

ФГБОУ ВО "Красноярский государственный медицинский университет
имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого" Министерства здравоохранения
Российской Федерации

Кафедра онкологии и лучевой терапии с курсом ПО

Зав. каф.: д.м.н., профессор Зуков Р.А.

РЕФЕРАТ

Генетические аспекты канцерогенеза

Выполнила врач-ординатор 2 года
обучения кафедры онкологии и
лучевой терапии с курсом ПО
Карымова Н. Б.



Зуков Р. А.

Красноярск 2021

Содержание

1. Введение
2. Рак – болезнь генов
3. История развития современной теории канцерогенеза
4. Доминантные онкогены
5. Антионкогены или гены-супрессоры опухолей
6. Наследственные опухолевые синдромы
7. Модифицирующее влияние полиморфных аллелей на риск развития онкологических заболеваний
8. Заключение
9. Литература

Введение

Медицинская генетика - это относительно молодая наука, родившаяся на стыке фундаментальных представлений о наследственности и медицинских знаний о патологии. Она изучает влияние генетического аппарата человека на возникновение и характер течения различных заболеваний. Последние декады XX столетия оказались для медицинской генетики подлинно революционными. Действительно, предмет данной науки длительное время ограничивался собственно **наследственными болезнями**, т. е. теми относительно редкими патологиями, которые вызываются зародышевыми мутациями. Однако в настоящее время мы являемся свидетелями определённой смены акцентов медицинской генетики: всё больше внимания начинает уделяться **«заболеваниям с наследственной предрасположенностью»** (синоним: мультифакториальные заболевания). К последним относятся большинство частовстречающихся соматических болезней (сердечно-сосудистых, эндокринных, аутоиммунных и т.д.). Определяющую роль в генетической составляющей их этиологии и патогенеза играют не хромосомные или генные дефекты, а индивидуальные особенности наследственной конституции, т.е. варианты нормы, причём последние приобретают патологическое значение лишь при сочетании с неблагоприятными факторами внешней среды. Особую группу составляют, т.н. **«болезни нуклеиновых кислот»**, обусловленные накоплением генетических повреждений в соматических клетках пациентов. В процессе жизни подобные повреждения могут возникать спонтанно, или, чаще, под влиянием неблагоприятных внешних факторов, обладающих мутагенной активностью. Такой этиологический механизм характерен, прежде всего, для онкологических заболеваний. [2]

Принципиальные аспекты патогенеза всех обсуждаемых выше групп заболеваний, находятся в рамках одной и той же системы представлений о взаимоотношениях генетических и негенетических факторов. Более того, хотя все онкологические заболевания могут быть отнесены к группе «болезней нуклеиновых кислот», некоторые из них одновременно могут быть наследственными или мультифакториальными. Однако с медико-практической точки зрения наследственные и мультифакториальные заболевания существенно отличаются друг от друга (Таблица 1).

Таблица 1. Характеристика моногенных заболеваний и болезней с наследственной предрасположенностью [6]

Характеристика	Моногенные заболевания	Болезни с наследственной предрасположенностью
Встречаемость заболевания	низкая	высокая
Возраст первой манифестации	чаще – детский	чаще - взрослый
Клинические нарушения	чаще – тяжёлые	чаще - умеренные
Роль генетического фактора в этиологии и патогенезе	ключевая	умеренная
Роль окружающей среды в этиологии и патогенезе	отсутствует или выражена умеренно	высокая
Характеристика генетического фактора	хромосомные перестройки, мутации	«неблагоприятные» полиморфные аллели (нормальные варианты генов)
Наследование	моногенное	полигенное
Пенетрантность	высокая	низкая
Экспрессивность	высокая	низкая

Встречаемость фенотипов	только для специфических заболеваний	высокая
Степень изученности, информативность диагностических подходов	высокая	пока недостаточная
Где впервые устанавливается диагноз, оказывается медицинская помощь?	в педиатрических медицинских учреждениях	во взрослых медицинских учреждениях
Уровень информированности врачей о наследственном компоненте	относительно высокий	низкий

Рак – болезнь генов

В настоящее время не вызывает сомнения тот факт, что ведущая роль виндукции и промоции канцерогенеза принадлежит генетическим нарушениям. Многие неблагоприятные факторы окружающей среды могут оказывать воздействие на этот процесс, однако подобное влияние чаще всего опосредуется через накопление мутаций в генах. Около 1% генов человека ассоциированы с канцерогенезом. Эти гены делятся на два класса, как по характеру своего действия, так и по типам кодируемых белков. Первый класс - это протоонкогены или доминантные онкогены. Их продукты, как правило, участвуют в позитивном контроле клеточного роста. Второй класс составляют супрессоры опухолей или рецессивные онкогены, называемые также антионкогенами. Кодируемые этими генами белки часто являются негативными регуляторами клеточного роста и в норме обладают противоопухолевым эффектом. [1]

Таким образом, в основе развития любых онкологических заболеваний лежит накопление мутаций в специфических генах, причем это происходит в тех соматических клетках, которые затем вовлекаются в процесс неопластической трансформации. Известно, что на скорость возникновения мутаций существенное влияние могут оказывать как экзогенные, так и эндогенные факторы. Любые физические и химические воздействия, усиливающие мутагенез, такие как облучение или действие мутагенов, обладают канцерогенным эффектом и приводят к развитию индуцированных форм раков. С другой стороны, наследование инактивирующей мутации в генах, участвующих в поддержании целостности генома, может опосредовано приводить к значительному увеличению частоты возникновения мутаций в других онкогенах и антионкогенах, а значит и к ускорению злокачественной трансформации клетки. Для подобной ситуации будет характерен семейный характер опухолей, причем в некоторых случаях, хотя и не всегда, их локализация у родственников может быть одинакова. [5]

В настоящее время доказано, что некоторые функциональные полиморфные аллели, в частности, в протоонкогенах или в генах ферментов метаболизма канцерогенов, являются генетическими факторами риска, предрасполагающими к развитию опухолей. В этих случаях частоты полиморфных аллелей в выборках больных будут достоверно превышать контрольные уровни, и этот эффект становится особенно очевиден, когда больной подвергается действию канцерогенов. Онкологические заболевания, ассоциированные с подобными полиморфизмами, формально относятся к классу мультифакториальных болезней, то есть болезней с наследственной предрасположенностью. При этом в семье также может наблюдаться более одного больного, хотя и реже, чем при наследственных формах раков. Кроме того, сходный характер локализации опухолей у родственников в

этом случае менее вероятен.

Таким образом, в этиологии любых онкологических заболеваний присутствует генетический компонент, что и находит отражение в образном выражении: **«рак – это болезнь генов»**. [6]

История развития современной теории канцерогенеза

Становление и развитие общей теории канцерогенеза проходило несколько этапов и до самого последнего времени количество «теорий рака» измерялось сотнями. К наиболее значимым концепциям канцерогенеза следует отнести гормонально-метаболические, иммунологические, канцерогенные и вирусные, бывшие предметом горячих споров в середине XX столетия. Понимание природы опухолевого роста стало принимать более очерченные формы лишь в течение трех последних десятилетий прошлого века, благодаря взрывоподобному развитию молекулярной онкологии. Первый серьезный прорыв произошёл в 1970-х гг. в процессе изучения молекулярных основ вирусного канцерогенеза. При проведении серии экспериментов, направленных на идентификацию «онкологически-значимых» фрагментов генома вируса саркомы Рауса, выяснилось, что за всю картину злокачественной трансформации отвечает всего лишь один единственный ген, который был назван онкогеном *src*. Позже было установлено, что подобный принцип характерен для большинства известных онкогенных вирусов.

