (tsütokroom P450 geenid, mis kodeerivad ensüüme, mis on võimelised metaboliseerima PAH-e kantserogeenseteks vaetühenditeks) tase. Soole CYP1A tase on Saint Lawrence'i valgevaalade puhul eriti kõrge ja see võib põhjustada soolevähi arengut, muutes toiduga sissesöödud PAH-id kantserogeenseteks ühenditeks (Martineau *et al.*, 2002). Lühidalt öeldes on tekkinud mutatsioon, mis tingib suuremat teatud tsütokroom P450 geenide ekspressioonitaset. Lisaks CYP-ensüümide indutseerimisele on PAH-id tuntud ka kui immunosupressiivsed ühendid. Arvestades, et immuunsüsteem mängib olulist rolli vähi vastu võitlemises, võib eeldada, et PAH-indutseeritud immuunseire vähenemine aitab kaasa valgevaalade vähi arengule. Tulevastes uuringutes võiks vaatluse alla võtta, kas konkreetselt Saint Lawrence'i jões on osadel valgevaaladel CYP1A tase madalam, mis annaks neile eelise teiste ees ennast vähi eest kaitsta.

7. Arutelu

Vähiriski ja -kaitse varieeruvuse mustrid liikide vahel ja liikide siseselt on selles töös käsitletud uuringute põhjal selgelt erinevad. Liikidevahelist varieeruvust kirjeldab näiteks Peto paradoks, mis ütleb, et suurtel kaua elavatel organismidel peaks olema rohkem vähki kui väikestel vähe elavatel loomad, kuid tegelikult see nii ei ole. Pikealistel liikidel, nii nagu ka suurematel liikidel, on hoopis välja arenenud erinevad efektiivsed kasvaja mahasurumise mehhanismid, mis rakukultuuris väljenduvad sageli rakkude väga aeglases jagunemises (Seluanov *et al.*, 2018). Liikidevaheliselt ei tähenda seega suurem kehasuurus või pikem eluiga rohkem vähki. Seevastu liigisiselt esineb korrelatsioon suure kehasuuruse ja suurema vähiriski vahel. Pikematel (suurem jalapikkus) inimestel on suurem tõenäosus vähitekkets, samamoodi nagu ka osade kalaliikide pikematel isenditel. Tõendeid leidub nii metsikutelt loomadelt kui ka inimestelt, mis kinnitavad seda seost ning pakuvad välja uue ja huvitava uurimissuuna.

Vähikaitse varieerub seega liikide siseselt ja seda saab seostada teiste elukäigu-, füsioloogiliste ja morfoloogiliste tunnuste varieeruvusega. Nendeks tunnusteks võivad olla sigimisedukus, kasvukiirus, sugu, toitumine, paljunemisiga, ainevahetuse kiirus ning paljud muud tunnused. Iga ühel neist on erinev mõju vähiriskile ja -kaitsele, mis põhjustabki liigisisest varieeruvust. 2015. aasta artikli põhjal võib öelda, et näiteks suurenenud sigimisedukus on seotud vähivastase kaitsevõime vähenemisega, samas kui parem vähikaitse on seotud vähenenud reproduktiivsusega (Boddy *et al.*, 2015). Selline vähikaitsemehhanismide ja sigimise vaheline lõivsuhe võib olla põhjus, miks mõnel liigil on kõrge vähi esinemissagedus, teistel aga madal. Organismid, kes panustavad rohkem sigimisedukusse, võivad olla vähi suhtes vastuvõtlikumad, kuna neil on vähem ressursse, mida investeerida tõhusasse vähikaitse.

Siiani on rohkem uuritud vähi esinemissagedust ja riski ning vähikaitse on pigem jäänud tagaplaanile. Enamasti on vähikaitset uuritud just neil liikidel, kellel on mingi konkreetne põhjus, miks vähk esineb, ja siis on üritatud mõista, kuidas see liik ennast haiguse eest kaitseb. Vähiuuringute üheks peamiseks uurimisobjektiks viimastel aastakümnetel on olnud Tasmaania kukkurkurat, kellel hakkas väga kiiresti levima nakkav vähk, mistõttu on

evolutsioonilised protsessid kiirendatud. Suurim probleem selle vähi puhul on kukkurkuradite väike geneetiline mitmekesisus, mille tõttu ei suuda organism vähi vastu võidelda. Edasised uuringud võiksid rohkem keskenduda sellele, kuidas seda liiki päriselt väljasuremise eest kaitsta. Potentsiaalselt võiks katsetada aretamisega, kus ristatakse neid isendeid, kes on üksteisest geneetiliselt võimalikult erinevad. Nii saab kiirendada loodusliku valiku protsessi ning need geenid, mis on olulised nakkava vähi kaitses, kanduvad edasi järgmistesse põlvkondadesse. Aretamise puhul peab aga ettevaatlik olema, et ei ristataks suguluses olevaid isendid, mille tõttu võivad avalduda retsessiivsed haigused.

Vähikaitsemehhanismide uuringud metsikutel lindudel on üks suund, millele selles valdkonnas võiks keskenduda. On tähelepanuväärne, et kuigi linde leidub palju nii looduslikes kui ka linnakeskkondades, on vähe uuringuid, mis oleks tuvastanud nendel vähi esinemist (Ujvari *et al.*, 2017b). Lisaks on näiteks merelinnud ka pika elueaga, mis paneb veelgi rohkem mõtlema, miks neil väga vähe vähki on. Seetõttu oleks mõistlik keskendudagi vähikaitsemehhanismidele, mis on selle fenomeni põhjustajad. Ilmselt tasub neil uurida elukäigutunnuseid, mis võivad mõjutada vähiriski, nagu vanus esmasel paljunemisel, toodetud järglaste arv ja pesitsusperioodi pikkus. Lisaks võiks uurida ka immuunsüsteemi, sest on leitud, et linnuliikidel, kellel on kehasuuruse kohta suhteliselt suurem Fabriciuse paun (lindude immuunorgan), on vähi esinemissagedus väiksem (Møller *et al.*, 2017). Merelinnud on ilmselt evolutsioonilise surve tõttu pikema eluea saavutamiseks leidnud füsioloogilisi või geneetilisi lahendusi, et vältida vanusega kaasnevaid paratamatuid haiguseid (Meitern *et al.*, 2020).

Antud töös käsitletud uuringute põhjal on sugude vahelised erinevused vähiriski puhul peamiselt seotud hormoonide, sugulise valiku või spetsiifiliste geenidega. Küll aga on soo ja vähi vaheliste seoste uurimisel tagaplaanile jäänud vähikaitsemehhanismid ja nende varieeruvus sugude vahel. Siinkohal peab aga arvesse võtma, et sugudevahelised erinevused võivad väljenduda mitut moodi, näiteks kehasuuruse kaudu (üldjuhul on isased suuremad kui emased), ning sellisel juhul ei käsitletagi seda kui sugudevahelist erinevust vaid lihtsalt liigisisest varieeruvust. Teisiti öeldes, kui on teada, et suurematel isenditel esineb rohkem vähki ja isased on suuremad kui emased, siis ei ole vähi tekkimise põhjuseks mitte sugu, vaid

suur kehasuurus. Seetõttu on ilmselt ka raske öelda, kas vähikaitsemehhanism varieerub soo või mingi muu tunnuse osas. Sellest hoolimata on sugude vahelised uuringud paljulubavad, sest suurim vastuolu esineb paljunemisedukuse ja vähikaitse vahel, mille väärtused on sooti tihti väga erinevad.

Kui sugulise valiku intensiivsus sõltub kehasuurusest ja agressiivsusest, erineb sugupooltel DNA parandamise ja rakkude jagunemise osakaal, sest suurema kehasuurusega sugupool (üldjuhul isassugupool) panustab rohkem rakkude jagunemisse. Emaste ja isaste vastandlikud geneetilised faktorid võivad põhjustada järglastes kasvu regulatsiooni häireid. Võrdlevate analüüsidega võiks tulevikus uurida, millised on vähiriskid, mis nendest häiretest tulenevad (Dujon, *et al.*, 2022). Sugupoolte DNA parandamise ja rakkude jagunemise osakaalu uurimine erinevatel liikidel võib aidata tuvastada mehhanisme, mis aitavad kaasa vähi vastuvõtlikkusele. Nii saab paremini mõista seost sugulise konflikti ja vähi vastuvõtlikkuse vahel. Samuti võivad sel moel esile tulla geneetilised ja evolutsioonilised vähi mõjutavad tegurid, mis omakorda võivad viia uute vähi teraapiateni.

Vähikaitse liigisisene varieeruvus loob eeldused kohastumiseks muutuvate keskkonnatingimustega, sealhulgas reostusega. Kui organismid elavad saastunud keskkonnas, on neil kaks valikut: ära surra või kohastuda (kolmas variant on migreeruda, kuid kuna see hõlmab endas ikkagi antud keskkonnast lahkumist, siis seda siin ei käsitleta). Looduslik valik määrab, milliste tunnustega isendid on antud keskkonnas edukamad ja kelle geenid siis järgmisesse põlvkonda kanduvad. Seega muutub populatsioon ajapikku reostusele resistentseks, arvestades, et paljuneda saavad just need isendid, kellel on tugevam kaitse reostuse ja vähi vastu. On oluline, et esineb liigisisene varieeruvus, kuna see loob põhja, mille pealt looduslik valik saab toimida. Siinkohal on oluline mainida geneetilist mitmekesisust, mis mängib suurt rolli kohastumuste väljakujunemisel. Need liigid, kellel on väiksem geneetiline mitmekesisus, on reostusele haavatavamad, mistõttu tuleks looduskaitsebioloogia raames uurida just selliseid liike.

