

TARTU ÜLIKOOL
ÖKOLOOGIA JA MAATEADUSTE INSTITUUT
ZOOLOOGIA OSAKOND
LOOMAÖKOLOOGIA ÕPPETOOL

Mariliis Albert

**NAKKAVA VÄHI EVOLUTSIOON JA ÖKOLOOGIA
METSIKUTEL LOOMADEL**

Bakalaureusetöö 12 EAP

Juhendaja: Randel Kreitsberg PhD

Tartu 2024

Infoleht

Nakkava vähi evolutsioon ja ökoloogia metsikutel loomadel

Metsikute loomade vähk on aina kasvav probleem keskkonna kiire muutumise tagajärjel. Üha enam pööratakse loomade vähi uurimisele kui looduskaitsele probleemile tähelepanu. Viimasel ajal on avastatud rohkem vähivorme, mis suudavad vähirakkude kaudu kanduda ühelt organismilt teisele. Sellised vähid on hetkel leitud koerlastel, Tasmaania kukkurkuraditel ja karpidel. Eelpool väljatoodud vähivormid põhjustavad looduses massilist populatsioonide vähenemist, mistõttu on nende uurimine väga vajalik. Antud bakalaureusetöös antakse ülevaade seni leitud nakkava vähi vormidest ning nende tekkeks ja levimiseks vajalikest keskkonnatingimustest.

Märksõnad: nakkav vähk, keskkonnatingimused, looduskaitse, globaalmuutused, vähi füsioloogia, populatsioonibioloogia

Abstract

The evolution and ecology of transmissible cancers in wildlife

Wildlife cancer is a growing problem due to the fast environmental changes. More focus is turned towards wildlife cancers as they are a conservational problem. Recently, new transmissible cancers have been discovered. These cancers cause infection directly through cancer cells. So far, transmissible cancer has been found in dogs, Tasmanian devils and different bivalve species. These cancers have caused population declines, therefore research to understand them is very important. This Bachelor's thesis gives an overview of currently discovered transmissible cancers and the environmental conditions needed for the emergence and dispersal of transmissible cancers.

Keywords: transmissible cancer, environmental conditions, nature conservation, global changes, cancer physiology, population biology

Sisukord

1. Sissejuhatus	6
2. Materjal ja meetodid.....	8
3. Vähi evolutsioon.....	9
4. Vähk metsikutel loomadel	11
5. Keskkond vähi tekke mõjutana.....	13
6. Nakkav vähk.....	15
6.1 Nakkav vähk.....	15
6.2 Nakkava vähi diagnoosimine.....	16
6.3 Koerlaste nakkav genitaalivähk.....	17
6.4 Tasmaania kukkurkuradite nakkav näovähk.....	18
6.5 Karpide nakkav neoplaasia.....	20
7. „Täiusliku tormi“ teooria.....	22
8. Indiividipõhised omadused.....	25
9. Arutelu.....	27
Kokkuvõte	30
Summary.....	31
Tänuavaldused.....	32
Kasutatud kirjandus.....	33

1. Sissejuhatus

Loomad elavad väga erinevates keskkondades. Seda võimaldab evolutsiooni käigus toimunud kohastumine erinevatele elupaigatingimustele. Keskkond on aga kiires muutumises, mille tõttu peavad loomad pidevalt kohastuma, et uute väljakutsetega hakkama saada. Inimmõju on viinud eriti kiirete keskkonnamuutusteni ning kaasa toonud uusi stressoreid. Stressorite hulka kuuluvad näiteks keskkonnareostus, aga ka paljud haigused. Vähk on üks neist haigustest, mille teke võib olla põhjustatud keskkonnast. Vähiks nimetatakse gruppi haigusi, millele on iseloomulik rakkude kontrollimatu jagunemine, mille tagajärjel rakud kuhjuvad ning moodustavad kasvajaid (Internet 2). Vähk arenes koos hulkraksuse tekkimisega (Aktipis ja Nesse, 2013) ning on seetõttu hulkraksete organismide seas üldlevinud (Pesavento *et al.*, 2018). Pahaloomuliste kasvajate puhul levivad vähirakud algkoldest kaugemale ehk metastaseeruvad ning tekitavad siirdeid. Valdav enamus surmaga lõppevatest vähkkasvajatest on seotud metastaaside tekkega (Hamede *et al.*, 2020). 2018. aastal oli iga kuuenda inimesurma põhjus pahaloomuline kasvaja (Internet 1). Seepärast on vähk ka üks tähtsamatest meditsiinivaldkonna uurimisaladest.

Vähijuhtumite arv on ajapikku suurenenud ning hiljutised uuringud näitavad, et see on tingitud tänapäeva keskkonnast ja selle kiirest muutumisest (Hochberg ja Noble, 2017). Sellist haigestumise tõusu võib eeldada ka metsloomadel, sest ka nende keskkond muutub, põhiliselt inimmõju tagajärjel (Giraudeau *et al.*, 2018). Tänu sarnasustele inimese ja metsikute loomade geneetikas, ökoloogias ja evolutsioonis (Sepp ja Giraudeau, 2022), on võimalik teadmisi meditsiinist keskkonnahoidu üle kanda, et paremini populatsioone ohustavaid haigusi mõista. Samuti aitab loomadel esineva vähi uurimine paremini mõista vähi kui inimeste haiguse kulgu ning töötada välja ravimeetodeid (Abegglen *et al.*, 2015).

Ühe mudelsüsteemina loomade vähi evolutsiooni ja ökoloogia uurimisel on välja pakutud nakkav vähk (Hamede *et al.*, 2020). Tavaliselt tekib vähk organismi sees, kuid on leitud vähirakke, mis suudavad ühelt organismilt teisele kanduda ning uut organismi haigestada (Murgia *et al.*, 2006). Selliseid vähiliine on hetkel teadaolevalt leitud üks koertel (*Canis lupus familiaris*), kaks Tasmaania kukkurkuraditel (*Sarcophilus harrisii*) ja eri liiki karpidel (*Bivalvia*) (Metzger ja Goff, 2016). Nakkav vähk on Tasmaania kukkurkuradite populatsioone vähendanud koguni kuni 90% (McCallum *et al.*, 2007), sest on peaaegu 100% juhtumitest surmaga lõppev (Epstein *et al.*, 2016). Seetõttu on nakkava vähi uurimine suure ökoloogilise tähtsusega. Paraku on nakkav vähk seni veel kehvasti uuritud ning haiguse ökoloogia kohta on palju teadmata. Ohustatud populatsioonide säilimiseks ja

looduskaitseliste eesmärkide täitmiseks on vaja uurida nakkava vähi levimist. Evolutsiooni, tekke ja molekulaarsete aluste uurimine aitab ka ennustada, millistel liikidel võib veel nakkavat vähki esineda.

Bakalaureusetöö eesmärgid on võtta kokku hetkel teadaolev teadusinfo metsikute loomade nakkavast vähist, arutleda selle tekke, leviku ja evolutsiooni üle, leida vastused uurimisküsimustele ning pakkuda välja uusi uurimissuundi.

Uurimisküsimused:

1. millised keskkonnatingimused/ keskkonnatingimuste kombinatsioon on vajalik nakkava vähi tekkeks;
2. millised keskkonnatingimused aitavad kaasa nakkava vähi levikule;
3. millised indiviidipõhised omadused soosivad nakkava vähi teket?

2. Materjal ja meetodid

Töös kasutatava materjali leidmiseks kasutasin peamiselt teaduskirjanduse andmebaase. Põhilise andmebaasina kasutasin Google Scholar'it, sest selle kaudu sai kõige rohkematele artiklitele ligipääsu. Kasutasin otsingusõnadena spetsiifilisi termineid, et leida artiklid, mis käsitlevad otseselt vajalikku teemat. Nii kasutasin otsingusõnana „transmissible cancer“, millele Google Scholar andis 2150 tulemust. Kasutades aga otsinguna „transmissible“ AND „cancer“, annab andmebaas ka hulgaliselt artikleid, milles käsitletakse vähi ülekandumist mingi muu levimisteedega, näiteks viirushaigusega.

Arvestades nakkava vähi vormide erinevat avastamise aega, on nende kohta avaldatud artiklite arvude suured erinevused mõistetavad. Otsingusõna „canine transmissible venereal tumour“ kohta on avaldatud 1100 artiklit; „tasmanian devil facial tumour disease“ kohta 538 artiklit ning „bivalve transmissible neoplasia“ kohta vaid 56. Uut materjali leidsin ka huvipakkuvates artiklites viidatud allikaid uurides.

Bakalaureusetöö materjali leidmiseks kasutasin järgnevaid märksõnu: „clonally transmissible cancer“, „canine transmissible venereal tumour“, „tasmanian devil facial disease“, „disseminated neoplasia“, „bivalve transmissible neoplasia“, „environment and cancer“.

3. Vähi evolutsioon

Vähki võivad haigestuda kõik hulkraksed organismid (Aktipis ja Nesse, 2013). Normaalses rakus DNA mutatsioonid kõrvaldatakse reparatsioonisüsteemide poolt ning rakujagunemine on kontrollitud vähikaitsegeenide poolt (Ujvari *et al.*, 2017). Vähi puhul on aga rakutsükli regulatsioon häiritud, mistõttu hakkab toimuma rakkude kontrollimatu jagunemine. Rakud kuhjuvad üksteise otsa ning moodustavad tuumori. Pahaloomulise kasvaja puhul hakkab rakkude kontrollimatu jagunemine toimuma ka algkoldest eemal ehk tekivad metastaasid (Ujvari *et al.*, 2017). Pahaloomulised kasvajakud on seepärast põhiliselt vaid loomadel, sest loomarakkudel puuduvad levimist takistavad rakukestad (Doonan ja Sablowski, 2010).

Looduslik valik soosib kasvajakarakke, sest võrreldes normaalsete rakkudega suudavad nad kiiremini paljuneda (Ujvari *et al.*, 2017). Kogu organismi seisukohast on aga kasvaja teke halb, seega soosib looduslik valik organismi tasemel vähi pärssimist. Varasemalt arvati, et vähk on homogeenne, sest saab alguse ühest rakust, mis mutatsiooni tagajärjel hakkab kiiresti paljunema. Tegelikult esineb ka ühe kasvaja piires suur heterogeensus, mida on eriti oluline arvestada näiteks vähiteraapia välja töötamisel (Ujvari *et al.*, 2017).

Koos vähiga on välja arenenud ka vähikaitsemehhanismid. Vähi kaitsemehhanismide evolutsioon on peamiselt põhjustatud kehasuuruse suurenemisest ja eluea pikenemisest (Ujvari *et al.*, 2017). Proto-onkogeenid ehk muteerumata onkogeenid ning tuumori supressor geenid kontrollivad rakujagunemist. Mutantsete geenide korral on geenide funktsioonid aga häiritud ning kasvajakarakud saavad kontrollimatult jaguneda. Tuumori supressor geenidest ehk vähikaitsegeenidest kõige tuntum on p53-e kodeeriv geen TP53 (Zilfou ja Lowe, 2009). p53-l on organismis kolm kaitsemehhanismi: DNA kahjustuse korral suudab see käivitada DNA reparatsioonimehhanismid, blokeerida rakutsükli ning pöördumatute kahjustuste korral viia raku apoptoosi (Zilfou ja Lowe, 2009). Kui TP53 on mutantne, siis kaitsemehhanismid ei toimi. Suurt rolli mängib ka geenikoopiate arv. Suurtel loomadel peaks eeldatavasti olema suurem vähi tekke risk, sest neil on rohkem rakke ja seetõttu rohkem võimalusi vähi tekkeks, sest iga rakk võib muutuda kasvajakarakuks. Sellist korrelatsiooni aga leitud pole ning ühe põhjenduseks saabki välja tuua vähi supressor geenide koopiaarvu. Näiteks elevantidel, kellel on leitud erakordselt vähe vähikasvajaid, on kuni 20 koopiat geenist TP53 (Abegglen *et al.*, 2015). Ühe geeni struktuur oli sarnane teistel imetajatel leitud TP53-ga, kuid ülejäänud koopiatel puudusid intronid, mis

viitab sellele, et tegu on retrogeenidega, mis on uuesti sisestunud genoomi elevantide evolutsiooni käigus (Abegglen *et al.*, 2015).