Разработка метода гибридизации нуклеиновых кислот привела к новому революционному открытию: оказалось, что все вирусные онкогены имеют гомологов в составе человеческого генома. Более того, данные гомологи являются необходимым компонентом клеточной жизнедеятельности; они отвечают за такие важнейшие процессы, как пролиферация, дифференцировка, контроль клеточного цикла. Венцом примерно десятилетней серии экспериментов стало доказательство факта активации онкогенов в опухолях и открытие нескольких десятков клеточных онкогенов. Оказалось, что онкогены вирусов не являются точными копиями клеточных онкогенов. В них могут присутствовать многочисленные мутации или отсутствовать протяженные кодирующие области. Наличие в геноме онкогенных вирусов измененных прототипов клеточных онкогенов и определяет их трансформирующую способность.

Заслуживает внимания тот факт, что мутационная теория образования опухолей впервые была сформулирована профессором К.Н. Вауер в одноименном издании, выпущенном в Берлине в 1928 году. Согласно этой теории “не существует наследственной передачи рака в точном смысле этого выражения.

Речь идет о наследовании склонности тканей образовывать опухоли при определенных внешних условиях”. Эта склонность появляется вследствие возникновения в тканях “соматических мутаций, которые могут быть очень разнообразными и включают как генные, так и хромосомные изменения”. Поражает воображение соответствие последней формулировки современным представлениям о причинах возникновения и прогрессии опухолевого роста. Хромосомная теория рака впервые была выдвинута Т. Boveri в 1929 году на основании того наблюдения, что в раковых тканях присутствует большой процент клеток с аномалиями кариотипа. В дальнейшем эти теории отошли на второй план и уступили место другим гипотезам. [3]

Удивительно, что, несмотря на очевидность причастности к проблеме канцерогенеза противоположно-направленных процессов, молекулярные основы негативной регуляции количества клеток почти не обсуждались вплоть до открытия антионкогенов. Канцерогенный эффект антионкогенов проявляется только при наличии гомозиготных мутаций, инактивирующих их функцию. Около 20 лет тому назад было установлено, что практически каждая опухоль наряду с гетерозиготными мутациями в онкогенах содержит множественные мутации в антионкогенах, выражающиеся как в виде делеций, так и в форме микромутаций. Вероятно, инактивирующие повреждения супрессорных генов встречаются существенно чаще, чем активирующие мутации в доминантных онкогенах. В целом, открытие антионкогенов послужило заметным этапом в истории молекулярной онкологии, добавив целостности и логичности к имеющимся до этого воззрениям.

Современная наука полагает, что для возникновения трансформированного клеточного клона необходимо как минимум 5-9 мутаций в разных онкогенах и антионкогенах. Если

взять в расчёт скорость мутационных процессов, подобное накопление мутаций в одной и той же клетке представляется почти невероятным событием. По-видимому, на каком-то из промежуточных этапов трансформации опухолевый клон приобретает способность к ускоренному мутагенезу, т.е. свойство «геномной нестабильности». Феномен генетической нестабильности опухолей привлёк внимание экспериментаторов в середине 1990-х гг., и продолжает интенсивно изучаться в настоящее время.

Таким образом, молекулярная онкология вошла в XXI век с достаточно чёткими представлениями о патогенезе новообразований. Суть молекулярно-генетических изменений в опухолях сводится к трём компонентам: 1) активирующие мутации в онкогенах; 2) инактивирующие мутации в антионкогенах; 3) геномная нестабильность. При этом спектр генетических повреждений в неоплазмах характеризуется удивительным разнообразием. [5]

Доминантные онкогены

Мы уже упоминали о том, что продукты доминантных онкогенов относятся к классу позитивных регуляторов роста, способных индуцировать деление клетки. Это факторы роста, их рецепторы, промежуточные молекулы, передающие сигнал от мембраны к ядру и ядерные транскрипционные факторы – регуляторные белки, способные координировано запускать или подавлять работу целых каскадов генов, составляющих, так называемые, «генные сети». Активация подобных сигнальных цепей лежит в основе перехода клетки от состояния покоя к делению. Поскольку передача сигнала от белка к белку может осуществляться за счет фосфорилирования, трансмембранные рецепторы факторов роста и промежуточные молекулы, участвующие в сигнальной трансдукции, часто обладают протеинкиназной активностью. Это могут быть рецепторные или цитоплазматические тирозинкиназы и серин/треонинкиназы. Сигнальная трансдукция может осуществляться и с участием ГТФ-связывающих белков (G-белков). Мутации в генах, контролирующих апоптоз – программированную клеточную гибель, также могут сопровождаться индукцией канцерогенеза. Апоптоз относится к наиболее действенным инструментам регуляции тканевого гомеостаза, а также участвует в поддержании генетической стабильности, избирательно элиминируя клетки с поврежденной ДНК. В таблице 2 представлена одна из возможных классификаций доминантных онкогенов. [1]

Таблица 2. Классы доминантных онкогенов [6]

Протоонкогены	Типы нарушений	Опухоли
Гены факторов роста: PDGFB, EGF, TGFA, TGFB, GDNF, INT2, HST1, NT1/WNT3, VEGF, FGFA, FGFB	амплификация, гипер- и/или эктопическая экспрессия	карциномы молочной железы, желудка и др.
Гены рецепторов факторов роста: PDGFRB, PDGFRA, EGFR, HER2/NEU, RET, EPH, ELK, FMS, KIT, MET, ROS, SEA, TRK, VEGFR	амплификация, гиперэкспрессия, конститутивная индукция тирозин- киназной активности	плоскоклеточные карциномы, глиобластомы, аденокарциномы молочной железы и яичников

Гены цитоплазматических сигнальных молекул 1. гены тирозинкиназ: SRC семейство (BLK, FGR, FYN, HCK, ICK, LYN, SRC, YES); CSK/CYL, FPS/FES ABL 2. гены серин/треонинкиназ: RAF/MIL, MOS, BCR, PIM1, AKT	конститутивная индукция тирозинкиназной активности; слияние с bcr - филадельфийская хромосома tr(9;22) сайт-специфические мутации, аминокислотное терминальное слияние	карциномы толстого кишечника, полипы острый лимфолейкоз клеточные линии, карциномы желудка, опухоли слизистой
3. гены G-белков: гетеротримерные (большие), мономерные (малые) RAS-семейство: NRAS, KRAS, HRAS, GSP	конститутивная индукция цАМФ-зависимого киназного каскада; нарушение связи с плазматической мембраной	нейробластомы, карциномы легких, толстого кишечника; опухоли поджелудочной железы
Гены ядерных транскрипционных факторов: FOSB, FRA1, FRA2, JUNB, JUND, BCL3, EVI1, MYB, REL, ETS, TAL1, SKI, MYCL, MYCN	гиперэкспрессия, амплификация; tr(8;12), tr(8;14), tr(8;22)	нейробластомы, карциномы желудка, кишечника, яичников, легких; лимфома Бэркитта
Гены анти-апоптозных белков: BAX, BCL2A, BCL2B	гиперэкспрессия, транслокации	фолликулярная В-клеточная лимфома

