

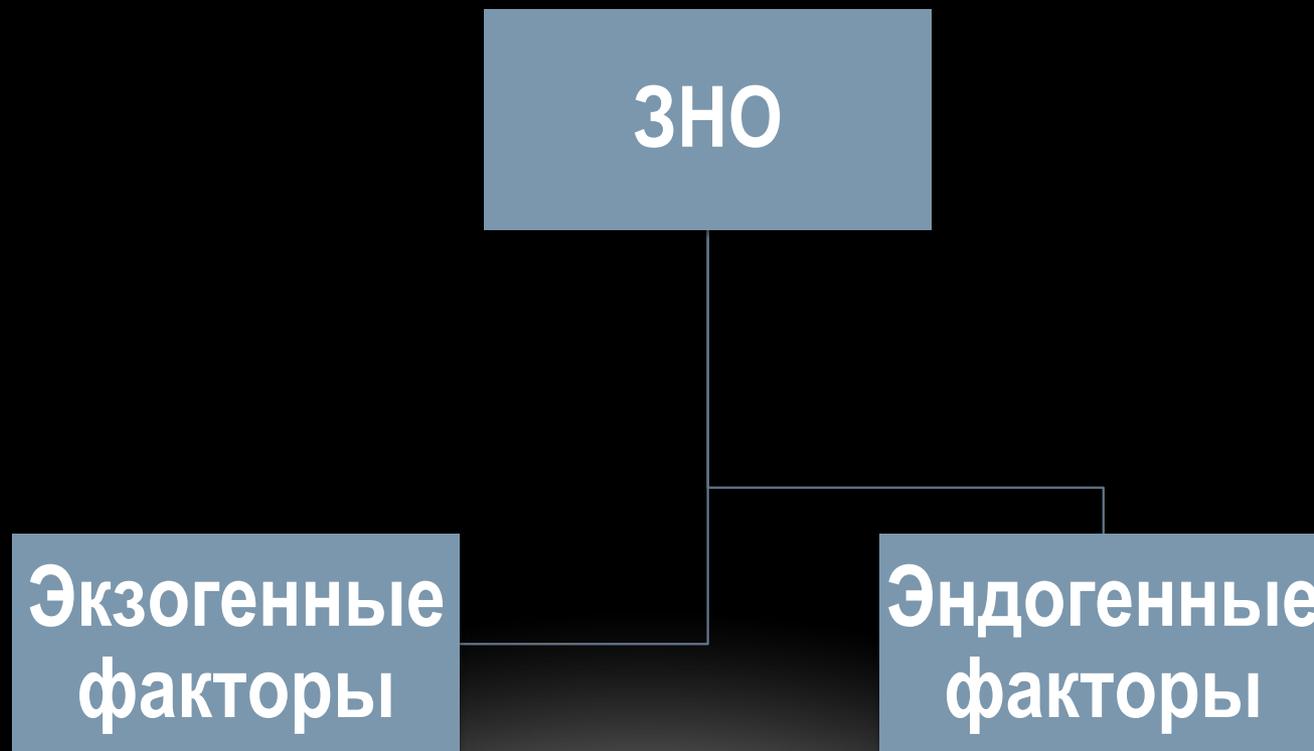
МУТАЦИОННАЯ ТЕОРИЯ ОНКОГЕНЕЗА.

- Злока́чественное новообразова́ние — заболевание, характеризующееся появлением бесконтрольно делящихся клеток, способных к инвазии в прилежащие ткани и метастазированию в отдаленные органы. Болезнь связана с нарушением пролиферации и дифференцировки клеток вследствие генетических нарушений.
-

- Склонность к быстрому неконтролируемому росту, носящему разрушительный характер и приводящему к сдавлению и повреждению окружающих нормальных тканей.
- Склонность к проникновению («инвазии», «инфильтрации») в окружающие ткани с формированием местных метастазов.
- Склонность к метастазированию в другие, часто весьма отдалённые от исходной опухоли ткани и органы посредством перемещения по лимфо- и кровеносным сосудам, а также имплантационно. Причём определённые типы опухолей проявляют определённое родство («тропность») к определённым тканям и органам — метастазируют в определённые места (но могут метастазировать и в другие).
- Наличие выраженного общего влияния на организм вследствие выработки опухолью токсинов, подавляющих противоопухолевый и общий иммунитет, способствующих развитию у больных общего отравления («интоксикации»), физического истощения («астении»), депрессии, исхудания вплоть до так называемой кахексии.