Geenikoopiate arvu mõju elueale on uuritud ka kalade puhul. Baines *et al.* (2022) kaladega tehtud uuringu tulemused näitasid, et kõrge proto-onkogeenide koopiate arv lühendab eluiga ning selle kompenseerimiseks peab olema ka kõrgem tuumori supressorgeenide arv. Seega on onkogeenide ning tuumori supressorgeenide suhe väga oluline, sest väikese tuumori supressorgeenide arvuga liigil võib vähki vähe esineda, kui neil on ka vähe onkogene. Kalade puhul on tuumori supressorgeenide koopiate arv korrelatsioonis pikema elueaga (Baines *et al.*, 2022).

Vähi arenemisel on oluline ka organismi mikrokeskkond, millel on võime vähikasvu pärssida (Bissell ja Hines, 2011). Vähi ümbruses olevad rakud jagavad vähirakkudele näiteks kasvufaktoreid ning muid vähi arenemiseks vajalikke aineid (Kareva, 2011). Vähirakkudel on ka võime mikrokeskkonda muuta endale sobivamaks. Selline niši konstrueerimine on levinud paljudel loomadel. Vähirakud suudavad oma mikrokeskkonda mõjutada, muutes näiteks verevarustust või happesust (Ujvari *et al.*, 2017). Üks olulisem funktsioon ongi angiogenees ehk uute veresoonte loome, sest kasvaja saab niiviisi organismilt rohkem toitaineid. Tuumorirakud sekreteerivad kasvufaktoreid, mis soodustavad veresoonte sissekasvu kasvajasse (Ujvari *et al.*, 2017). Mikrokeskkonna happelisemaks muutmisel tõstavad vähirakud glükolüütiliste radade aktiivsust. Happelises keskkonnas suudavad vähirakud ellu jääda, sest neil on vajalik kohastumus, mis tavalistel somaatilistel rakkudel puudub (Ujvari *et al.*, 2017). Happeline keskkond lagundab ka ekstratsellulaarset maatriksit, soodustades nii metastaseerumist, ning vähendab immuunsüsteemi võimet tuumori antigeenidele reageerida (Ujvari *et al.*, 2017).

4. Vähk metsikutel loomadel

Inimeste ja koduloomade puhul on vähki haigestumine hästi uuritud, sest nende kohta on kergem informatsiooni koguda tänu meditsiinile ja veterinaarmeditsiinile. Metsloomade uurimine on aga logistiliselt palju keerulisem. Tavaliselt tuvastatakse vähk metslooma kehas nekropsia läbiviimisel (McAloose ja Newton, 2009). Loodusest on haigestunud ning hukkunud loomi aga raske leida; nad satuvad tihti saakloomade kätte. Metsloomade vähi kohta annab mõnevõrra informatsiooni loomaaedades elavate isendite uurimine (Ewald ja Swain Ewald, 2015). Vangistuses elavatel loomadel on looduses elavate loomadega võrreldes aga erinev elukeskkond, dieet, kokkupuude stressoritega, seal hulgas keskkonnareostusega (Ewald ja Swain Ewald, 2015), mistõttu ei anna need andmed vabalt elavate loomade kohta täpset teavet.

Üldiselt arvatakse, et vähki metsloomade seas on vähe uuritud ja seepärast on andmed puudulikud. Siiski on ka välja pakutud, et metsikute loomade vähk ongi haruldane ning seepärast vähe leitud (Ewald ja Swain Ewald, 2015). Ühe põhjusena tuuakse välja, et mutatsiooni arenemine pahaloomuliseks kasvajaks on haruldane ning mutatsioonid rakus suudetakse üsna kiiresti ja suure tõenäosusega eemaldada (Ewald ja Swain Ewald, 2015). Kantserogenees üldiselt on haruldane, sest see toimub läbi rakuliste valikute, suurt rolli mängib mikrokeskkond ning välja on arenenud vähikaitsemehhanismid (Aktipis ja Nesse, 2013).

Lisaks võib metsloomade vähese vähi esinemise taga olla loomade vanus. Vähiriski suurenemist seostatakse vananemisega, sest organismi immuunsüsteem nõrgeneb. Immuunsüsteemi olulised komponendid on T-rakud, mis tunnevad ära organismile võõraid kehi, sealhulgas vähirakke. Vanusega T-rakkude hulk organismis langeb ning seetõttu on vähirakkudel kergem immuunvastust vältida. Kõrgemas eas on seega vähki haigestumise risk suurem. Looduses surevad aga paljud individid juba enne täiskasvanuks saamist ning ka siis võivad nõrgemad isendid saagiks langeda. Ühe metsloomade vähi vähesuse põhjusena saab seega välja tuua, et metsikud loomad sageli ei ela sellise eani, kus neil vähkkasvaja tekke risk kõrge oleks (Ewald ja Swain Ewald, 2015).

Viimasel ajal on aga avastatud palju infektsioonide kaudu tekkinud ning ka otseselt nakkavaid vähke (Hamede *et al.*, 2020). See toetab arvamust, et metsloomade vähki pole seni piisavalt uuritud ning seepärast jääb mulje, et looduses ei esine palju vähki. Vähhkasvajate arvu tõus on tingitud keskkonna kiirest muutumisest. Metsloomade vähile

kui looduskaitsele probleemile on hakatud hiljuti rohkem tähelepanu pöörama (Hamede *et al.*, 2020), mistõttu on loomade vähki aina rohkem uurima hakatud.

Liikidevaheliselt on suurem vähki haigestumine väikese populatsiooniga või ohustatud liikidel, kellel on madal geneetiline mitmekesisus (Ujvari *et al.*, 2016a). Sellised on kõige sagedamini saarte populatsioonid, sest isoleerituse tõttu on geneetiline triiv takistatud. Vähiriski on eelkõige seostatud madala peamise koesobivuskompleksi (*major histocompatibility complex*, MHC) mitmekesisusega (Siddle ja Kaufman, 2015). MHC valgud on keharakkude pinnal paiknevad valgud, mis võimaldavad organismi immuunsüsteemi rakkudel eristada oma rakke võõrastest.

5. Keskkond vähi tekke mõjutana

Organismi normaalseks elutegevuseks ning rakutsükli korrektseks toimimiseks on vajalik tugev immuunsüsteem. Stressorid, nagu keskkonnareostus ja patogeenid, võivad aga immuunsüsteemi nõrgestada ning soodustada põletike teket, indutseerides nii viisi ka vähi teket (Coussens ja Werb, 2002). Nimelt võib vähk sageli tekkida kroonilise inflammatsiooni tagajärjel, sest põletik loob vähile sobiva mikrokeskkonna. Põletikulistes piirkondades on muuhulgas suurem verevool ja rakujagunemist soodustavad faktorid, mis seega soodustavad ka vähi kasvu (Ujvari *et al.*, 2017). Inimeste puhul on inflammatsioonist tingitud vähi tekke näiteks sellist põletikulist soolehaigust nagu Crohn'i tõve põdevate inimeste suurem risk pärasoolevähi tekkeks (Freeman, 2008). Seepärast suurendavad vähiriski organismis inflammatsiooni soodustavad stressorid.

Ühe põhilisema vähi teket soodustava stressorina saab välja tuua inimõjust tingitud keskkonnareostuse. Loomade puhul on heaks keskkonnareostuse poolt indutseeritud vähi tekke näiteks St. Lawrence'i jõesuudmes elavate valgevaade (*Delphinapterus leucas*) kõrge vähisagedus (Martineau *et al.*, 2002). Kohalike alumiiniumsulatusahjude ja põllumajanduse tõttu on St. Lawrence'i jõe suudmeala saastatud polütsükliliste aromaatsete süsivesinike (*polycyclic aromatic hydrocarbons*, PAH), polüklooritud bifenuülide (*polychlorinated biphenyls*, PCB), diklorodifenüültrikloroetaani (*dichlorodiphenyltrichloroethane*, DDT) ja erinevate raskemetallidega. Neist enim vähki põhjustav on PAH ning seda on enim seostatud soolevähi arenguga. PAH muutub kantserogeenseks ühendiks läbi valgevaalade kõrge tsütokroom P450 taseme. Ka selle piirkonna inimeste hulgas on täheldatud suuremat vähki haigestumist kui mujal Kanadas (Martineau *et al.*, 2002). Seega on keskkonnareostusel suur mõju vähkkasvajate tekkes.

Reostuse tõttu on liikidel aga surve keskkonnaga kohastuda. Elisabethi jões, mis asub Ameerika Ühendriikides Virginia osariigis, on suur polütsükliliste aromaatsete süsivesinike (PAH) reostus. Reostus on peamiselt tingitud lähedal paiknevatest puidutööstlustehastest. Jões elava triibulise funduluse (*Fundulus heteroclitus*) alampopulatsioonil on täheldatud evolutsioonilist kohastumust PAH'i poolt indutseeritud kahjude eest kaitseks, seal hulgas vähi kaitseks (Di Giulio *et al.*, 2015). Ühe kaitsemehhanismina on triibulises funduluses kõrgem kehale võõraid aineid metaboliseerivate ensüümide ekspressioon.

Keskkonnareostuse puhul ei ole aga tegemist alati vaid kemikaalireostusega. Giraudeu *et al.* (2018) lisavad, et lisaks võivad vähki põhjustada ka muud inimõjust tingitud stressorid

nagu valgusreostus ning loomulikust erinev toidulaud. Valgusreostuse põhiliseks teguriks on tehisvalgus öösel (*artificial light at night*, ALAN). ALAN võib vähi teket soodustada, sest tehisvalgus häirib melatoniini tootmist. Melatoniinil on aga tugevad vähirakkude kasvu ning jagunemist pärssivad omadused (Favero *et al.*, 2018). Melatoniini toodetakse ka magades (Blask, 2009), kuid tehisvalgus öösel võib loomulikku ööpäevatsükli ning und häirida.

Ka antropogeense toidu tarbimine võib loomadele avaldada negatiivset mõju (Sepp *et al.*, 2019). Inimeste dieet on palju muutunud ning aina enam on rasvarikkaid ning suhkrurohkeid toite, millel on madal toiteväärtus. Sellise toidu pikaajaline tarbimine võib tekitada terviseprobleeme, sealhulgas indutseerida vähi teket. Näiteks inimestel on leitud võimalik seos rasvarikaste toitude pikaajalise tarbimise ja rinnavähi vahel (Uhomoihi *et al.*, 2022). Paljudel inimestega kokkupuutuvatel metsloomadel võib suure osa toidulauast moodustada toidujäätmetest ning prügist leitud toit (Sepp *et al.*, 2019).

Immuunsüsteemi võivad nõrgestada ning seekaudu vähi teket indutseerida ka erinevad patogeenid. Inimestel on koguni 20% vähki haigestumistest seotud infektsioonidega (Ewald ja Swain Ewald, 2015). Viirused ja parasiidid põhjustavad organismis põletiku tekke, mis indutseerib vähkkasvaja teket. California rannikul Santa Catalina saarel elavatel rebastel (*Urocyon littoralis catalinae*) on kõrvasügelislestadest (*Otodectes cynotis*) tingituna palju vähkkasvajaid kõrvavaiku sekreteerivates näärmetes (Vickers *et al.*, 2015). Kõrvasügelislestad põhjustavad rebaste kõrvades ärritust ja põletikku, mis soodustab kasvaja teket.

Tavaliselt on tuumori areng seotud mitme stressoriga, sest suuremal osal infektsiooniga isenditel vähki ei teki. Seepärast on ka peamiselt nakkushaigustest tingitud vähkkasvajate esinemissagedus suurem reostatud keskkonnas. Näiteks roheline merikilpkonna (*Chelonia mydas*) fibropapillomatoos on põhjustatud alfaherpesviirusest (Herbst ja Klein, 1995), kuid on rohkem levinud suure inimõjuga keskkonnas. Selle põhjuseks on stressorite immuunsüsteemi nõrgestav mõju, mis muudab organismid patogeenidele vastuvõtlikumaks. Ka inimese papilloomiviirusega (HPV) nakatumine ei ole emakakaelavähi arenemises ainsaks põhjuseks (Castle *et al.*, 2002). Vajalik on ka kokkupuude väliste stressoritega, näiteks tubakatooted indutseerivad HPV levimist organismis ja emakakaelavähi arenemist (Castle, 2008).