В некоторых случаях канцерогенный эффект доминантных онкогенов связан с гиперпродукцией кодируемых белков, что характерно, в частности, для генов факторов роста. Однако чаще он обусловлен производством аномального продукта, обладающего новой агрессивной функцией. В общем случае, у мутантного белка появляется способность к передаче сигнала, индуцирующего клетку к делению, при отсутствии внешнего стимула. Это приводит к постоянной активации всей сигнальной цепи и неконтролируемому делению клетки. [6]

Антионкогены или гены-супрессоры опухолей

В то время как доминантные онкогены интенсивно исследуются уже на протяжении нескольких десятилетий, участие в инициации и промоции канцерогенеза генов, вовлеченных в контроль системы негативных регуляторов роста, было обнаружено значительно позднее. Для проявления трансформирующего эффекта этих генов необходима инактивация обоих гомологичных аллелей, сопровождающаяся потерей их функции. Для антионкогенов характерны две главные особенности: в норме они оказывают ингибирующее влияние на процессы пролиферации и/или способствуют клеточной

гибели; в экспериментальных моделях способны осуществлять реверсию злокачественного фенотипа.[1]

В опухолевых тканях пациентов со спорадическими формами онкологических заболеваний, также как в раковых линиях клеток, часто присутствуют делеции областей локализации генов-супрессоров. Наличие таких делеций чаще всего идентифицируют с помощью генетического анализа состояния гипервариабельных микросателлитных маркеров, локализованных внутри рецессивных онкогенов или тесно сцепленных с ними. Высокая изменчивость микросателлитных маркеров по числу повторяющихся элементов в кластере приводит к тому, что большинство из них в норме находится в гетерозиготном состоянии. При возникновении делеции в области локализации микросателлитного маркера один из аллелей теряется, и при молекулярном анализе состояние подобного маркера может быть оценено как гомозиготное. Это явление получило название «потеря гетерозиготности». Делеция одного из аллелей гена-супрессора часто сопровождается инактивацией оставшегося аллеля вследствие микромутации, метилирования регуляторных областей ген и т.д. В табл. 3 представлены характеристики некоторых антионкогенов. [3]

Таблица 3. Антионкогены или гены-супрессоры опухолей [6]

Ген, Локализация	Белок; функция	Эффект зародышевых мутаций	Эффект соматических мутаций
Антионкогены, участвующие в негативном контроле клеточного цикла			
TP53 (17p13)	p53; транскрипционный фактор; регуляция перехода контрольных точек G1-S, G2-M, арест продвижения клетки по циклу в ответ на повреждение ДНК, апоптоз; ангиогенез	синдром Ли- Фраумени	рак молочной железы, толстой кишки, лёгкого, другие типы опухолей
RB (13q14)	ядерный белок; контроль G1-S перехода	билатеральная ретинобластома	многие типы опухолей
p16 / INK4A / CDKN2A / MTS1	p16/INK4a и p14/p19ARF; контроль клеточного цикла на фазах G1 и β	семейная меланома	аденокарцинома поджелудочной железы, глиома, другие типы опухолей
(9p21)	G2 посредством ингибирования супрессорных путей, опосредуемых Rb и p53		

ATM (11q22-q23)	PI3'-киназа, активирующая p53 и Bcr1, медиатор сигнальной трансдукции, участвующий в регуляции длины теломеры, прохождения G1-S и G2-M фаз клеточного цикла, апоптоза, репарации 2-нитевых разрывов ДНК	атаксия-телеангиэктазия (синдром Луи-Бар)	рак молочной железы, легких, лимфоидные опухоли
Антионкогены, участвующие в контроле репарации ДНК			
MSH2 (2p16)	мутаза S2; репарация ДНК	наследственный рак толстой кишки и/или эндометрия	рак толстой кишки, рак эндометрия
MLH1 (3p23-p21.3)	мутаза L1; репарация ДНК	наследственный рак толстой кишки и/или эндометрия	рак толстой кишки, рак эндометрия
BRCA1 (17q21)	Bcr1; ядерный белок, участвующий в контроле репарации 2- нитевых разрывов ДНК	наследственный рак молочной железы и/или яичников	повреждения в спорадических опухолях встречаются редко
BRCA2 (13q12-q13)	Bcr2; репарация 2- нитевых разрывов ДНК	наследственный рак молочной железы и/или яичников	повреждения в спорадических опухолях встречаются редко
Антионкогены, участвующие в контроле клеточной адгезии			
APC (5q21-q22)	pAPC; негативный регулятор активности - катенина, участвующий в регуляции адгезии и контроле клеточного цикла	аденоматозный полипоз толстой кишки	рак толстой кишки
PTCH / BCNS (9q22.3)	PTCH; трансмембранный белок, участвующий в регуляции TGFβ- и Wnt-опосредуемой сигнальной трансдукции	синдром базально-клеточных невусов (синдром Горлина)	базально-клеточная карцинома, фиброма яичников, медуллобластома
PTEN / MMAC1	PTEN; ингибитор PI3K/Akt-	болезнь Коудена	опухоли головного мозга, эндометрия,

(10q23)	сигнального пути участвующий в регуляции инвазии и метастазирования	простаты, почек, молочной железы, кожи, многие другие типы опухолей
---------	---	---

Мы уже отмечали, что фундаментальным свойством раковых клеток является генетическая нестабильность. В процессе эволюции были выработаны мощные механизмы, направленные на поддержание стабильности генетического материала при делении клеток. Одним из таких механизмов является **негативный контроль клеточного цикла**. При повреждении ДНК, происходящем в процессе репликации, клетка утрачивает способность дальнейшего продвижения по циклу до того момента, пока дефект не будет исправлен. Если дефект ДНК оказывается настолько сложным, что его не удастся репарировать, клетка погибает, причем ее гибель носит характер апоптоза. Реализация системы ареста клетки для проведения репарации ДНК и направления ее к апоптозу осуществляется с помощью негативных регуляторов роста, важнейшими из которых являются p53 (TP53) и Rb, а также некоторые другие белки (p21, p15, p16 и др.). Все они являются транскрипционными факторами и могут взаимодействовать с регуляторными последовательностями других генов, участвующих в контроле клеточного цикла, пролиферации, апоптоза и репарации ДНК.[4]

Мутации в гене TP53 являются наиболее частыми дефектами ДНК, присутствующими в тканях злокачественных опухолей человека. Спектр мутаций, инактивирующих TP53, хорошо изучен, и их внутригенное распределение носит ярко выраженный неслучайный характер. Чаще всего мутации обнаруживаются в 4-9 экзонах гена TP53. Зародышевые мутации в гене TP53 идентифицированы при редком аутосомно-доминантном синдроме Ли-Фраумени, для которого характерна повышенная предрасположенность к развиту в молодом возрасте широкого спектра злокачественных опухолей.

