

# ***Курс «Биология опухолевой клетки»***

(2019 г.)

**Н.Л. Лазаревич**

## **Лекция 9**

**Эндогенные и экзогенные  
канцерогенные факторы**

**В основе неопластической трансформации клеток лежат наследуемые изменения сигнальных путей, контролирующих размножение, жизнеспособность и миграцию клеток.**

**Такие изменения могут возникать в результате:**

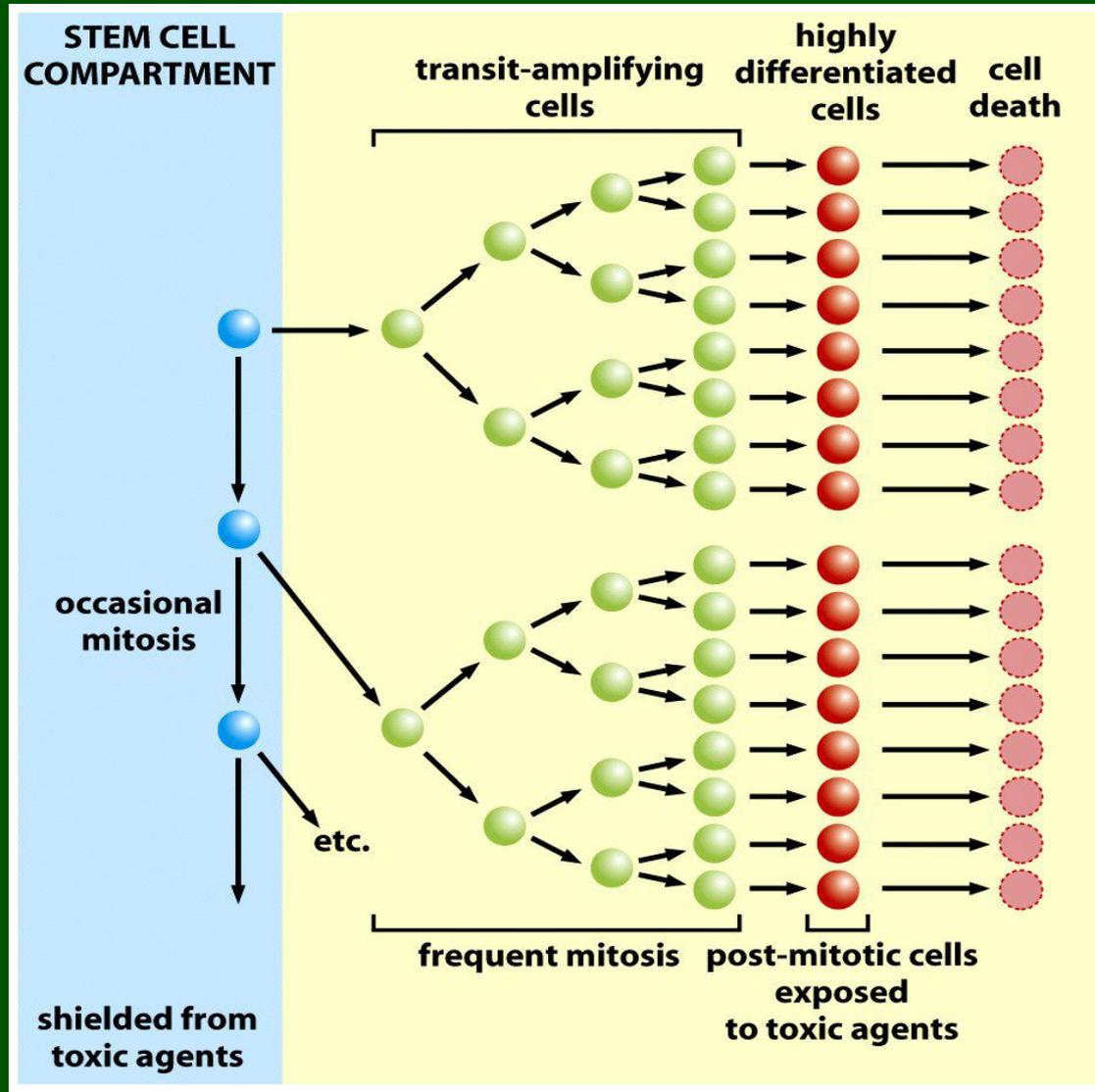
**а) мутаций или эпигенетических изменений клеточных генов, кодирующих компоненты таких сигнальных систем (*изменения онкогенов, опухолевых супрессоров и др.*)**

**б) экспрессии вирусных генов, продукты которых**  
**- либо имитируют функцию клеточных онкогенов,**  
**- либо активируют клеточные протоонкогены,**  
**- либо связывают и инактивируют клеточные опухолевые супрессоры**

## Вероятность мутагенеза и развития опухолей повышается при:

- наследственных нарушениях систем контроля за целостностью генома – *мутациях генов систем репарации ДНК и др.;*
- состояниях, увеличивающих содержание эндогенных мутагенных соединений, в частности кислородных и азотных радикалов – *хроническом воспалении и др.;*
- действии экзогенных мутагенов – *УФ-облучении, ионизирующем облучении, воздействии химических мутагенов/канцерогенов.*

# Организация тканей уменьшает вероятность контакта стволовых клеток с генотоксическими соединениями и шансы образования неопластических стволовых клеток

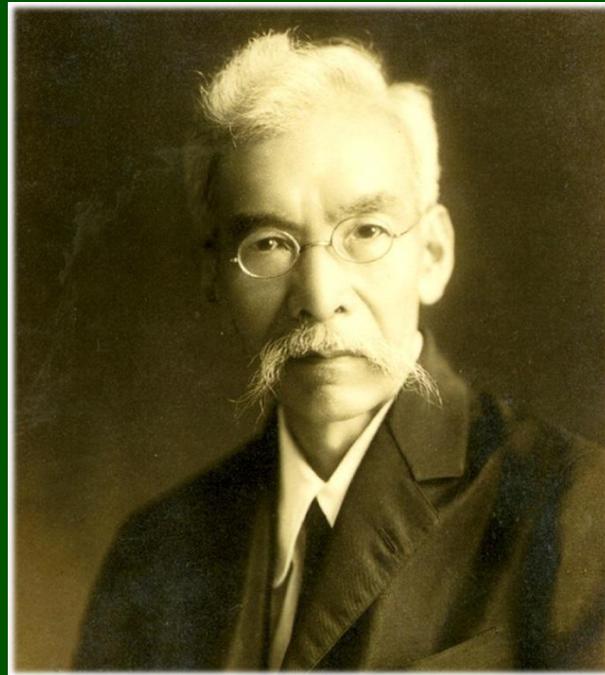


**Химические канцерогены** – соединения, контакт с которыми увеличивает вероятность развития опухолей.

**1761 г.** – Дж. Хилл – рак носовой полости у нюхателей табака

**1775 г.** – П. Потт описал «рак трубчистов»

**1915 г.** – К. Ямагива доказал существование химических канцерогенов, индуцировав у кроликов опухоли с помощью каменноугольного дегтя