6. Nakkav vähk

6.1 Nakkav vähk

Kuigi looduses esineb palju läbi viirushaiguste tekkivat vähki, mida teaduskirjanduses käsitletakse ka kaudselt nakkava vähina, siis otseselt nakkavaks vähiks nimetatakse haigust, milles kasvajakud ise on nakkusallikaks. Kui tavaliselt vähk sureb koos hukkuva loomaga, siis nakkav vähk on leidnud niši, mis võimaldab tal ellu jääda järgmises isendis ja seekaudu levida. Vähirakk kandub ühelt organismilt teisele ning suudab retsiipiendi kudedes ellu jääda ning kasvama hakata. Nakkava vähi suhet haigestunud isendiga saab käsitleda kui patogeeni ja peremeesorganismi vahelist suhet, kus patogeeniks on pahaloomulise kasvaja rakud, mis kanduvad siiretena organismide või liikide vahel (Dujon *et al.*, 2020). Seega on nakkava vähi puhul tegu justkui liikidevahelise metastaasiga (Dujon *et al.*, 2020).

Võrreldes tavalise vähkkasvajaga on nakkaval vähil aga rohkem takistusi, sest vähirakud peavad suutma ületada levimisbarjääri, pärssima kosobivuskompleksi tõttu tekkivat immuunvastust ning kohanema uue isendi kudedega, mis võivad alguses kasvu inhibeerida (Ujvari *et al.*, 2016a). Seepärast on nakkav vähk haruldane ning seda on loodusest vähe leitud. Seni on nakkava vähi rakuliine leitud üks koertel (*Canis lupus familiaris*), kaks Tasmaania kukkurkuratitel (*Sarcophilus harrisi*) ja mitmel eri liiki karbil (*Bivalvia*) (Metzger ja Goff, 2016).

Nakkavat vähki on haruldastel kordadel esinenud ka inimesel: näiteks on teada vähi kandumine emalt lapsele raseduse ajal (Dingli ja Nowak, 2006). Samuti võib vähk üle kanduda elundite siirdamisel. Elundite siirdamisel tuleb leida retsiipidendiga sobituv immuunprofiil ning retsiipiendi immuunsüsteemi pärssida, et see võõrkeha vastu võitlema ei hakkaks. Lisaks sellele, et pärstitud immuunsüsteemi tõttu võib retsiipiendi kehas toimuda *de novo* vähi arenemine, on võimalik ka, et vähk kandub kehasse koos elundiga. Üle võivad kanduda kasvajakud või kasvajaid indutseerivad viirused, näiteks inimese papilloomiviirus (Gandhi ja Strong, 2007). Inimeste puhul on täheldatud ka juhuslikke vähi ülekandeid. Näiteks sarkoomi eemaldades kätt vigastanud kirurg avastas viis kuud hiljem vigastuse kohas kasvaja. Uuringute käigus selgus, et kasvaja pärines patsiendil olnud sarkoomist (Gärtner *et al.*, 1996).

Teada on üks juhtum, kus vähirakud on kandunud loomalt inimesele. Nimelt kandusid paelussi *Hymenolopis nana* kasvajakud HIV-d põdevale inimesele ning levisid

lümfisõlmedesse ja kopsudesse, maksa ning neerupealistesse (Muehlenbachs *et al.*, 2015). Algseks kasvajarakkude päritoluks peeti üherakulist eukarüooti. Hiljem kinnitati aga PCR-i kasutades, et nakkusallikaks oli paeluss. Seega on olemas oht, et vähk levib loomalt inimesele.

6.2 Nakkava vähi diagnoosimine

Nakkavat vähki on keeruline diagnoosida, sest üldkasutatavad meetodid puuduvad. Lisaks kasvaja uurimisele mikroskoopiaga, on oluline meetod immunohistokeemia, mis aitab tuvastada valke rakkudes. Seni on mitme nakkava vähi puhul leitud geneetilised markerid, mis võimaldavad vähki lihtsamini diagnoosida.

Tasmaania kukkururadeid uuritakse lõksupüügiga. Kinni püütud isenditelt kogutakse vere ning kasvajaproove ja ka karva-, vuru- ja väljaheiteproove (Tekko, 2017). Nende analüüside põhjal uuritakse kukkururadi toitumist ning stressi, vereproovide kaudu saab teada, kas isendis on antikehi nakkava näokasvaja (DFTD) vastu (Tekko, 2017). Üks DFTD1 uurimiseks kasutatav geneetiline marker on periaksiin, mida selle vähivormi rakud ekspresseerivad (Tovar *et al.*, 2011). DFTD2 kui sõltumatult tekkinud nakkav vähk avastati tänu sellele, et selle rakud ei ekspresseerinud periaksiini, kuigi morfoloogiliselt olid rakud sarnased esimesele vormile (Pye *et al.*, 2016b).

Liiva-uurikkarbist (*Mya arenaria*) on leitud retrotransposoonid, mis on mobiilsed DNA elemendid, mille transponeerumiseks on vajalik pöörtranskriptsioon (Arriagada *et al.*, 2014). Liiva-uurikkarbist leitud retrotransposoonid kannavad nime *Steamer* ning selle transkript ja koopiaarv on korrelatsioonis dissemineerunud neoplaasia esinemisega (Arriagada *et al.*, 2014). *Steamer* leiti haigestunud karpide hemolümfi uurimisega. Liiva-uurikarp on seni ainus, kellel selline korrelatsioon leitud on. Sarnaseid LTR-retrotransposoone on otsitud ka rannakarpidelt (*Mytilus*). Liigilt *Mytilus chilensis* leiti hiljuti kaks retrotransposooni (MchSLE1 ja MchSLE2), kuid ei täheldatud transkriptide ja koopiaarvu korrelatsiooni haigusega (Arriagada *et al.*, 2024).

Koerlaste nakkava vähi diagnoosimiseks on põhiliselt kasutusel tsütoloogilised uuringud (Ganguly *et al.*, 2013), mille käigus uuritakse kasvajat raku morfoloogia põhjal. Mikrobioloogiliseks diagnoosimiseks vajalikud geneetilised markerid on näiteks vähirakkudes LINE-elementid *c-myc* geeni läheduses, tänu sellele saab seda vähivormi teistest kasvajatest eristada PCR-i abil (Ganguly *et al.*, 2013). Võimalikeks geneetilisteks markeriteks on ka kuuma šoki valgud (Chu *et al.*, 2001).

6.3 Koerlaste nakkav genitaalivähk

Koerlaste nakkavat genitaalivähki (*canine transmissible venereal tumour*, CTVT) esmakirjeldati koertel juba 1876. aastal vene teadlase Nowinsky poolt (Das ja Das, 2000). Tegu on peamiselt koerte suguorganitel kasvava tuumoriga, mis levib läbi füüsilise kontakti paaritumisel või enese ja teiste lakkumisel (Das ja Das, 2000).

Koerlaste nakkava vähi sümptomiteks on punased kõvad kasvavad koerte suguorganitel, mis sageli veritsevad (Das ja Das, 2000). CTVT on ülemaailmse levikuga, kuid enim levinud troopilises ja subtroopilises kliimas (Das ja Das, 2000). Peamiselt nakatab haigus koeri (*Canis lupus familiaris*), aga võib katsete põhjal kanduda ka huntidele (*Canis lupus*), koiottidele (*Canis latrans*) ja šaakalitele (*Canis aureus*) (Ujvari *et al.*, 2016a). Koduloomi tavaliselt ravitakse, andmed looduses esineva CTVT kohta on aga puudulikud, seega peetakse üldist suremust ning CTVT mõju populatsioonidele väikseseks. Küll aga on haiguse mõju suurem paikades, kus on palju kodutuid koeri (Das ja Das, 2000). Kutsikatel ning immuunpuudulikkusega koertel võib haigus sagedamini tekitada metastaase ning põhjustada surma (Das ja Das, 2000).

CTVT on ilmselt tekkinud ja levima hakanud ühest indiviidist. Arvatakse, et CTVT tekkis esmakordselt madala geneetilise mitmekesisusega populatsioonis koeral või hundil 11 000 aastat tagasi (Murchison *et al.*, 2014). Selles indiviidis tekkinud vähk levis kõigile kontinentidele alles 500 aastat tagasi (Murchison *et al.*, 2014). Sarnasus eri kontinentidel levinud CTVT kromosoomistikus näitab, et haigus on ühise päritoluga ning püsinud suhteliselt stabiilsena (Murchison, 2008). Ilmselt on koerlaste nakkav vähk tekkinud müeloidsest rakust (Das ja Das, 2000).

CTVT ei ole soo-spetsiifiline, kuid tulenevalt seksuaalkäitumisest võib seda rohkem esineda emastel koertel, sest üks isane võib nakatada palju emaseid (Das ja Das, 2000). Siirdamiskatsetega on koerlaste nakkaval vähil leitud kolm elukäigu faasi (Das ja Das, 2000). Esimeseks on progressiivne faas, mis kestab mõned nädalad. Sel ajal toimub kiire vähirakkude jagunemine ja tuumorite kasv. Sellele järgneb stabiilne faas, mis kestab mõnest nädalast mõne kuuni. Katsetingimustes järgneb stabiilsele faasile kas 2 kuni 12 nädalat kestev regressiivne faas või uus progressiivne faas, mille käigus vähk metastaseerub ning tekitab ka suguorganitest eemal kasvavaid (Murchison, 2008). Üldiselt on metastaasid normaalse immuunsüsteemiga isendite puhul haruldased ning üleüldine suremus on tänu veterinaarmeditsiinile väike (Murchison, 2008).

CTVT puhul on uuritud, kuidas vähirakud suudavad organsimi tungida. Katsetega on leitud, et CTVT rakud sekreteerivad transformeerivat kasvufaktorit β (TGF- β), mis pärsib koerte leukotsüütide antigeenide (*dog leukocyte antigen*, DLA) klass I ja II ekspressiooni ja loomulike tapjarakkude aktiivsust. Koerte leukotsüütide antigeenid on koertel olev peamine koosobivuskompleks. Nakkava genitaalivähi regressioon on seotud vähki tungivate leukotsüütidega, mis toodavad interleukiin 6 (IL-6), mis on immuunvastust reguleeriv tsütokiin ning toimib TGF- β vastu. Selle tulemusena hakkavad vähirakud jälle ekspresseerima DLA-sid ja kasvujarakud hävivad (Chiang *et al.*, 2013).

6.4 Tasmaania kukkururadite nakkav näövähk

Tasmaania kukkururat on suurim tänapäeval elav kukruline (*Marsupialia*), kes asustab vaid Tasmaania saart Austraalias. Erinevalt koerlaste nakkavast genitaalivähist on Tasmaania kukkururadite nakkav näövähk (*devil facial tumour disease*, DFTD) alguse saanud vaid ligi 30 aastat tagasi (Murchison *et al.*, 2012). Esimene haigustunnustega loom leiti 1996. aastal Tasmaania kirdeosast (Hawkins *et al.*, 2006) ning tänaseks on haigus levinud üle kogu Tasmaania. Nakkav vähk on Tasmaania kukkururadite populatsioone kohati koguni kuni 90% vähendanud (McCallum *et al.*, 2007). Haiguse kiire leviku ning suure mõju tõttu peetakse ebatõenäoliseks, et haigus varem märkamatuks oleks saanud jääda. Seega ei arvata, et nakkav näövähk ammu enne 1996. aastat tekkinud oleks (Murchison *et al.*, 2012).

2015. aastal leiti ka teine nakkava näövähi vorm Tasmaania kaguosast d'Entrecasteaux poolsaarelt ning see nimetati DFTD2-ks, varasemalt leitud vorm nimetati DFTD1-ks (Pye *et al.*, 2016b). DFTD2 levik on jäänud püsima oma algsesse piirkonda (Hamede *et al.*, 2020), kuid poolsaarel on juba leitud vähivormide koinfektsioone (James *et al.*, 2019). Mõlemad vähivormid põhjustavad Tasmaania kukkururadite näos kasvujaid ning haavandeid. Haigus mõjutab peamiselt suguküpsed isendeid ehk vähemalt kaheaastaseid loomi ning haigestunud loomad hukuvad kuue kuu jooksul (Pycroft *et al.*, 2007). Vähk võib väga kiiresti kasvada ning takistada toitumist. Peamiselt surevadki nakkava näövähiga isendid nälga. Kuigi vormide poolt põhjustatud haigus on sarnane, on vähirakud geneetiliselt erinevad ning vormid on tekkinud üksteisest sõltumatult (Pye *et al.*, 2016b).

