

Молекулярно-генетические аспекты онкологических заболеваний

Раджабов М.О.¹,
Раджабова Г.М.²,
Азимова Е.Р.¹,
Раджабов О.М.¹,
Атаев М.Г.¹

¹ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Махачкала;
²ФГБНУ «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского», Москва



Цель: В статье дан анализ молекулярных механизмов канцерогенеза. Подробно описана работа генетического аппарата клеток, обладающего сложной системой контроля деления, роста и дифференцировки клеток, то есть, регулирующей системы - протоонкогенов и генов-супрессоров опухолей, которая оказывает кардинальное влияние на процесс клеточной пролиферации. Показан механизм активации и инактивации определенных онкогенов и белков, обращено внимание, что причиной канцерогенеза может быть также врожденный или приобретенный дефект систем репарации клеточной ДНК. Описаны основные свойства опухолевых клеток, приведены молекулярные причины опухолевого роста, указано на роль онкогенных РНК и ДНК содержащих вирусов в возникновении онкологических заболеваний.

Заключение. Проведенный анализ показывает, что пусковым механизмом онкогенеза большинства новообразований являются нарушения генетического аппарата клетки. Существует значительный разрыв между научно обоснованными данными в области молекулярной генетики канцерогенеза и практическим применением их в работе врачей. В связи с этим создание новых методов ранней диагностики на основе молекулярно-генетических исследований и их широкая апробация позволят не только более глубоко изучить этиологические и патогенетические механизмы канцерогенеза, но и оптимизировать лечение пациентов с данной патологией.

Для цитирования: Раджабов М.О., Раджабова Г.М., Азимова Е.Р., Раджабов О.М., Атаев М.Г. Молекулярно-генетические аспекты онкологических заболеваний. Экологическая медицина 2019;2(2):45-56. doi: 10.34662/2587-6988.2019.2.2.45-56.

Для корреспонденции: Раджабов Магомед Османович, кандидат биологических наук, доцент ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный университет» Минобрнауки России, заведующий отделом Персонализированной медицины НИИ экологической медицины ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Махачкала, e-mail: radjabov_m@mail.ru

Molecular genetic aspects of cancer

Radzhabov M.O.¹,
Radzhabova G.M.²,
Azimova E.R.¹,
Radzhabov O.M.¹,
Ataev M.G.¹

¹ Dagestan State Medical University, Makhachkala;
² B.V. Petrovsky Russian Scientific Center of Surgery, Moscow

Objective: The article provides an analysis of the molecular mechanisms of carcinogenesis. The work of the genetic apparatus of cells with a complex control

Keywords: carcinogenesis, pro-

system for cell division, growth and differentiation of cells, that is, the regulatory system of proto-oncogenes and tumor suppressor genes, which has a cardinal effect on the process of cell proliferation, is described in detail. The mechanism of activation and inactivation of certain oncogenes and proteins has been shown, attention has been paid to the fact that the cause of concertogenesis can also be a congenital or acquired defect in the cellular DNA repair systems. The main properties of tumor cells are described, the molecular causes of tumor growth are described, the role of oncogenic RNA and DNA-containing viruses in the onset of cancer is indicated.

Conclusion. The analysis shows that the triggering mechanism of oncogenesis of most neoplasms is a violation of the genetic apparatus of the cell. There is a significant gap between evidence-based data in the field of molecular genetics of carcinogenesis and their practical application in the work of doctors. In this regard, the creation of new methods of early diagnosis based on molecular genetic studies and their wide testing will not only allow a deeper study of the etiological and pathogenetic mechanisms of carcinogenesis, but also optimize the treatment of patients with this pathology.

For correspondence: Magomed O. Radzhabov, Candidate of Biological Sciences, Associate Professor, Dagestan State University, Head of the Department of Research Institute of Dagestan State Medical University, Russia, Makhachkala, E-mail: radjabov_m@mail.ru

К сожалению, приходится признать, что онкологическая заболеваемость растет, и растет весьма быстрыми темпами. Так, за предшествующие 10 лет (2007-2017 гг.) она увеличилась более чем на 20%. И хотя рост общей заболеваемости наблюдается в большинстве стран мира, основным различием между развитыми и развивающимися странами является динамика смертности от ЗНО. В странах, серьезно воспринимающих проблему и выделяющих на ее решение достаточно ресурсов, на фоне растущей заболеваемости всеми болезнями отмечается снижение смертности от ЗНО. При сопоставлении показателей заболеваемости и смертности Россия находится ближе к развивающимся странам Африки и Азии. При сохраняющемся росте общей заболеваемости за последние годы в России удалось лишь стабилизировать смертность [1, 2].

Сегодня количество людей, живущих с диагнозом «рак» (излеченных или борющихся с болезнью в настоящее время), в РФ приближается к 3,5 миллиону (около 2,3% населения страны) [2].

Средний показатель онкозаболеваемости в расчете на 100 000 населения России составляет 408,6 случая. Абсо-

to-oncogenes, suppressor genes, tumor cells, apoptosis, cyclins.

лютное число заболевших достигает 599 348 человек. Средний показатель смертности, также рассчитанный на 100 000 населения, составляет 201,6 случая, а абсолютное число умерших от злокачественных новообразований в России – 295 729 человек, причем, около 100 тысяч умирает в течение первого года после того, как был установлен диагноз [2, 3].

Дополнительной проблемой является и то, что стоимость курса химиотерапии одного пациента по ряду онкозаболеваний может достигать миллиона рублей в месяц [2].

Таким образом, смертность населения от ЗНО представляет собой одну из самых значимых медицинских и общественных проблем как в России, так и в большинстве стран мира.