- Способность к ускользанию от иммунологического контроля организма при помощи специальных механизмов обмана Т-киллерных клеток.
- Наличие в опухолевых клетках значительного числа мутаций, число которых увеличивается вместе с возрастом и массой опухоли; некоторые из этих поломок необходимы для собственно канцерогенеза, некоторые необходимы для ускользания от иммунитета или для приобретения способности к метастазированию, другие же случайны и возникают вследствие пониженной устойчивости опухолевых клеток к повреждающим воздействиям.
- Незрелость («недифференцированность») или низкая по сравнению с доброкачественными опухолями степень зрелости составляющих опухоль клеток. Причём чем ниже степень зрелости клеток, тем злокачественнее опухоль, тем быстрее растёт и раньше метастазирует, но зато, как правило, тем чувствительнее к лучевой и химиотерапии.
- Наличие выраженной тканевой и/или клеточной ненормальности («атипизма»).
- Преобладание клеточного атипизма над тканевым.
- Интенсивная стимуляция роста кровеносной системы («ангиогенез») в опухоли, приводящая к её наполнению кровеносными сосудами («васкуляризации») и часто к кровоизлияниям в ткань опухоли.
- Опухолевые образования не только формируют собственную кровеносную систему, но и могут расти за счет кровеносных сосудов окружающих тканей

- В основе любых онкологических заболеваний лежит накопление мутаций в специфических генах



- Около 1 % генов ассоциированы с онкогенезом.