Näövähk levib füüsilisel kontaktil, peamiselt toidu pärast kaklemisel või paaritumishooajal. Kaklemisel loomad hammustavad üksteist ning saadud vigastused on piisavad vähirakkude organismi sisenemiseks. Tasmaania kukkururadite populatsiooni madala geneetilise varieeruvuse tõttu on vähirakkudel kerge immuunvastust vältida ning uue organismi

kudedes edukalt vohama hakata. Metastaasid tekivad DFTD1 puhul 70% haigestunutest ning suremus on ligi 100% (Epstein *et al.*, 2016). DFTD2 esineb seni ainult isastel, kuid selle näovähi vormi poolt põhjustatud suremus pole teada.

Hiljuti avaldatud artiklis (Gerard *et al.*, 2024) viidi läbi *in vitro* katse vähivormide konkurentsi mudeldamiseks. Monokultuurides kasvas DFTD2 kaks korda kiiremini kui DFTD1, kuid maksimaalne rakutihedus (*cell density*) oli madalam. Kokultuuris oli edukam DFTD2, kuid edukus sõltus ka kokultuuri pandud vähivormide rakkude suhtest: kui kokultuuri pandi 90% DFTD1 rakke ja 10% DFTD2 rakke, siis oli esimene vorm edukam (Gerard *et al.*, 2024). Artiklis tuuakse vähivormide erineva konkurentsivõime põhjendusena välja vähirakkude päritolu. DFTD1 on tekkinud küpsest Schwanni rakust, mis enam ei kasva, DFTD2 on tekkinud aga ebaküpsest Schwanni rakust, millel on proliferatsioonivõime (Owen *et al.*, 2021). Arvatakse, et suurem proliferatsioonivõime on seetõttu säilinud ka DFTD2 puhul (Owen *et al.*, 2021). Kuna tegu on *in vitro* katsega, siis ei saa täpselt ennustada, kas looduses on vähivormide konkurents samasugune.

Nakkava näovähi päritolu kohta on lisaks ka teada, et DFTD1 on tekkinud emasest isendist. DFTD1-l ei ole terveid sugukromosome, vaid on toimunud X-kromosoomide muutused. DFTD2-s on aga Y-kromosoom, seega on teine vorm tekkinud isasest isendist (Pye *et al.*, 2016b).

Kuigi nakkav näovähk on alles evolutsiooniliselt üsna uus haigus, on suure suremuse tõttu hakanud kukkurkuraditel välja arenema kaitsemehhanismid vähiga toime tulemiseks (Ruiz-Aravena *et al.*, 2018). DFTD1 puhul on täheldatud haiguse loomulikku regressiooni, mis tähendab, et suhteliselt väheste põlvkondade jooksul on toimunud Tasmaania kukkurkuraditel evolutsiooniline muutus vähi pärssimiseks (Margres *et al.*, 2018). Pye *et al.* (2016a) poolt uuritud 52 loomast kuuel olid DFTD vastu antikehad ning ühel isendil olid T-lümfotsüüdid suutnud kasvujasse tungida.

Lisaks on näovähi epideemia tulemusena muutunud kukkurkuradide suguküpsuse iga. Lühikese eluea tõttu saabub paljudel loomadel suguküpsus varem, kõrge suremuse tõttu saavad loomad arvestada ühe sigimishooajaga, seega on nad muutumas iteropaarsest liigist semelpaarseks (Jones *et al.*, 2008). Haigus on seega survestanud liiki kiiremini sigima ning järglasi saama enne, kui isendid vähki haigestuvad. Seega soosib looduslik valik just neid, kes varakult sigivad. Nii suunab evolutsioon liiki üha nooremana järglasi saama. Sellist

loomade füsioloogias avalduvat evolutsiooni on täheldatud ka kalade puhul, keda inimesepoolne püügisurve suunab üha väiksemamõõdulisema ning nooremana sigima, sest suuremad isendid püütakse ära. Selline evolutsiooniline kaitsemehhanism on tingitud kalapüügivõrkude silmasuurusest ning alammõõtudest (Kuparinen ja Merilä, 2007).

Tasmaania kukkurkuradi ja tema näovähi vaheline suhe on kiirete evolutsiooniliste muutuste tõttu heaks uurimisobjektiks evolutsioonibioloogidele. Haiguse loomuliku regressiooni uurimine aitab ka mõista, kuidas organismil tekivad vähivastased mehhanismid.

6.5 Karpide nakkav neoplaasia

Karpide nakkav neoplaasia (bivalve transmissible neoplasia, BTN) põhjustab dissemineerunud neoplaasiat (disseminated neoplasia, DN) karpide hemolümfis (Bruzos *et al.*, 2022) ehk leukeemiat, mis tähendab, et vähk on levinud üle terve keha. Dissemineerunud neoplaasiat on leitud paljudelt karbiliikidelt, kuid vaid väikesel osal neist toimub haigestumine otse läbi vähirakkude. Karpide nakkava leukeemiaga liikide täpne seni leitud arv ning erinevate vähivormide arv on ka teaduskirjanduses segane, sest andmed erinevatel karbiliikidel esineva vähi etioloogia kohta täienevad kiiresti. Seni leitud nakkavad neoplaasiad on tekkinud üksteisest sõltumatult ning BTN on nakkavate neoplaasiate üldnimetus. Karpide neoplaasia puhul levivad hemolümfis suured pleomorfsed rakud (Dujon *et al.*, 2020), mis häirivad organite normaalset tööd. Haigus on kiiresti progresseeruv ning võib põhjustada karbi hukkumist.

Söödaval südakarbil (*Cerastoderma edule*) avastati dissemineerunud neoplaasia 50 aastat tagasi, aga alles hiljem tuvastati, et selle levimine toimub läbi vähirakkude (Metzger *et al.*, 2015). Varasemalt peeti haiguse levimise põhjuseks viirust, kuni Metzger *et al.* (2015) leidsid, et neoplastilised rakud olid geneetiliselt erinevad peremeesorganismist, kuid sarnased omavahel. See tõestas nakkava vähi klonaalset päritolu. Edasise uurimise käigus on söödavalt südakarbilt leitud kaks erinevat iseseisvalt tekkinud vähiliini, mille puhul on kasutusel tähistused BTN1 ja BTN2 (Ni Leathlobhair ja Lenski, 2022). Selgeid andmeid nende tekkimise aja kohta ei ole, kuid arvatakse, et sellele liigile omased vähivormid tekkisid sajandeid tagasi (Bruzos *et al.*, 2022). Söödav südakarp on põhjapoolkeral rannikualadel üldlevinud. Kuigi liiki esineb ka Läänemeres, ei ole siin elavatel isenditel seni nakkavat vähki leitud (Bruzos *et al.*, 2022). Suurimad haiguspuhangud on olnud Lääne-Euroopa ning Põhja-Aafrika rannikul (Bruzos *et al.*, 2022).

Rannakarpide vähki uuriti söödava rannakarbi (*Mytilus trossulus*) puhul. Sellelt liigilt on samuti leitud kaks nakkava vähi vormi MtrBTN1 ja MtrBTN2. MtrBTN1 leiti esmalt Lääne-Kanadast (Metzger, 2016). MtrBTN2-ga nakatumist on täheldatud ka teiste rannakarbi liikide *Mytilus chilensis*, *Mytilus edulis* ja *Mytilus galloprovincialis* puhul (Yonemitsu *et al.*, 2019). See tähendab, et karpide leukeemia suudab levida ka liikidevaheliselt, kui liigid on piisavalt sarnased (Metzger *et al.*, 2015). Haigus on levinud ka Euroopasse, kuid seni pole see põhjustanud massilisi hukkumisi (Hammel *et al.*, 2022).

Liikidevahelist ülekandumist on täheldatud ka teiste karbiliikide puhul: *Polittapes aureus*'e vähirakud pärinevad *Venerupis corrugata*'lt (Metzger *et al.*, 2016). Liiva-uurikkarbil (*Mya arenaria*) on leitud sõltumatult tekkinud vähivorm MarBTN. Hiljuti on tõestatud ka Balti lamekarbil (*Macoma balthica*) esineva vähi nakkavust Gdański lahes (Michnowska *et al.*, 2022), seega võib karpide vähk olla suureks ohuks ka Läänemeres elavatele isenditele.

Karpide nakkav vähk on tekkinud hemotsüüdist ehk vererakust (Bruzos *et al.*, 2022). Kui koerlaste ja Tasmaania kukkurkuradite puhul peetakse peamiseks vähi teket soodustavaks teguriks madalat geneetilist mitmekesisust, siis karpide vähi tekkes võib suurimat rolli mängida hoopis keskkonnast tulenev stress (Metzger *et al.*, 2015). Suurim nakatumine on reostunud aladel, eriti polüklorineeritud bifenüülide ning raskemetallidega reostunud aladel (Dujon *et al.*, 2020).

Peamiselt peetakse karbileukeemia levimismehhanismiks hoovuseid. Karbid toituvad vett filtreerides. Kui karbid filtreerivad vähirakke sisaldavat vett, siis vähirakud jäävad filtreerija kehasse. Niiviisi on vähil võimalik levida ilma füüsilise kontaktita. Kuna vähirakud levivad läbi vee, siis on vähirakkudel vaja toime tulla ka veekeskkonnas ellu jäämisega. Karpide nakkava neoplaasia rakud võivad merevees ellu jääda mitu nädalat (Giersch *et al.*, 2022).

Merekarpide immuunvastust nakkavale vähile pole seni teada, kuid adaptiivse immuunsüsteemi ning peamise ko sobivuskompleksi puudumise tõttu võivad nad olla eriti haavatavad (Gestal *et al.*, 2008). Siiski tunnevad nad võõrkehi ära näiteks loomulike tapjarakkude kaudu (Metzger *et al.*, 2015). Karpide immuunsüsteemis mängivad kõige olulisemat rolli hemotsüüdid ja hemolümfis lahustunud ained, millel on äratundmisfaktorid, mis võõrkeha leidmisel käivitavad tsütokiinide tootmise, mis muuhulgas aktiveerivad fagotsütoosi (Allam ja Raftos, 2015).

7. „Täiusliku tormi“ teooria

Tavaliselt sureb vähk koos peremehega, aga nakkav vähk on leidnud sellise niši, mis võimaldab tal edasi levida. Selle põhjal on nakkav vähk loodusliku valiku poolt rohkem soositud ehk nakkaval vähil on kõrgem kohasus. Sellegipoolest ei ole looduses palju nakkavat vähki leitud. Üldiselt toimub kantserogenees harva, sest loodusliku valiku tulemusena on edasi kandunud vähki pärssivad mehhanismid (Aktipis ja Nesse, 2013). Kõigist tekkinud vähkidest suudab vaid väike osa muutuda nakkavaks, sest vajalikud on kindlad vähirakkude omadused, peremeesorganismi omadused ning keskkonnatingimused. Nakkav vähk ongi seepärast haruldane, et selle tekkimiseks ja levimiseks on vajalik kindel tingimuste kombinatsioon, mida nimetatakse „täiuslikuks tormiks“ (Ujvari *et al.*, 2016a).