Tänaseks on kindlalt järeldatud, et reostus on onkogeenne, aga vähe on teada selle kohta, kuidas ja mida saasteained tegelikult kehas teevad. Statistika näitab, et näiteks kaladel, kes elavad saastunud vetes, on palju kõrgem vähi esinemissagedus kui nendel, kes elavad

nii-öelda puhastes vetes. Samas näitab ka statistika, et kaladel mängib vähiriskis vanus väga suurt rolli. Näiteks Inglismaal on 30% kaladest nakatunud maksavähki (John Bignell, CEFAS uurimisinstituudi avaldamata andmed). 12 000 kalast tuvastati vähk ainult seitsmel isendil, kes olid alla kolme aasta vanad (Bignell, avaldamata andmed), mis näitab kui vähe esineb noortel kaladel vähki. Ilmselt tähendab see seda, et noortel kaladel on tugevad vähikaitsemehhanismid, mis lükkavad vähi teket edasi, et see avalduks alles peale reproduktiivset vanust, mil sigimine on lõppenud. Seetõttu tuleks uuringute läbiviimisel arvesse võtta, et kuigi areneb vähk vanemal isendil, on võimalik, et onkogeense ainega puututi kokku palju varem. Paljutõotavad oleks vähikaitsemehhanismide uuringud noortel kaladel, kus võetakse arvesse ka nende elutsüklit: millises keskkonnas isend igal eluetapil elab ning kus on reostuse tase kõik suurem. Sellest saaks järeldada, kas reostus algatab kohe vähiarengu ja kas mängib rolli, millisel eluetapil reostusega kokku puututakse.

Veeloomade vähi ja reostuse vaheliste seoste parem mõistmine võimaldab kasutada metsikuid loomi indikaatoritena, mis võimaldavad hinnata onkogeensete kemikaalide taset veekeskkonnas. See aitab vältida negatiivset mõju nii inimeste tervisele kui ka looduslike loomapopulatsioonidele ja ökosüsteemidele (Baines *et al.*, 2021). Lisaks aitab looduskaitse seisukohast mõne loodusliku populatsiooni vähi kõrge esinemissageduse peamiste põhjuste mõistmine paremini ennustada ka teiste looduslike populatsioonide haavatavust onkogeense saastumise suhtes (McAloose & Newton, 2009). Võrdlevad uuringud saavad kindlaks määrata liigid konkreetsetes ökoloogilistes tingimustes, mis käivitavad vähivastase kaitse. Nii saab avastada uudseid mudelorganisme, et vastata küsimustele, mis puudutavad erineva onkogeense survega keskkonna või elukäigustrateegiatega kohanemise põhjuseid ja tagajärgi (Sepp & Giraudeau, 2022). Paremad teadmised vähikaitsemehhanismidest reostunud looduslikus keskkonnas aitaksid seega välja töötada juhiseid, kuidas reguleerida ja vähendada keskkonnareostust. Lisaks saab nii paremini eristada ja kaitsta reostusele tundlikke populatsioone.

Inimmõju, ükskõik siis millisel kujul, on osa enamiku loomade igapäevaelust. Kuigi see võib avalduda positiivselt, on enamasti inimestel ja nende tegevusel elustikule ja selle jätkusuutlikkusele siiski negatiivne mõju. Seetõttu peaks keskenduma nende piirkondade

loomade uurimisele, kes elavad teadaolevalt väga reostunud kohtades. Sealt võib saada uusi teadmisi nii vähiriski kui ka vähikaitse kohta, mida saab seejärel kasutada looduskaitstes. Arvestades, et väga suur osa liikidest on arvukuselt langeva trendiga, võiks uuringute esimeseks eesmärgiks olla liigikaitse. Eestis võiks näiteks uurida Ida-Virumaa tööstuspiirkondade jõgede elustikku, sest see piirkond on teatavasti väga saastunud. Kohalikke kohastumusi reostusega on leitud näiteks trullingute (*Barbatula barbatula*) geeniuuringutel (Maiken Abel & Tuul Sepp, avaldamata andmed). Reostunud piirkonna organismidel võivad areneda lokaalsed kohastumused, mis omakorda arenevad vähikaitsemehhanismideks. Peale looduskaitseliku aspekti on siin seega peidus ka veel tundmata evolutsioonilised mehhanismid.

Une kestuse mõju melatoniini kogusele kehas võib olla üks viis, kuidas vähiresistentsus ja uni üksteisest sõltuvalt välja arenesid. Pole aga kahjuks teada, kas pikem uneaeg on toonud kaasa parema kaitse vähi vastu või ei, mistõttu võiks see olla üks tulevastest metsikuid loomi kaasavatest võrdlevatest uurimissuundadest. See oleks oluline ka inimeste vaatepunktist, arvestades, et juba praegu on leitud, et öötöötajatel, kellel on unepuudus ja häiritud ööpäevased tsüklid, on üldiselt suurem risk haigestuda vähki (Schernhammer *et al.*, 2006; Viswanathan *et al.*, 2007). Samuti on tõestatud, et melatoniini kasvajaid pärssivad omadused mõjuvad tugevasti näiteks rinnavähile, muutes oluliselt DNA metüleerimise taset rinnavähi koes (Davoodvandi *et al.*, 2022). Muutused DNA metülatsioonil viivad vähirakkude jagunemise, progresseerumise ja metastaaside pärssimiseni. Samamoodi on näidatud mudelorganismidel (hiirtel), et eksperimentaalselt häiritud ööpäevased tsüklid suurendavad vähitekke riski (Filipski *et al.*, 2002; Filipski *et al.*, 2004).

Selles bakalaureusetöös ei käsitleta kahepaikseid, kuna teadustööd selle klassi kohta puuduvad peaaegu täielikult. Üksikud uuringud on küll leidnud vähi esinemist, näiteks 1982. aastal leiti, et Jaapani vesilikul (*Cynops pyrrhogaster*) esineb nahapapilloome, mille esinemissagedus varieerub sessoonselt (Asashima *et al.*, 1982), kuid vähiriski ja vähikaitset pole kahepaiksetel uuritud. Sama võib öelda ka roomajate kohta, sest peale roheline merekilpkonna ei ole ükski roomaja olnud teadlaste uurimisobjektiks. See aga ei tähenda, et nendel klassidel vähki ei esine ja seda ei võiks uurida. Arvestades näiteks kahepaiksete arvukuse kriitilist vähenemist, kütridiomükoosi pärast, mida põhjustab seen (*Batrachochytrium dendrobatidis*), peaks vähi

uurimine sellel klassil eriti oluline olema (Ujvari *et al.*, 2017b), et päästa paljusid väljasuremisohus olevaid kahepaikseid.

Vähi uurimine (metsikutel) loomadel on pigem uus suund teaduses. Kui varasemalt sai vähki diagnoosida ja uurida vaid organismi tasemel, siis viimaste aastakümnete saavutused tehnoloogias võimaldavad vähki uurida nüüd ka raku ja geenide tasemel. Ilmselt on vähi geneetiline taust üks viljakamaid suundi, kust võiks välja tulla palju uusi teadmisi, mida seejärel saaks kasutada nii liigikaitstes kui ka inimeste vähiteraapiate välja arendamisel. Arvestades, et vähi üks peamistest riskiteguritest on vanus ning tänu meditsiini arengule on inimeste eluiga kasvanud, on vähi esinemissagedus ilmselt kõrgem kui kunagi varem. Seetõttu kasvab nõudlus vähiuuringute järele, mis aitaksid täita lünki hetkestes teadmistes. Vähibioloogia on tänases ühiskonnas järjest suurema olulisuse ja mõjuga ning uued teadmised selles valdkonnas võiksid olla selle sajandi üheks suureks läbimurdeks loodusteadustes.

Kokkuvõte

Selles bakalaureusetöös anti ülevaade vähiriskist ja kaitsest vähi vastu loomadel ning nende liigisisest varieeruvusest. Olulisemateks vähikaitsemehhanismideks loomadel on immuunsüsteemi töö, erinevad DNA reparatsioonisüsteemid, vähikaitsegeenid nagu TP53 ja antioksidandid. Keskenduti vähi ja geneetilise mitmekesisuse vaheliste seoste kirjeldamisele ning leiti, et esineb seos vähenenud geneetiline mitmekesisuse ja suurema vähiriski vahel. Seda seost illustreerivad näited Tasmaania kukkurkuradist ning ka koduloomadest. Geneetiline mitmekesisus on aluseks vähikaitsemehhanismide tekkimisele, mis erinevate füsioloogiliste ja elukäigutunnuste tõttu varieeruvad nii liikidevaheliselt kui ka liikidesiseselt.