**Протоонкогены
(доминантные
онкогены)**

**Супрессоры опухолей
(рецессивные онкогены,
антионкогены)**

**Их продукты, как правило,
участвуют в позитивном
контроле клеточного роста**

**Кодируемые белки –
негативные регуляторы
клеточного роста, в норме
обладают
противоопухолевым
эффектом**

М-фаза

митоз,
разделение
хромосом,
деление
клетки

G₂-фаза

подготовка
к митозу

S-фаза

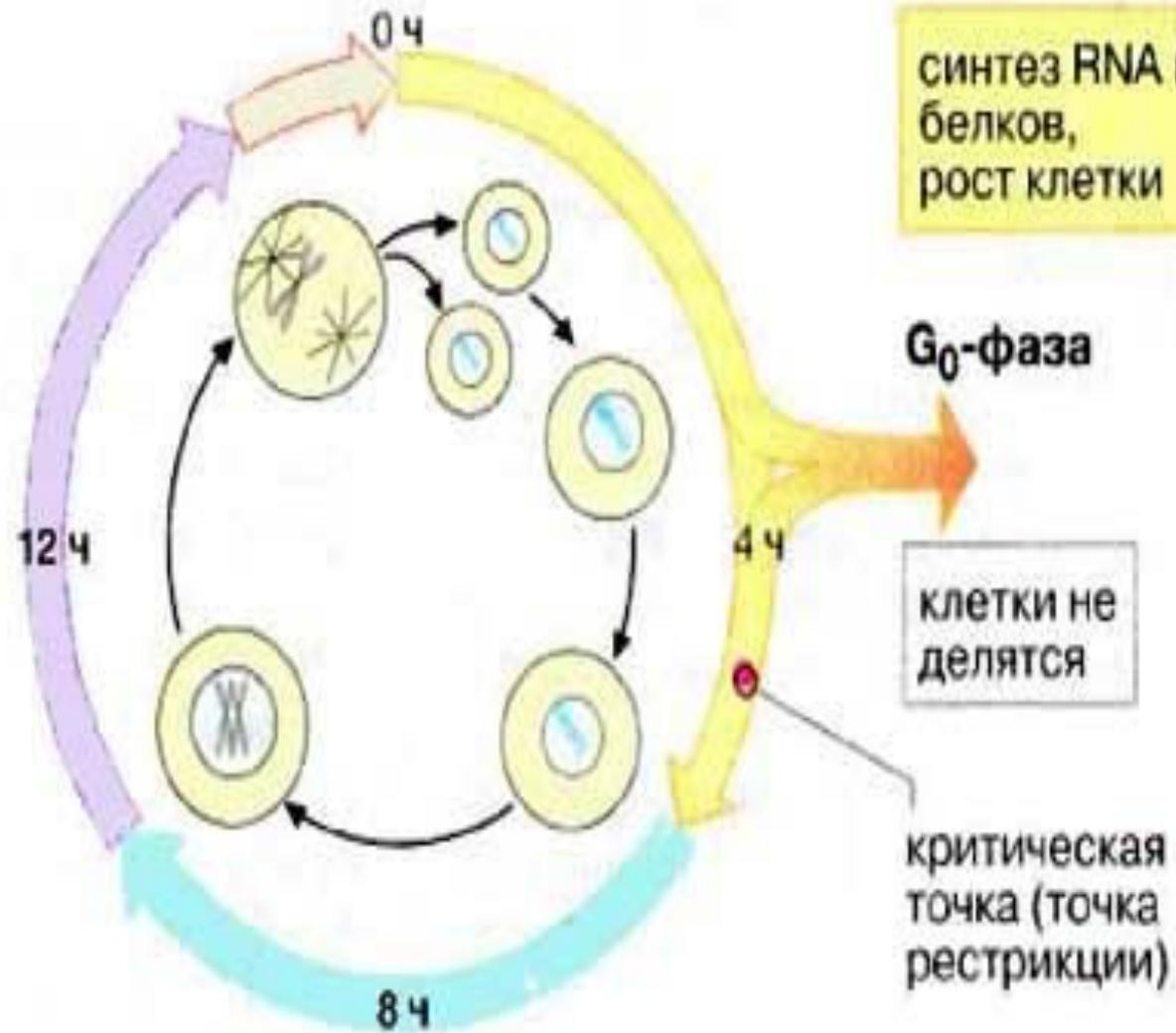
репликация DNA,
синтез гистонов,
образование
центросомы,
удвоение
хромосом