**Химические канцерогены** – соединения, контакт с которыми увеличивает вероятность развития опухолей. **Большинство из них способны вызывать повреждения ДНК (т.н. генотоксические эффекты)**

Существуют канцерогены:

**а) прямого действия**

- при растворении в воде образуют соединения, содержащие электрофильную группу. Они связываются с отрицательно заряженными группами ДНК, образуя стабильную ковалентную связь. Возникающие аддукты (*N*-7-метил-гуанин, *O*-6-метил-гуанин) при репликации ДНК неправильно считываются ДНК-полимеразой, что приводит к мутациям.

Примеры: *нитрозоалкилмочевины, азотистый иприт и др.*

**Химические канцерогены** – соединения, контакт с которыми увеличивает вероятность развития опухолей. Большинство из них способны вызывать повреждения ДНК (т.н. *генотоксические эффекты*).

Существуют канцерогены:

**а) прямого действия**

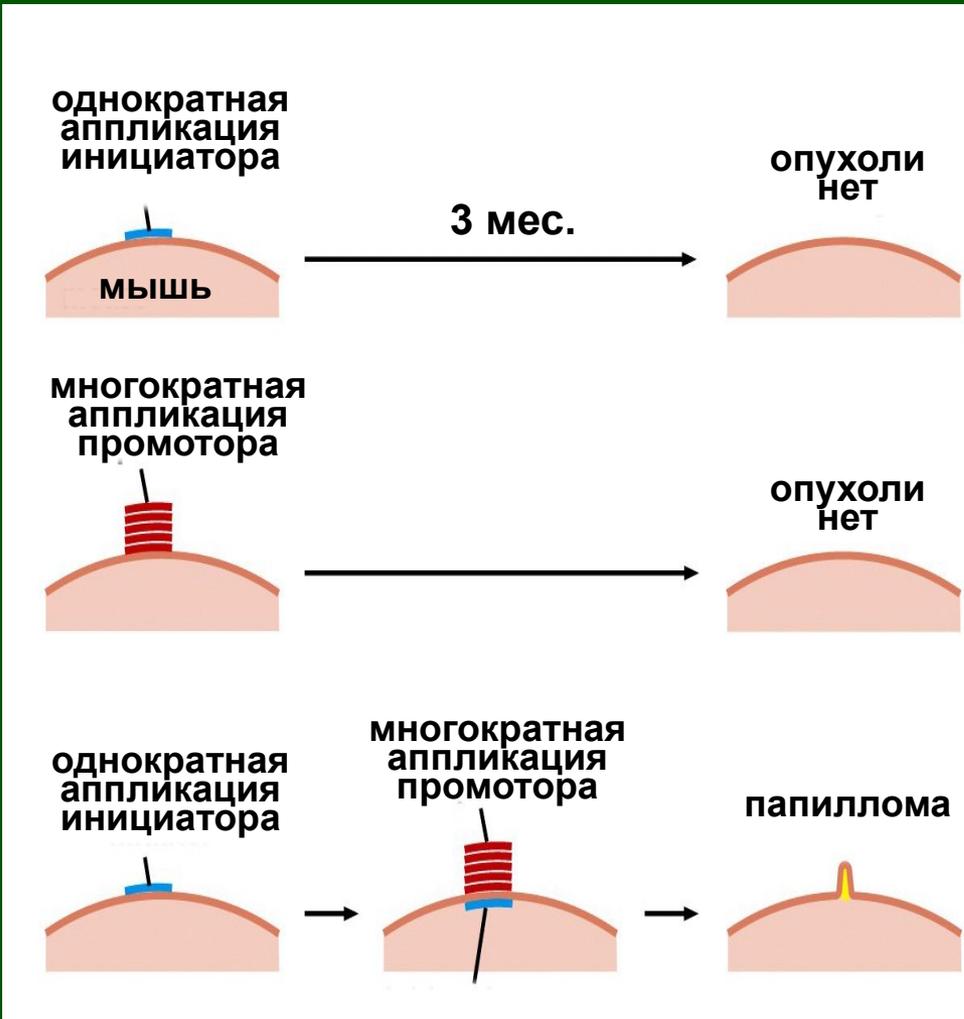
**б) непрямого действия** –

- превращаются в электрофильные мутагенные соединения в результате ферментативной активации в ходе метаболизма (цитохром Р-450 зависимые монооксигеназы).  
*Это многие полициклические ароматические углеводороды (ПАУ), нитрозамины, афлатоксины и др.;*
- стимулируют образование кислородных радикалов (минеральные волокна – асбест и др., форболовые эфиры и др.).