Цель работы: оценка молекулярно-генетических механизмов развития злокачественного новообразования.

Молекулярная биология опухолей

Безотносительно того, что стало причиной возникновения рака, в конечном итоге он проявляется в результате нарушения генетического механизма функционирования клеток организма. Таким образом, рак – болезнь генов.

Канцерогенез – сложный многоэтапный процесс, глубокая реорганизация нормальных клеток организма. Существуют несколько теорий канцерогенеза, но в последнее время все больше специалистов придерживаются так называемой мутационной теории канцерогенеза, согласно которой, опухоли являются генетическими заболеваниями, патогенетическим субстратом которых является повреждение генетического материала клетки (точечные мутации, хромосомные аберрации и т. п.). Повреждение специфических участков ДНК приводит к нарушению механизмов контроля за пролиферацией и дифференцировкой клеток и, в конце концов, к возникновению опухоли [4].

Генетический аппарат клеток обладает сложной системой контроля деления, роста и дифференцировки клеток. Изучены две регулирующие системы, оказывающие кардинальное влияние на процесс клеточной пролиферации – протоонкогены и гены-супрессоры опухолей.

Протоонкогены – это группа нормальных генов клетки, оказывающих стимулирующее влияние на процессы клеточного деления, посредством специфических продуктов их экспрессии. Протоонкогены необходимы для жизни клетки, и в течение эволюции их структура изменилась очень слабо: у дрожжевых грибов и человека многие из них почти одинаковые. Превращение протоонкогена в онкоген (ген, определяющий опухолевые свойства клеток) является одним из механизмов возникновения опухолевых клеток. Это может произойти в результате мутации протоонкогена с изменением структуры специфического продукта экспрессии гена, либо же повышением уровня экспрессии протоонкогена при мутации его регулирующей последовательности (точечная мутация) или при переносе гена в активно транскрибируемую область хромосомы (хромосомные аберрации). На данный момент изучена канцерогенная активность протоонкогенов группы RAS (HRAS, KRAS2). При

различных онкологических заболеваниях регистрируется значительное повышение активности этих генов (рак поджелудочной железы, рак мочевого пузыря и т. д.). Различают клеточные и вирусные онкогены. Связать развитие большинства опухолей с каким-то одним онкогеном нельзя. Как правило, для развития опухоли требуется несколько онкогенов, взаимодействующих друг с другом и регулирующих пролиферацию клетки. Клеточные онкогены содержат экзоны и интроны, а вирусные – только экзоны. Вирусная ДНК имеет длинные концевые повторы, служащие мощными промоторами, которых нет у клеточных онкогенов. Вставка таких повторов вблизи клеточного онкогена усиливает его экспрессию и может вызвать трансформацию клетки.

Функции генов-супрессоров противоположны функциям протоонкогенов. Гены-супрессоры оказывают тормозящее влияние на процессы клеточного деления и выхода из дифференцировки. Доказано, что в ряде случаев инактивация генов-супрессоров с исчезновением их антагонистического влияния по отношению к протоонкогенам ведет к развитию некоторых онкологических заболеваний. Так, потеря участка хромосомы, содержащего гены-супрессоры, ведет к развитию таких заболеваний, как ретинобластома, опухоль Вильмса и др.

Таким образом, система протоонкогенов и генов-супрессоров формирует сложный механизм контроля темпов клеточного деления, роста и дифференцировки. Нарушения этого механизма возможны как под влиянием факторов внешней среды, так и в связи с геномной нестабильностью — теория, предложенная Кристофом Лингауром и Бертом Фогельштейном. Питер Дюсберг из Калифорнийского университета в Беркли утверждает, что причиной опухолевой трансформации клетки может быть анеуплоидия (изменение числа хромосом или потеря их участков), являющаяся фактором повышенной нестабильности генома. По мнению некоторых ученых,

ещё одной причиной возникновения опухолей мог бы быть врождённый или приобретённый дефект систем репарации клеточной ДНК. В здоровых клетках процесс репликации (удвоения) ДНК протекает с большой точностью благодаря функционированию специальной системы исправления пострепликационных ошибок. В геноме человека изучено, по крайней мере, 6 генов, участвующих в репарации ДНК. Повреждение этих генов влечёт за собой нарушение функции всей системы репарации и, следовательно, значительное увеличение уровня пострепликационных ошибок, то есть мутаций [5].

В здоровых тканях образуется столько клеток, сколько требуется организму. Замедление пролиферации и ускорение гибели клеток предотвращают их избыток.

Деление клетки включает ряд периодов, запускаемых внешними стимулами и идущих под контролем внешних и внутренних факторов. По мере смены периодов происходит синхронная активация и инактивация определенных онкогенов и белков – регуляторов клеточного цикла (рисунок 1).

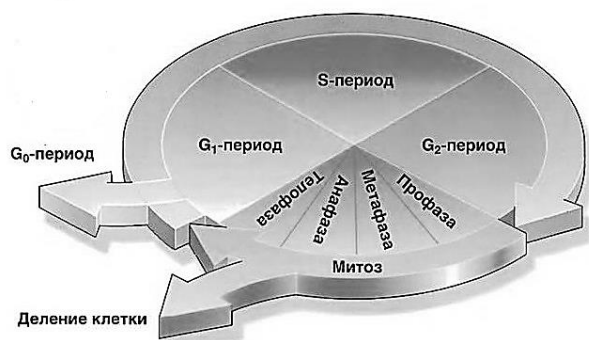


Рисунок 1. Клеточный цикл.

Период G₀ – это период покоя: клетка не делится и выполняет свои обычные функции.