G₁-фаза

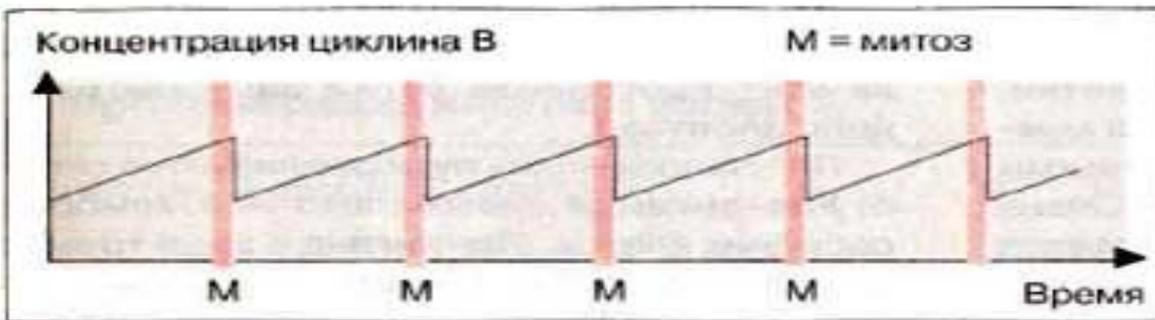
синтез RNA и
белков,
рост клетки

G₀-фаза

клетки не
делятся

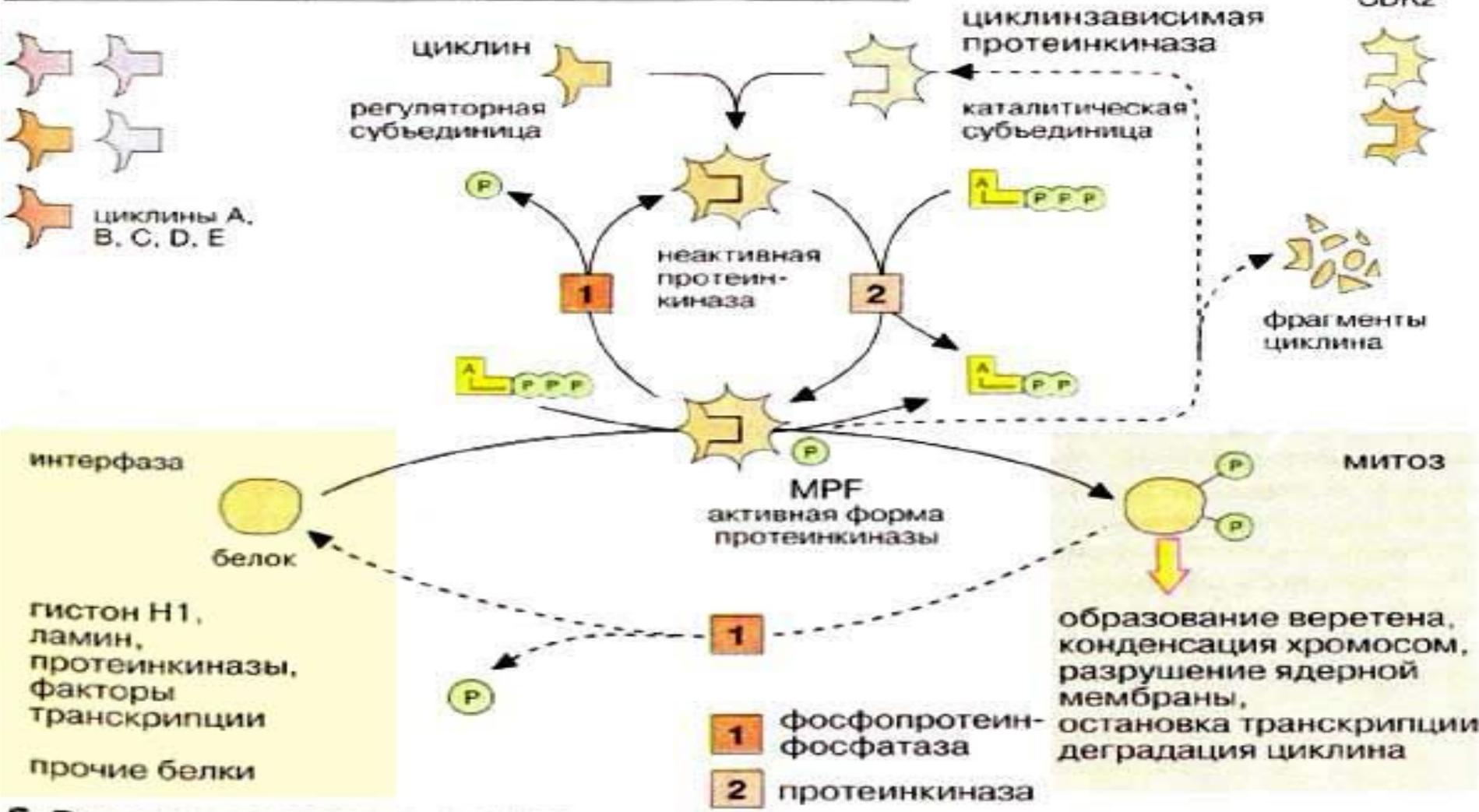


А. Клеточный цикл

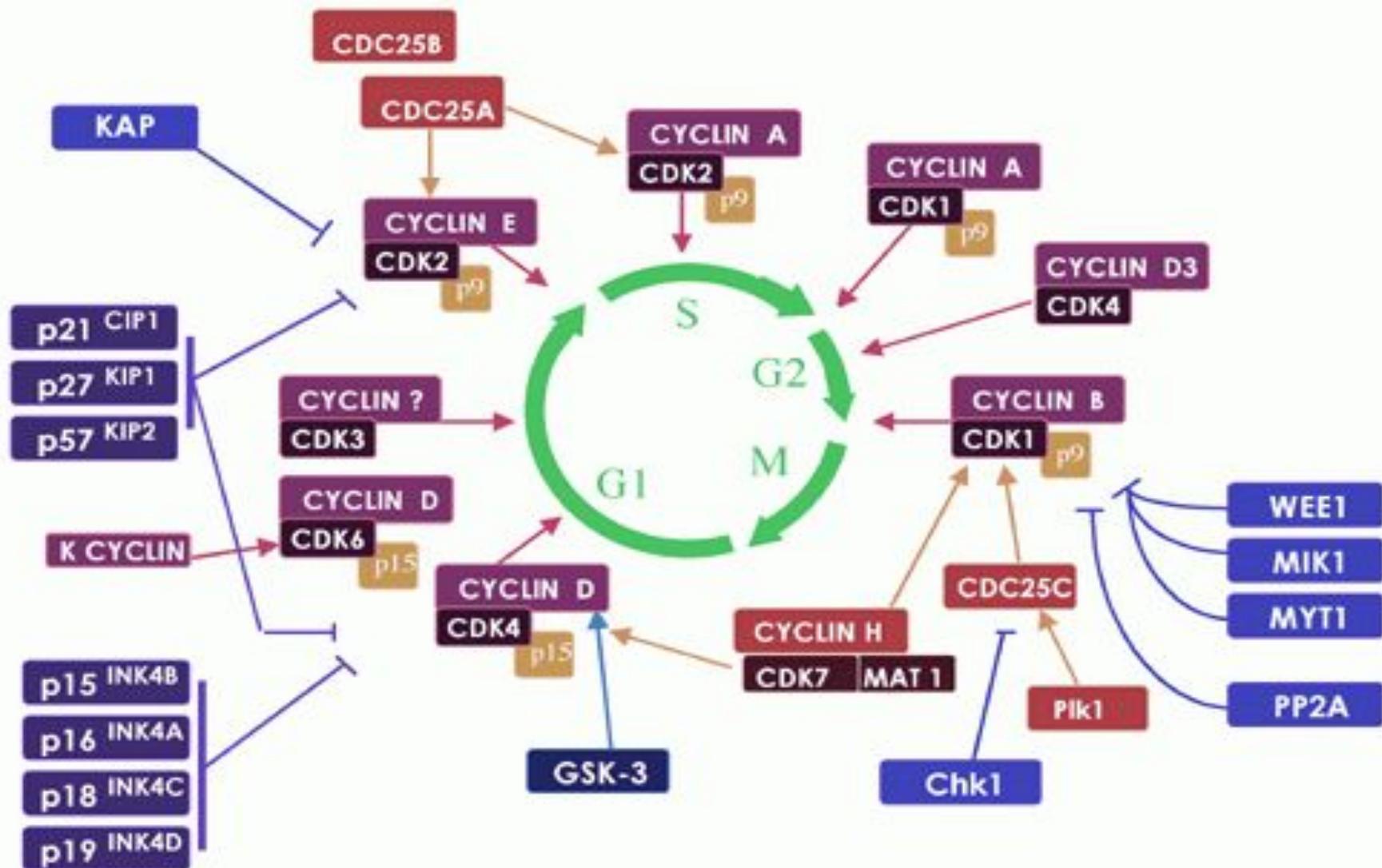


← реакции в начале митоза

←- - - реакции в конце митоза



Б. Регуляция клеточного цикла



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.

ДОМИНАНТНЫЕ ОНКОГЕНЫ

- **Факторы роста и их рецепторы**
- **Промежуточные молекулы, передающие сигналы от мембраны к ядру**
- **Ядерные транскрипционные факторы - регуляторные белки, способные координированно запускать или подавлять работу целых каскадов генов, составляющие так называемые «генные сети»**

Их активация - основа перехода от покоя к делению.

ТРАНСМЕМБРАННЫЕ РЕЦЕПТОРЫ И ПРОМЕЖУТОЧНЫЕ МОЛЕКУЛЫ. АПОПТОЗ.