Elutempo hüpoteesi põhjal esineb vastuolu sigimise ja vähikaitsemehhanismide vahel. Organism peab jagama oma ressursse erinevate protsesside vahel, mis tähendab, et kui organismil on suur sigimisedukus on tal ilmselt nõrgemad vähikaitsemehhanismid. Mõõksabal tähendab suurem kehasuurus eelist paaritumisvõistlustel, kuid sellega kaasneb suurem vähirisk. Suurem kasvukiirus tõstab vähiriski, mida tõestab näiteks seos varajase menstruatsiooni ja rinnavähi vahel inimesel. Vanus on tingimata olulisim vähi riskitegur, sest vananedes hakkavad mutatsioonid rakkudes kuhjuma ning kudede funktsionaalsus langeb. Samas leidub loomariigist näiteid, et ka väga vanadel isenditel esineb üllatavalt vähe vähi, näiteks merelindudel. Elukäigutunnuste alla kuulub ka käitumine, mis läbi füsioloogiliste tunnuste võib samuti vähiriski ja vähikaitset mõjutada.

Töö viimases osas keskenduti keskkonna ja vähi vahelistele seostele, nii toitumise kui ka reostuse perspektiivist. Toitumine ja vähk on omavahel seotud, sest kalorete tarbimisel tekivad vabad hapniku radikaalid, mis põhjustavad rakukahjustusi. Reostunud keskkonnas võivad loomadel tekkida lokaalsed kohastumused, mis aitavad tõsta organismide vastupanuvõimet saasteainete suhtes. Nii võib tekkida vähikaitsemehhanismide liigisisene varieeruvus ehk mõned isendid on vähile rohkem vastuvõtlikumad kui teised.

Selles bakalaureusetöös leiti uuringuid kõikide hüpoteeside tõestamiseks ja illustreerimiseks. Anti ülevaade hetkel teadaolevast teadusinfot vähiriski ja -kaitse kohta ning pakuti välja erinevaid uurimissuundi, mistõttu täideti kõik bakalaureusetöö eesmärgid.

Summary

This bachelor thesis focuses on cancer risk factors and defence mechanisms and their variability within-species in animals. The most important cancer defence mechanisms in animals are different immune system pathways, various DNA repair systems, tumor suppressor genes such as TP53, antioxidants and also sleep. There is a strong link between reduced genetic diversity and increased cancer risk. This correlation is illustrated by examples of the Tasmanian devil and also domesticated animals. Genetic diversity is the basis for the emergence of cancer defence mechanisms, which vary both between species and within species due to different physiological and life-history characteristics.

Based on the pace-of-life hypothesis, there are trade-offs between reproduction and cancer defense mechanisms. The organism has to distribute its resources between different processes, which means that if the organism has a high reproductive success, it probably has weaker cancer defense mechanisms. In swordtails, larger body size means an advantage in mating competition, but comes with a higher risk of cancer. A higher growth rate increases the risk of cancer, which is seen in humans – early menstruation increases breast cancer risk. Age is one of the most important risk factors for cancer, because with age mutations begin to accumulate in cells and the functionality of tissues decreases. Life history characteristics also include behavior, which through physiological characteristics can also affect cancer risk and cancer defence mechanisms.

The last part of this thesis focused on the relationship between the environment and cancer, both from the perspectives of diet and pollution. Nutrition and cancer are linked because eating calories also creates free radicals that cause cell damage. In a polluted environment, animals can develop local adaptations that help increase the resistance to pollutants. In this way, intra-species variability of cancer defense mechanisms can arise, which means some individuals are more susceptible to cancer than others.

In this bachelor's thesis, studies were found to prove and illustrate all hypotheses. An overview of the current best scientific information on cancer risk and defence mechanisms was given and different future research ideas were offered, therefore all the goals of this bachelor's thesis were fulfilled.

Tänuavaldused

Tahaksin enim tänada enda juhendajat Tuul Seppa, kes algusest peale pakkus alati tuge ja nõuandeid, kes andis kiiret tagasisidet ning tänu kellele töö kirjutamine väga libedalt läks. Lisaks soovin tänada enda kursusekaaslast Laura Veensalu ja Lola Linki, kellega sai koos tundide viisi Deltas kirjutada ning üksteist motiveerida. Soovin tänada ka Ilmar Udustet ja Karl Hendrik Tamkivi, kes töö lõpu poole aitasid teksti kohendada. Lõpuks soovin tänada ka kogu evolutsioonilise ökofüsioloogia töörühma, kes andsid head nõu ning pakkusid mõtteainet ka väljaspool töö kirjutamist.

Kasutatud kirjandus

- Abegglen, L. M., Caulin, A. F., Chan, A., Lee, K., Robinson, R., Campbell, M. J., Kiso, W. K., Schmitt, D. L., Waddell, P. J., Bhaskara, S., Jensen, S. T., Maley, C. C., & Schiffman, J. D. (2015). Potential Mechanisms for Cancer Resistance in Elephants and Comparative Cellular Response to DNA Damage in Humans. *The Journal of the American Medical Association*, *314*: 1850.
<https://doi.org/10.1001/jama.2015.13134>
- Adams, V., Evans, K., Sampson, J. H., & Wood, J. N. (2010). Methods and mortality results of a health survey of purebred dogs in the UK. *Journal of Small Animal Practice*, *51*: 512–524. <https://doi.org/10.1111/j.1748-5827.2010.00974.x>
- Aktipis, A., & Nesse, R. M. (2013). Evolutionary foundations for cancer biology. *Evolutionary Applications*, *6*: 144–159. <https://doi.org/10.1111/eva.12034>
- Albanes, D. (1998). Height, early energy intake, and cancer. *The BMJ*, *317*: 1331–1332.
<https://doi.org/10.1136/bmj.317.7169.1331>
- Altmann, J., Schoeller, D., Altmann, S. A., Muruthi, P., & Sapolsky, R. M. (1993). Body size and fatness of free-living baboons reflect food availability and activity levels. *American Journal of Primatology*, *30*: 149–161.
- Aminin, D. L., & Wang, Y. (2021). Macrophages as a “weapon” in anticancer cellular immunotherapy. *Kaohsiung Journal of Medical Sciences*, *37*: 749–758.
<https://doi.org/10.1002/kjm2.12405>
- Asashima, M., Komazaki, S., Satou, C., & Oinuma, T. (1982). Seasonal and geographical changes of spontaneous skin papillomas in the Japanese newt *Cynops pyrrhogaster*. *Cancer Research*, *42*: 3741–3746.
- Auer, S. K., Dick, C. A., Metcalfe, N. B., & Reznick, D. N. (2018). Metabolic rate evolves rapidly and in parallel with the pace of life history. *Nature Communications*, *9*.
<https://doi.org/10.1038/s41467-017-02514-z>
- Baines, C., Lerebours, A., Thomas, F., Fort, J., Kreitsberg, R., Gentès, S., Meitern, R., Saks, L., Ujvari, B., Giraudeau, M., & Sepp, T. (2021). Linking pollution and cancer in aquatic environments: A review. *Environment International*, *149*.
<https://doi.org/10.1016/j.envint.2021.106391>
- Baines, C., Meitern, R., Kreitsberg, R., & Sepp, T. (2022). Comparative study of the evolution

- of cancer gene duplications across fish. *Evolutionary Applications*, 15: 1834–1845.
<https://doi.org/10.1111/eva.13481>
- Balkwill, F. R., & Mantovani, A. (2001). Inflammation and cancer: back to Virchow?. *The Lancet*, 357: 539–545. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(00\)04046-0](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(00)04046-0)
- Bartucci, M., Svensson, S., Ricci-Vitiani, L., Dattilo, R., Biffoni, M., Signore, M., Ferla, R., De Maria, R., & Surmacz, E. (2010). Obesity hormone leptin induces growth and interferes with the cytotoxic effects of 5-fluorouracil in colorectal tumor stem cells. *Endocrine-Related Cancer*, 17: 823–833. <https://doi.org/10.1677/erc-10-0083>
- Bates, P. D., Fisher, R., Ward, A. B., Richardson, L., Hill, D. J., & Graham, C. A. (1995). Mammary cancer in transgenic mice expressing insulin-like growth factor II (IGF-II). *British Journal of Cancer*, 72: 1189–1193. <https://doi.org/10.1038/bjc.1995.484>
- Beckman, K. B., & Ames, B. N. (1998). The Free Radical Theory of Aging Matures. *Physiological Reviews*, 78: 547–581. <https://doi.org/10.1152/physrev.1998.78.2.547>
- Bell, G. (2017). Evolutionary Rescue. *Annual Review of Ecology, Evolution, and Systematics*, 48: 605–627. <https://doi.org/10.1146/annurev-ecolsys-110316-023011>
- Biro, F. M., Huang, B., Wasserman, H., Gordon, C. M., & Pinney, S. M. (2021). Pubertal Growth, IGF-1, and Windows of Susceptibility: Puberty and Future Breast Cancer Risk. *Journal of Adolescent Health*, 68: 517–522.
<https://doi.org/10.1016/j.jadohealth.2020.07.016>
- Blask, D. E. (2009). Melatonin, sleep disturbance and cancer risk. *Sleep Medicine Reviews*, 13: 257–264. <https://doi.org/10.1016/j.smrv.2008.07.007>
- Boddy, A. M., Kokko, H., Breden, F., Wilkinson, G. S., & Aktipis, A. (2015). Cancer susceptibility and reproductive trade-offs: a model of the evolution of cancer defences. *Philosophical Transactions of the Royal Society B*, 370.
<https://doi.org/10.1098/rstb.2014.0220>
- Bredhult, C., Bäcklin, B., Bignert, A., & Olovsson, M. (2008). Study of the relation between the incidence of uterine leiomyomas and the concentrations of PCB and DDT in Baltic gray seals. *Reproductive Toxicology*, 25: 247–255.
<https://doi.org/10.1016/j.reprotox.2007.11.008>
- Burnett, K. G., Bain, L. J., Baldwin, W. M., Callard, G. V., Cohen, S. S., Di Giulio, R. T., Evans, D. M., Gomez-Chiarri, M., Hahn, M. E., Hoover, C. A., Karchner, S. I., Katoh, F., MacLatchy, D. L., Marshall, W. L., Meyer, J. N., Nacci, D., Oleksiak, M. F., Rees, B. B., Singer, T. P., Crawford, D. L. (2007). Fundulus as the premier teleost model in