Период G₁ (пресинтетический) – время синтеза белков и РНК, необходимых для функции клетки. В конце периода синтез РНК резко усиливается и образуются многие из ферментов, необходимых для синтеза ДНК.

Период S (синтетический) – время удвоения ДНК.

Период G₂ (постсинтетический) – подготовка к митозу: синтез ДНК прекращается, продолжается синтез РНК и белков, в том числе микротрубочек, из которых образуется митотическое веретено.

Период M (митоз) – разделение ДНК между дочерними клетками; синтез РНК и белков при этом резко падает. По окончании митоза новые клетки вступают в период G₀ или G₁.

Циклины – специальные белки, запускающие различные периоды клеточного цикла. Большинство здоровых клеток делятся в ответ на внешние стимулы, действующие на мембранные рецепторы: факторы роста, определенные гормоны, комплексы антиген-антитело. Рецепторы направляют внутрь клетки сигнал к пролиферации. Ведущую роль в его передаче от мембраны к ядру играют тирозинкиназы. Циклины связываются с циклин-зависимыми тирозинкиназами, активируют и регулируют их. По мере продвижения клетки по клеточному циклу меняется уровень циклинов, специфичных для различных его периодов.

В норме клеточный цикл в определенные моменты на время останавливается для «проверки» в так называемых контрольных точках, наиболее важны границы периодов G₁ и S, G₂ и митоза. Вероятно, остановку вызывают белки – супрессоры опухолевого роста и снижение активности циклин-зависимых киназ. В эти моменты клетка внешне не меняется, хотя продолжается синтез белков, необходимых для вступления в следующий период; одновременно происходит выявление и устранение возникших мутаций.

Нормальные клетки распознают нарушения в последовательности ДНК, после чего запускаются механизмы репарации. Эти механизмы особенно важны для деления клетки и обеспечивают идентичность генетического материала в материнской и дочерних клетках.

Прежде чем начнется репликация (удвоение) ДНК в периоде S, клетка

должна проверить, не нарушена ли структура ДНК. Если обнаружены мутации, запускается репарация ДНК или клетка гибнет путем апоптоза. Граница G1 и S – одна из точек приложения белка p53 – первая контрольная точка.

Перед вступлением в митоз клеточный цикл также тормозится, чтобы проверить состояние генетического материала. Если репликация ДНК прошла не полностью или с ошибками, не хватает необходимых для митоза белков, микротрубочек или иных компонентов, то деление клетки останавливается, пока эти нарушения не будут устранены. Таким образом, граница G2 и митоза выступает второй контрольной точкой.

Стволовые клетки составляют лишь небольшую часть нормальных клеток. Они способны к воспроизводству и под действием внешних сигналов образуют дочерние клетки, которые созревают и дифференцируются в специализированные клетки соответствующих тканей. Хотя клетки некоторых тканей способны к дедифференцировке, большинство клеток по мере дифференцировки перестают делиться, стареют и в итоге гибнут. По способности к пролиферации выделяют 4 типа клеток.

Герминогенные клетки способны к бесконечному воспроизводству, но, в отличие от опухолевых, для образования «бессмертной» клеточной линии они должны пройти через мейоз.

Стволовые клетки тканей отличаются от опухолевых клеток возможностью совершить лишь ограниченное число делений.

Полустволовые клетки только отчасти способны к воспроизводству, в итоге все их потомки перестают делиться и дифференцируются.

Дифференцированные (зрелые) клетки не могут делиться.

Способность к делению обратно пропорциональна степени дифференцировки. Если опухолевые клетки способны делиться бесконечно, для числа делений нормальных клеток существует естественный предел. Например, фиб-

робласт в клеточной культуре может делиться около 50 раз независимо от условий среды, после чего клетки-потомки утрачивают способность к пролиферации.

Свойства опухолевых клеток

Опухолевый рост характеризуется накоплением клеток, вызванным их избыточным образованием и недостаточной гибелью; со временем эти клетки все больше проникают в органы и ткани, повреждая их. Опухолевые клетки дефектны и отмирают быстрее здоровых, но скорость гибели отстает от скорости образования новых клеток. Отставание вызвано как мутациями в опухолевых клетках, так и неспособностью организма распознать и уничтожить эти клетки [6]. Вот некоторые характерные черты опухолевых клеток:

- Клональная природа. По-видимому, большинство опухолей развиваются из единственной дефектной клетки. Иногда опухоль бывает поликлональной — за счет воздействия канцерогена на множество клеток (теория опухолевого поля) или наследственных мутаций некоторых генов.
- Неограниченный рост. Если у большинства нормальных клеток способность к делению ограничена, то опухолевые клетки могут воспроизводиться бесконечно. Один из механизмов этого «бессмертия» связан с теломерами, концевыми участками хромосом. При делении обычных клеток теломеры укорачиваются, однако в опухолевых клетках фермент теломераза восстанавливает длину теломер. В норме ее активность снижается по мере дифференцировки клеток, из-за чего зрелые клетки теряют способность к делению. В то же время во многих типах опухолевых клеток теломераза сохраняет активность, поддерживая их способность к делению.
- Нестабильность генома, связанная с дефектами репарации ДНК и распознавания мутаций, ведет к неоднородности опухолевых клеток. В опухоли образуются клоны клеток, все менее чувствительные к механизмам, сдерживающим

пролиферацию, и способные выжить в условиях метастазирования.

- Утрата зависимости от окружения. Нормальные клетки в культуре делятся только после адгезии к твердой подложке. Когда образуется сплошной слой толщиной в одну клетку, деление прекращается, даже если среда содержит все необходимые факторы роста и питательные вещества. Опухолевые клетки способны расти в полужидкой среде без адгезии к подложке и продолжают делиться и после образования сплошного слоя.