Nakkava vähi tekkeks on oluline genoomi ebastabiilsus, mis on tekkinud keskkonnasurve tõttu (Dujon *et al.*, 2020). Näiteks UV-kiirguse poolt tekitatud mutatsioonid võivad olla nakkava vähi tekke initsiaatoriks (Dujon *et al.*, 2020). Nimelt on koerte nakkava vähi puhul täheldatud, et ultraviolettkiirguse poolt on tekitatud lausa 42% mutatsioonidest, mis tähendab, et CTVT on oma evolutsiooni jooksul kokku puutunud tugeva UV-kiirgusega (Murchison *et al.*, 2014). Ka karpidel on suur kokkupuude UV-kiirgusega, sest paljud liigid elavad loodete piirkonnas (Ujvari *et al.*, 2017). Tasmaania kukkurkuradite puhul pole leitud palju UV-kiirgusest põhjustatud mutatsioone, mis võib tuleneda sellest, et tegu on öise eluviisiga loomaga. Liiva-uurikkarbi leukeemia võib olla põhjustatud retrotransposoon *Streamer*'i aktiveerumisest, mis võib olla tingitud keskkonnareostusest või temperatuuri muutusest (Arriagada *et al.*, 2014). See selgitab ka, miks *Streamer*'i transkripti koopaarv on korrelatsioonis vähi esinemisega ning miks seda saab kasutada geneetilise markerina liiva-uurikkarbi nakkava vähi uurimisel. CTVT puhul on täheldatud retrotransposoon LINE-1 esinemist *c-myc* onkogeeni läheduses. Just onkogeeni lähedusse transpositsioneerumine võis muuta onkogeeni aktiivsust ning seeläbi põhjustada CTVT tekke (Katzir *et al.*, 1985). Seega on nakkava vähi tekkeks väga oluline ebastabiilne genoom, kus peamiselt stressorite mõjutusel toimuvad muutused.

Vähi nakkavaks muutumises mängib suurt rolli peremeesliigi geneetiline varieeruvus, eriti immuunsüsteemi komponentide varieeruvus. Imetajatel on koesobivusbarjäär, mis takistab võõrkehade siiret organismi. Rakkude pinnal olevad MHC valgud võimaldavad immuunsüsteemil eristada oma rakke võõrastest, mille tulemusena tekib immuunvastus. Nakkava vähi rakkude levimiseks siiretena on vajalik madal geneetiline varieeruvus,

immuunvastuse pärssimine ning peamiste koosobivuskomplekside MHC pärssimine (Siddle ja Kaufman, 2013). Geneetilisel väga sarnaste isendite vahel on seega levimine kergem. Just see võib olla põhjus, miks nakkav näovähk Tasmaania kukkurkuradite populatsioonis nii kiiresti levinud on. Liik on ilmselt läbinud mitu pudelikaela ning võrreldes teiste liikidega on Tasmaania kukkurkuraditel väga väike mitmekesisus MHC klass I lookustes (Siddle *et al.*, 2007). Vähirakud vähendavad oma rakkude pinnal MHC I valkude hulka, mistõttu ei tunne organismi immuunsüsteem neid ära. Nii saab nakkav näovähk edukalt immuunvastust vältida.

Ka nakkava vähi arengus on olulised mikrokeskkonna omadused. Seni pole täpselt teada, kuidas nakkava vähi rakud oma mikrokeskkonda muudavad, aga võib eeldada, et see toimub sarnaselt mittenakkavate vähkidega. Vähirakud muudavad oma keskkonna hapnikuvaesemaks ja happelisemaks. Need tingimused teevad normaalsete rakkude ellujäämise raskeks, vähendades seeläbi konkurentsi. Mikrokeskkonna üks olulisemaid tingimusi on angiogenees, mida happeline keskkond ka stimuleerib. Nii koerlaste nakkav genitaalivähk kui ka Tasmaania kukkurkuradite näovähk on peamiselt levinud kehaosadel, milles on juba tihedalt veresooni (Ujvari *et al.*, 2017). Karbi leukeemia on oma olemuse poolest samuti tihedalt seotud peremeesorganismi veresüsteemiga (Ujvari *et al.*, 2017).

Näovähi ja koerlaste nakkava vähi levimiseks on vajalik isenditevaheline füüsiline kontakt (Ujvari *et al.*, 2016a). Haigestunud isendi vähirakud levivad ainult läbi paaritumise, lakkumise või kaklemise. Tasmaania kukkurkuradid on üksteise suhtes väga agressiivsed, mistõttu tekivad kaklemise käigus vigastused, mille kaudu vähirakud organismi sisenevad. Karpide neoplaasia puhul pole vajalik otsene kontakt. Sel juhul kannab vesi haigestunud karbilt heidetud vähirakke järgmise karbini. Mehhanism, kuidas vähirakud hemolümfist veekeskkonda pääsevad, on seni veel teadmata. Vähirakk jõuab karbi kehasse tänu sellele, et karbid on filtreerijad.

Edukas nakkava vähi levimine sõltub haigestunud isendilt tulnud kasvajarakkude arvust. Mida rohkem vähirakke ühel kokkupuutel haigelt isendilt eemaldub, seda rohkem rakke võib jõuda uuele isendile ja seda kindlam on nakatamine. Hiirtega tehtud laborikatsetest leiti, et immuunpuudulikkusega hiirel vähi tekitamiseks läheb vaja 10^5 kuni 10^6 DFTD1 raku (Kreiss *et al.*, 2011). Hiirtel, keda nakatati 10^5 vähirakuga, ilmusid esimesed nähtavad kasvajakud 7 nädalaga, 10^6 rakuga nakatatud hiirtel olid nähtavad kasvajakud juba 4 nädalaga (Kreiss *et al.*, 2011). Seega sõltub vähi teke nakkusallikaks olevate vähirakkude arvust.

Mida rohkem on ka isendite vahel kokkupuuteid, mille jooksul vähirakud saavad üle kanduda, seda tõenäolisem on nakatamine. Eelnevast järelduvalt sõltub nakatamine populatsioonitihedusest. Mida tihedam on kukkurkuradite populatsioon ühel alal, seda tõenäolisemalt nad puutuvad kokku toidu pärast võideldes ning seda suurem on nende üldine omavaheline konkurents. Karpide puhul pole füüsilist kontakti vaja, kuid lähedal ning kolooniatena elavatel karpidel on haigestumine suurem, sest lähedale levib rohkem vähirakke. Veekeskkonnas läheb ilmselt vaja rohkem haigestunud isendilt tulnud rakke, sest need võivad veekeskkonnas hajuda.

„Täiusliku tormi“ teoorias tuleb arvestada ka muid keskkonnategureid nagu keskkonna temperatuuri, happelisust, hapnikusisaldust (Tissot *et al.*, 2022). Näiteks karbileukeemia levimises mängivad olulist rolli veekeskkonna tingimused, sest vähirakud peavad organismiväliselt ellu jääma. Karbileukeemia vormidega on tehtud katseid laboritingimustes. Nii on leitud, et söödava rannakarbi vähi MtrBTN2 rakkudest 50% olid 6 päeva möödudes elus (Burioli *et al.*, 2012). On välja pakutud, et ookeanide soojenemine võib karpide leukeemia levikut soodustada (Bramwell *et al.*, 2021).

8. Indiviidipõhised omadused

Liigisiselt võib loomadel palju omadusi varieeruda. Näiteks tugevama immuunsüsteemiga loomadel on nõrgemate ees eelis. Tasmaania kukkurkuradite puhul on täheldatud, et DFTD levimus võib sõltuda kukkurkuradi immunoglobuliinide tasemest. Isenditel, kellel on kõrgem immunoglobuliini IgM ekspressioonitase võrreldes IgG-ga, on näovähi esinemine väiksema sagedusega (Ujvari *et al.*, 2016b). Seega kõrgema IgM tasemega kukkurkuraditel on eelis madalama IgM tasemega kukkurkuradite ees. Eeldatavasti suunab looduslik valik liiki kõrgema IgM tasemeni (Ujvari, 2016b). Immuunsüsteemi komponentides esineb seega varieeruvus, mis mõjutab organismi vastuvõtlikkust patogeenidele, sealhulgas nakkavale vähile.

Indiviidipõhine omadus on ka kehakaal, millel võib liigisiselt esineda suur varieeruvus. Suurematel isenditel on rohkem rakke ning peaks sellest järelduvalt olema suurem vähi tekke risk, sest iga rakk võib muutuda kasvajakarakuks. Liikidevaheliselt sellist seaduspära ei kehti. Peto paradoksi kohaselt ei ole suurematel loomadel rohkem vähki. Evolutsiooniliselt on see põhjendatud sellega, et mida suuremaks muutus kehasuurus, seda rohkem läks vaja vähikaitsemehhanisme, et vähki pärssida (Aktipis ja Nesse, 2013). Liigisiselt võib aga mõnel liigil olla positiivne suhe kehakaalu ning vähi tekke riski vahel. Selline suhe esineb ka inimesel (Vincze *et al.*, 2022). Kehasuuruse mõju vähi tekkele on oluline arvestada *de novo* kantserogeneesi puhul. Seni pole aga teada, kas kehasuurus mõjutab ka nakkava vähi levimist.

Tasmaania kukkurkuradite eluiga on tavaliselt 6-7 aastat, suguküpsus saabub teisel eluaastal. Seire on aga näidanud, et üldiselt on nakkavasse vähki haigestunud kõik kaheaastased loomad ning nad hukuvad poole aasta jooksul (Pycroft *et al.*, 2007). Looduslik valik soosib isendeid, kes suudavad järglased saada nooremana, enne näovähki haigestumist. Nii on Tasmaania kukkurkuradid hakanud aina varem sigima. Kui varasemalt oli loomadel 3-4 sigimishooaega, siis nüüd liigub liik semelpaarsuse suunas ehk neil on üks sigimishooaeg (Jones *et al.*, 2008).

Nakkava vähi levikus võib suurt rolli mängida isendite käitumine. Näiteks inimeste puhul võib nakkushaiguste levik suuresti sõltuda inimeste käitumisest (Funk *et al.*, 2010). Selgeks näiteks on koroonapandeemia, kus inimeste kodus püsimine, distantsti hoidmine ning maskide kandmine pidurdas oluliselt COVID-19 nakkuse edasi levimist. Tasmaania kukkurkuradid ei ole seltsingutena elav liik, kuid neil on kokkupuuteid näiteks saagi pärast

võitlemisel ja sigimisel. Kuna nakkava näovähi levimiseks läheb vaja isenditevahelist kontakti, siis võib agressiivsete isendite puhul olla levik kindlam. Agressiivsus hammustamisel võib luua sobiva levimistee vähirakkudele läbi vigastuste. Mida agressiivsemad loomad, seda rohkem vigastusi nad kaklemise käigus saavad.

Kudede vastuvõtlikkus sõltub põhiliselt isendi immuunsüsteemi tugevusest ja konkreetse koe seisundist (Ujvari *et al.*, 2016a). Kahjustunud ja põletikulised koed on infektsioonidele ning vähirakkudele palju vastuvõtlikumad. Kukkurkuraditel on imetajate seas kõige suurem hammustusjõud, mis tuleneb pea suuruse suhtest kehasuurusega (Wroe *et al.*, 2005). Võitlemise agressiivsusest sõltub ka see, kui palju vähirakke haigelt isendilt lahti kraabitakse. Mida rohkem rakke levib, seda suurem on nakatamise tõenäosus.

9. Arutelu

Nakkava vähi tekkes on *de novo* tekkinud vähk omastanud võime levida geneetiliselt sarnasele teisele isendile. Kõik seni leitud nakkava vähi vormid on tekkinud paljude keskkonnatingimuste koosmõjul, mida nimetatakse „täiuslikuks tormiks“.

Tasmaania kukkururadite näovähi nakkavaks muutumisel oli võtmeroll MHC klass I vähesel varieeruvusel. Ühes isendis tekkinud vähk suutis teisele isendile üle kanduda tänu geneetilisele sarnasusele indiviidide vahel. MHC ekspressiooni pärssimisel suudavad vähirakud edukalt peremehe immuunvastust vältida. Näovähi rakud kanduvad üle võitlemisel ja paaritumisel. Kuna kukkururadid on väga agressiivsed, siis tekitavad nad üksteisele suuri vigastusi. Vigastunud kude läheb põletikku, mis soodustab vähirakkude kasvama hakkamist, sest loob neile parema mikrokeskkonna. Seepärast võib näovähi nakkavaks muutumise „täiuslikus tormis“ oluline roll olla ka põletikul. Näovähi nakkavaks muutumist võis soodustada ka see, et haigus on peamiselt levinud kehaosadel, kus on tihedalt veresooni ehk kasvajarakkudele on see sobiv keskkond.