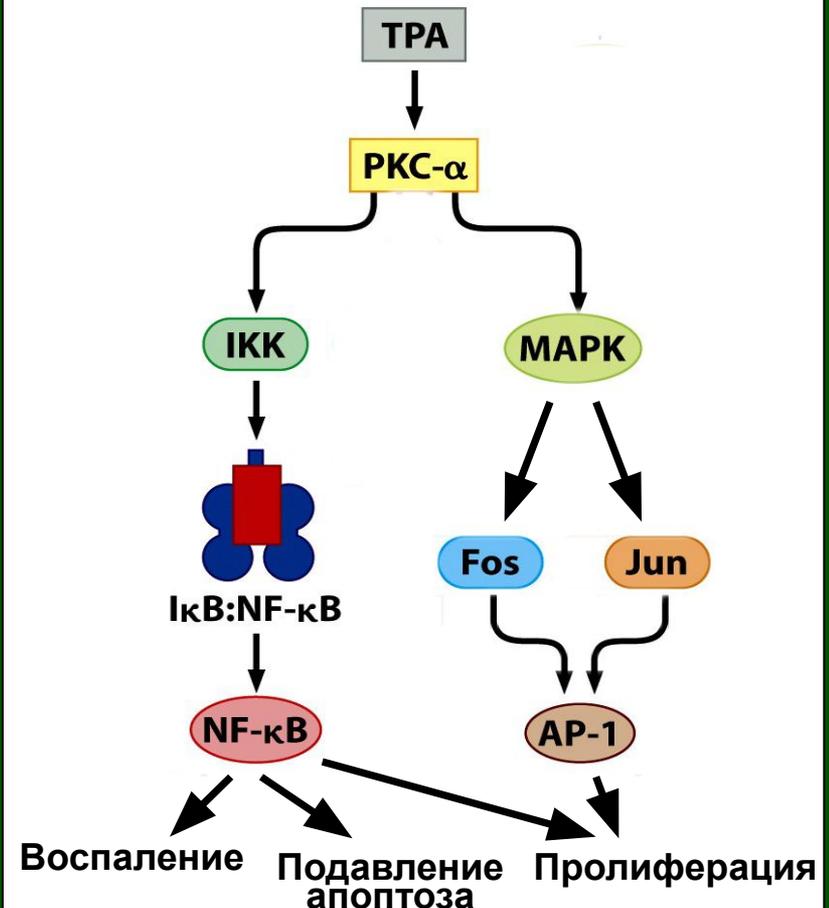
# Химические канцерогены:

инициаторы и промоторы опухолевого роста (Berenblum, 1954)

Инициаторы (*DMBA* и др.) – мутагены, промоторы (*TPA* и др.) – не мутагены



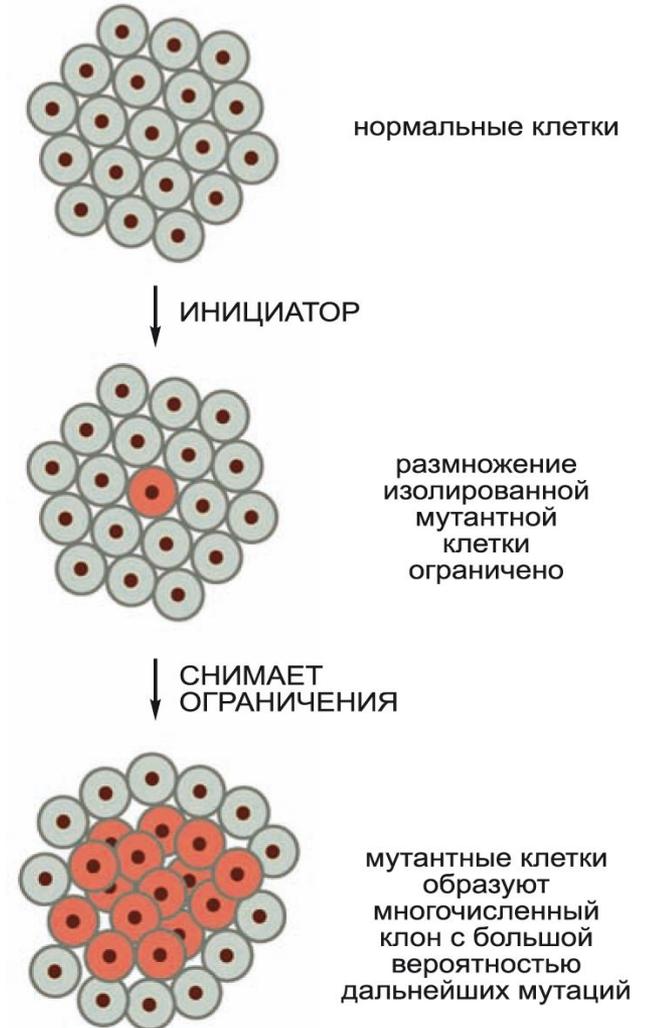
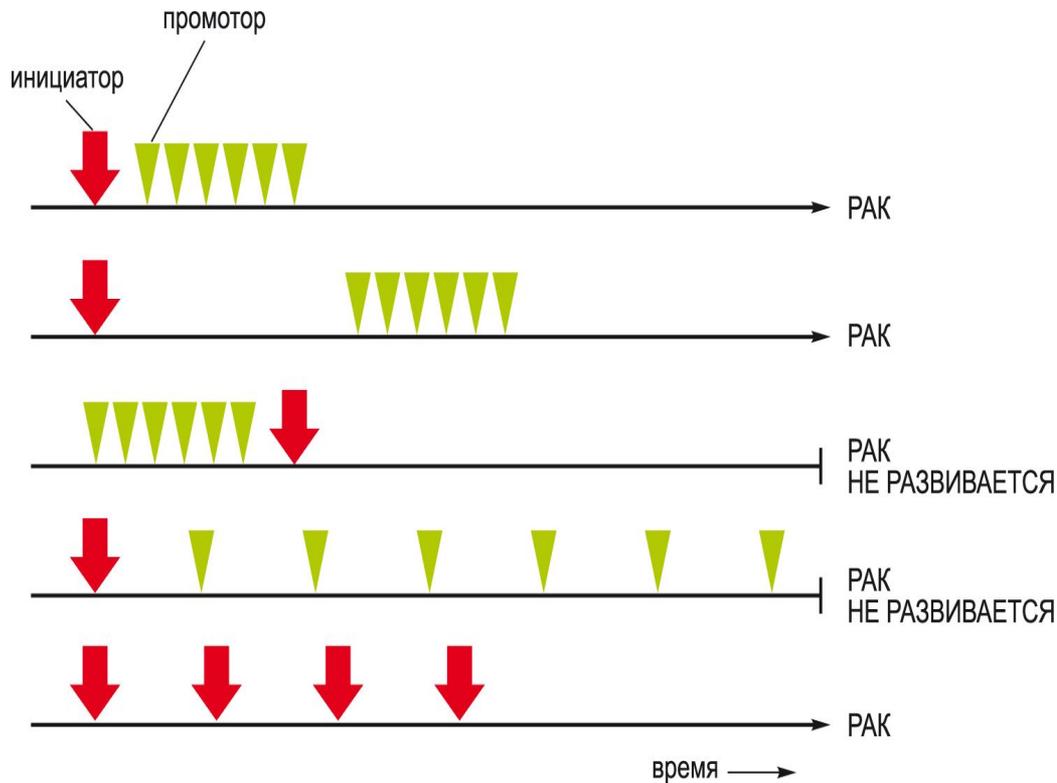
Эффект TPA связан с активацией PKC- $\alpha$  и индукцией воспаления