- Независимость от факторов роста и питательных веществ. Опухолевые клетки в культуре могут даже ускорять

свою гибель, продолжая делиться после истощения питательных веществ, необходимых для их жизнедеятельности. Подобными свойствами обладают и опухолевые клетки животных.

Метастазы — принципиальное отличие злокачественных опухолей от доброкачественных. Причины образования метастазов — утрата или дефект белков, отвечающих за адгезию к внеклеточному матриксу, нарушение межклеточных взаимодействий и адгезии к базальной мембране, дефекты синтеза базальной мембраны и ее разрушение ферментами (коллагеназами и другими металлопротеиназами).

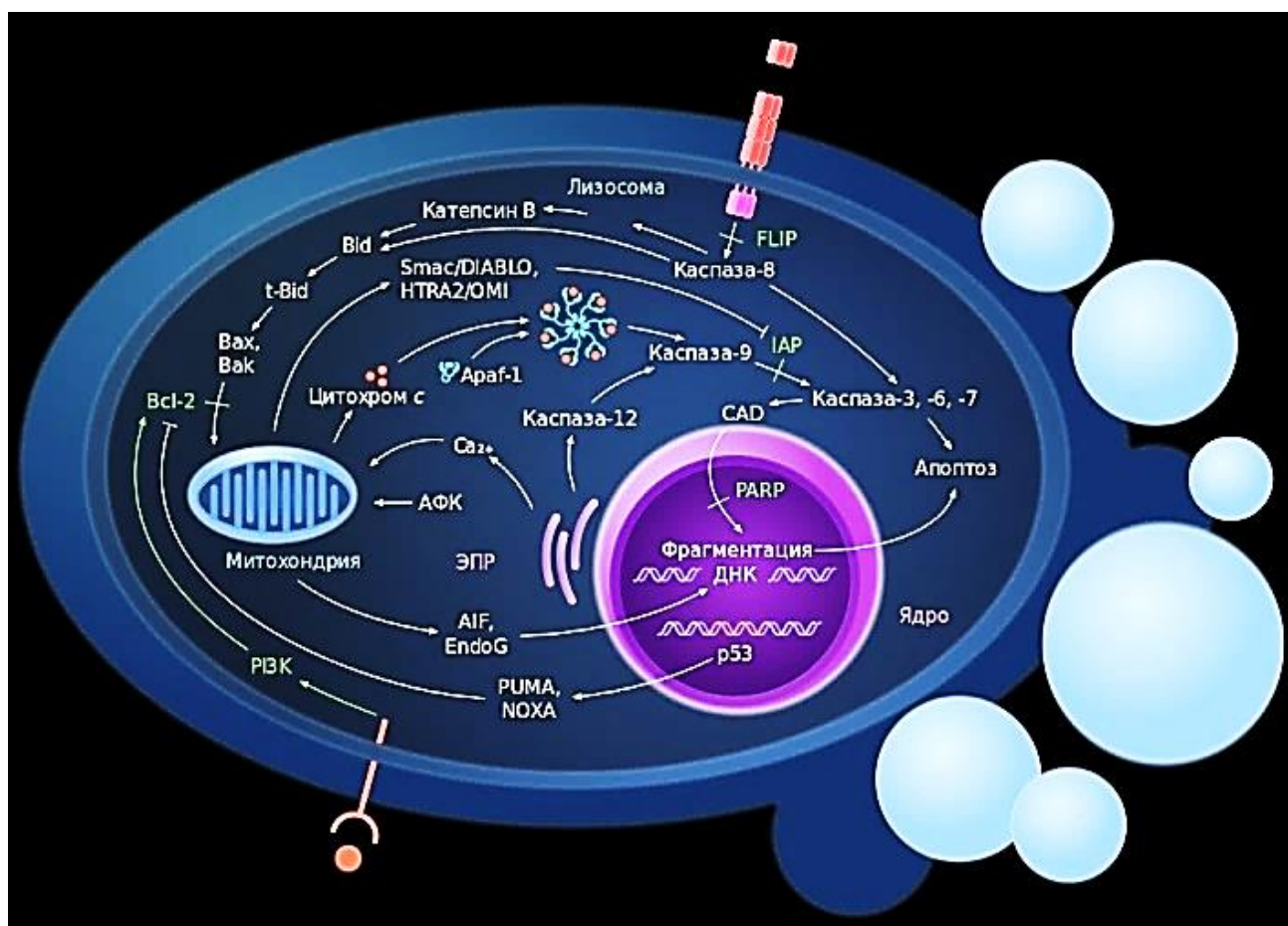


Рисунок 2. Схема апоптоза.

Молекулярные причины опухолевого роста

Нарушение апоптоза (запрограммированной клеточной гибели)

Апоптоз удаляет клетки с мутациями ДНК, возникшими из-за неустранимых повреждений или ошибок репликации.

Это основной механизм, позволяющий сохранять число хромосом и не допускать анеуплоидию (увеличение или уменьшение числа хромосом): в митоз могут вступать лишь клетки, в которых репликация ДНК прошла полностью и без ошибок (рисунок 2).

Апоптоз происходит при резорбции здоровых тканей, характерные примеры – исчезновение хвоста у головастика и межпальцевых перепонки в эмбриогенезе у приматов. Путем апоптоза гибнут стареющие клетки, ставшие бесполезными, а также аутореактивные Т-лимфоциты в тимусе (таким образом, предотвращаются аутоиммунные процессы).