Ген RB был идентифицирован при исследовании доминантно наследуемых семейных форм ретинобластомы, при которых у детей в возрасте от 1 до 3 лет развиваются билатеральные опухоли сетчатки. При спорадических формах заболевания опухоли развиваются несколько позднее и чаще поражают один глаз. Ген RB может инактивироваться не только в ретинобластомах, но и в опухолях других локализаций.

К числу супрессоров опухолей относится ген ATM, ответственный за развитие тяжелого аутосомно-рецессивного заболевания - атаксии-телеангиэктазии (синдром Луи-Бар). При этом заболевании одновременно нарушены системы репарации ДНК, генетической рекомбинации и контроля клеточного цикла. У пациентов с синдромом Луи-Бар, примерно, в 100 раз повышен риск канцерогенеза, чаще всего затрагивающего клетки лимфоидного ряда, а также ткани молочной железы. Потеря гетерозиготности в области гена ATM наблюдается во многих типах спорадических опухолей, в том числе в 50- 60% раков молочной железы и карцином легких. Показано, что в культивируемых клетках пациентов с синдромом Луи-Бар нарушена система негативной регуляции прохождения контрольных точек клеточного цикла G1-S и G2-M. [5]

Одной из основных систем поддержания стабильности генетического материала при клеточном делении является **репарация ДНК**. В зависимости от характера повреждения ДНК, вызванного УФ-облучением, ионизирующей радиацией или действием химических мутагенов, набор ферментов репарации может быть различен. Нарушения генов системы репарации сопряжены с развитием наследственных заболеваний, таких как пигментная ксеродерма, синдром Кокейна, синдром Луи-Бар, анемия Фанкони и т.д. У пациентов с подобными заболеваниями, как правило, повышена вероятность возникновения доброкачественных и злокачественных новообразований при соприкосновении с факторами, индуцирующими повреждения ДНК.

Семейные формы неполипозного рака прямой кишки (HNPCC) в значительной степени ассоциированы с доминантными мутациями в генах, кодирующих ферменты системы репарации неспаренных оснований ДНК. Оказалось, что у 60% пациентов с семейными формами неполипозного рака прямой кишки имеются мутации в одном из двух генов мутаз

– ферментов, участвующих в репарации неспаренных оснований, - MSH2 или MLH1. Идентификации этих генов способствовало обнаружение нестабильности микросателитных повторов в ряде спорадических колоректальных и других опухолей, а также у большинства пациентов с наследственными формами неполипозного рака толстой кишки. Эта нестабильность, получившая название RER+-фенотипа, выражается в появлении в опухолевых тканях сотен мутаций, изменяющих число моно-, ди-, три- и тетра-нуклеотидных повторов. RER+-фенотип является следствием нарушений в системе репарации ДНК. [2]

Продукты двух супрессорных генов, BRCA1 и BRCA2, ассоциированных с раком молочной железы, входят в репарационный белковый комплекс, обладающий высокой чувствительностью к повреждению ДНК. Наряду с белками BRCA1 и BRCA2 в этот комплекс входят продукты упоминавшихся выше генов ATM, MSH2, MLH1, а также многие другие белки, участвующие в репарации ДНК. При возникновении генетических дефектов в работе каких-либо белков комплекса нарушается процесс репарации двунитевых разрывов ДНК, и мутантные клетки, как правило, погибают. Однако сочетание подобных дефектов с генетическими аномалиями в регуляции прохождения контрольных точек ведет к геномной нестабильности и, в конечном счете, к канцерогенезу. Генетические дефекты в белках системы репарации двунитевых разрывов ДНК и, в частности, мутации в генах BRCA1 и BRCA2, сопровождаются резким повышением чувствительности клеток к генотоксическим агентам и накоплением множественных хромосомных aberrаций при действии химических канцерогенов, УФ- или ионизирующего облучения. Зародышевые гетерозиготные мутации в этих генах объясняют около 4-5% всех случаев рака молочной железы и около 25% случаев рака яичников.

В настоящее время, можно с уверенностью утверждать, что генетические нарушения в работе онкогенов и антионкогенов, участвующих в контроле клеточного цикла и в репарации ДНК, являются фундаментальными в этиологии подавляющего большинства злокачественных опухолей человека.

Существенный вклад в инвазию опухолевых клеток и процесс метастазирования вносят **дисфункции межклеточной адгезии**. К важнейшим регуляторам морфогенеза, опосредующим адгезию в широком спектре тканей, относятся кадхерины - большое семейство трансмембранных гликопротеинов. В эпителиальных клетках Ca^{2+} -зависимая адгезия осуществляется E-кадхерином. Опухоли желудочно-кишечного тракта часто оказываются ассоциированы с мутациями в гене E-кадгерина - CDH1. Частичная или полная потеря экспрессии гена CDH1 в опухолевых тканях достоверно коррелирует с процессом озлокачествления. Таким образом, ген CDH1 может рассматриваться как супрессор инвазии. Онкогенный эффект дефектного E-кадгерина обусловлен нарушением межклеточных контактов. Следствием этого нарушения может быть, в частности, снижение функциональной активности p53. [2]

С E-кадхерином взаимодействует полифункциональный белок, кодируемый антионкогеном APC. Доминантные мутации в гене APC являются причиной развития аденоматозного полипоза кишечника. Опухоли желудочно-кишечного тракта оказываются также ассоциированы с мутациями в гене катенина. (CTNNB1). Белок APC является обратным регулятором активности катенина, и APC-катениновый комплекс участвует не только в регуляции адгезии, но и в контроле продвижения по клеточному циклу. APC, катенин и E-кадгерин являются участниками Wnt-сигнального пути. Мутации, активирующие этот сигнальный путь, встречаются примерно в 90% колоректальных раков и с меньшими частотами в злокачественных опухолях другой локализации, прежде всего, в гепатоцеллюлярной карциноме.

Ген -катенина имеет 70% гомологии с одним из генов сегментной полярности дрозофилы. Генетические работы на этом объекте привели к идентификации более 50 генов супрессоров опухолей человека. Одним из них является ген PTCH, доминантные мутации в котором приводят к развитию синдрома базально-клеточных невусов (синдром Горлина). Потеря гетерозиготности в области гена PTCH наблюдается в 50-70% случаев спорадических карцином базальных клеток, а также в некоторых других опухолях.