- environmental biology: Opportunities for new insights using genomics. *Comparative Biochemistry and Physiology Part D: Genomics and Proteomics*, 2: 257–286.
<https://doi.org/10.1016/j.cbd.2007.09.001>
- Bäcklin, B.-M., Eriksson, L., & Olovsson, M. (2003). Histology of uterine leiomyoma and occurrence in relation to reproductive activity in the Baltic gray seal (*Halichoerus grypus*). *Veterinary Pathology*, 40: 175–180. <https://doi.org/10.1354/vp.40-2-175>
- Cagan, A., Baez-Ortega, A., Brzozowska, N., Abascal, F., Coorens, T. H. H., Sanders, M. A., Lawson, A. B., Harvey, L., Bhosle, S. G., Jones, D. R., Alcantara, R. E., Butler, T., Hooks, Y., Roberts, K., Anderson, E., Lunn, S., Flach, E. J., Spiro, S., Januszczak, I., & Martincorena, I. (2022). Somatic mutation rates scale with lifespan across mammals. *Nature*, 604: 517–524. <https://doi.org/10.1038/s41586-022-04618-z>
- Campeau, P. M., Foulkes, W. D., & Tischkowitz, M. (2008). Hereditary breast cancer: new genetic developments, new therapeutic avenues. *Human Genetics*, 124: 31–42.
<https://doi.org/10.1007/s00439-008-0529-1>
- Casás-Selves, M., & DeGregori, J. (2011). How Cancer Shapes Evolution and How Evolution Shapes Cancer. *Evolution: Education and Outreach*, 4: 624–634.
<https://doi.org/10.1007/s12052-011-0373-y>
- Caulin, A. F., & Maley, C. C. (2011). Peto’s Paradox: evolution’s prescription for cancer prevention. *Trends in Ecology and Evolution*, 26: 175–182.
<https://doi.org/10.1016/j.tree.2011.01.002>
- Coffee, L. L., Casey, J. W., & Bowser, P. R. (2013). Pathology of Tumors in Fish Associated With Retroviruses. *Veterinary Pathology*, 50: 390–403.
<https://doi.org/10.1177/0300985813480529>
- Coussens, L. M., & Werb, Z. (2002). Inflammation and cancer. *Nature*, 420: 860–867.
<https://doi.org/10.1038/nature01322>
- Dahl, A. A. (2010). Link between personality and cancer. *Future Oncology*, 6: 691–707.
<https://doi.org/10.2217/fon.10.31>
- Davoodvandi, A., Nikfar, B., Reiter, R. J., & Asemi, Z. (2022). Melatonin and cancer suppression: insights into its effects on DNA methylation. *Cellular & Molecular Biology Letters*, 27. <https://doi.org/10.1186/s11658-022-00375-z>
- DeGregori, J. (2013). Challenging the axiom: does the occurrence of oncogenic mutations truly limit cancer development with age?. *Oncogene*, 32: 1869–1875.
<https://doi.org/10.1038/onc.2012.281>

- Del Marmol, D., Holtze, S., Kichler, N., Sahn, A., Bihin, B., Bourguignon, V., Dogné, S., Szafranski, K., Hildebrandt, T. B., & Flamion, B. (2021). Abundance and size of hyaluronan in naked mole-rat tissues and plasma. *Scientific Reports*, *11*.
<https://doi.org/10.1038/s41598-021-86967-9>
- De Visser, K. E., Eichten, A., & Coussens, L. M. (2006). Paradoxical roles of the immune system during cancer development. *Nature Reviews Cancer*, *6*: 24–37.
<https://doi.org/10.1038/nrc1782>
- Dirx, M. J., Zeegers, M. P., Dagnelie, P. C., Van Den Bogaard, T. E., & Van Den Brandt, P. A. (2003). Energy restriction and the risk of spontaneous mammary tumors in mice: A meta-analysis. *International Journal of Cancer*, *106*: 766–770.
<https://doi.org/10.1002/ijc.11277>
- Dobson, J. (2013). Breed-Predispositions to Cancer in Pedigree Dogs. *ISRN Veterinary Science*, *2013*: 1–23. <https://doi.org/10.1155/2013/941275>
- Donaldson, M. R. (2004). Nutrition and cancer: A review of the evidence for an anti-cancer diet. *Nutrition Journal*, *3*. <https://doi.org/10.1186/1475-2891-3-19>
- Dujon, A., Boutry, J., Tissot, S., Lemaître, J., Maley, C. C., Gerard, A., Alvergne, A., Arnal, A., Vincze, O., Nicolas, D., Giraudeau, M., Telonis-Scott, M., Schultz, A. P., Pujol, P., Biro, P., Beckmann, C., Hamede, R., Roche, B., Ujvari, B., & Thomas, F. (2022). Cancer Susceptibility as a Cost of Reproduction and Contributor to Life History Evolution. *Frontiers in Ecology and Evolution*, *10*.
<https://doi.org/10.3389/fevo.2022.861103>
- Dunn, S. E., Kari, F., French, J. E., Barrett, C., Leininger J. R., Travlos. G., & Wilson, R. (1997). Dietary restriction reduces insulin-like growth factor I levels, which modulates apoptosis, cell proliferation, and tumor progression in p53-deficient mice. *Cancer Research*, *57*: 4667-4672.
- Epstein, B., Jones, M. E., Hamede, R., Hendricks, S. A., McCallum, H., Murchison, E. P., Schönfeld, B., Wiench, C., Hohenlohe, P. A., & Storfer, A. (2016). Rapid evolutionary response to a transmissible cancer in Tasmanian devils. *Nature Communications*, *7*.
<https://doi.org/10.1038/ncomms12684>
- Favero, G., Rezzani, R., Moretti, E., Bonomini, F., Reiter, R. J., & Rodella, L. F. (2018). Promising Antineoplastic Actions of Melatonin. *Frontiers in Pharmacology*, *9*.
<https://doi.org/10.3389/fphar.2018.01086>
- Fernandez, A. A. (2010). A cancer-causing gene is positively correlated with male aggression

- in *Xiphophorus cortezi*. *Journal of Evolutionary Biology*, 23: 386–396.
<https://doi.org/10.1111/j.1420-9101.2009.01914>.
- Fernandez, A. A., & Morris, M. R. (2008). Mate choice for more melanin as a mechanism to maintain a functional oncogene. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 105: 13503–13507.
<https://doi.org/10.1073/pnas.0803851105>
- Filipski, E., Delaunay, F., King, V. M., Wu, M., Claustrat, B., Gréchez-Cassiau, A., Guettier, C., Hastings, M. H., & Francis, L. (2004). Effects of Chronic Jet Lag on Tumor Progression in Mice. *Cancer Research*, 64: 7879–7885.
<https://doi.org/10.1158/0008-5472.can-04-0674>
- Filipski, E., King, V. M., Li, X., Granda, T. G., Mormont, M., Liu, X., Claustrat, B., Hastings, M. H., & Lévi, F. (2002). Host Circadian Clock as a Control Point in Tumor Progression. *Journal of the National Cancer Institute*, 94: 690–697.
<https://doi.org/10.1093/jnci/94.9.690>
- Finkel, T., & Holbrook, N. J. (2000). Oxidants, oxidative stress and the biology of ageing. *Nature*, 408: 239–247. <https://doi.org/10.1038/35041687>
- Folkman, J., & Kalluri, R. (2004). Cancer without disease. *Nature*, 427: 787.
<https://doi.org/10.1038/427787a>
- Funk, W. C., Lovich, R. E., Hohenlohe, P. A., Hofman, C. L., Morrison, S. A., Sillett, T. S., Ghalambor, C. K., Maldonado, J. E., Rick, T. C., Day, M. D., Polato, N. R., Fitzpatrick, S. G., Coonan, T. J., Crooks, K. R., Dillon, A., Garcelon, D. K., King, J., Boser, C. L., Gould, N. I. M., & Andelt, W. F. (2016). Adaptive divergence despite strong genetic drift: genomic analysis of the evolutionary mechanisms causing genetic differentiation in the island fox (*Urocyon littoralis*). *Molecular Ecology*, 25: 2176–2194. <https://doi.org/10.1111/mec.13605>
- Garland, T. (2014). Trade-offs. *Current Biology*, 24. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2013.11.036>
- Giraudeau, M., Sepp, T., Ujvari, B., Ewald, P. W., & Thomas, F. (2018). Human activities might influence oncogenic processes in wild animal populations. *Nature Ecology and Evolution*, 2: 1065–1070. <https://doi.org/10.1038/s41559-018-0558-7>
- Goldberg, M., D'Aloisio, A. A., O'Brien, K. D., Zhao, S., & Sandler, D. P. (2020). Pubertal timing and breast cancer risk in the Sister Study cohort. *Breast Cancer Research*, 22. <https://doi.org/10.1186/s13058-020-01326-2>
- Gorbunova, V., & Seluanov, A. (2009). Coevolution of telomerase activity and body mass in