- Трансмембранные рецепторы факторов роста и промежуточные молекулы, участвующие в сигнальной трансдукции, часто обладают **протеинкиназной активностью (фосфорилирование)**

Это могут быть рецепторные или цитоплазматические **тирозинкиназы и серин/треонинкиназы.**

- Также сигнальная трансдукция может осуществляться с участием GTF-связывающих белков (**G- белки**)
- Мутации клеток, отвечающих за апоптоз как фактор индуцирования мутации (избирательно элиминирует клетки с поврежденной ДНК)

Классы доминантных онкогенов

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 желе- зы, желудка и др.
Гены рецепторов факторов роста: PDGFRB, PDGFRA, EGFR, HER2/NEU, RET, EPH, ELK, FMS, KIT, MET, ROS, SEA, TRK, VEGFR	амплификация, гиперэкс- прессия, конститутивная индукция тирозин-киназ- ной активности	плоскоклеточные карцино- мы, глиобластомы, адено- карциномы молочной желе- зы и яичников

Амплификация— процесс образования дополнительных копий участков хромосомной ДНК, как правило, содержащих определённые гены либо сегменты структурного гетерохроматина.

Конститутивная – постоянная, не зависящая от количества индукторов.

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

- В некоторых случаях канцерогенный эффект доминантных генов связан с гиперпродукцией кодируемых белков (гены 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. Результат – неконтролируемое деление клеток.

АНТИОНКОГЕНЫ. ГЕНЫ-СУПРЕССОРЫ.

- Для проявления трансформирующего эффекта этих генов требуется инактивация обоих гомологичных аллелей, сопровождающаяся потерей их функции.
- Делеция одного из аллелей гена-супрессора часто сопровождается инактивацией оставшегося аллеля вследствие микромутации, метилирования регуляторных областей, тд

Антионкогены или гены-супрессоры опухолей

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 (9p21)	p16/INK4a и p14/p19ARF; контроль клеточного цикла на фазах G1 и G2 посредством ингибирования супрессорных путей, опосредуемых Rb и p53	семейная меланома	аденокарцинома поджелудочной железы, глиома, другие типы опухолей
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 β -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 TGF β - и Wnt-опосредуемой сигнальной трансдукции	синдром базально-клеточных невусов (синдром Горлина)	базально-клеточная карцинома, фиброма яичников, медуллобластома
PTEN / MMAC1 (10q23)	PTEN; ингибитор PI3K/Akt-сигнального пути участвующий в регуляции инвазии и метастазирования	болезнь Коудена	опухоли головного мозга, эндометрия, простаты, почек, молочной железы, кожи, многие другие типы опухолей

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 мутаза – ферментов, участвующих в репарации неспаренных оснований, – MSH2 или MLH1. Идентификации этих генов способствовало обнаружение нестабильности микросателлитных 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 тетрануклеотидных повторов. RER+-фенотип является следствием нарушений в системе репарации ДНК.

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.

ДИСФУНКЦИЯ МЕЖКЛЕТОЧНОЙ АДГЕЗИИ

- Кадхерины опосредуют адгезию в широком спектре тканей.
- В эпителиальных клетках Ca-зависимая адгезия осуществляется E-кадхерином.
- Опухоли ЖКТ оказываются часто ассоциированными с мутациями в гене E кадхерина – CDH1
- Частичная или полная потеря экспрессии гена CDH1 коррелирует с процессом озлокачествления.
- Онкогенный эффект дефектного кадхерина обусловлен нарушением межклеточных контактов. Следствием этого, в частности, может быть снижение функциональной активности p53.

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 β -катенина (CTNNB1). Белок APC является обратным регулятором активности β -катенина, и APC- β -катениновый комплекс участвует не только в регуляции адгезии, но и в контроле продвижения по клеточному циклу. APC, β -катенин и E-кадхерин 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 β -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 РТСН, доминантные мутации в котором приводят к развитию синдрома базально-клеточных невусов (синдром Горлина). Потеря гетерозиготности в области гена РТСН наблюдается в 50-70% случаев спорадических карцином базальных клеток, а также в некоторых других опухолях.

ВНЕКЛЕТОЧНЫЙ МАТРИКС.

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.

НАСЛЕДСТВЕННЫЕ ОПУХОЛЕВЫЕ СИНДРОМ ГРУППА 1.