Морфологические признаки апоптоза включают разрушение органелл и образование глыбок цитоплазмы, уплотнение и фрагментацию ядер. Затем клетка распадается, и ее осколки поглощают фагоциты. В отличие от некроза, апоптоз не вызывает воспалительную реакцию. За апоптоз отвечают специальные белки, структура которых в течение эволюции почти не изменилась.

Апоптоз в опухоли. Опухолевые клетки и некоторые лимфоциты выделяют вещества, вызывающие апоптоз здоровых клеток (одна из возможных причин раковой кахексии). В то же время в самой опухоли регуляция апоптоза нарушается. В норме белок p53 стимулирует апоптоз, а белок Bcl2 – подавляет. Апоптоз может служить основным механизмом гибели опухолевых клеток при химио-, лучевой и гормональной терапии.

Ускоренная пролиферация, независимая от факторов роста, связана с генетическими нарушениями в опухоли, например мутациями, либо избыточным образованием рецепторов или белков-посредников, благодаря чему клетка приобретает способность делиться в отсутствие внешних стимулов. Эти мутации обычно доминантные (здоровые клетки после гибридизации с опухолевыми приобретают их свойства).

Дефекты генов – супрессоров опухолевого роста ведут к образованию опухоли из-за неспособности организма уничтожить клетки, в которых возникли мутации. Эти гены рецессивные: гибридизация со здоровыми клетками устраняет нарушения апоптоза.

Наследственные опухоли. Первым из таких генов открыт RB1 (ген ретинобластомы), затем были описаны и другие гены-супрессоры. С их мутациями сопряжены некоторые редкие опухоли: нефробластома (ген WT1), семейный полипоз толстой кишки (ген APC), семейная меланома (ген CDKN2A), семейный рак молочной железы и яичников (гены BRCA1 и BRCA2), нейрофиброматоз I типа (ген NF1), МЭН типа I (ген MEN1) [7].

Ген TP53 – основной ген – супрессор опухолевого роста. Он кодирует белок p53, который регулирует клеточный цикл. Белок p53 отвечает за выявление мутаций (неспаренных нуклеотидов, разрывов ДНК), в том числе на фоне химио- и лучевой терапии.

При обнаружении мутации белок p53 останавливает клетку в периоде G1, не допуская перехода в период S. Затем он активирует белки, которые запускают репарацию ДНК или апоптоз.

Исследования *in vitro* показали, что химио- и лучевая терапия убивают опухолевые клетки за счет повреждения ДНК, активации белка p53 и апоптоза. В то же время клетки тимуса мыши с дефектом гена TP53 и покоящиеся лимфоциты устойчивы к облучению. В опухолях часто находят мутации гена TP53. Такие мутации характерны для наследственного синдрома Ли–Фраумени: он наследуется аутосомно-доминантно и проявляется саркоммами и эпителиальными опухолями, причем уже в раннем возрасте [8].

Ангиогенез

Без дополнительных сосудов колонии опухолевых клеток не могут превышать размеров 1 мм. Обычно клетки в них активно размножаются, но с такой же скоростью гибнут. С появлением сосудов скорость гибели клеток падает, и опухоль начинает быстро расти.

Стимуляторы ангиогенеза. Образование новых сосудов в нормальных тканях требует согласованного действия нескольких веществ, но в опухоли почти всегда оказывается достаточно лишь

одного – фактора роста эндотелия. Это вещество имеет ряд интересных свойств, которые могут иметь значение

для противоопухолевой терапии (рисунок 3).

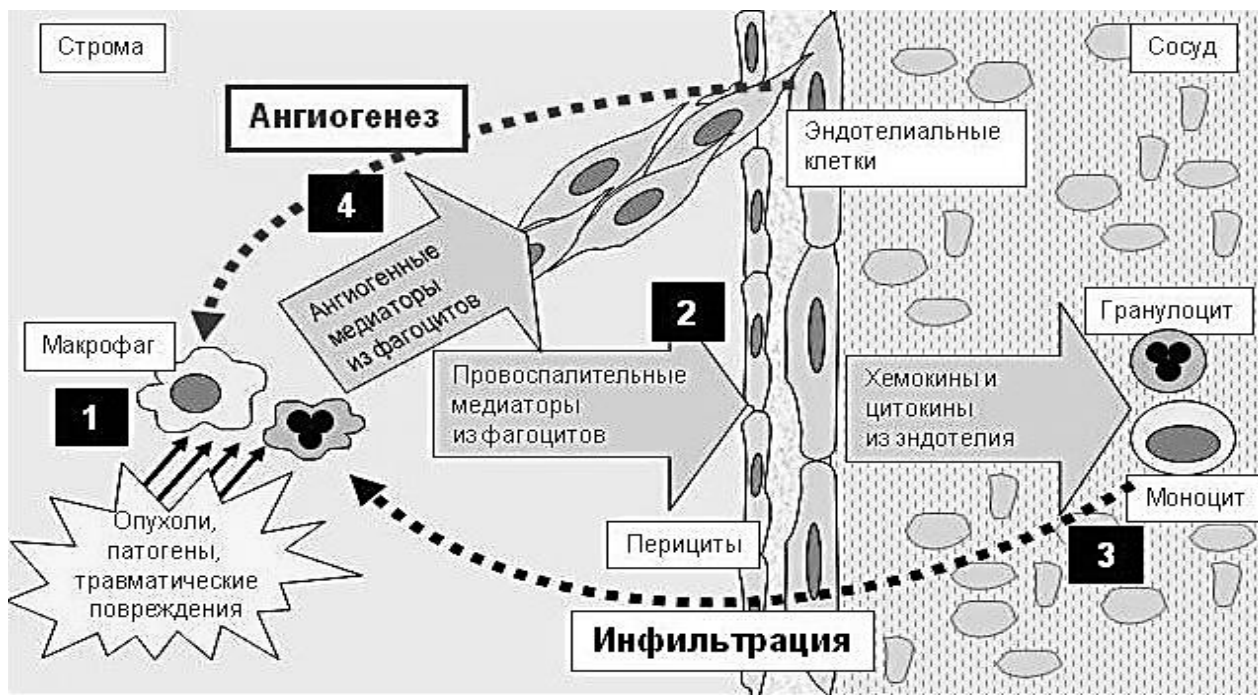


Рисунок 3. Опухолевый ангиогенез.