- mammals: From mice to beavers. *Mechanisms of Ageing and Development*, 130: 3–9.
<https://doi.org/10.1016/j.mad.2008.02.008>
- Gray, M. M., Granka, J. M., Bustamante, C., Sutter, N. B., Boyko, A. R., Zhu, L., Ostrander, E. A., & Wayne, R. K. (2009). Linkage Disequilibrium and Demographic History of Wild and Domestic Canids. *Genetics*, 181: 1493–1505.
<https://doi.org/10.1534/genetics.108.098830>
- Hamra, G. B., Guha, N., Cohen, A., Laden, F., Raaschou-Nielsen, O., Samet, J. M., Vineis, P., Forastiere, F., Saldiva, P. H. N., Yorifuji, T., & Loomis, D. (2014). Outdoor Particulate Matter Exposure and Lung Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Environmental Health Perspectives*, 122: 906–911.
<https://doi.org/10.1289/ehp/1408092>
- Hardeland, R. (2019). Aging, Melatonin, and the Pro- and Anti-Inflammatory Networks. *International Journal of Molecular Sciences*, 20: 1223.
<https://doi.org/10.3390/ijms20051223>
- Hardeland, R. (2022). COVID-19: An Urgent Need to Redesign Anti-inflammatory Strategies for CNS Protection. *Central Nervous System Agents in Medicinal Chemistry*, 22: 2–4.
<https://doi.org/10.2174/1871524922666220329102633>
- Hesterman, H., & Jones, S. (2009). Longitudinal monitoring of plasma and fecal androgens in the Tasmanian devil (*Sarcophilus harrisii*) and the spotted-tailed quoll (*Dasyurus maculatus*). *Animal Reproduction Science*, 112: 334–346.
<https://doi.org/10.1016/j.anireprosci.2008.05.071>
- Hesterman, H., Jones, S., & Schwarzenberger, F. (2008). Reproductive endocrinology of the largest dasyurids: Characterization of ovarian cycles by plasma and fecal steroid monitoring. Part I. The Tasmanian devil (*Sarcophilus harrisii*). *General and Comparative Endocrinology*, 155: 234–244.
<https://doi.org/10.1016/j.ygcen.2007.05.013>
- Horak, V., Palanova, A., Cizkova, J., Miltrova, V., Vodicka, P., & Skalnikova, H. K. (2019). Melanoma-Bearing Libechov Minipig (MeLiM): The Unique Swine Model of Hereditary Metastatic Melanoma. *Genes*, 10: 915.
<https://doi.org/10.3390/genes10110915>
- Horner, V., Proctor, D., Bonnie, K. E., Whiten, A., & De Waal, F. B. M. (2010). Prestige Affects Cultural Learning in Chimpanzees. *PLOS One*, 5.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0010625>

- Jacob, J. C., Watanabe, S., Richardson, J., Gonzales, N., Ploppert, E., Lahvis, G. P., Shiels, A. B., Wenger, S., Saverino, K. M., Bhalerao, J., Crockett, B., Burns, E., Harding, O., Fischer-Stenger, K., & Lambert, K. (2022). Divergent neural and endocrine responses in wild-caught and laboratory-bred *Rattus norvegicus*. *Behavioural Brain Research*, *432*, 113978. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2022.113978>
- Jacqueline, C., Biro, P., Beckmann, C., Møller, A. P., Renaud, F., Sorci, G., Tasiemski, A., Ujvari, B., & Thomas, F. (2016). Cancer: A disease at the crossroads of trade-offs. *Evolutionary Applications*, *10*: 215–225. <https://doi.org/10.1111/eva.12444>
- Jones, M. E., Cockburn, A., Hamede, R., Hawkins, C. L., Hesterman, H., Lachish, S., Mann, D. S., McCallum, H., & Pemberton, D. (2008). Life-history change in disease-ravaged Tasmanian devil populations. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *105*: 10023–10027. <https://doi.org/10.1073/pnas.0711236105>
- Jones, M. E., Paetkau, D., Geffen, E., & Moritz, C. (2004). Genetic diversity and population structure of Tasmanian devils, the largest marsupial carnivore. *Molecular Ecology*, *13*: 2197–2209. <https://doi.org/10.1111/j.1365-294x.2004.02239.x>
- Kanasaki, K., & Koya, D. (2011). Biology of Obesity: Lessons from Animal Models of Obesity. *Journal of Biomedicine and Biotechnology*, *2011*: 1–11. <https://doi.org/10.1155/2011/197636>
- Keeley, T., Russell, T., Carmody, K., Kirk, G., Eastley, T. W., Britt-Lewis, A., Post, M. W. M., Burridge, M., Eccleston, S., Faulkner, T., Forge, T., Leonard, J. J., & Hughes, R. (2017). Seasonality and breeding success of captive and wild Tasmanian devils (*Sarcophilus harrisii*). *Theriogenology*, *95*: 33–41. <https://doi.org/10.1016/j.theriogenology.2017.02.013>
- Kester, M. H. A., Bulduk, S., Tibboel, D., Meinl, W., Glatt, H., Falany, C. N., Coughtrie, M. W., Bergman, Å., Safe, S., Kuiper, G. G. J. M., Schuur, A., Brouwer, A., & Visser, T. J. (2000). Potent Inhibition of Estrogen Sulfotransferase by Hydroxylated PCB Metabolites: A Novel Pathway Explaining the Estrogenic Activity of PCBs. *Endocrinology*, *141*: 1897–1900. <https://doi.org/10.1210/endo.141.5.7530>
- Khalis, M., Charbotel, B., Chajes, V., Rinaldi, S., Moskal, A., Biessy, C., Dossus, L., Huybrechts, I., Fort, E., Mellas, N., Elfakir, S., Charaka, H., Nejjari, C., Romieu, I., & Rhazi, K. E. (2018). Menstrual and reproductive factors and risk of breast cancer: A

- case-control study in the Fez region, Morocco. *PLOS One*, *13*.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0191333>
- Kivisaar, M. (2022). Geneetika II loeng. Tartu, 2. märts.
- Klerks, P. L., & Levinton, J. S. (1989). Rapid Evolution of Metal Resistance in a Benthic Oligochaete Inhabiting a Metal-polluted Site. *The Biological Bulletin*, *176*: 135–141.
<https://doi.org/10.2307/1541580>
- Kokko, H., & Hochberg, M. E. (2015). Towards cancer-aware life-history modelling. *Philosophical Transactions of the Royal Society B*, *370*.
<https://doi.org/10.1098/rstb.2014.0234>
- Konstantinopoulos, P. A., Ceccaldi, R., Shapiro, G. I., & D'Andrea, A. D. (2015). Homologous Recombination Deficiency: Exploiting the Fundamental Vulnerability of Ovarian Cancer. *Cancer Discovery*, *5*: 1137–1154.
<https://doi.org/10.1158/2159-8290.cd-15-0714>
- Krejci, L., Altmannova, V., Špirek, M., & Zhao, X. (2012). Homologous recombination and its regulation. *Nucleic Acids Research*, *40*: 5795–5818.
<https://doi.org/10.1093/nar/gks270>
- Kuiper, G. G. J. M., Lemmen, J., Carlsson, B., Corton, J. C., Safe, S., Van Der Saag, P. T., Van Der Burg, B., & Gustafsson, J. (1998). Interaction of Estrogenic Chemicals and Phytoestrogens with Estrogen Receptor β . *Endocrinology*, *139*: 4252–4263.
<https://doi.org/10.1210/endo.139.10.6216>
- Ledermann, J. A., Drew, Y., & Kristeleit, R. (2016). Homologous recombination deficiency and ovarian cancer. *European Journal of Cancer*, *60*: 49–58.
<https://doi.org/10.1016/j.ejca.2016.03.005>
- Lees, D. R., & Creed, E. R. (1975). Industrial Melanism in *Biston betularia*: The Role of Selective Predation. *Journal of Animal Ecology*, *44*: 67–83.
<https://doi.org/10.2307/3852>
- Li, Z., Zheng, W., Wang, H., Cheng, Y., Fang, Y., Wu, F., Sun, G., Sun, G., Lv, C., & Hui, B. (2021). Application of Animal Models in Cancer Research: Recent Progress and Future Prospects. *Cancer Management and Research*, *13*: 2455–2475.
<https://doi.org/10.2147/cmar.s302565>
- Liu, P. P. (n.d.). *Oncogene*. Kasutatud 21.04.2023. <https://www.genome.gov/>.
- Loh, R., Bergfeld, J., Hayes, D. N., O'Hara, A., Pyecroft, S., Raidal, S., & Sharpe, R. M.