Koerte genitaalivähi arenemises oli samuti oluline madal geneetiline varieeruvus, mis on tekkinud eelkõige aretamise tõttu. Paaritumise käigus võivad ka koertel vigastused tekkida, mille kaudu vähirakud levivad. Koerte nakkav vähk on tavaliselt levinud koerte välistel suguorganitel, kuid emastel ka tupes. Need on vähile haavatavad kehaosad, sest ka neis on tihedalt veresooni.

Karbi leukeemiat on siin töös käsitletud uurimuste põhjal leitud üheksal liigil. Ühes isendis tekkinud vähirakud on levinud veekeskkonda. Vähirakud satuvad järgmisesse isendisse, kui karp filtreerib vett. Vähirakud on sisenenud uude karpil ning suutnud seal siirdena ellu jääda. See on võimalikuks saanud tänu koesobivusbarjääri puudumisele selgrootutel (Gestal *et al.*, 2008). Laialdase leviku põhjuseks võivad olla hoovused, mis kannavad vähirakke edasi.

Nakkaval vähil on suur mõju nii peremeesliigi populatsioonile kui ka ökosüsteemile üldiselt. Tasmaania kukkururat on Tasmaanias tippkiskja. Tema arvukuse muutumine muudab ka üldist ökosüsteemi tasakaalu. Kukkururadite arvukuse vähenemine DFTD tagajärjel on tõstnud metskasside arvukust. Varasemalt hoidsid kukkururadid metskasside arvukust kontrolli all. Metskasside arvukuse tõusmise tõttu on vähenenud saarel elava kvolli *Dasyurus viverrinus* arvukus (Hollings *et al.*, 2014).

Tasmaania kukkurkuradite näovähki on nakkavatest vähkidest enim uuritud, sest on populatsioonis väga kiiresti levinud ning ohustab seetõttu liiki väljasuremisega. Kuna nakkav näovähk tekkis tõenäoliselt alles 30 aastat tagasi, siis toimuvad populatsioonis väga kiired evolutsioonilised protsessid. Kuigi kukkurkuraditel on avaldunud loomuliku regressiooni võime tänu antikehadele, peaks kukkurkuradite väljasuremisest päästmisele kaasa aitama. Antikehade uurimine võib aidata välja töötada vaktsiini. Hetkel proovitakse välja töötada marutaudivaktsiiniga sarnaselt manustatavat vaktsiini (Flies *et al.*, 2020). Lisaks kukkurkuraditele vaktsiini välja töötamisele hoitakse nakatumata populatsioone eraldi ja geneetiliselt erinevamaid isendeid paaritatakse, et suurendada kukkurkuradite mitmekesisust. Tasmaanias tegutseb programm nimega „Save the Tasmanian Devil Program“, mis haldab nakatumata populatsioone ja tegeleb Tasmaania kukkurkuradite väljasuremisest päästmisega.

Vahetevahel käsitletakse teaduskirjanduses dissemineerunud neoplaasiat kui alati nakkavat vähki. Tegelikult kõigi liikide puhul pole see kindlaks tehtud ja seni saab vaid mõnede liikide vähivormid liigitada nakkavaks. Ilmselt on nakkav vähk aga vähemalt veekeskkonnas laiemalt levinud probleem. Eriti suur probleem võibki olla mereselgrootutel, sest neil puudub koesobivusbarjäär (Gestal *et al.*, 2008). Karpide vähi puhul võiks uurida ka teiste mittenakkavate dissemineerunud neoplaasiate geneetikat ning etioloogiat. Karpidel on sarnast neoplaasiat kirjeldatud näiteks austritel (Arriagada *et al.*, 2014). Potentsiaalselt on neoplaasiate hulgas veel otseselt nakkavaid vähke. Seega võib nakkav vähk merekeskkonnas laiemalt levinud olla. Siinkohal võiks uurida ka Läänemere liike. Kuna nii söödaval rannakarbil, söödaval südakarbil kui ka liiva-uurikkarbil on juba karbi nakkav neoplaasia tuvastatud, siis võiks uurida, kas vähk esineb ka Läänemere populatsioonidel. Balti lamekarbil on seni leitud nakkavat neoplaasiat Gdanski lahest, seega on haiguse esinemine Läänemeres juba kindel. Edasine uurimine võiks hõlmata suuremat ala Läänemerest. Samuti ei ole hetkel kuigivõrd hästi teada, kui suur on nakkava neoplaasia mõju populatsioonide vähenemisele ning kuidas oleks võimalik karpide looduskaitset korraldada. Tõenäoliselt mõjutab populatsioonide vähenemist ka keskkonnareostus ning kliimamuutus. Uurida võiks ka teisi mereselgrootuid.

Nakkavat vähki võib tekkida ka teiste maismaaliikide seas. Et võtmerolli vähi muutumises nakkavaks mängib madal geneetiline mitmekesisus, tuleks tähelepanu pöörata ka teistele liikidele, kes on näiteks läbinud pudelikaelu, elavad isoleeritud paikades või kelle hulgas on palju *inbreeding*'ut. Sellised liigid on näiteks gepardid (*Acinonyx jubatus*) ja California

merelõvid (*Zalophus californianus*) (Ujvari ja Belov, 2011). Neil liikidel on kõrge vähirisk ning ka risk, et vähk muutub nakkavaks. Geparditel on väga madal geneetiline mitmekesisus, mistõttu oleks vähil kerge siiretena üle kanduda. California merelõvidel on kõrge urogenitaalsesse vähki haigestumine. Selle vähi etioloogia uurimisel pole seni tuvastatud vähi klonaalset levimist (Ní Leathlobhair *et al.*, 2017).

Nakkava vähi ja tema peremeesliigi vahel toimub ka teatud koevolutsioon (Dujon *et al.*, 2020). Nii on eespool mainitud, et Tasmaania kukkururaditel on aja jooksul hakanud tekkima kaitsemehhanismid nakkava näovähi pärssimiseks. Selline evolutsiooniliste protsesside uurimine aitab mõista liikide loomulikku vähikaitset, välja töötada täiendavaid kaitsemeetmeid ning aidata ka inimestel esineva vähi uurimist. Näites karpide nakkav leukeemia on välja pakutud mudelsüsteemiks inimese leukeemia uurimiseks, sest vähirakud on olemuselt sarnased (Aguilera, 2017). Mida rohkem teadmisi haiguste kohta saadakse, seda rohkem on võimalik uurimismeetodeid täiendada ning spetsiifilisemaks muuta.

Kokkuvõte

Vähk on tekkinud loodusliku valiku tõttu, mis raku tasemel soosib kasvajakasv, millel on parem jagunemisvõime. Sellele vastu toimib organismi tasemel looduslik valik, mis soosib isendeid, kellel on vähi vastu kaitsemehhanismid. Vähikaitsemehhanismid on arenenud evolutsiooni käigus põhiliselt kehasuuruse suurenemise ning eluea pikendamise tõttu.

Metsikudel loomad on vähi vähe uuritud. Seepärast pole teada, kui levinud vähkkasvajad looduses on. Vähi areng on tavaliselt seotud mitme stressoriga. Vähi võib olla põhjustatud patogeenidest, kes põhjustavad põletikku, mis soodustab kantserogeneesi. Aina enam on ka seoseid vähi tekke ja keskkonnareostuse vahel.

Looduses on leitud nakkavaid vähke, mis levivad vähirakkude kaudu ühelt isendilt teisele. Koertel on levinud koerlaste nakkav genitaalivähk, mis on vanim leitud nakkava vähi vorm. Tasmaania kukkururadeid ohustavad nakkava näovähi kaks vormi. Esimene neist on levinud üle terve Tasmaania ning vähendanud kukkururadite populatsioone kohati kuni 90%. Nakkavat vähki on leitud eri liiki karpidel.

Vähi nakkavaks muutumiseks on vajalik kindel keskkonnatingimuste kombinatsioon, mida nimetatakse „täiuslikuks tormiks“. See koosneb nii biotilistest, abiotilistest kui ka indiviidipõhistest teguritest. Võtmeroll levimises on liigi madalal geneetilisel mitmekesisusel. Isendite sarnasuse tõttu kanduvad vähirakud siiretena üle ning suudavad uues isendis immuunvastust vältida. Tasmaania kukkururadite puhul on olulised „täiusliku tormi“ komponendid madal geneetiline mitmekesisus, eriti MHC klass I alleelides, ning agressiivne käitumine, mis loob sobiva levimise vähirakkudele. Aretamisest tingituna on ka koertel madal geneetiline mitmekesisus. Koertel levib nakkav vähk peamiselt paaritumisel. Karpide nakkava leukeemia levimises võib oluline olla koosobivusbarjääri puudumine. Vähirakkudel võib olla karbi kehas kergem immuunvastust vältida, kuid täpsemad teadmised seni puuduvad. Karpidel on vähirakkude kandjaks veekeskkond ja hoovused.

Nakkav vähk põhjustab populatsioonides massilist hukkumist. Looduses võib aga veel leiduda nakkava vähi vorme või vähke, millel on potentsiaal muutuda nakkavaks. Looduskaitse korraldamiseks ja vähiuuringute edendamiseks on vaja jätkata nakkava vähi uurimist.

Summary

Cancer has emerged due to natural selection which at the cellular level favours tumour cells due to their better ability to divide. This is counteracted by natural selection at organismal level which favours individuals with defense mechanisms against cancer. These mechanisms have developed in the course of evolution mainly due to the increase in body size and life span.

Cancer in wildlife has been researched little. Therefore it is not known how common cancer is in nature. Tumour development is usually associated with several stressors. Cancer can be caused by pathogens which cause inflammation that promotes carcinogenesis. There are also connections between cancer development and environmental pollution.

In nature there have been found transmissible cancers that spread between individuals directly through cancer cells. Canine transmissible venereal tumour has been found in dogs and it is the oldest transmissible cancer lineage found. Tasmanian devils are threatened by two transmissible facial tumours. The first has spread all over Tasmania and has reduced some populations by up to 90%. Transmissible cancer has also been found in different bivalve species.

For cancer to become transmissible, a specific combination of environmental conditions, called the „perfect storm“, is necessary. It consists of biotic, abiotic and individual factors. A key role in transmissible cancer is the low genetic diversity of the species. Due to the similarities of individuals, transmissible cancer cells are transferred as grafts and can escape immune recognition. Important factors of the „perfect storm“ in Tasmanian devils are low genetic diversity, especially in MHC class I alleles, and aggressive behaviour which creates a suitable route of dispersal for cancer cells. Due to dog breeding, the genetic diversity of dogs is also low. Transmissible cancer in dogs mainly spreads through coitus. In bivalve transmissible leukemia, the lack of histocompatibility barrier may be important for dispersal. This might make it easier for cancer cells to escape immune recognitions but precise mechanisms are currently unknown. Cancer cells are carried by the water and currents.

Transmissible cancer causes mass population declines. It is possible that more transmissible cancer can be found in nature and that such cancers exist that have the potential to become transmissible. To organize nature conservation and improve cancer research, it is necessary to continue transmissible cancer research.

Tänuavaldused

Suur tänu minu juhendajale Randel Kreitsbergile, kes selle põneva teema välja pakkus ning suunas mind töö kirjutamise ajal. Tänan ka oma pereliikmeid, kes mind utsitasid tööd kirjutama.