Фактор роста эндотелия вызывает образование своих рецепторов на зрелых покоящихся клетках эндотелия. В отсутствие этого фактора нормальный эндотелий не имеет таких рецепторов.

Фактор роста эндотелия вызывает образование и активирует другие факторы роста, участвующие в ангиогенезе.

Образование фактора роста эндотелия стимулируют различные онкогены и факторы роста, например, белки Ras.

В отличие от нормальных сосудов, опухолевые сосуды высокопроницаемы. Белки плазмы, например, фибриноген, выходят наружу, образуя вокруг опухоли студенистую массу. Она содержит фактор роста эндотелия, который стимулирует дальнейший ангиогенез.

Фактор роста эндотелия предотвращает апоптоз активированного эндотелия.

Ингибиторы ангиогенеза. Опухоль выделяет также ингибиторы ангиогенеза, которые могут тормозить рост метастазов. Вариант рака легкого у мышей образует метастазы, которые выделяют подобные вещества, подавляющие рост

первичной опухоли. Очевидно, с этим связаны сложности выявления первичной опухоли при метастазах из невыявленного первичного очага.

Онкогенные вирусы

Различные вирусы способны к трансформации клеток в культуре ткани и вызывают опухоли у животных. Вирусы участвуют в патогенезе отдельных опухолей человека, однако для злокачественного перерождения необходимы также мутации, иммунодефицит или действие других вирусов.

РНК-содержащие ретровирусы обычно не убивают зараженную клетку. Исследование этих вирусов помогло понять регуляцию роста нормальных и опухолевых клеток.

Механизмы онкогенеза с участием РНК-содержащих вирусов

После попадания вируса в клетку обратная транскриптаза синтезирует вирусную ДНК (провирус), которая случайным образом встраивается в геном клетки-хозяина.

На основе этой ДНК образуются РНК и далее вирусные белки. Вместе с РНК

эти белки образуют новые вирусные частицы, которые покидают клетку вместе с участком мембраны в качестве внешней оболочки и заражают другие клетки.

Некоторые вирусы, например, Т-лимфотропный вирус человека типа 1, встраиваются в ДНК клетки рядом с онкогенами и активируют их. Сами вирусы онкогенов не содержат, и опухолевая трансформация клетки происходит медленно.

Образующаяся вирусная РНК способна включить ген клетки-хозяина. Если это будет онкоген, то при заражении другой клетки он может встроиться в ДНК этой клетки таким образом, что вызовет ее трансформацию. Некоторые вирусы при рекомбинациях с клеточной ДНК теряют собственные гены и утрачивают способность к размножению.

РНК-содержащие вирусы, вызывающие опухоли у человека:

Т-лимфотропный вирус человека типа I вызывает Т-клеточный лейкоз-лимфому взрослых. Это единственный вирус, для которого доказано прямое канцерогенное действие у человека. Сам вирус не содержит онкогенов, и его действие обусловлено переносом онкогенов хозяина. Кроме того, вирусный белок Tax усиливает синтез рецепторов ИЛ-2, и последний стимулирует пролиферацию зараженных лимфоцитов. Однако для развития лейкоза нужны и другие факторы, и он возникает лишь у небольшой части зараженных людей.

Т-лимфотропный вирус человека типа 2, возможно, вызывает небольшую часть случаев волосатоклеточного лейкоза и различных Т-клеточных лимфом и лейкозов.

ВИЧ вызывает В-клеточные лимфомы высокой степени злокачественности у больных СПИДом. Кроме того, вирусный белок Tat стимулирует деление клеток саркомы Капоши, причем сам вирус эти клетки не заражает.

ДНК-содержащие вирусы способны встраиваться в геном клетки, хотя для репродукции вируса это требуется не всегда. Онкогены этих вирусов кодируют

белки, влияющие на регуляцию клеточного цикла.

Механизмы онкогенеза с участием ДНК-содержащих вирусов

Устранение механизмов, тормозящих рост клетки (например, нарушение действия гена RB1).

Активация синтеза ДНК и РНК под влиянием вирусных белков.

Нарушение контроля за клеточным циклом из-за встраивания вирусной ДНК в геном клетки.

Транслокации и другие перестройки генов.

ДНК-содержащие вирусы, вызывающие опухоли у человека:

Вирусы папилломы человека. У 80% больных раком шейки матки находят ДНК этих вирусов. Вероятно, вирус служит необходимым, но недостаточным условием развития большинства этих опухолей.

Вирус Эпштейна-Барра. Впервые 20 лет жизни им заражаются более 90% людей, но болезнь обычно не возникает. Вирус заражает В-лимфоциты и эпителий носоглотки, так как эти клетки несут рецепторы вируса. Однако под действием факторов, вызывающих пролиферацию (например, малярии), они могут переродиться в опухолевые. Вирус участвует в патогенезе рака носоглотки, эндемической формы лимфомы Беркитта, В-клеточных лимфом при иммунодефиците, Т-клеточной лимфомы кожи, рака желудка.