Критическую роль в осуществлении адгезии клеток играет **композиция внеклеточного матрикса**, в формировании которой непосредственное участие принимают матриксные

металлопротеиназы. Эти Zn-связывающие катион- зависимые эндопептидазы осуществляют селективную деградацию различных компонентов внеклеточного матрикса. Сигналы о состоянии внеклеточного матрикса передаются внутрь клетки через молекулы адгезии. Доказано участие матриксных металлопротеиназ в инвазии опухолей, метастазировании и ангиогенезе. Необходимой составляющей всех этих процессов является протеолитическое разрушение базальной мембраны, в осуществлении которого центральную роль играют матриксные металлопротеиназы мембранного типа. Не исключено, что эти металлопротеиназы выполняют роль активаторов генов, экспрессирующихся в процессе инвазии опухолевых клеток. [3]

В контроле фокальной адгезии клеток и в сигнальной трансдукции участвует продукт гена PTEN, ответственный за болезнь Коудена - редкий аутосомно-доминантный семейный раковый синдром. Потеря гетерозиготности в области локализации гена PTEN наблюдается во многих типах спорадических опухолей, в том числе более чем в 70% глиобластом. Мутации в этом гене обнаруживаются в опухолях мозга, эндометрия, простаты, почек и многих других тканей. Зародышевые мутации в гене PTEN ассоциированы также с синдромом ювенильного полипоза. Начальные повреждения при этом заболевании происходят в стромальных клетках, а не в клетках паренхимы, которых они окружают. Потеря функции PTEN в клетках стромы, по-видимому, приводит к аномальному функционированию белков внеклеточного матрикса, поверхностных клеточных маркеров, молекул адгезии и факторов роста, что, в конечном счёте, и способствует процессам злокачественной трансформации. [4]

Наследственные опухолевые синдромы

Представления о спектре генных наследственных заболеваний у человека в конце XX века претерпели кардинальные изменения. Длительное время описания этой группы болезней ограничивались преимущественно детскими системными патологиями, в основе которых лежат дефекты ферментов или структурных белков. Частоты моногенных болезней невелики – от одного на 3-

10 тысяч новорожденных до одного на 1 или даже несколько миллионов. Однако количество различных нозологических форм, относящихся к классу моногенных заболеваний, по некоторым оценкам достигает 5 000. На рубеже 80-х и 90-х годов был сделан ряд впечатляющих открытий, убедительно показавших, что самой распространённой категорией генетических заболеваний являются **наследственные опухолевые синдромы**. В таблице 4 представлены примеры известных моногенных болезней с разными типами наследования. Выбор этих заболеваний достаточно произволен. [6]

Таблица 4. Примеры моногенных наследственных заболеваний [6]

Заболевание; частота; возраст дебюта	Ген, его биохимическая функция	Ключевое биохимическое звено патогенеза	Основные клинические проявления
Аутосомно-доминантные заболевания			
Наследственные опухолевые синдромы; 1%; сильно колеблется (чаще – 40-50 лет)	супрессорные гены, участвующие в контроле клеточного цикла (негативном), репарации ДНК, межклеточной адгезии, неоангиогенезе, ит.п.	нарушения негативного контроля клеточного деления/или дисбаланс процессов программируемой клеточной гибели	риск онкологического заболевания приближается к 100%; опухоли часто носят множественный характер; локализации новообразований варьируют в зависимости от типа синдрома

Семейная гиперхолестеринемия; 1 : 500; гетерозиготы – около 50 лет; гомозиготы – около 10 лет	LPLR, рецептор липопротеидов низкой плотности	нарушение связывания холестерина	высокое содержание холестерина в периферической крови; ксантомы на коже и сухожилиях; атеросклеротическое поражение сосудов, коронарная болезнь сердца
Миотоническая дистрофия; 1 : 10 000; варьирует: от раннего детского до 50-60 лет	DMPK, протеинкиназа	нарушения фосфорилирования белков-мишеней, приводящие к их функциональной неадекватности	миотония, мышечная слабость, катаракта, сердечная аритмия, облысение со лба, нарушенная толерантность к глюкозе, умственная отсталость, гипогонадизм; тяжесть заболевания сильно варьирует
Синдром Марфана; 1 : 10 000; ранний детский	FBN1, фибриллин 1 – коровий компонент микрофибрилл эластических волокон	нарушение биохимической структуры соединительной ткани	генерализованные поражения соединительной ткани, множественная дисфункция органов и систем
Синдром Элерса-Данло; 1 : 100 000; ранний детский	гены, кодирующие α-субъединицы коллагена V и других типов или	нарушение биохимической структуры соединительной	генерализованные поражения соединительной ткани, множественная

	ферменты биосинтеза коллагена	ткани	дисфункция органов и систем
Аутосомно-рецессивные заболевания			
Муковисцидоз (кистозный фиброз); 1 : 3 000; ранний детский	CFTR, трансмембранный хлорный канал эпителиальных клеток	нарушения трансмембранного транспорта ионов натрия и хлора	гиперпродукция и повышенная вязкость слизи вызывает тяжелые поражения пищеварительной и дыхательной системы
Адреногенитальный синдром; 1 : 5 000; сильно варьирует	гены, кодирующие ферменты синтеза стероидных гормонов	нарушения стероидогенеза	нарушения водно-солевого обмена и/или полового развития; тяжесть заболевания сильно варьирует
Фенилкетонурия; 1 : 10 000; первые недели жизни	PAH, фенилаланин-гидроксилаза	нарушение метаболизма фенилаланина	возбудимость, гиперрефлексия, мышечный гипертонус, тремор микроцефалия, умственная отсталость

Сцепленные с X-хромосомой заболевания			
Синдром «ломкой» X-хромосомы; 1 : 2- 5 000; детский	FMR1, белок, ассоциированный с мРНК-комплексами	блок трансляции	умственная отсталость, макроорхизм, лицевые аномалии
Миодистрофии Дюшенна; 1 : 5 000 мальчиков; около 2 лет	DMD, дистрофин - белок, связывающий цитоскелет мышечного волокна с внеклеточным матриксом	гибель миофибрилл	нарушения структуры и функции поперечно-полосатой мускулатуры: неспособность ходить, бегать, прыгать; мышечная псевдогипертрофия сердечная недостаточность
Гемофилия А и В; 1 : 5 000; детский	F8C и F9, факторы VIII и IX свёртываемости крови	недостаточность одного из ферментов гемостатического каскада	нарушения гемостаза

Наследственные опухолевые синдромы условно можно разделить на две группы. Первую группу составляют хорошо известные генетикам редкие моногенные болезни, в симптомокомплексе которых часто присутствуют различные новообразования. При этом опухоли, как правило, не являются главными клиническими проявлениями этих заболеваний. Первично такие больные, чаще, попадают к педиатрам, неврологам, дерматологам и другим специалистам. В эту группу, в частности, входят факотомозы, характеристика которых представлена в таблице 5. [6]

Таблица 5. Моногенные болезни, одним из клинических проявлений которых являются доброкачественные или злокачественные опухоли

Заболевание, мутантный ген, минимальные диагностические критерии	Белок; функция	Типы опухолей	Эффект соматических мутаций
Нейрофиброматоз I; NF1; «кофейные» пятна на коже, нейрофибромы, опухоли нервных стволов и окончаний, реже задержка умственного и физического развития	нейрофибромин – G-белок, участвующий в негативной регуляции сигнальной трансдукции и клеточной трансформации	нейрофиброма, пигментные пятна на коже, опухоли нервных стволов и окончаний, опухоли ЦНС	астроцитомы, карцинома кишечника