Таблица 3

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

Заболевание мутантный ген, минимальные диагностические критерии	Белок; функция	Типы опухолей	Эффект соматиче- ских мутаций
Нейрофиброматоз I; NF1; «кофейные» пятна на коже, нейрофибромы, опухоли нервных ство- лов и окончаний, реже задержка умственного и физического развития	нейрофибромин – G-белок, участвую- щий в негативной регуляции сигналь- ной трансдукции и клеточной транс- формации	нейрофиброма, пигментные пятна на коже, опухоли нервных стволов и окончаний, опухоли ЦНС	астроцитомы, кар- цинома кишечника
Нейрофиброматоз II; NF2; двусторонние нев- риномы слухового нерва, редкие «кофейные» пят- на на коже, катаракта, гамартома сетчатки	мерлин; шванномин – мембрано- организующий ERM-белок	акустические и кожные шванно- мы, невринома, менингиома	менингиома, шван- нома

<p>Туберозный склероз; TSC2, TSC1; психические расстройства, судорожные припадки, поражения кожных покровов в виде пигментных пятен, «шагреновой кожи» в поясничной области</p>	<p>туберин – G-белок, участвующий в регуляции рапомиици-зависимого сигнального пути; гамартин – стабилизатор туберина, взаимодействующий с мембрано-организующими ERM-белками</p>	<p>рабдомиомы, опухоли почек, эпендимомы, астроцитомы</p>	<p>аигиомиолипомы, кардио рабдомиомы, астроцитомы</p>
<p>Синдром базально-клеточных невусов, синдром Горлина; PTCH; кожные поражения, судороги, гидроцефалия, тугоухость, колобома радужки, катаракта, атрофия зрительного нерва</p>	<p>трансмембранный белок, участвующий в регуляции Wnt-опосредуемой сигнальной трансдукции</p>	<p>базально-клеточные невусы, карциомы кожи, кисты в полости рта, фибромы яичников, опухоли ЦНС</p>	<p>карцинома базальных клеток, фиброма яичников, медуллобластома</p>

<p>Синдром Гиппеля-Линдау; VHL; ангиоматоз сетчатки, головная боль, застойные диски зрительных нервов, нистагм, атаксия</p>	<p>компонент убиквитин-лигазного комплекса участвующий в регуляции экспрессии генов, индуцируемых гипоксией, а также в организации экстраклеточного фибронектинового матрикса</p>	<p>гемангиобластома мозжечка, кистозные опухоли, карциномы почек, поджелудочной железы</p>	<p>карцинома почек, гемангиобластома, феохромоцитома</p>
<p>Болезнь Коудена, синдром Банаяна-Зонана; PTEN; макроцефалия в сочетании с множественными липомами</p>	<p>ингибитор PI3K/Akt-сигнального пути участвующий в регуляции инвазии и метастазирования</p>	<p>диспластическая ганглиоцитома мозжечка</p>	<p>опухоли ЦНС, эндометрия, простаты, почек, молочной железы, кожи и многих других тканей</p>

ГРУППА 2. СЕМЕЙНЫЙ ОПУХОЛЕВЫЕ СИНДРОМЫ.

- Синдром Ли-Фраумени: гетерозиготные зародышевые мутации в гене TP53
- Наследственные формы РМЖ :носители гетерозигонных мутаций BRCA 1,2
- Рак толстой кишки, ассоциированный с наследственными мутациями в генах MSH2? MLH1, APC
- Семейные формы меланомы и острого лимфобластоза, обусловленные гетерозиготными мутациями в p15, p16
- Т.д
- В общем на долю наследственных опухолевых синдром приходится 2-2,5% случаев.

МУТАЦИЯ ГЕНА АТМ

- 1) гетерозиготная. Нет фенотипических проявлений. Риск развития онкологических заболеваний увеличен в несколько раз
- 2) гомозиготная. Синдром Луи-Бар: мозжечковая атаксия, гипокинезия, дизартрия, прогрессирующая умственная отсталость, многочисленные телеангиэктазии. Риск ЗНО с возрастом – 100%.
- Для инициации злокачественного роста необходимо повреждение обоих аллелей (материнского и отцовского) одного и того же антионкогена в одной и той же клетке.

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).

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 дупликацию 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, теломеразы может использоваться в качестве молекулярного маркера злокачественности, а также как мишень для противораковой терапии.

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 быстроделющихся 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.