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. Doi: 10.1001/jama.2015.13134
- Aguilera, F. (2017). Neoplasia in Mollusks: What Does it Tell us about Cancer in Humans? – A Review. *Journal of Genetic Disorders*, 1: 07.
- Aktipis, C. A., Nesse, R. M. (2013). Evolutionary foundations for cancer biology. *Evolutionary Applications*, 6: 144–159. Doi: 10.1111/eva.12034
- Allam, B., Raftos, D. (2015). Immune responses to infectious diseases in bivalves. *Journal of Invertebrate Pathology*, 131: 121–136. Doi: 10.1016/j.jip.2015.05.005
- Arriagada, G., Metzger, M. J., Muttray, A. F., Sherry, J., Reinisch, C., Street, C., Lipkin, W. I., Goff, S. P. (2014). Activation of transcription and retrotransposition of a novel retroelement, *Steamer*, in neoplastic hemocytes of the mollusk *Mya arenaria*. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 111: 14175-14180. Doi: 10.1073/pnas.140994511
- Arriagada, G., Quezada, J., Merino-Veliz, N., Avilés, F., Tapia-Cammas, D., Gomez, J., Curotto, D., Valdes, J. A., Oyarzún, P. A., Gallardo-Escárate, C., Metzger, M. J., Alvarez, M. (2024) Identification and expression analysis of two steamer-like retrotransposons in the Chilean blue mussel (*Mytilus chilensis*). *Biological Research*, 57: 17. Doi: 10.1186/s40659-024-00498-x
- 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. Doi: 10.1111/eva.13481
- Blask, D. E. (2009). Melatonin, sleep disturbance and cancer risk. *Sleep Medicine Reviews*, 13: 257–264. Doi: 10.1016/j.smr.2008.07.007
- Bissell, M. J., Hines, W. C. (2011). Why don't we get more cancer? A proposed role of the microenvironment in restraining cancer progression. *Nature*, 17: 320–329. Doi: 10.1038/nm.2328
- Bramwell, G., Schultz, A. G., Sherman, C. D. H., Giraudeau, M., Thomas, F., Ujvari, B., Dujon, A. M. (2021). A review of the potential effects of climate change on disseminated

- neoplasia with an emphasis on efficient detection in marine bivalve populations. *Science of The Total Environment*, 775: 145134. Doi: 10.1016/j.scitotenv.2021.145134
- Bruzos, A. L., Santamarina, M., Garcia-Souto, D., Diaz, S., Rocha, S., Zamora, J., Lee, Y., Viña-Feas, A., Quail, M. A., Otero, I., Pequeño-Valtierra, A., Temes, J., Rodriguez-Castro, J., Villanueva, A., Costas, D., Rodriguez, R., Prieto, T., Tomas, L., Alvariño, P., ...Tubio, J. M. C. (2022). The evolution of two transmissible leukaemias colonizing the coasts of Europe. *bioRxiv*. Doi: 10.1101/2022.08.06.503021
- Burioli, E. A. V., Hammel, M., Bierne, N., Thomas, F., Houssin, M., Destoumieux-Garzón, D., Charriere, G. M. (2012). Traits of a mussel transmissible cancer are reminiscent of a parasitic lifestyle. *Scientific Reports*, 11: 24110. Doi: 10.1038/s41598-021-03598-w
- Castle, P. E. (2008). How does tobacco smoke contribute to cervical carcinogenesis?. *Journal of virology*, 82: 6084–6086. Doi: 10.1128/JVI.00103-08
- Castle, P. E., Wacholder, S, Lorincsz, A. T., Scott, D. R., Sherman, M. E., Glass, A. G., Rush, B. B., Schussler, J. E., Schiffman, M. (2002). A Prospective Study of High-Grade Cervical Neoplasia Risk Among Human Papillomavirus-Infected Women. *Journal of the National Cancer Institute*, 94: 1406-1414. Doi: 10.1093/jnci/94.18.1406
- Chiang, H. C., Liao, A. T., Jan, T. R., Wang, Y. S., Lei, H. J., Tsai, M. H., Chen, M. F., Lee, C. Y., Lin, Y. C., Chu, R. M., & Lin, C. S. (2013). Gene-expression profiling to identify genes related to spontaneous tumor regression in a canine cancer model. *Veterinary immunology and immunopathology*, 151: 207–216. Doi: 10.1016/j.vetimm.2012.11.009
- Chu, R. M., Sun, T. J., Yang, H. Y., Wang, D. G., Liao, K. W., Chuang, T. F., Lin, C. H., & Lee, W. C. (2001). Heat shock proteins in canine transmissible venereal tumor. *Veterinary immunology and immunopathology*, 82: 9–21. Doi: 10.1016/s0165-2427(01)00327-0
- Coussens, L. M., & Werb, Z. (2002). Inflammation and cancer. *Nature*, 420: 860–867. <https://doi.org/10.1038/nature01322>
- Das, U., Das, A. K., (2000). Review of canine transmissible venereal sarcoma. *Veterinary Research Communications*, 24: 545–556. Doi: 10.1023/A:1006491918910
- Di Giulio, R. Tg., Clark, B. W. (2015). The Elizabeth River Story: A Case Study in Evolutionary Toxicology. *Journal of toxicology and environmental health. Part B, Critical reviews*, 18: 259–298. Doi: 10.1080/15320383.2015.1074841
- Dingli, D., Nowak, M. A. (2006). Infectious tumour cells. *Cancer Biology*, 443: 35-36. Doi: 10.1038/443035a

- Doonan, J. H., Sablowski, R. (2010). Walls around tumours — why plants do not develop cancer. *Nature Reviews Cancer*, 10: 794–802. Doi: 10.1038/nrc2942
- Dujon, A. M., Gatenby, R. A., Bramwell, G., MacDonald, N., Dohrmann, E., Raven, N., Schultz, A., Hamede, R., Gerard, A-L., Giraudeau, M., Thomas, F., Ujvari, B. (2020). Transmissible cancers in an evolutionary perspective. *Cell*, 23: 101269. Doi: 10.1016/j.isci.2020.101269
- Epstein, B., Jones, M., Hamede, R., Hendricks, S., McCallum, H., Murchison, E. P., Schönfeld, B., Wiench, C., Hohenlohe, P., Storfer, A. (2016). Rapid evolutionary response to transmissible cancer in Tasmanian devils. *Nature Communications*, 7: 12684. Doi: 10.1038/ncomms12684
- Ewald P. W., Swain Ewald H. A. (2015). Infection and cancer in multicellular organisms. *Philosophical Transactions*, 370: 20140224. Doi: 10.1098/rstb.2014.0224
- 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>
- Flies, A. S., Flies, E. J., Fox, S., Gilber, A., Johnson, S. R., Liu, G.-S. Lyons, A. B., Patchett, A., Pemberton, D., Pye, R. J. (2020). An oral bait vaccination approach for the Tasmanian devil facial tumor diseases. *Expert Review of Vaccines*, 19: 1–10 Doi: 10.1080/14760584.2020.1711058
- Freeman, H. J. (2008). Colorectal cancer risk in Crohn's disease. *World Journal of Gastroenterology*, 14: 1810-1811. Doi: 10.3748/wjg.14.1810
- Funk, S., Salathe, M., Jansen, V. A. (2010). Modelling the influence of human behaviour on the spread of infectious diseases: a review. *Journal of The Royal Society Interface*, 7: 1247–1256. Doi: 10.1098/rsif.2010.0142
- Ganguly, B., Das, U., Das, A. K. (2013). Canine transmissible venereal tumour: a review. *Veterinary and Comparative Oncology*, 14: 1-12. Doi:10.1111/vco.12060
- Gandhi, M. J., Strong, D. M., (2007). Donor derived malignancy following transplantation: a review. *Cell and Tissue Banking*, 8: 267–289. Doi: 10.1007/s10561-007-9036-1
- Gerard, A-L., Owen, R. S., Dujon, A. M., Roche, B., Hamede, R., Thomas, F., Ujvari, B., Siddle, H. V. (2024). In vitro competition between two transmissible cancers and potential implications for their host, the Tasmanian devil. *Evolutionary Applications*, 17: e13670. Doi: 10.1111/eva.13670
- Gestal, C., Roch, P., Renault, T., Pallavicini, A., Paillard, C., Novoa, B., Oubella, R., Venier, P., Figueras, A. (2008). Study of diseases and the immune system of bivalves using

- molecular biology and genomics. *Reviews in Fisheries Science*, 16: 133–156. Doi: 10.1080/10641260802325518
- Giersch, R. M., Hart, S. F. M., Reddy, S. G., Yonemitsu, M. A., Orellana Rosales, M. J., Korn, M., Geleta, B. M., Countway, P. D., Fernandez Robledo, J. A., Metzger, M. J. (2022). Survival and Detection of Bivalve Transmissible Neoplasia from the Soft-Shell Clam *Mya arenaria* (MarBTN) in Seawater. *Pathogens*, 11: 283. Doi: 10.3390/pathogens11030283
- Giraudeau, M., Sepp, T., Ujvari, B., Ewald, P. W., Thomas, F. (2018). Human activities might influence oncogenic processes in wild animal populations. *Nature Ecology & Evolution*, 2: 1065–1070. Doi: 10.1038/s41559-018-0558-7
- Gärtner, H-V., Seidl, C., Luckenbach, C., Schumm, G., Seifried, E., Ritter, H., Bültmann, B. (1996). Genetic Analysis of a Sarcoma Accidentally Transplanted from a Patient to a Surgeon. *The New England Journal of Medicine*, 335: 1494-1497. Doi: 10.1056/NEJM199611143352004
- Hamede, R., Owen, R., Siddle, H. V., Peck, S., Jones, M. T., Dujon, A., Giraudeau. M., Roche, B., Ujvari, B., Thomas, F. (2020). The ecology and evolution of wildlife cancers: applications for management and conservation. *Evolutionary Applications*, 13: 1719-1732. Doi: 10.1111/eva.12948
- Hammel, M., Simon, A., Arbiol, C., Villalba, A., Burioli, E. A., Pepin, J.-F., Lamy, J.-B., Benabdelmouna, A., Bernard, I., Houssin, M., Charriere, G., Destoumieux, G. D. Welch, J. J., Metzger, M. J., Bierne, N. (2022). Prevalence and polymorphism of a mussel transmissible cancer in Europe. *Molecular Ecology*, 31: 736-751. Doi: 10.1111/mec.16052
- Hawkins, C. E., Baars, C., Hesterman, H., Hocking, G. J., Jones, M. E., Lazenby, B., Mann, D., Mooney, N., Pemberton, D., Pyecroft, S., Restani, M., Wiersma, J. (2006). Emerging disease and population decline of an island endemic, the Tasmanian devil *Sarcophilus harrisii*. *Biol. Conserv.* 131, 307–324.
- Herbst, L. H., Klein, P. A. (1995). Green turtle fibropapillomatosis: challenges to assessing the role of environmental cofactors. *Environmental Health Perspectives*, 103: 27-30. Doi: 10.1289/ehp.95103s427
- Hochberg, M. E., Noble, R. J. (2017). A framework for how environment contributes to cancer risk. *Ecology Letters*, 20: 117-134. Doi: 10.1111/ele.12726

- Hollings, T., Jones, M., Mooney, N., McCallum, H. (2014). Trophic Cascades Following the Disease-Induced Decline of an Apex Predator, the Tasmanian Devil. *Conservation Biology*, 28: 63-75.
- James, S., Jennings, G., Kwon, Y. M., Stammnitz, M., Fraik, A., Storfer, A., Comte, S., Pemberton, D., Foz, S., Brown, B., Pye, R., Woods, G., Lyons, B., Hohenlohe, P. A., McCallum, H., Siddle, H., Thomas, F., Ujvari, B., Murchson, E., ... Hamede, R. (2019). Tracing the rise of malignant cell lines: Distribution, epidemiology and evolutionary interactions of two transmissible cancers in Tasmanian devils. *Evolutionary Applications*, 12: 1772–1780. Doi: 10.1111/eva.12831
- Jones, M. E., Cockburn, A., Hamede, R., Hawkins, C., Hesterman, H., Lachish, S., Mann, D., 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. Doi: 10.1073/pnas.0711236105
- Kareva, I. (2011). What can ecology teach us about cancer? *Translational Oncology*, 4: 266-270. Doi: 10.1593/tlo.11154
- Katzir, N., Rechavi, G., Cohen, J. B., Unger, T., Simoni, F., Segal, S., Cohen, D., Givol, D. (1985). "Retroposon" insertion into the cellular oncogene c-myc in canine transmissible venereal tumor. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 82: 1054-1058. Doi: 10.1073/pnas.82.4.1054
- Kreiss, A., Tovar, C., Obendorf, D. L., Dun, K., Woods, G. M. (2011). A Murine Xenograft Model for a Transmissible Cancer in Tasmanian Devils. *Veterinary Pathology*, 48: 475–481. Doi: 10.1177/0300985810380398
- Kuparinen, A., Merilä, J. (2007). Detecting and managing fisheries-induced evolution. *Trends in Ecology & Evolution*, 22: 652-659. Doi: 10.1016/j.tree.2007.08.011
- Margres, M. J., Ruiz-Aravena, M., Hamede, R., Jones, M. E., Lawrence, M. F., Hendricks, S. A., Patton, A., Davis, B. W., Ostrander, E. A., McCallum, H., Hohenlohe, P. A., Storfer, A. (2018). The genomic basis of tumor regression in Tasmanian devils (*Sarcophilus harrisii*). *Genome Biology and Evolution*, 10: 3012-3025. Doi: 10.1093/gbe/evy229
- 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. Doi: 10.1289/ehp.02110285
- McAloose, D., Newton, A. L. (2009). Wildlife cancer: a conservation perspective. *Nature Reviews Cancer*, 9: 517-526. Doi: 10.1038/nrc2665