Нейрофиброматоз II; NF2; двусторонние невриномы слухового нерва, редкие «кофейные» пятна на коже, катаракта, гамартома сетчатки	мерлин; шванномин - мембрано-организующий ERM-белок	акустические и кожные шванномы, невринома, менингиома	менингиома, шваннома
Туберозный склероз; TSC2, TSC1; психические расстройства, судорожные припадки, поражения кожных покровов в виде пигментных пятен, «шагреновой кожи» в поясничной области	туберин – G-белок, участвующий в регуляции рапамицин-зависимого сигнального пути; гамартин – стабилизатор туберина, взаимодействующий с мембрано-организующими ERM-белками	рабдомиомы, опухоли почек, эпендимомы, астроцитомы	ангиомиолипомы, кардио рабдомиомы, астроцитомы
Синдром базально-клеточных невусов, синдром Горлина; PTCH; кожные поражения, судороги, гидроцефалия, тугоухость, колобома радужки,	трансмембранный белок, участвующий в регуляции Wnt-опосредуемой сигнальной трансдукции	базально-клеточные невусы, карциномы кожи, кисты в полости рта, фибромы яичников, опухоли ЦНС	карцинома базальных клеток, фиброма яичников, медуллобластома

катаракта, атрофия зрительного нерва			
Синдром Гиппеля-Линдау; VHL; ангиоматоз сетчатки, головная боль, застойные диски зрительных нервов, нистагм, атаксия	компонент убиквитин-лигазного комплекса участвующий в регуляции экспрессии генов, индуцируемых гипоксией, а также в организации экстраклеточного фибронектинового матрикса	гемангиобластома, мозжечка, кистозные опухоли, карциномы почек, поджелудочной железы	карцинома почек, гемангиобластома, феохромоцитома

Болезнь Коудена, синдром Банаяна-Зонана; PTEN; макроцефалия в сочетании с множественными липомами	ингибитор PI3K/Akt-сигнального пути участвующий в регуляции инвазии и метастазирования	диспластическая ганглиоцитома мозжечка	опухоли ЦНС, эндометрия, простаты, почек, молочной железы, кожи и многих других тканей
---	--	--	--

Вторая, более многочисленная группа наследственных онкосиндромов - это «семейные раки», которые, как оказалось, обладают чрезвычайно высокой встречаемостью. С подобными моногенными заболеваниями преимущественно сталкиваются врачи «взрослого профиля», а не педиатры. Наследственные онкосиндромы характеризуются особенностями патогенеза, принципиально отличающими их от других моногенных болезней. Очень важной характеристикой таких заболеваний является то, что в случае правильной и своевременной диагностики они хорошо поддаются профилактическим и лечебным мероприятиям.

Итак, семейные опухолевые синдромы - это заболевания, главной чертой которых является 80-100% риск появления новообразования. Важно подчеркнуть, что до момента возникновения неоплазмы поражённые индивидуумы остаются абсолютно здоровыми, поэтому собственно клиническая картина заболевания определяется исключительно локализацией и типом прогрессирующей опухоли. [3]

К семейным онкосиндромам, из тех заболеваний, которые мы упоминали ранее, относятся следующие: синдром Ли-Фраумени, обусловленный присутствием гетерозиготных зародышевых мутаций в гене TP53; наследственные формы рака молочной железы, развивающегося у носителей гетерозиготных мутаций в генах BRCA1 или BRCA2; рак толстой кишки, ассоциированный с наследственными инактивирующими мутациями в генах MSH2, MLH1 или APC; семейные формы меланомы и острого лимфобластома, обусловленные присутствием гетерозиготных мутаций в генах p16 и p15, соответственно, а также многие другие онкологические заболевания. Иногда очень трудно провести границу между двумя группами заболеваний. Так, гетерозиготные мутации в гене ATM не имеют каких-либо фенотипических проявлений, но в несколько раз увеличивают риск развития онкологических заболеваний. В то же время, гомозиготные мутации в гене ATM приводят к клинике тяжелейшего наследственного заболевания - синдрома Луи-Бар, в симптомокомплексе которого наряду с мозжечковой атаксией, гипокинезией, дизартрией, прогрессирующей умственной отсталостью и многочисленными телеангиэктазиями, риск развития злокачественных новообразований с возрастом достигает 100%. [3]

Очевидно, что механизм развития опухолей в каждой из двух обсуждаемых выше групп заболеваний одинаков и обусловлен наследованием гетерозиготных инактивирующих мутаций в супрессорных генах. Их противоопухолевая активность чрезвычайно важна для выживания многоклеточного организма, поэтому природа построила регуляторные процессы таким образом, что для каждой клетки достаточно лишь единичной интактной копии антионкогена. Следовательно, у организма имеется «запас прочности»: даже если один из аллелей супрессорного гена инактивируется в какой-либо отдельной клетке, то её фенотип не меняется, так как функцию сдерживания выполняет оставшийся аллель. Поэтому, у здоровых людей вероятность возникновения новообразования не очень велика, особенно если речь идёт о молодом возрасте. Для инициации злокачественного роста необходимо повреждение обоих аллелей (материнского и отцовского) одного и того же антионкогена в одной и той же клетке. [5]

Теперь представим, что один из аллелей супрессорного гена оказался мутантен уже на стадии зиготы. Тогда его функциональная копия будет представлена лишь в единственном числе во всех клетках макроорганизма. В целом, этого достаточно для нормальной жизнедеятельности последнего, однако «генетический резерв» при такой ситуации заметно снижается: мутация оставшегося аллеля данного антионкогена в *любой* из клеток организма может привести к зарождению опухолевого клона, что вызвано полной блокировкой супрессорной роли гена-мишени.

Отсюда вытекают основные клинико-генетические характеристики наследственных опухолевых синдромов: 1) доминантный тип наследования (для развития опухоли достаточно гетерозиготного носительства мутации, то есть поражения лишь одного из двух аллелей антионкогена); 2) исключительно высокая встречаемость онкологической патологии среди кровных родственников больного, обусловленная сохранением у носителя мутации нормальной фертильности и высоких шансов дожить до детородного возраста; в этих условиях риск новообразования легко передаётся из поколения в поколение; 3) необычно ранний возраст появления неоплазм (достаточно мутации всего в одном аллеле антионкогена, а не в двух, поэтому полная функциональная инактивация последнего у носителей случается намного быстрее, чем в норме; 4) множественность опухолей (больше шансов, что блокировка супрессорного гена произойдёт в двух независимых клеточных клонах).