Вирус гепатита В. Вирусную ДНК почти всегда находят при печеночно-клеточном раке. Она кодирует белки, стимулирующие синтез РНК. Вирус может вызывать перерождение клеток и путем встраивания в геном и нарушения экспрессии генов, регулирующих пролиферацию.

Аденовирусы и полиомавирусы вызывают трансформацию клеток в культуре, однако их роль в патогенезе опухолей человека не доказана.

Парвовирус В19 может подавлять опухолевый рост.

В молекулярный механизм онкогенеза вовлечена также система каскадной передачи внутриклеточного сигнала.

Факторы роста связываются со своими рецепторами-тирозинкиназами на клетках-мишенях. После передачи сигнала комплекс фактор роста–рецептор захватывается клеткой и инактивируется. Некоторые факторы роста кодируются протоонкогенами, например фактор роста фибробластов (ген FGF5) и тромбоцитарный фактор роста (ген PDGFB).

Онкоген PDGFB

Нормальные функции. Ген PDGFB (SIS) кодирует В-цепь тромбоцитарного фактора роста: он образуется в мегакариоцитах, содержится в тромбоцитах и выделяется при активации последних. Этот фактор роста активирует мембранные рецепторы (тирозинкиназы) и вызывает пролиферацию фибробластов. Нарушения при опухолях включают усиление экспрессии за счет транслокации или амплификации. Возможно, Т-лимфотропный вирус человека типа I активирует ген PDGFB.

Опухоли: плоскоклеточный рак (некоторые локализации), глиобластома, ОМЛ, остеогенная саркома. Влияние на прогноз: неизвестно. Рецепторы факторов роста и некоторых гормонов - трансмембранные белки, кодируемые протоонкогенами. Внеклеточная часть рецептора связывается с фактором роста, что вызывает активацию рецептора, цитоплазматическая часть которого функционирует как тирозинкиназа. Примеры - рецепторы макрофагального колониестимулирующего фактора (ген CSF1R) и эпидермального фактора роста (EGFR). Активированные тирозинкиназы различными путями передают сигнал в цитоплазму и в ядро. Во-первых, они фосфорилируют белки цитоплазмы, кодируемые протоонкогенами. Во-вторых, они повышают уровень диацилглицерина, который активирует протеинкиназу С (она в свою очередь фосфорилирует белки, стимулирующие синтез ДНК). В-третьих, они способствуют связыванию белков Ras с ГТФ, и об-

разовавшийся комплекс стимулирует транскрипцию ДНК в ядре.

Онкоген EGFR

Нормальные функции. Ген EGFR кодирует рецептор эпидермального фактора роста, обладающий тирозинкиназной активностью. Нарушения при опухолях. Образуется укороченный белок с нерегулируемой активностью, который подает постоянный сигнал к делению клетки. Опухоли: плоскоклеточный рак, глиобластома. Влияние на прогноз: снижение выживаемости при раке молочной железы, верхних дыхательных путей, шейки матки.

Протеинкиназы цитоплазмы (серинтреониновые, некоторые имеют также ГТФазную активность) фосфорилируются мембранными рецепторами (тирозинкиназами) и передают сигнал ключевым ферментам клетки. Эти киназы регулируют активность ядерных белков и промоторов. Например, киназа митотического цикла, присутствующая у всех эукариот, необходима для перехода из периода G2 в митоз. Вероятно, она готовит клетку к митозу, уменьшая стабильность цитоскелета. Активность этой киназы зависит от действия циклинов и уровня фосфорилирования.

Онкогены RAS

Нормальные функции. Белки Ras передают сигнал от мембраны клетки в ядро. Они находятся в комплексе с ГДФ или ГТФ, комплекс с ГТФ активен и действует на ядерные факторы транскрипции. Белки Ras обладают ГТФазной активностью, то есть превращают ГТФ в ГДФ, при этом комплекс инактивируется. Вероятно, таким образом происходит саморегуляция. Кроме того, белки Ras повышают уровень диацилглицерина, который активирует протеинкиназу С.

Нарушения при опухолях. Описано 5 мутантных белков Ras, функции которых в основном те же, что и у нормальных аналогов. Наиболее частое нарушение – утрата ГТФ-азной активности, из-за чего белок постоянно находится в активной форме, передавая сигнал к делению клетки.

Опухоли: острый миелоидный лейкоз (ОМЛ), меланома, нейробластома, рак молочной железы, мочевого пузыря, легкого.

Влияние на прогноз: снижение выживаемости при ОМЛ.

Факторы транскрипции осуществляют заключительный этап передачи сигнала. Например, белки Jun и Fos синтезируются одними из первых при выходе клетки из периода G0 в самом начале клеточного цикла. Эти белки соединяются и образуют фактор транскрипции AP-1, который связывается с определенными промоторами, стимулируя транскрипцию. Циклины тоже служат факторами транскрипции: они активируют транскрипцию генов MYC и MOS, которые кодируют белки Muc и Mos, образуя ядерные комплексы, стимулирующие синтез ДНК. Некоторые факторы транскрипции вначале активируются протеинкиназами цитоплазмы и лишь затем попадают в ядро. Ряд протеинкиназ сами действуют как факторы транскрипции, особенно протеинкиназа C, которая напрямую стимулирует транскрипцию генов JUN и FOS.

Онкоген MYC

Нормальные функции. Гены MYC кодируют семейство факторов транскрипции, необходимых для деления клетки. Диметилсульфоксид ингибирует транскрипцию генов MYC, прекращает деление клетки и вызывает дифференцировку лейкозных бластов в культуре клеток. Высокий уровень белков Muc находят в незрелых клетках крови и эпителии ЖКТ. Белки Muc, подобно белкам Jun и Fos, образуют димеры, соединенные «лейциновыми застешками» (участки, богатые остатками лейцина). Эти димеры прикрепляются к промоторам генов.