- (2006). The Pathology of Devil Facial Tumor Disease (DFTD) in Tasmanian Devils (*Sarcophilus harrisii*). *Veterinary Pathology*, *43*: 890–895.
<https://doi.org/10.1354/vp.43-6-890>
- Loomis, D., Grosse, Y., Lauby-Secretan, B., Ghissassi, F. E., Bouvard, V., Benbrahim-Tallaa, L., Guha, N., Baan, R., Mattock, H., & Straif, K. (2013). The carcinogenicity of outdoor air pollution. *Lancet Oncology*, *14*: 1262–1263.
[https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(13\)70487-x](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(13)70487-x)
- Lorenzini, A., Johnson, F. R., Oliver, A. W., Tresini, M., Smith, J. S., Hdeib, M., Sell, C., Cristofalo, V. J., & Stamato, T. D. (2009). Significant correlation of species longevity with DNA double strand break recognition but not with telomere length. *Mechanisms of Ageing and Development*, *130*: 784–792. <https://doi.org/10.1016/j.mad.2009.10.004>
- Lv, M., Zhu, X., Wang, H., Wang, F., & Guan, W. (2014). Roles of Caloric Restriction, Ketogenic Diet and Intermittent Fasting during Initiation, Progression and Metastasis of Cancer in Animal Models: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLOS One*, *9*.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0115147>
- Maciak, S. (2022). Cell size, body size and Peto’s paradox. *BMC Ecology and Evolution*, *22*.
<https://doi.org/10.1186/s12862-022-02096-5>
- Maciejowski, J., & De Lange, T. (2017). Telomeres in cancer: tumour suppression and genome instability. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, *18*: 175–186.
<https://doi.org/10.1038/nrm.2016.171>
- Makashov, A. A., Malov, S., & Kozlov, A. (2019). Oncogenes, tumor suppressor and differentiation genes represent the oldest human gene classes and evolve concurrently. *Scientific Reports*, *9*. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-52835-w>
- Makielski, K. M., Mills, L. J., Sarver, A. L., Henson, M. A., Spector, L. G., Naik, S., & Modiano, J. F. (2019). Risk Factors for Development of Canine and Human Osteosarcoma: A Comparative Review. *Veterinary Sciences*, *6*: 48.
<https://doi.org/10.3390/vetsci6020048>
- Malo, A. F., Roldan, E. R. S., Garde, J., Garde, J. J., & Gomendio, M. (2005). Antlers honestly advertise sperm production and quality. *Proceedings of the Royal Society B: Biological Sciences*, *272*: 149–157. <https://doi.org/10.1098/rspb.2004.2933>
- Marais, H. J., Nel, P., Bertschinger, H. J., Schoeman, J. P., & Zimmerman, D. (2007).

- Prevalence and body distribution of sarcoids in South African Cape mountain zebra (*Equus zebra zebra*). *Journal of the South African Veterinary Association*, 78: 145–148. <https://doi.org/10.4102/jsava.v78i3.306>
- Martineau, D., Lemberger, K., Dallaire, A., Labelle, P., Lipscomb, T. J., Michel, P., & Mikaelian, I. (2002). Cancer in wildlife, a case study: beluga from the St. Lawrence estuary, Québec, Canada. *Environmental Health Perspectives*, 110: 285–292. <https://doi.org/10.1289/ehp.02110285>
- Masi, S., Gustafsson, E., Jalme, M. S., Narat, V., Todd, A., Bomsel, M., & Krief, S. (2012). Unusual feeding behavior in wild great apes, a window to understand origins of self-medication in humans: Role of sociality and physiology on learning process. *Physiology & Behavior*, 105: 337–349. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2011.08.012>
- McAloose, D., & Newton, A. L. (2009). Wildlife cancer: a conservation perspective. *Nature Reviews Cancer*, 9: 517–526. <https://doi.org/10.1038/nrc2665>
- McCallum, H. (2008). Tasmanian devil facial tumour disease: lessons for conservation biology. *Trends in Ecology and Evolution*, 23: 631–637. <https://doi.org/10.1016/j.tree.2008.07.001>
- McCallum, H., Tompkins, D. M., Jones, M. E., Lachish, S., Marvanek, S., Lazenby, B. T., Hocking, G., Wiersma, J. M., & Hawkins, C. L. (2007). Distribution and Impacts of Tasmanian Devil Facial Tumor Disease. *Ecohealth*, 4: 318–325. <https://doi.org/10.1007/s10393-007-0118-0>
- Meitern, R., Fort, J., Giraudeau, M., Rattiste, K., Sild, E., & Sepp, T. (2020). Age-dependent expression of cancer-related genes in a long-lived seabird. *Evolutionary Applications*, 13: 1708–1718. <https://doi.org/10.1111/eva.13024>
- Michalczyk, M., Humeniuk, E., Adamczuk, G., & Korga, A. (2022). Hyaluronic Acid as a Modern Approach in Anticancer Therapy-Review. *International Journal of Molecular Sciences*, 24: 103. <https://doi.org/10.3390/ijms24010103>
- Minna, J. D., Roth, J. A., & Gazdar, A. F. (2002). Focus on lung cancer. *Cancer Cell*, 1: 49–52. [https://doi.org/10.1016/s1535-6108\(02\)00027-2](https://doi.org/10.1016/s1535-6108(02)00027-2)
- Montiglio, P., Dammhahn, M., Messier, G. D., & Réale, D. (2018). The pace-of-life syndrome revisited: the role of ecological conditions and natural history on the slow-fast continuum. *Behavioral Ecology and Sociobiology*, 72. <https://doi.org/10.1007/s00265-018-2526-2>
- Moore, M. R., Mustain, M., Daniel, K., Chen, I., Safe, S., Zacharewski, T., Gillesby, B. E., A,

- J., & Balaguer, P. (1997). Antiestrogenic Activity of Hydroxylated Polychlorinated Biphenyl Congeners Identified in Human Serum. *Toxicology and Applied Pharmacology*, *142*: 160–168. <https://doi.org/10.1006/taap.1996.8022>
- Munk, B. A., Garrison, E., Clemons, B., & Keel, M. K. (2014). Antleroma in a Free-ranging White-tailed Deer (*Odocoileus virginianus*). *Veterinary Pathology*, *52*: 213–216. <https://doi.org/10.1177/0300985814528216>
- Møller, A. P., Bonisoli-Alquati, A., & Mousseau, T. A. (2013). High frequency of albinism and tumours in free-living birds around Chernobyl. *Mutation Research*, *757*: 52–59. <https://doi.org/10.1016/j.mrgentox.2013.04.019>
- Møller, A. P., Erritzøe, J., & Soler, J. J. (2017). Life history, immunity, Peto’s paradox and tumours in birds. *Journal of Evolutionary Biology*, *30*: 960–967. <https://doi.org/10.1111/jeb.13060>
- Møller, A. P., & Mousseau, T. A. (2007). Species richness and abundance of forest birds in relation to radiation at Chernobyl. *Biology Letters*, *3*: 483–486. <https://doi.org/10.1098/rsbl.2007.0226>
- Nakamura, H., & Takada, K. (2021). Reactive oxygen species in cancer: Current findings and future directions. *Cancer Science*, *112*: 3945–3952. <https://doi.org/10.1111/cas.15068>
- Ngoi, N., & Tan, D. T. (2021). The role of homologous recombination deficiency testing in ovarian cancer and its clinical implications: do we need it? *ESMO Open*, *6*. <https://doi.org/10.1016/j.esmoop.2021.100144>
- Nunney, L. (2020). Resolving Peto’s paradox: Modeling the potential effects of size-related metabolic changes, and of the evolution of immune policing and cancer suppression. *Evolutionary Applications*, *13*: 1581–1592. <https://doi.org/10.1111/eva.12993>
- Okasha, M., Gunnell, D., Holly, J. M. P., & Smith, G. D. (2002). Childhood growth and adult cancer. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*, *16*: 225–241. <https://doi.org/10.1053/beem.2002.0204>
- Oziolor, E. M., Reid, N. M., Yair, S., Lee, K. M., VerPloeg, S. L. G., Bruns, P. C., Shaw, J. A., Whitehead, A., & Matson, C. W. (2019). Adaptive introgression enables evolutionary rescue from extreme environmental pollution. *Science*, *364*: 455–457. <https://doi.org/10.1126/science.aav4155>
- Paris, J. R., King, R. B., & Stevens, J. R. (2015). Human mining activity across the ages determines the genetic structure of modern brown trout (*Salmo trutta* L.) populations. *Evolutionary Applications*, *8*: 573–585. <https://doi.org/10.1111/eva.12266>