# Химические канцерогены:

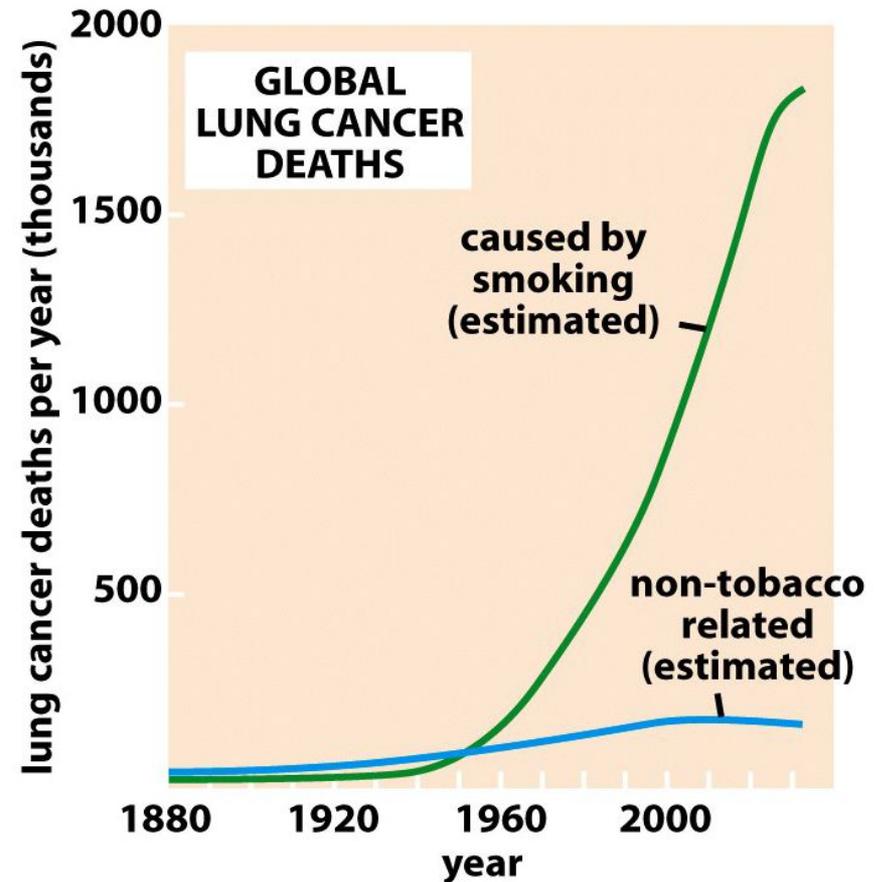
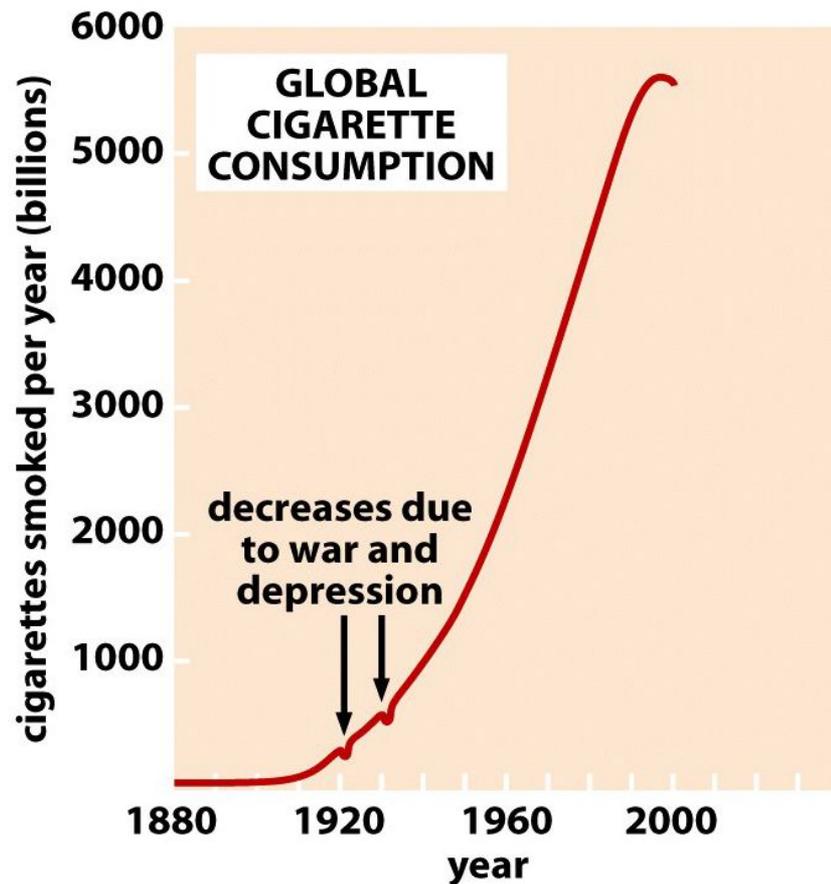
## инициаторы и промоторы опухолевого роста