Следует оговориться, что при описании этиологии и патогенеза опухолевых синдромов мы сознательно прибегали к существенным упрощениям. На самом деле, их механизмы и особенности клинических проявлений выглядят намного более комплексно. Однако все они, безусловно, обладают общими отличительными чертами, которые ставят их в отдельную группу наследственных заболеваний. Во-первых, «семейным ракам» присуще не наследование заболевания как такового, а наследование **чрезвычайно высокого риска** онкологической патологии. Во-вторых, при данных синдромах отсутствует системность поражения: фенотипический дефект возникает не в органе или ткани, а лишь в одном клеточном клоне - родоначальнике опухоли. Следовательно, для наследственных раков исключительно характерным является существование фенокопий - спорадических неоплазм, которые по своей клинической картине зачастую не отличаются от «наследственных» малигнизаций. По мнению учёных, в общей структуре онкологической заболеваемости на долю наследственных онкосиндромов приходится 2-5% случаев, в то время как оставшаяся часть неоплазм не связана с наследуемыми мутациями. [5]

Модифицирующее влияние полиморфных аллелей на риск развития онкологических заболеваний

Ключевым моментом в понятии «наследственная предрасположенность» является представление о полиморфизме генов. В биологии под полиморфизмом генов понимается **любое** разнообразие версий (аллелей) одного и того же гена; в процессе эволюции оно возникает за счёт мутаций (изменений нуклеотидной последовательности ДНК), причём последние могут иметь негативный, позитивный или нейтральный эффекты на приспособленность индивидуума. Несколько иной смысл принято вкладывать в те же самые термины в медицинской генетике. Мутантными здесь называют только те редкие версии генов, которые отрицательно влияют на жизнеспособность. Именно мутации ответственны за тяжелые моногенные болезни. В то же время к **полиморфизму** относят не любые популяционные вариации в структуре какого-либо гена, а лишь относительно **нейтральные** разновидности его нуклеотидной последовательности. Полиморфные аллели, как правило, отличаются друг от друга очень незначительно, зачастую всего на одно азотистое основание. При определённом стечении обстоятельств нейтральность полиморфизма становится условной. Удачным является пример полиморфизма цвета кожи. Как известно, её оттенок детерминируется несколькими генами, и существенно различается у представителей разных рас и этнических групп. Представители белой расы, оказавшиеся в условиях повышенной солнечной инсоляции, подвергаются многократному увеличению риска новообразований наружных покровов - данное заболевание носит характер эпидемии среди белых иммигрантов в Австралии и ЮАР. Таким образом, низкое содержание в коже защитного пигмента меланина можно считать адаптивным признаком для территорий с малой инсоляцией (увеличивается поглощение солнечного излучения), но вредным - для стран с жарким климатом. [1]

Из этого примера следует другая важная характеристика полиморфных аллелей. Если мутантные версии генов проявляют свои патологические свойства в соответствии с законами Менделя, следуя принципам доминантного или рецессивного наследования, то полиморфные варианты влияют на фенотип только при сочетании с другими генетическими и негенетическими факторами, то есть обладают очень низкой пенетрантностью.

Рассмотрим ещё один характерный пример. Известно, что один из рецепторов допамина, DRD2, представлен в человеческой популяции как минимум двумя генетически детерминированными изоформами, причём продукт одного из аллелей обладает пониженной активностью. Для лиц, унаследовавших малоактивные аллели, предполагается слегка уменьшенная возбудимость доминантной системы. В результате может несколько обедняться функционирование «центра вознаграждения», находящегося в головном мозге. У таких людей, по-видимому, повышен риск зависимости от стимуляторов доминантной системы: алкоголя, никотина, наркотиков. При нормальном поведении этот риск реализуется редко; однако, сочетание генетического и негенетического факторов, т.е. неблагоприятного DRD2 генотипа и злоупотребления, например, алкоголем, может привести к трагическим последствиям. Таким образом, полиморфные аллели, в отличие от мутантных, не детерминируют фатальной предрасположенности к патологии; тем не менее, они обладают способностью потенцировать действие других вредных влияний. С другой стороны, неблагоприятные воздействия внешней среды могут привести к развитию заболевания и без модифицирующего влияния генотипа, то есть при отсутствии каких-либо особенностей генетической конституции. [1]

К настоящему моменту выявлены десятки полиморфных генов, влияющих на возникновение и клиническое течение различных патологий. Некоторые примеры влияния полиморфизмов генов на предрасположенность к широко распространенным мультифакториальным заболеваниям представлены в таблице 6. [6]

Таблица 6 Основные заболевания с наследственной предрасположенностью

Группа заболеваний	Некоторые полиморфные гены и белки, ассоциированные с риском развития болезни
Аутоиммунные	антигены системы HLA
патологии	
Онкологические заболевания	различные ферменты, участвующие в активации и инактивации канцерогенов (глутатионтрансферазы, цитохромы, ацетилтрансферазы)
Атеросклероз	аполипопротеины
Тромбозы	различные белки, участвующие в процессах гемостаза
Сахарный диабет II типа	-адренергический рецептор
Болезнь Альцгеймера (старческое слабоумие)	аполипопротеин E4
Аддикции (алкоголизм, наркомания, курение)	рецептор допамина
Аномальные реакции на лекарственные препараты	различные ферменты, участвующие в метаболизме фармакологических веществ

Аутоиммунные болезни ассоциируются с вариантами генотипа HLA - некоторые наборы «лейкоцитарных» антигенов могут провоцировать развитие аномальных иммунных реакций. Предрасположенность к раку часто связана с генетически детерминированными индивидуальными способностями организма активировать и инактивировать канцерогены. Склонность к тромбозам наблюдается чаще у людей с «неблагоприятными» аллелями белков-участников гемостатического каскада. Риск атеросклероза и его осложнений может модифицироваться полиморфизмом генов, участвующих в регуляции липидного метаболизма или ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. Разнообразием генов метаболизма объясняется также феномен индивидуальной непереносимости некоторых лекарственных препаратов. Очень важно подчеркнуть, что сведения о медицинских

аспектах генного полиморфизма только начинают приобретать форму, пригодную для практического применения диагностических тестов. Новые знания о генах предрасположенности появляются с ошеломляющей быстротой, поэтому приведённая нами табл. 6 носит лишь ориентировочный характер и, очевидно, будет существенно дополнена в самые ближайшие годы. Следует подчеркнуть, что присутствие «неблагоприятного» полиморфного аллеля является вероятностным показателем, значение которого нельзя переоценивать - знания о генотипе в данном случае не имеют самостоятельной роли, а являются компонентом комплексного исследования пациента. [5]

Обсуждаемые в предыдущем разделе мутации, ассоциированные с наследственными онкосиндромами, безусловно, относятся к патологическим состояниям генома. Помимо них, онкологическую предрасположенность могут модифицировать не только генетические повреждения, но и аллельные полиморфизмы. По-видимому, особенности индивидуального генетического фона играют очень существенную, если не решающую, роль в детерминации онкологического риска. Однако генетическая конституция человека складывается из тысяч взаимодействующих полиморфных аллелей, причём каждый полиморфизм в отдельности обладает лишь весьма умеренным эффектом. Поэтому, роль нормальных вариаций генома в патологии с трудом поддаётся изучению, а результаты работ, выполненных на представителях разных популяций и этнических групп, отличаются плохой воспроизводимостью. На сегодняшний день идентифицированы десятки генов-кандидатов, полиморфные аллели которые могут принимать участие в формировании онкологического риска. Некоторые из них представлены в таблице 7. К ним относятся гены семейств цитохромов, глутатион-трансфераз, ацетил-трансфераз, участников гормонального метаболизма, репарации ДНК, апоптоза, ангиогенеза, некоторые онкогены и антионкогены и т.д. К наиболее достоверным наблюдениям можно отнести ассоциацию «нулевого» генотипа GSTM1 с риском рака лёгких, взаимосвязь между длиной тринуклеотидного повтора рецептора андрогенов (AR) и риском рака простаты, увеличенную представленность аллельного варианта гена CHEK-2 у больных раком молочной железы и т.д. [6]