- Peck, S. W., Corkrey, R., Hamede, R., Jones, M. E., & Canfield, P. C. (2016). Hematologic and serum biochemical changes associated with Devil Facial Tumor Disease in Tasmanian Devils. *Veterinary Clinical Pathology*, *45*: 417–429.
<https://doi.org/10.1111/vcp.12391>
- Peters, N., Köhler, A., & Kranz, H. (1987). Liver Pathology in fishes from the lower Elbe as a consequence of pollution. *Diseases of Aquatic Organisms*, *2*: 87-97.
- Peto, R., Hiatt, H. H., Watson, J. D., & Winsten, J. A. (1977). Origins of human cancer. *Cold Spring Harbor Laboratory*, *45*: 1403-28.
- Pećina-Šlaus, N., Kafka, A., Salamon, I., & Bukovac, A. (2020). Mismatch Repair Pathway, Genome Stability and Cancer. *Frontiers in Molecular Biosciences*, *7*.
<https://doi.org/10.3389/fmolb.2020.00122>
- Pyecroft, S., Pearse, A., Loh, R., Swift, K., Belov, K., Fox, N., Noonan, E. P., Hayes, D., Hyatt, A. D., Wang, L., Boyle, D. L., Church, J., Middleton, D. A., & Moore, R. B. (2007). Towards a Case Definition for Devil Facial Tumour Disease: What Is It?. *Ecohealth*, *4*: 346–351. <https://doi.org/10.1007/s10393-007-0126-0>
- Rafferty, J. P. (2022a). r-selected species. *Encyclopedia Britannica*. Kasutatud 10.05.2023.
<https://www.britannica.com/science/r-selected-species>
- Rafferty, J. P. (2022b). K-selected species. *Encyclopedia Britannica*. Kasutatud 10.05.2023.
<https://www.britannica.com/science/K-selected-species>
- Randhawa, N., Gulland, F. M. D., Ylitalo, G. M., Delong, R. K., & Mazet, J. A. K. (2015). Sentinel California sea lions provide insight into legacy organochlorine exposure trends and their association with cancer and infectious disease. *One Health*, *1*: 37–43.
<https://doi.org/10.1016/j.onehlt.2015.08.003>
- Rangarajan, A., & Weinberg, R. A. (2003). Comparative biology of mouse versus human cells: modelling human cancer in mice. *Nature Reviews Cancer*, *3*: 952–959.
<https://doi.org/10.1038/nrc1235>
- Reid, N. M., Jackson, C. M., Gilbert, D. L., Minx, P., Montague, M. J., Hampton, T. H., Helfrich, L. W., King, B. L., Nacci, D., Aluru, N., Karchner, S. I., Colbourne, J. K., Hahn, M. E., Shaw, J. A., Oleksiak, M. F., Crawford, D. L., Warren, W. C., & Whitehead, A. (2017). The Landscape of Extreme Genomic Variation in the Highly Adaptable Atlantic Killifish. *Genome Biology and Evolution*, *9*: 659–676.
<https://doi.org/10.1093/gbe/evx023>
- Reiter, R. J., Ma, Q., & Sharma, R. (2020). Melatonin in Mitochondria: Mitigating Clear and

- Present Dangers. *Physiology*, 35: 86–95. <https://doi.org/10.1152/physiol.00034.2019>
- Rowell, J. L., McCarthy, D. O., & Alvarez, C. A. (2011). Dog models of naturally occurring cancer. *Trends in Molecular Medicine*, 17: 380–388.
<https://doi.org/10.1016/j.molmed.2011.02.004>
- Ruiz-Aravena, M., Jones, M. E., Carver, S., Estay, S. A., Espejo, C., Storfer, A., & Hamede, R. (2018). Sex bias in ability to cope with cancer: Tasmanian devils and facial tumour disease. *Proceedings of the Royal Society B: Biological Sciences*, 285.
<https://doi.org/10.1098/rspb.2018.2239>
- Réale, D., Garant, D., Humphries, M. M., Bergeron, P., Careau, V., & Montiglio, P. (2010). Personality and the emergence of the pace-of-life syndrome concept at the population level. *Philosophical Transactions of the Royal Society B*, 365: 4051–4063.
<https://doi.org/10.1098/rstb.2010.0208>
- Réale, D., Martin, J. P., Coltman, D. W., Poissant, J., & Festa-Bianchet, M. (2009). Male personality, life-history strategies and reproductive success in a promiscuous mammal. *Journal of Evolutionary Biology*, 22: 1599–1607.
<https://doi.org/10.1111/j.1420-9101.2009.01781.x>
- Sanchez-Galan, S., Linde, A. T., Ayllon, F., & Garcia-Vazquez, E. (2001). Induction of Micronuclei in Eel (*Anguilla anguilla* L.) by Heavy Metals. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 49: 139–143. <https://doi.org/10.1006/eesa.2001.2048>
- Santos, R. A., Martins, A. S., Torezani, E., Baptistotte, C., Da Nóbrega Farias, J., Horta, P. A., Work, T. M., & Balazs, G. H. (2010). Relationship between fibropapillomatosis and environmental quality: a case study with *Chelonia mydas* off Brazil. *Diseases of Aquatic Organisms*, 89: 87–95. <https://doi.org/10.3354/dao02178>
- Schachtschneider, K. M., Schwind, R. M., Newson, J. L., Kinachtchouk, N., Rizko, M., Mendoza-Elias, N., Grippo, P. J., Principe, D. R., Park, A., Overgaard, N. H., Jungersen, G., Garcia, K. D., Maker, A. V., Rund, L. A., Ozer, H., Gaba, R. C., & Schook, L. B. (2017). The Oncopig Cancer Model: An Innovative Large Animal Translational Oncology Platform. *Frontiers in Oncology*, 7.
<https://doi.org/10.3389/fonc.2017.00190>
- Schernhammer, E. S., Kroenke, C. H., Laden, F., & Hankinson, S. E. (2006). Night Work and Risk of Breast Cancer. *Epidemiology*, 17: 108–111.
<https://doi.org/10.1097/01.ede.0000190539.03500.c1>
- Schärer, O. D. (2013). Nucleotide Excision Repair in Eukaryotes. *Cold Spring Harbor*

- Perspectives in Biology*, 5. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a012609>
- Schwartz, S. M., Kemnitz, J. W., & Howard, C. F. J. (1993). Obesity in free-ranging rhesus macaques. *International Journal of Obesity*, 17: 1–9.
- Seim, I., Ma, S., Zhou, X., Gerashchenko, M. V., Lee, S., Suydam, R., George, J. E., Bickham, J. W., & Gladyshev, V. N. (2014). The transcriptome of the bowhead whale *Balaena mysticetus* reveals adaptations of the longest-lived mammal. *Aging*, 6: 879–899. <https://doi.org/10.18632/aging.100699>
- Seluanov, A., Gladyshev, V. N., Vijg, J., & Gorbunova, V. (2018). Mechanisms of cancer resistance in long-lived mammals. *Nature Reviews Cancer*, 18: 433–441. <https://doi.org/10.1038/s41568-018-0004-9>
- Sepp, T., & Giraudeau, M. (2022). Wild animals as an underused treasure trove for studying the genetics of cancer. *BioEssays*, 45. <https://doi.org/10.1002/bies.202200188>
- Siddle, H. V., Kreiss, A., Eldridge, M. D. B., Noonan, E., Clarke, C., Pyecroft, S., Woods, G. M., & Belov, K. (2007). Transmission of a fatal clonal tumor by biting occurs due to depleted MHC diversity in a threatened carnivorous marsupial. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 104: 16221–16226. <https://doi.org/10.1073/pnas.0704580104>
- Singh, S., Verma, S. K., Kumar, S., Ahmad, M. K., Nischal, A., Singh, S. K., & Dixit, R. K. (2017). Evaluation of Oxidative Stress and Antioxidant Status in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Scandinavian Journal of Immunology*, 85: 130–137. <https://doi.org/10.1111/sji.12498>
- Smith, B. J., & Blumstein, D. T. (2008). Fitness consequences of personality: a meta-analysis. *Behavioral Ecology*, 19: 448–455. <https://doi.org/10.1093/beheco/arm144>
- Smith, K. R., Hanson, H. A., Mineau, G. P., & Buys, S. S. (2012). Effects of BRCA1 and BRCA2 mutations on female fertility. *Proceedings of the Royal Society B: Biological Sciences*, 279: 1389–1395. <https://doi.org/10.1098/rspb.2011.1697>
- Song, R., Vite, C. H., Bradley, C., & Cross, J. (2013). Postmortem Evaluation of 435 Cases of Intracranial Neoplasia in Dogs and Relationship of Neoplasm with Breed, Age, and Body Weight. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 27: 1143–1152. <https://doi.org/10.1111/jvim.12136>
- Sudha, P., & Rose, M. H. (2014). Beneficial Effects of Hyaluronic Acid. *Advances in Food and Nutrition Research*, 72: 137–176. <https://doi.org/10.1016/b978-0-12-800269-8.00009-9>