Инициаторы (*DMBA* и др.) – мутагены, промоторы (*TPA* и др.) – не мутагены



# Яркий пример химического канцерогенеза – развитие рака легкого и др. опухолей вследствие курения

## Курение и рак легкого в США

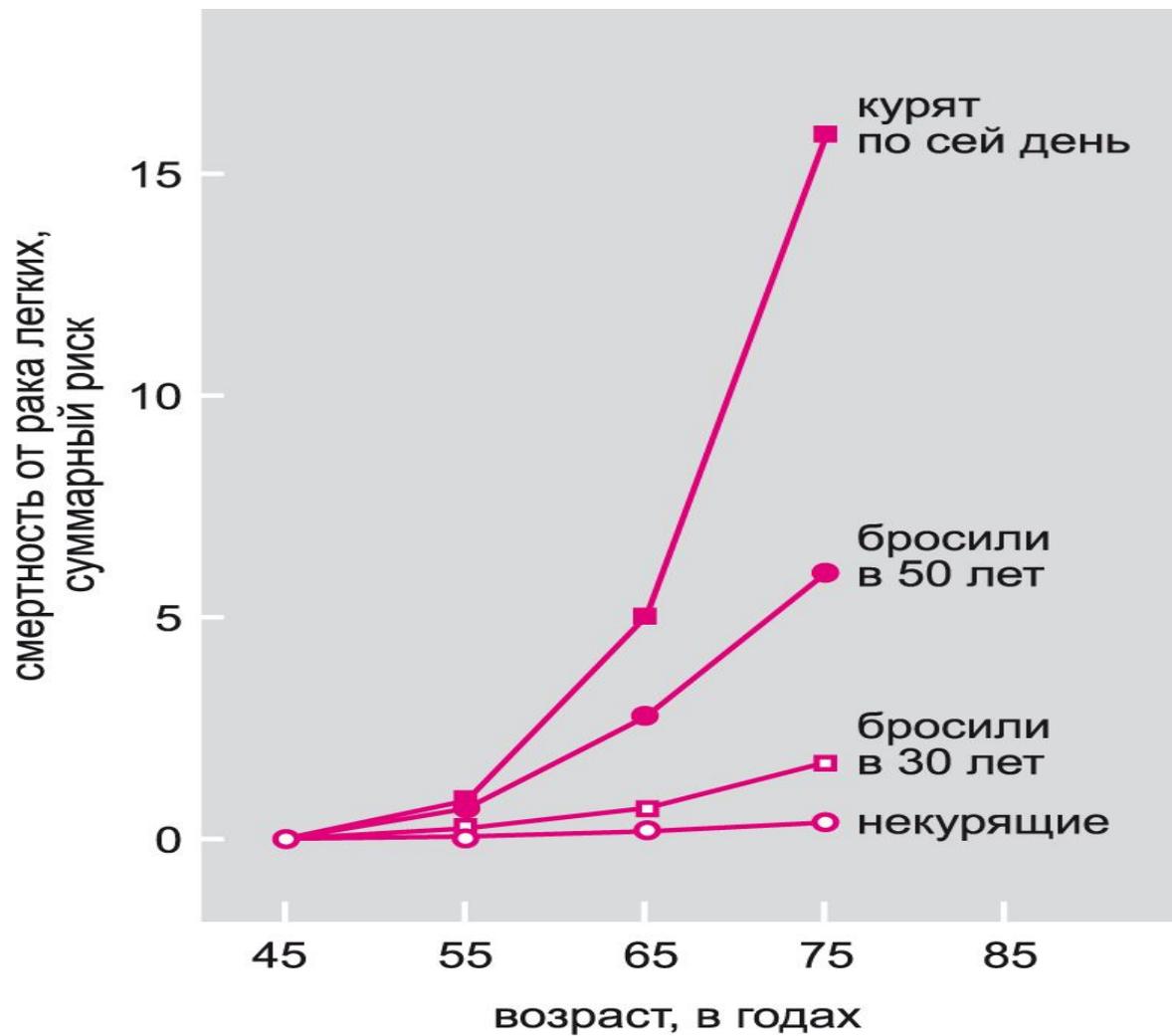


# Яркий пример химического канцерогенеза – развитие рака легкого и др. опухолей вследствие курения

В состав табачного дыма входят десятки канцерогенных соединений: бенз(а)пирен, нафтиламин, винилхлорид, нитрозамины, фенолы и др.

	<i>К-во сигарет в день</i>	<i>Повышение риска</i>
<b>Рак легкого (у мужчин)</b>	<b>1-14</b>	<b>7,9</b>
	<b>15-24</b>	<b>12,7</b>
	<b>&gt;25</b>	<b>25</b>

Курение повышает также риск развития рака гортани, глотки, пищевода, желудка, поджелудочной железы, мочевого пузыря, почки и др.



# Другие примеры химического канцерогенеза – развитие т.н. профессиональных раков

## *Вид производства*

## *Злокачественные новообразования*

Производство фуксина,  
аурамина и др. красителей

Рак мочевого пузыря

Производство асбеста

Мезотелиомы, рак легкого

Производство винилхлорида

Ангиосаркомы печени, рак  
легкого, опухоли мозга

Обувная промышленность  
(бензол)

Лейкозы, лимфомы

**Негенотоксические (эпигенетические) канцерогены** – соединения, онкогенное действие которых в основном обусловлено не способностью индуцировать мутагенез, а какими-либо другими эффектами (при этом они могут иметь и мутагенную активность).