Табл. 7. Гены-кандидаты для онкологических заболеваний с различной локализацией опухоли

Ген	Локализация опухоли
HRAS-1	молочная железа
L-MYC	лёгкие (прогноз заболевания)
GSTM1, GSTT1, GSTP1	лёгкие, мочевой пузырь
CYP2D6, CYP1A1, CYP2E1	лёгкие, молочная железа
CYP17	молочная железа
CYP19	молочная железа
NAT1, NAT2	мочевой пузырь, толстая кишка, лёгкие
COMT	молочная железа
AR	простата
p53	молочная железа, шейка матки
CHEK-2	молочная железа

Заключение

Идентификация и характеристика протоонкогенов и антионкогенов, получивших общее название «раковых генов», была и остается одной из ведущих задач молекулярной онкологии на протяжении последних трех десятилетий ее становления и развития. Очевидно, что для инициации и промоции канцерогенеза необходимо накопление мутаций в целом комплексе генов. Аномальная работа антионкогенов, участвующих в контроле генетической стабильности, может приводить к значительному ускорению общего мутационного процесса и возникновению дефектов в доминантных протоонкогенах.

Мутантные клоны клеток с нарушенным контролем клеточного цикла получают определенные пролиферативные преимущества, что и приводит к индукции опухолевого роста. Для ее дальнейшей прогрессии необходимы дополнительные мутации, нарушающие контактное ингибирование, ангиогенез и ряд других фундаментальных процессов. Только при накоплении таких мутаций могут появиться необходимые для неопластического роста пулы клеток, способные к инвазии, метастазированию, неоваскуляризации. [1]

Набор мутантных генов в разных типах опухолей обладает выраженной специфичностью. Любой тип неоплазии характеризуется большой молекулярной гетерогенностью, и за некоторыми исключениями не существует каких-либо единых генетических нарушений, встречающихся исключительно в опухолях определенного гистологического типа. Присутствие подобных дефектов в опухолевых тканях всегда носит вероятностный характер. Отличительной чертой неопластического процесса является также комплексность генетического поражения. При любой неоплазии дефектными оказываются сразу несколько генетических и биохимических систем. Набор этих систем в разных опухолях даже одного и того же типа может существенно различаться, при этом количество генетических дефектов резко возрастает по мере прогрессирования злокачественного роста. Тем не менее, можно с уверенностью утверждать, что в разных типах опухолей с разными вероятностями дефектными оказываются разные генетические системы и в этом смысле можно говорить об опухолеспецифичности молекулярно-генетических нарушений. [1]

В последние годы большое внимание уделяется исследованию роли теломеразы в неопластической трансформации клеток. При каждом цикле деления клетки происходит потеря концевых участков хромосом, на которых расположены кластеры специфических гексамерных повторов. Это, в конце концов, приводит к деградации хромосом и гибели клетки, что и объясняет «лимит Хэйфлика» - существование ограничений в возможном числе пассажей первичных культур клеток. В ранних эмбриональных и стволовых клетках действует механизм, направленный на поддержание и дубликацию теломерных повторов с помощью рибонуклеопротеинового комплекса, получившего название теломеразы. При дифференцировке клеток теломеразная активность утрачивается. В трансформированных клетках теломеразная активность появляется вторично. Доля неоплазм, имеющих положительную теломеразную активность, нарастает при прогрессии неоплазии, достигая 90-100% среди высоко-стадийных опухолей. Таким образом, теломераза может использоваться в качестве молекулярного маркера злокачественности, а также как мишень для противораковой терапии. [4]

В настоящее время определённую стройность приобрели представления не только о молекулярных, но и о феноменологических компонентах опухолевой трансформации. Среди десятков особенностей, отличающих опухоль от нормальной ткани, удалось выделить и классифицировать несколько чётких, подкреплённых молекулярно-генетическими данными тенденций. Перечислим некоторые из них.

1. Самодостаточность в отношении сигналов пролиферации, связанная с аутопродукцией факторов роста, соответствующих рецепторов или других компонентов сигнального промитотического каскада.

2. Потеря чувствительности к сигналам, сдерживающим процесс пролиферации, обусловленная инактивацией супрессорных (антимитотических) белков.

3. Замедление процессов программируемой клеточной гибели, опосредованное дисбалансом биохимической регуляции процессов апоптоза.

4. Неограниченный репликативный потенциал клеток, сопряжённый с реактивацией экспрессии фермента теломеразы, и, как следствие, отсутствием физиологического укорачивания теломер.

5. Стимуляция процессов ангиогенеза в опухоли, вызванная экспрессией трансформированными клетками ангиогенных факторов и направленная на удовлетворение повышенных потребностей в оксигенации быстро делящихся неопластических компонентов.

6. Способность к инвазии и метастазированию, ассоциированная с продукцией опухолью гистолитических ферментов (протеаз), а также факторов, угнетающих локальный иммунитет.

7. Геномная нестабильность, опосредованная инактивацией систем репарации ДНК и нарушениями в молекулярном контроле клеточного цикла.

8. Перестройка стромальных компонентов, создающая более благоприятные условия для эволюции злокачественного клона.

Подобная «диссекция» ключевых параметров опухолевого роста имеет существенное практическое значение. Мы являемся свидетелями переходного периода в области разработок новых методов противоопухолевой терапии. Эмпирический подход, сопряжённый со случайным перебором тысяч биологически-активных химикатов, постепенно замещается научно- обоснованным поиском специфических противораковых средств, направленных на активацию или инактивацию ключевых биохимических компонентов опухолевой трансформации. [6]

Литература

1. Бочков Н.П. Клиническая генетика. Учебник. – М.: ГЭОТАР-мед., 2002.
2. Имянитов Е.Н., Хансон К.П. Молекулярная онкология: клинические аспекты. С.-Петербург, Изд. Дом МАПО, 2007.
3. Иванов В. И., Барышникова Н. В., Билева Дж. С и др. Генетика. Учебник для вузов/ Под ред. акад. В. И. Иванова.-М.: ИКЦ «Академкнига», 2006.-638 с.: ил.
4. Горбунова В. Н., Е. Н. Имянитов, Т. А. Ледащева, Д. Е. Мацко, Б. М. Никифоров. Молекулярная неврология. Часть III. Опухоли головного мозга, онкогены и антионкогены. Под ред. А. А. Скоромца.-. СПб.: «Интермедика», 2004.- 432 стр
5. «Актуальные вопросы канцерогенеза», И.В. Высоцкая, В.П. Летягин, М.А. Шабанов, В.Ю. Кирсанов, Е.А. Ким, Н.В. Левкина, журнал «Клиническая онкогематология» 2019;12(1):101-6
6. Вельшер Л.З., Матякин Е.Г., Дудицкая Т.К., Поляков Б.И. Онкология: учебник для вузов. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. 512 с.