- Sulak, M., Fong, L., Mika, K., Chigurupati, S., Yon, L., Mongan, N. P., Emes, R. D., & Lynch, V. M. (2016). TP53 copy number expansion is associated with the evolution of increased body size and an enhanced DNA damage response in elephants. *ELife*, *5*. <https://doi.org/10.7554/elife.11994>
- Teuten, E. L., Saquing, J. M., Knappe, D. R., Barlaz, M. A., Jonsson, S., Björn, A., Rowland, S. J., Thompson, R. F., Galloway, T. S., Yamashita, R., Ochi, D., Watanuki, Y., Moore, C. E., Viet, P. H., Tana, T. S., Prudente, M. S., Boonyatumanond, R., Zakaria, M. P., Akkhavong, K., & Takada, H. (2009). Transport and release of chemicals from plastics to the environment and to wildlife. *Philosophical Transactions of the Royal Society B*, *364*: 2027–2045. <https://doi.org/10.1098/rstb.2008.0284>
- Thomas, F., Giraudeau, M., Dheilly, N. M., Gouzerh, F., Boutry, J., Beckmann, C., Biro, P., Hamede, R., Abadie, J., Labrut, S., Bieuville, M., Missé, D., Bramwell, G., Schultz, A. P., Loc'h, G. L., Vincze, O., Roche, B., Renaud, F., Russell, T., & Ujvari, B. (2020). Rare and unique adaptations to cancer in domesticated species: An untapped resource?. *Evolutionary Applications*, *13*: 1605–1614. <https://doi.org/10.1111/eva.12920>
- Tidwell, T. R., Søreide, K., & Hagland, H. R. (2017). Aging, Metabolism, and Cancer Development: from Peto's Paradox to the Warburg Effect. *Aging and Disease*, *8*: 662. <https://doi.org/10.14336/ad.2017.0713>
- Trigos, A. S., Pearson, R. B., Papenfuss, A. T., & Goode, D. L. (2018). How the evolution of multicellularity set the stage for cancer. *British Journal of Cancer*, *118*: 145–152. <https://doi.org/10.1038/bjc.2017.398>
- Ujvari, B., Beckmann, C., Biro, P., Arnal, A., Tasiemski, A., Massol, F., Salzet, M., Mery, F., Boidin-Wichlacz, C., Missé, D., Renaud, F., Vittecoq, M., Tissot, T., Roche, B., Poulin, R., & Thomas, F. (2016). Cancer and life-history traits: lessons from host–parasite interactions. *Parasitology*, *143*: 533–541. <https://doi.org/10.1017/s0031182016000147>
- Ujvari, B., Klaassen, M., Raven, N., Russell, T., Vittecoq, M., Hamede, R., Thomas, F., & Madsen, T. (2018). Genetic diversity, inbreeding and cancer. *Proceedings of the Royal Society B: Biological Sciences*, *285*. <https://doi.org/10.1098/rspb.2017.2589>
- Ujvari, B., Roche, B., & Thomas, F. (2017a). *Ecology and Evolution of Cancer. Cancer Prevalance and Etiology in Wild and Captive Animals* (lk 40). Amsterdam: Elsevier.
- Ujvari, B., Roche, B., & Thomas, F. (2017b). *Ecology and Evolution of Cancer. Cancer Prevalance and Etiology in Wild and Captive Animals* (lk 38). Amsterdam: Elsevier.

- Vertuani, S., Angusti, A., & Manfredini, S. (2004). The Antioxidants and Pro-Antioxidants Network: An Overview. *Current Pharmaceutical Design, 10*: 1677–1694.
<https://doi.org/10.2174/1381612043384655>
- Vickers, T. W., Clifford, D. L., Garcelon, D. K., King, J., Duncan, C. P., Gaffney, P. M., & Boyce, W. M. (2015). Pathology and Epidemiology of Ceruminous Gland Tumors among Endangered Santa Catalina Island Foxes (*Urocyon littoralis catalinae*) in the Channel Islands, USA. *PLOS One, 10*. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0143211>
- Vincent-Naulleau, S., Chalony, C. L., Leplat, J., Bouet, S., Bailly, C., Spatz, A., Vielh, P., Avril, M., Tricaud, Y., Gruand, J., Horak, V., Frelat, G., & Geffrotin, C. (2004). Clinical and Histopathological Characterization of Cutaneous Melanomas in the Melanoblastoma-Bearing Libechev Minipig Model. *Pigment Cell Research, 17*: 24–35. <https://doi.org/10.1046/j.1600-0749.2003.00101.x>
- Vincze, O., Colchero, F., Lemaître, J., Conde, D. A., Pavard, S., Bieuville, M., Urrutia, A. O., Ujvari, B., Maley, C. C., Maley, C. C., Thomas, F., & Giraudeau, M. (2022). Cancer risk across mammals. *Nature, 601*: 263–267.
<https://doi.org/10.1038/s41586-021-04224-5>
- Viswanathan, A. N., Hankinson, S. E., & Schernhammer, E. S. (2007). Night Shift Work and the Risk of Endometrial Cancer. *Cancer Research, 67*: 10618–10622.
<https://doi.org/10.1158/0008-5472.can-07-2485>
- Vittecoq, M., Ducasse, H., Arnal, A., Møller, A. P., Ujvari, B., Jacqueline, C., Tissot, T., Missé, D., Bernex, F., Pirot, N., Lemberger, K., Abadie, J., Labrut, S., Bonhomme, F., Renaud, F., Roche, B., & Thomas, F. T. (2015). Animal behaviour and cancer. *Animal Behaviour, 101*: 19–26. <https://doi.org/10.1016/j.anbehav.2014.12.001>
- Vittecoq, M., Giraudeau, M., Sepp, T., Marcogliese, D. J., Klaassen, M., Renaud, F., Ujvari, B., & Thomas, F. (2018). Turning natural adaptations to oncogenic factors into an ally in the war against cancer. *Evolutionary Applications, 11*: 836–844.
<https://doi.org/10.1111/eva.12608>
- Vivier, E., Ugolini, S., Blaise, D., Chabannon, C., & Brossay, L. (2012). Targeting natural killer cells and natural killer T cells in cancer. *Nature Reviews Immunology, 12*: 239–252. <https://doi.org/10.1038/nri3174>
- Von Zglinicki, T. (2002). Oxidative stress shortens telomeres. *Trends in Biochemical Sciences, 27*: 339–344. [https://doi.org/10.1016/s0968-0004\(02\)02110-2](https://doi.org/10.1016/s0968-0004(02)02110-2)
- White, M. A., Holman, D. M., Boehm, J. E., Peipins, L. A., Grossman, M., & Henley, S. J.

- (2014). Age and Cancer Risk. *American Journal of Preventive Medicine*, 46: 7–15. <https://doi.org/10.1016/j.amepre.2013.10.029>
- Wikelski, M., Spinney, L., Schelsky, W. M., Scheuerlein, A., & Gwinner, E. (2003). Slow pace of life in tropical sedentary birds: a common-garden experiment on four stonechat populations from different latitudes. *Proceedings of the Royal Society B: Biological Sciences*, 270: 2383–2388. <https://doi.org/10.1098/rspb.2003.2500>
- Work, T. M., & Balazs, G. H. (1999). Relating Tumor Score to Hematology in Green Turtles with Fibropapillomatosis in Hawaii. *Journal of Wildlife Diseases*, 35: 804–807. <https://doi.org/10.7589/0090-3558-35.4.804>
- Wucherer, K. L., & Wilke, V. L. (2010). Thyroid Cancer in Dogs: An Update Based on 638 Cases (1995–2005). *Journal of the American Animal Hospital Association*, 46: 249–254. <https://doi.org/10.5326/0460249>
- Xu, S., Chaudhary, O., Rodríguez-Morales, P., Sun, X., Chen, D., Zappasodi, R., Xu, Z., Pinto, A., Williams, A. E., Schulze, I., Farsakoglu, Y., Varanasi, S. K., Low, J. S., Tang, W., Wang, H., McDonald, B., Tripple, V., Downes, M., Evans, R. M., & Kaech, S. M. (2021). Uptake of oxidized lipids by the scavenger receptor CD36 promotes lipid peroxidation and dysfunction in CD8⁺ T cells in tumors. *Immunity*, 54: 1561–1577. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2021.05.003>
- Yoshida, K., & Miki, Y. (2004). Role of BRCA1 and BRCA2 as regulators of DNA repair, transcription, and cell cycle in response to DNA damage. *Cancer Science*, 95: 866–871. <https://doi.org/10.1111/j.1349-7006.2004.tb02195.x>
- Young, A. J. (2018). The role of telomeres in the mechanisms and evolution of life-history trade-offs and ageing. *Philosophical Transactions of the Royal Society B*, 373. <https://doi.org/10.1098/rstb.2016.0452>
- Zheng, L., Han, X., Yao, S., Zhu, Y., Klement, J. D., Wu, S., Ji, L., Zhu, G., Cheng, X., Tobiasova, Z., Yu, W., Huang, B., Vesely, M. D., Wang, J., Zhang, J., Quinlan, E., & Chen, L. (2022). The CD8 α –PILR α interaction maintains CD8 + T cell quiescence. *Science*, 376: 996–1001. <https://doi.org/10.1126/science.aaz8658>

Lihtlitsents lõputöö reprodutseerimiseks ja üldsusele kättesaadavaks tegemiseks

Mina, Elisabeth Reiman,

1. annan Tartu Ülikoolile tasuta loa (lihtlitsentsi) minu loodud teose

“Vähirisk ja kaitse vähi vastu loomadel – liigisisese varieeruvuse põhjused“,

mille juhendaja on Tuul Sepp,

reprodutseerimiseks eesmärgiga seda säilitada, sealhulgas lisada digitaalarhiivi DSpace kuni autoriõiguse kehtivuse lõppemiseni.

2. Annan Tartu Ülikoolile loa teha punktis 1 nimetatud teos üldsusele kättesaadavaks Tartu Ülikooli veebikeskkonna, sealhulgas digitaalarhiivi DSpace kaudu Creative Commons'i litsentsiga CC BY NC ND 4.0, mis lubab autorile viidates teost reprodutseerida, levitada ja üldsusele suunata ning keelab luua tuletatud teost ja kasutada teost ärieesmärgil, kuni autoriõiguse kehtivuse lõppemiseni.

3. Olen teadlik, et punktides 1 ja 2 nimetatud õigused jäävad alles ka autorile.

4. Kinnitan, et lihtlitsentsi andmisega ei riku ma teiste isikute intellektuaalomandi ega isikuandmete kaitse õigusaktidest tulenevaid õigusi.

Elisabeth Reiman

24.05.2023