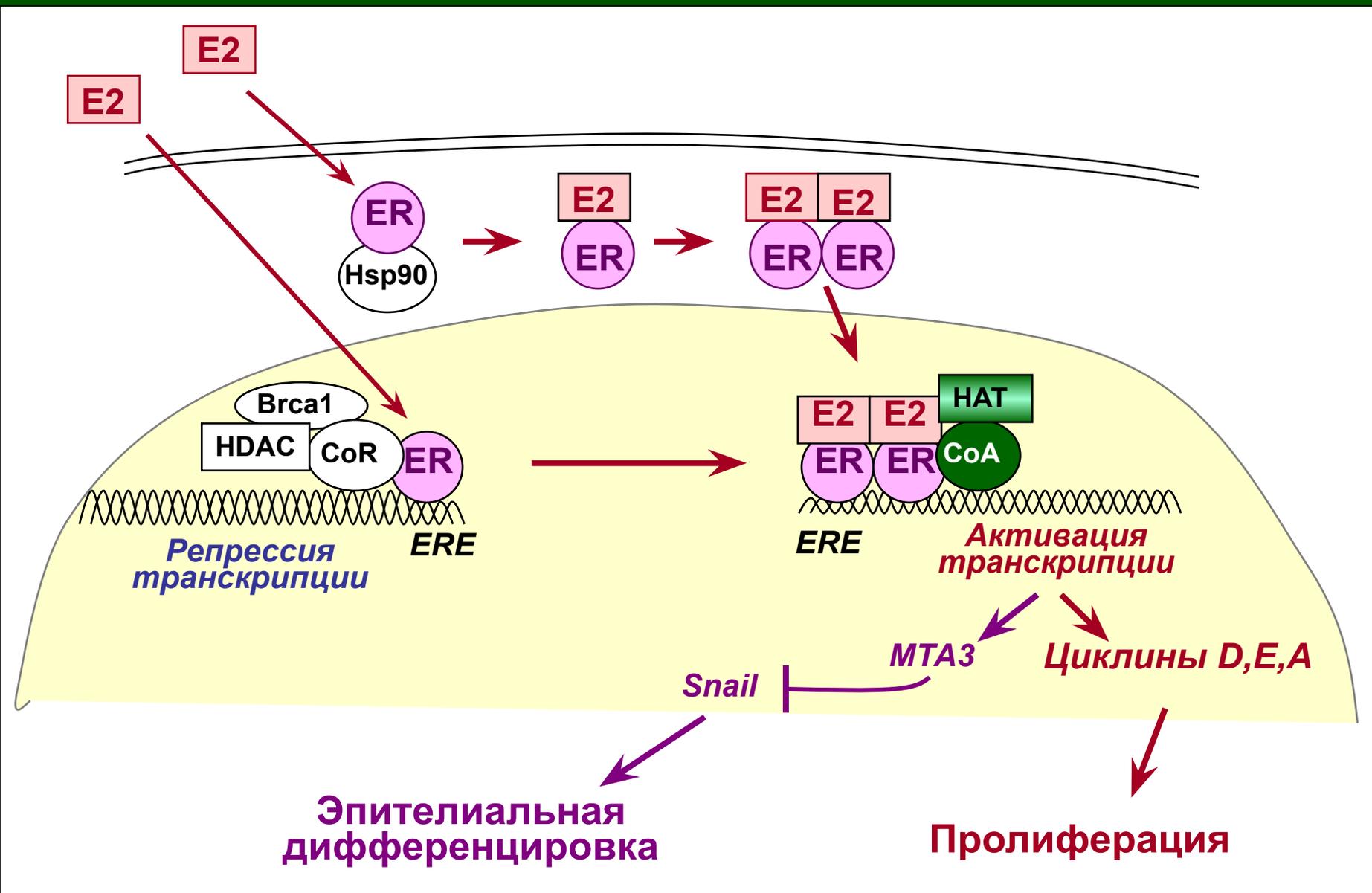
Наиболее яркий пример таких канцерогенов – синтетические эстрогенные гормоны (**диэтилстильбестрол**) и соединения, имитирующие эффекты эндогенных стероидных гормонов (хлорорганические пестициды – **ДДТ** и др., **диоксины** и др.).

**Диэтилстильбестрол:** вызывал рак влагалища у девочек, матери которых принимали препарат во время беременности для профилактики выкидыша.

- активизирует функцию рецепторов эстрогенов (ER);
- дает мутагенные метаболиты (**хиноны и семихиноны**)

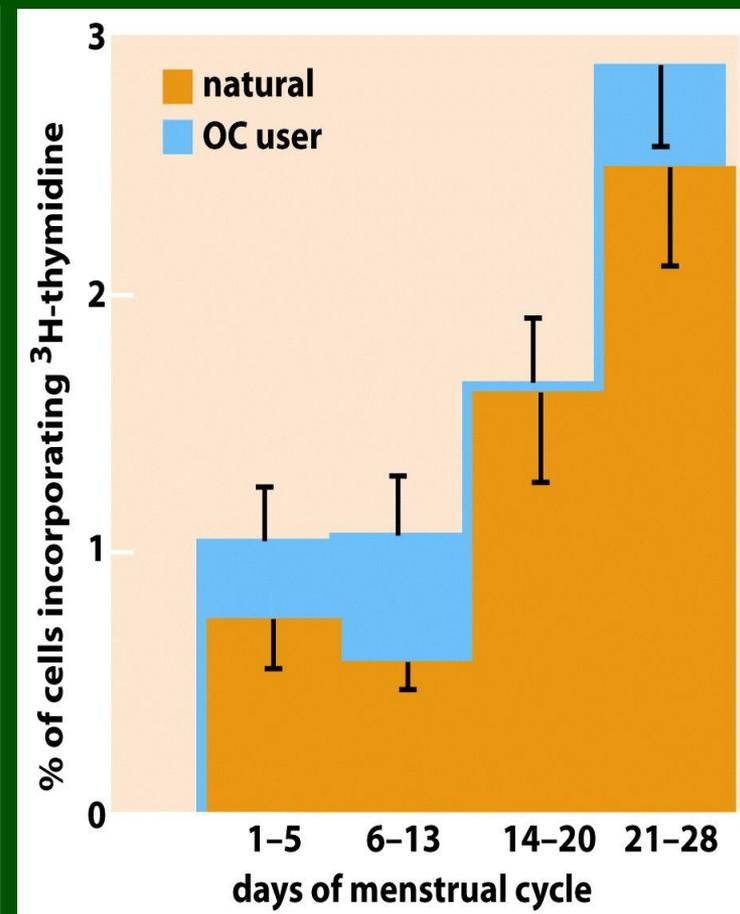
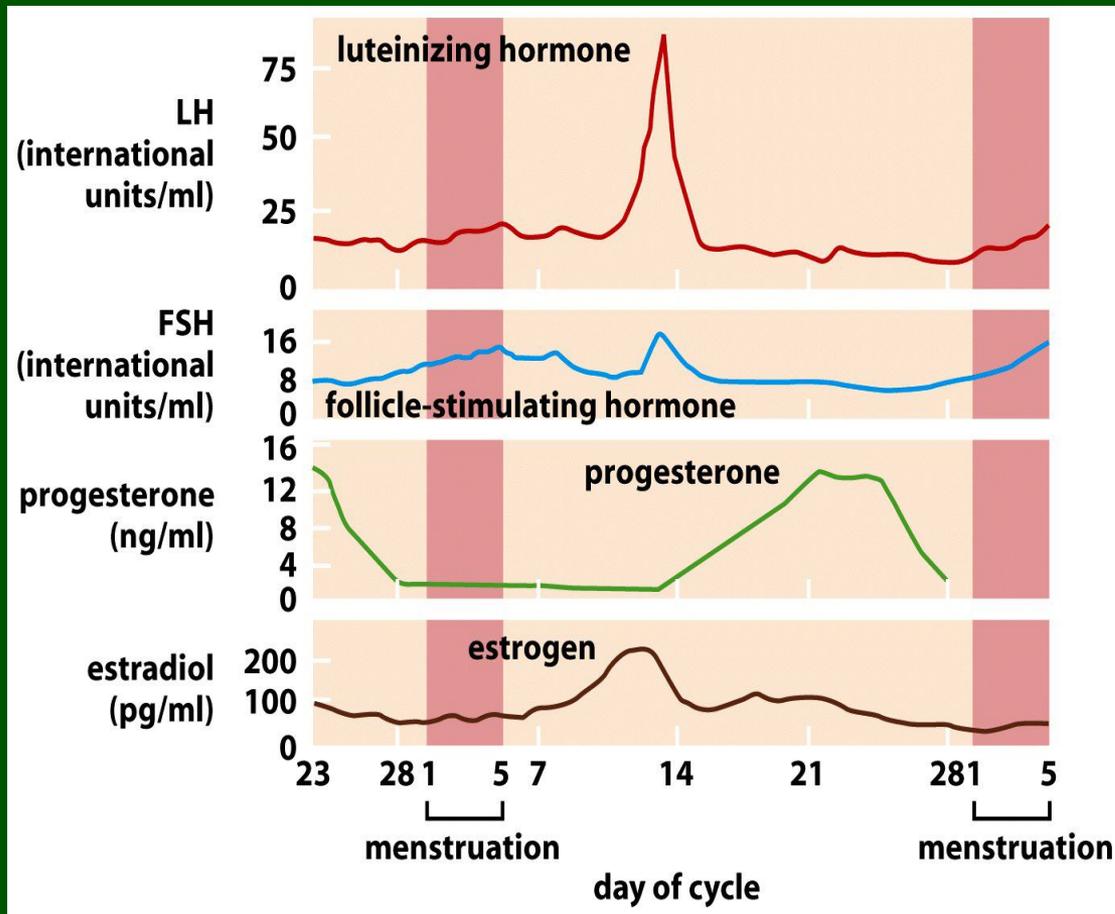
**ДДТ** имеет структурное сходство с диэтилстильбестролом. **У мышей** вызывает псевдоэструс и ускоряет развитие рака молочной железы. **У людей** – корреляция между содержанием ДДТ в крови и частотой рака молочной железы.