Нарушения при опухолях. Амплификация генов MYC бывает столь выра-

женной, что из их дополнительных копий образуются двойные микрохромосомы, видимые под микроскопом. При этом образуется большое количество белка Muc.

Опухоли: В-клеточные лимфомы (особенно лимфома Беркитта), острый промиелоцитарный лейкоз, нейробластома, мелкоклеточный рак легкого, рак толстой кишки.

Влияние на прогноз: при нейробластоме выживаемость тем хуже, чем больше обнаружено копий гена MYC (N-myc).

Заключение

Проведенный анализ показывает, что пусковым механизмом онкогенеза большинства новообразований являются нарушения генетического аппарата клетки. Существует значительный разрыв между научнообоснованными данными в области молекулярной генетики канцерогенеза и практическим применением их в работе врачей. В связи с этим создание новых методов ранней диагностики на основе молекулярно-генетических исследований и их широкая апробация позволят не только более глубоко изучить этиологические и патогенетические механизмы канцерогенеза, но и оптимизировать лечение пациентов с данной патологией.

Информация о финансировании и конфликте интересов

Авторы декларируют отсутствие конфликта интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Участие авторов: концепция и дизайн исследования – Раджабов М.О., Атаев М.Г., сбор литературных данных – Раджабова Г.М., Махачева К.А., Азимова Е.Р., Раджабов О.М., написание текста, редактирование текста – Раджабов М.О., Раджабова Г.М., Атаев М.Г.

Литература / References

1. Население России 2003-2004. Одиннадцатый-двенадцатый ежегодный демографический доклад. Под ред. А.Г. Вишневого. Москва: Наука, 2006. 357 с. [Naselenie Rossii 2003-2004. Odinnadtsatyi-dvenadtsatyi

ezhegodnyi demograficheskii doklad. Pod red. A.G. Vishnevskogo. Moscow: Nauka 2006. 357 s. (In Russian)].

2. Правда о российской онкологии: проблемы и возможные решения. Под ред. С.А.

Тюляндина, Н.В. Жукова. М.: Общероссийская общественная организация «Российское общество клинической онкологии», 2018. 28 с. [Pravda o rossiiskoi onkologii problemy i vozmozhnye resheniia. Pod red. S.A. Tiuliandina, N.V. Zhukova. Moscow: Obshcherossiiskaia obshchestvennaia organizatsiia Rossiiskoe obshchestvo klinicheskoi onkologii 2018. 28 s. (In Russian)].

3. Эпидемиологическая ситуация по онкологическим заболеваниям в России. URL: http://mednet.ru/images/stories/files/statistika/onko_epid2016.pdf (дата обращения 10.08.2018). [Epidemiologicheskaiia situatsiia po onkologicheskim zabolevaniiam v Rossii URL: http://mednet.ru/images/stories/files/statistika/onko_epid2016.pdf (10.08.2018). (In Russian)].

4. Лузина ФА, Дорошилова АВ, Смирнов ВЮ, Казицкая АС, Гуляева ОН, Ядыкина ТК, Колбаско АВ. Анализ полиморфизма генов II фазы биотрансформации ксенобиотиков (GSTM1, GSTT1) у шорского и пришлого населения кемеровской области: к проблеме различий в показателях смертности от злокачественных новообразований. *Меди-*

цина в Кузбассе 2017;4:18-23. [Luzina FA, Doroshilova AV, Smirnov Vlu, Kazitskaia AS, Guliaeva ON, IAdykina TK, Kolbasko AV. Analiz polimorfizma genov II fazy biotransformatsii kseno-biotikov GSTM1 GSTT1 u shorskogo i prishlogo naseleniia kemerovskoi oblasti k probleme razlichii v pokazateliakh smertnosti ot zlokachestvennykh novoobrazovaniim. *Meditcina v Kuzbasse* 2017;4:18-23. (In Russian)].

5. Beckman RA, Loeb LA. Evolutionary dynamics and significance of multiple subclonal mutations in cancer. *DNA Repair (Amst.)* 2017;08(56):7-15.

6. Онкология. Под ред. Д. Касчиато. М.: Практика, 2008. 1039 с. [Onkologiiia Pod red D Kaschiato. Moscow: Praktika. 2008. 1039 s. (In Russian)].

7. Darby S. et al., Radon in Homes and Risk of Lung Cancer: Collaborative Analysis of Individual Data from 13 European Case-Control Studies. *British Medical Journal* 2005;330(7485):223.

8. Comparative Quantification of Health Risks: Global and Regional Burden of Disease Attributable to Selected Major Risk Factors. Ed. M. Ezzati et al. 2004;1,2.

Сведения об авторах

Раджабов Магомед Османович, кандидат биологических наук, заведующий отделом персонализированной медицины НИИ экологической медицины ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет» Минздрава России; руководитель направления геномных исследований Института физики ДНЦ РАН, доцент ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный университет», Махачкала; e-mail: radjabov_m@mail.ru.

Раджабова Гульнара Магомедовна, аспирант ФГБНУ «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова», врач-генетик лаборатории медицинской генетики ФГБНУ «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского», Москва.

Азимова Евдокия Ромировна, студент 6 курса лечебного факультета ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Махачкала.

Раджабов Осман Магомедович, студент 3 курса биологического факультета ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный университет», Махачкала.

Атаев Магомедрасул Гаджиевич, кандидат медицинских наук, директор Научно-исследовательского института экологической медицины, доцент кафедры клинической фармакологии ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Махачкала.