- McCallum, H., Tompkins, D. M., Jones, M., Lachish, S., Marvanek, S., Lazenby, B., Hocking, G., Wiersma, J., Hawkins, C. E. (2007). Distribution and Impacts of Tasmanian Devil Facial Tumor Disease. *EcoHealth*, 4: 318–325. Doi: 10.1007/s10393-007-0118-0
- Metzger, M. J., Goff, S. P. (2016). A Sixth Modality of Infectious Disease: Contagious Cancer from Devils to Clams and Beyond. *PLoS Pathogens*. 12: e1005904. Doi: 10.1371/journal.ppat.1005904
- Metzger, M. J., Reinisch, C., Sherry, J., Goff, S. P. (2015). Horizontal Transmission of Clonal Cancer Cells Causes Leukemia in Soft-Shell Clams. *Cell*, 161: 255-263. Doi: 10.1016/j.cell.2015.02.042
- Michnowska, A., Hart, S. F. M., Smolarz, K., Hallmann, A., Metzger, M. J. (2022). Horizontal transmission of disseminated neoplasia in the widespread clam *Macoma balthica* from the Southern Baltic Sea. *Molecular Ecology*, 31: 3128-3136. Doi: 10.1111/mec.16464
- Muehlenbachs, A., Bhatnagar, J., Agudelo, C. A., Hidron, A., Eberhard, M. L., Mathison, B. A., Frace, M. A., Ito, A., Metcalfe, M. G., Rollin, D. C., Visvervara, G. S., Pham, C. D., Jones, T. L., Greer, P. W., Velez Hoyos, A., Olson, P. D., Diazgranados, L. R., Zaki, S. R. (2015). Malignant Transformation of *Hymenolepis nana* in a Human Host. *The New England Journal of Medicine*, 373: 1845-1852. Doi: 10.1056/NEJMoa1505892
- Murchison, E. P. (2008). Clonally transmissible cancers in dogs and Tasmanian devils. *Nature*, 27: S19–S30. Doi: 10.1038/onc.2009.350
- Murchison, E. P., Schulz-Trieglaff, O. B., Ning, Z., Alexandrov, L. B., Bauer, M. J., Fu, B., Hims, M., Ding, Z., Ivankhno, S., Stewart, C., Ng, B. L., Wong, W., Aken, B., White, S., Alsop, A., Becq, J., Bignell, G. R., Cheetham, R. K., Cheng, W. ... Stratton, M. R. (2012) Genome Sequencing and Analysis of the Tasmanian Devil and Its Transmissible Cancer. *Cell*, 148: 780–791. Doi: 10.1016/j.cell.2011.11.065
- Murchison, E. P., Wedge, D. C., Alexandrov, L. B., Fu, B., Martincorena, I., Ning, Z., Tubio, J. M. C., Werner, E. I., Allen, J., De Nardi, A. B., Donelan, E. M., Marino, G., Fassati, A., Campbell, P. J., Yang, F., Burt, A., Weiss, R. A., Stratton, M. R. (2014). Transmissible Dog Cancer Genome Reveals the Origin and History of an Ancient Cell Lineage. *Science*, 343: 437-440. Doi: 10.1126/science.1247167
- Murgia, C., Pritchard, J. K., Kim, S. Y., Fassati, A., & Weiss, R. A. (2006). Clonal origin and evolution of a transmissible cancer. *Cell*, 126: 477–487. Doi: 10.1016/j.cell.2006.05.051
- Ní Leathlobhair, M., Gulland, F. M. D., Murchison, E. P. (2017). No evidence for clonal transmission of urogenital carcinoma in California sea lions (*Zalophus californianus*). *Wellcome Open Research*, 2: 46. Doi: 10.12688/wellcomeopenres.11483.1

- Ni Leathlobhair, M., Lenski, R. E. (2022). Population genetics of clonally transmissible cancers. *Nature Ecology & Evolution*, 6: 1077-1089. Doi: 10.1038/s41559-022-01790-3
- Owen, R. S., Ramarathinam, S. H., Bailey, A., Gastadello, A., Hussey, K., Skipp, P. J., Purcell, A. W., Siddle, H. V. (2021). The differentiation state of the Schwann cell progenitor drives phenotypic variation between two contagious cancers. *PLOS Pathogens*, 17: e1010033. Doi: 10.1371/journal.ppat.1010033
- Pesavento, P. A., Agnew, D., Keel, M. K., Woolard, K. D. (2018). Cancer in wildlife: patterns of emergence. *Nature Reviews Cancer*, 18: 646–661. Doi: 10.1038/s41568-018-0045-0
- Pye, R., Hamede, R., Siddle, H., Caldwell, A., Knowles, G., Swift, K., Kreiss, A., Jones, M., Lyons, B., Woods, G. (2016a). Demonstration of immune responses against devil facial tumour disease in wild Tasmanian devils. *Biology Letters*, 12: 20160553. Doi: 10.1098/rsbl.2016.0553
- Pye, R. J., Pemberton, D., Tovar, C., Tubio, J. M. C., Dun, K. A., Foc, S., Darby, J., Hayes, D., Knowles, G., Kreiss, A., Siddle, H. V., Swift, K., Lyons, A. B., Murchonson, E., Woods, G. M. (2016b). A second transmissible cancer in Tasmania devils. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 113: 374–379. Doi: 10.1073/pnas.1519691113
- Pycroft, S., Pearse, A.-M., Loh, R., Swift, K., Belov, K., Fox, N., Noonan, E., Hayes, D., Hyatt, A., Wang, L., Boyles, D., Church, J., Middleton, D., Moore, R. (2007). Towards a Case Definition for Devil Facial Tumour Disease: What Is It? *EcoHealth*, 4: 346-351. Doi: 10.1007/s10393-007-0126-0
- Ruiz-Aravena, M., Jones, M. E., Carver, S., Estay, S., Espejo, C., Strofer, A., Hemde, R. K. (2018). Sex bias in ability to cope with cancer: Tasmanian devils and facial tumour disease. *Proceedings of the Royal Society B: Biological Sciences*, 285: 20182239. Doi: 10.1098/rspb.2018.2239
- Sepp, T., Giraudeau, M. (2022). Wild animals as an underused treasure trove for studying the genetics of cancer. *BioEssays*, 45: 2. Doi: 10.1002/bies.202200188
- Sepp, T., Ujvari, B., Ewald, P. W., Thomas, F., Giraudeau, M. (2019). Urban environment and cancer in wildlife: available evidence and future research avenues. *Proceedings of the Royal Society B: Biological Sciences*, 286: 20182434. Doi: 10.1098/rspb.2018.2434
- Siddle, H. V., Kaufman, J. (2013). How the devil facial tumor disease escapes host immune responses. *OncoImmunology*, 2: e25235. Doi: 10.4161/onci.25235
- Siddle, H. V., Kaufman, J. (2015). Immunology of naturally transmissible tumours. *Immunology*, 144: 11–20. Doi:10.1111/imm.12377

- Siddle, H. V., Kreiss, A., Eldridge, M. D. B., Noonan, E., Clarke, C. J., 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*, 104: 16221-16226. Doi: 10.1073/pnas.0704580104
- Zilfou, J. T., Lowe, S. W. (2009). Tumor Suppressive Functions of p53. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*, 1: a001883. Doi: 10.1101/cshperspect.a001883
- Tekko, T. (2017). Kuradi euli on võidujooks ajaga. *Sirp*, 28. august. Kasutatud 20.05.2024, <https://www.sirp.ee/s1-artiklid/c21-teadus/kuradi-elu-on-voidujooks-ajaga/>
- Tissot, S., Gerard, A.-L., Boutry, J., Dujon, A. M., Russel, T., Siddle, H., Tasiemski, A., Meliani, J., Hamede, R., Roche, B., Ujvari, B., Thomas, F. (2022). Transmissible Cancer Evolution: The Under-Estimated Role of Environmental Factors in the “Perfect Storm” Theory. *Pathogens*, 11: 241. Doi: 0.3390/pathogens11020241
- Tovar, C., Obendorf, D., Murchison, E. P., Papenfuss, A. T., Kreiss, A., Woods, G. M. (2011). Tumor-Specific Diagnostic Marker for Transmissible Facial Tumors of Tasmanian Devils: Immunohistochemistry Studies. *Veterinary Pathology*, 48: 1195-1203. Doi: 10.1177/0300985811400447
- Uhomoibhi, T. O., Okobi, T. J., Okobi, O. E., Koko, J. O., Uhomoibhi, O., Igbinosun, O. E., Ehibor, U. D., Boms, M. G., Abdulgaffar, R. A., Hammed, B. L., Ibeanu, C., Segun, E. O., Adeosun, A. A., Evbayekha, E. O., & Alex, K. B. (2022). High-Fat Diet as a Risk Factor for Breast Cancer: A Meta-Analysis. *Cureus*, 14: e32309. Doi: 10.7759/cureus.32309
- Ujvari, B., Gatenby, R. A., Thomas, F. (2016a). The evolutionary ecology of transmissible cancers. *Infection, Genetics and Evolution*. 39: 293303. Doi: 10.1016/j.meegid.2016.02.005
- Ujvari, B., Hamede, R., Peck, S., Pemberton, D., Jones, M., Belov, K., Madsen, T. (2016b). Immunoglobulin dynamics and cancer prevalence in Tasmanian devils (*Sarcophilus harrisii*). *Scientific Reports*, 6: 25093. Doi: 10.1038/srep25093
- Ujvari, B., Roche, B., Thomas, F. (2017). *Ecology and Evolution of Cancer*. London: Academic Press.
- Vickers, T. W., Clifford, D. L., Garcelon, D. K., Kind, J. L., Duncan, C. L., Gaffnet, 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: e0143211. Doi: 10.1371/journal.pone.0143211

- Vinzce, O., Colchero, F., Lemaître, J.-F., Conde, D. A., Pavard, S., Bieuville, M., Urrutia, A. O., Ujvari, B., Boddy, A. M., Maley, C. C., Thomas, F. (2022). Cancer risk across mammals. *Nature*, 601: 263-267. Doi: 10.1038/s41586-021-04224-5
- Wroe, S., McHenry, C., Thomason, C. (2005). Bite club: comparative bite force in big biting mammals and the prediction of predatory behaviour in fossil taxa. *Proceedings of the Royal Society B: Biological Sciences*, 272: 619-625. Doi: 10.1098/rspb.2004.2986
- Yonemitsu, M. A., Giersch, R. M., Polo-Prieto, M., Hammel, M., Somin, A., Cremonte, F., Aviles, F. T., Merino-Veliz, N., Burioli, E. A. V., Muttray, A. F., Sherry, J., Reinisch, C., Baldwin, S. A., Goff, S. P., Houssim, M., Arriagada, G., Vazquez, N., Bierne, N., Metzger, M. J. (2019). A single clonal lineage of transmissible cancer identified in two marine mussel species in South America and Europe. *eLife*, 8: e47788. Doi: 10.7554/eLife.47788

Internetiallikad

- 1: Maaailma Terviseagentuuri kodulehekül. (2023). Vaadatud 25.10.2023.
https://www.who.int/health-topics/cancer#tab=tab_1
- 2: National Cancer Institute'i kodulehekül. (i.a.). Vaadatud 23.10.2023,
<https://www.cancer.gov/about-cancer/understanding/what-is-cancer#definition>

Lihtlitsents lõputöö reprodutseerimiseks ja üldsusele kättesaadavaks tegemiseks

Mina, Mariliis Albert

1. annan Tartu Ülikoolile tasuta loa (lihtlitsentsi) minu loodud teose „Nakkava vähi evolutsioon ja ökoloogia metsikutel loomadel“, mille juhendaja on Randel Kreitsberg, 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.

Mariliis Albert

23.05.2024