# Действие эстрогеновых гормонов:



# Действие стероидных гормонов:

связь пролиферативной активности эпителия молочной железы с колебаниями уровня стероидных гормонов



Повышение активности ER →

→ стимуляция размножения клеток:

1) Увеличивает риск возникновения опухолей  
гормон-зависимых тканей

- *особенности организма* (повышенная продукция эстрогенов),
- *гормонзаместительная терапия* (менопауза и др.),
- *контакт с ксеноэстрогенами (ДДТ, диоксины и др.)*

2) Вызывает прогрессию возникших новообразований

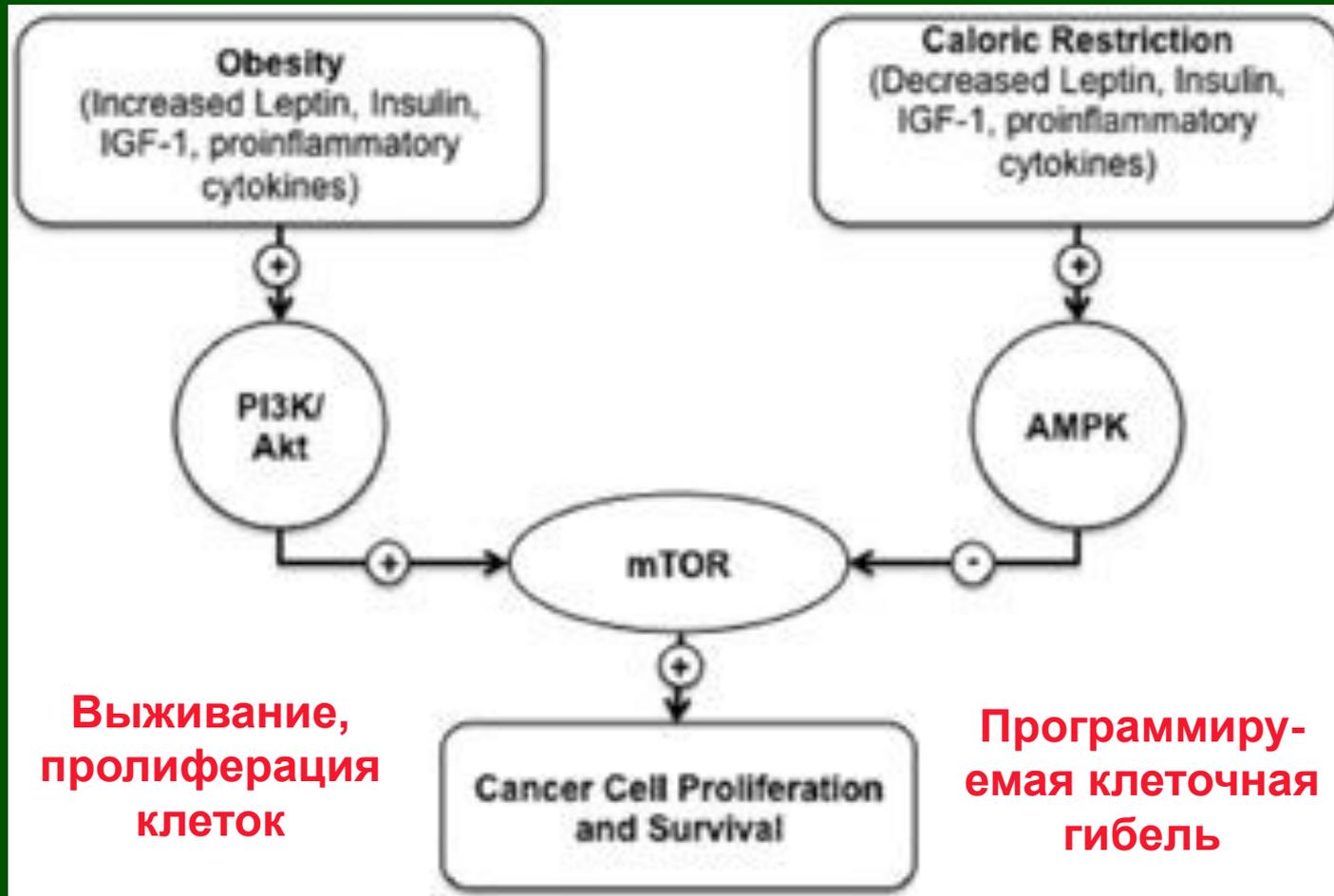
*Для опухолевых клеток характерны:*

- Активирующие миссенс-мутации в гене *ER*;
- Фосфорилирование ER (следствие активации MAPK, Akt);
- Активация CoA (амплификация гена *NSOА3*)

# Ожирение, диета и канцерогенез

Ожирение – фактор риска для развития рака толстой кишки, печени, поджелудочной железы, пищевода.

По данным ВОЗ, в 2016 г. ожирением страдали 650 миллиона человек.



**В основе неопластической трансформации клеток лежат наследуемые изменения сигнальных путей, контролирующих размножение, жизнеспособность и миграцию клеток.**

**Такие изменения могут возникать в результате:**

**а) мутаций или эпигенетических изменений генов, кодирующих компоненты таких сигнальных систем (изменения онкогенов, опухолевых супрессоров и др.)**

**б) экспрессии вирусных генов, продукты которых либо имитируют функцию клеточных онкогенов, либо активируют клеточные протоонкогены, либо связывают и инактивируют клеточные опухолевые супрессоры**

# Вирусный канцерогенез

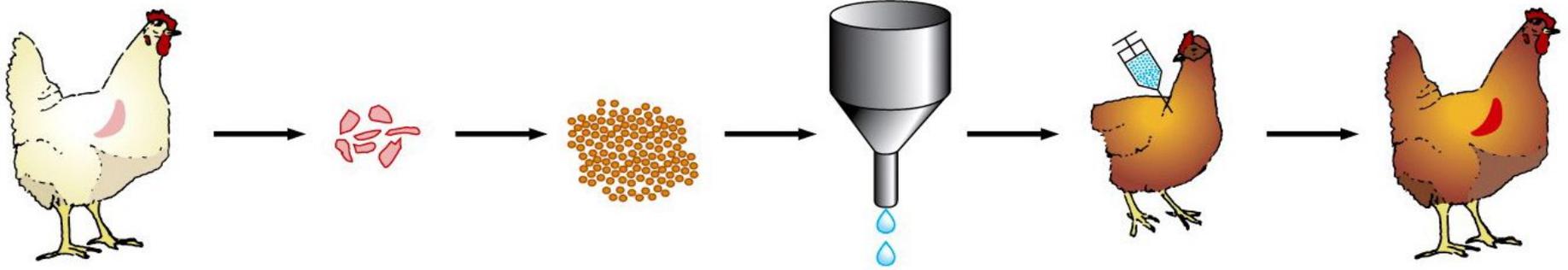
## Значение проблемы:

- 1) Вирусные инфекции ответственны за развитие 15-20% опухолей у людей и большинства новообразований у сельскохозяйственных животных;
- 2) Исследование экспериментального вирусного канцерогенеза внесло огромный вклад в понимание молекулярных механизмов неопластической трансформации (*открытие вирусных и клеточных онкогенов и т.д.*)

# Вирусный канцерогенез

## Исторические вехи:

1907 г. – П. Раус (Payton Rous) доказал этиологическую роль вирусов в развитии ряда природных новообразований кур (Нобелевская премия 1965 г.)



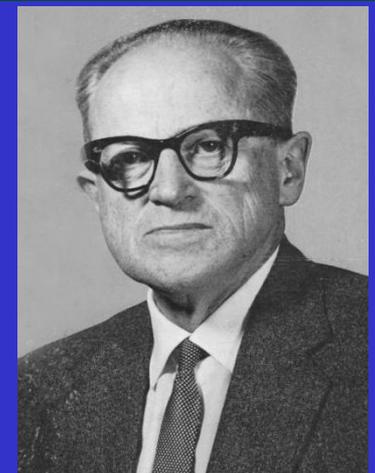
# Вирусный канцерогенез

## Исторические вехи:

1907 г. – П. Раус (Payton Rous) доказал этиологическую роль вирусов в развитии ряда природных новообразований кур (Нобелевская премия 1965 г.)

1932-1936 г. – Показано, что доброкачественные фибромы (бородавки), вызываемые у кроликов вирусом Шоупа, могут не рассасываться, а превращаться при воздействии химических канцерогенов или гормонов в злокачественные саркомы. Введены понятия многоступенчатого канцерогенеза и прогрессии опухолей (П. Раус)

1946 г. – Вирусно-генетическая теория Л.А. Зильбера: “Геном онкогенного вируса внедряется в генетический аппарат клетки, что превращает ее в опухолевую; в размножении клеток вирус уже участия не принимает”



# Вирусный канцерогенез

## Исторические вехи:

1960-1970 гг – Доказательство интеграции генома онкогенных вирусов в геном клетки и ключевой роли присутствия вирусной ДНК в трансформации (работы Темина и Рубина в лаб. Дульбекко; Нобелевская премия 1975 г. Р. Дульбекко за «открытие взаимодействия онкогенных вирусов с геномом клетки» и Х. Темину и Д. Балтимору за открытие обратной транскриптазы)

1970-1980 гг – Обнаружение в ДНК- и РНК-содержащих онкогенных вирусах специфических генов – онкогенов, белковые продукты которых ответственны за трансформацию клетки.  
Доказательство клеточного происхождения онкогенов ретровирусов (Нобелевская премия 1989 г. М. Бишопу и Х. Вармусу)

1980-наст. время – Выяснение роли вирусов в развитии опухолей у человека. Доказательство причинной роли вирусов папиллом человека (HPV) в развитии рака шейки матки (Нобелевская премия 2008 г. Х. Цур-Хаузену)

## Особенности онкогенных вирусов

- **Способность генетического материала вируса интегрироваться в геном клетки, изменяя ее наследственный потенциал**
- **Инфицирование клетки вирусом ведет к ее усиленному размножению**

# СПЕКТР ПРЕДСТАВИТЕЛЕЙ ЖИВОТНОГО МИРА, У КОТОРЫХ ВСТРЕЧАЮТСЯ ОПУХОЛИ ВИРУСНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ

ПРЕСМЫКАЮЩИЕСЯ

АМФИБИИ

ПТИЦЫ

*ВИРУС-ИНДУЦИРОВАННЫЕ ОПУХОЛИ*

МЛЕКОПИТАЮЩИЕ

мыши, крысы, хомяки, морские свинки, кошки,  
овцы, кр. рогатый скот, свиньи, обезьяны, человек

# Онкогенные вирусы

## 1. РНК-содержащие

- подсемейство *Oncovirinae* сем. *Retroviridae*

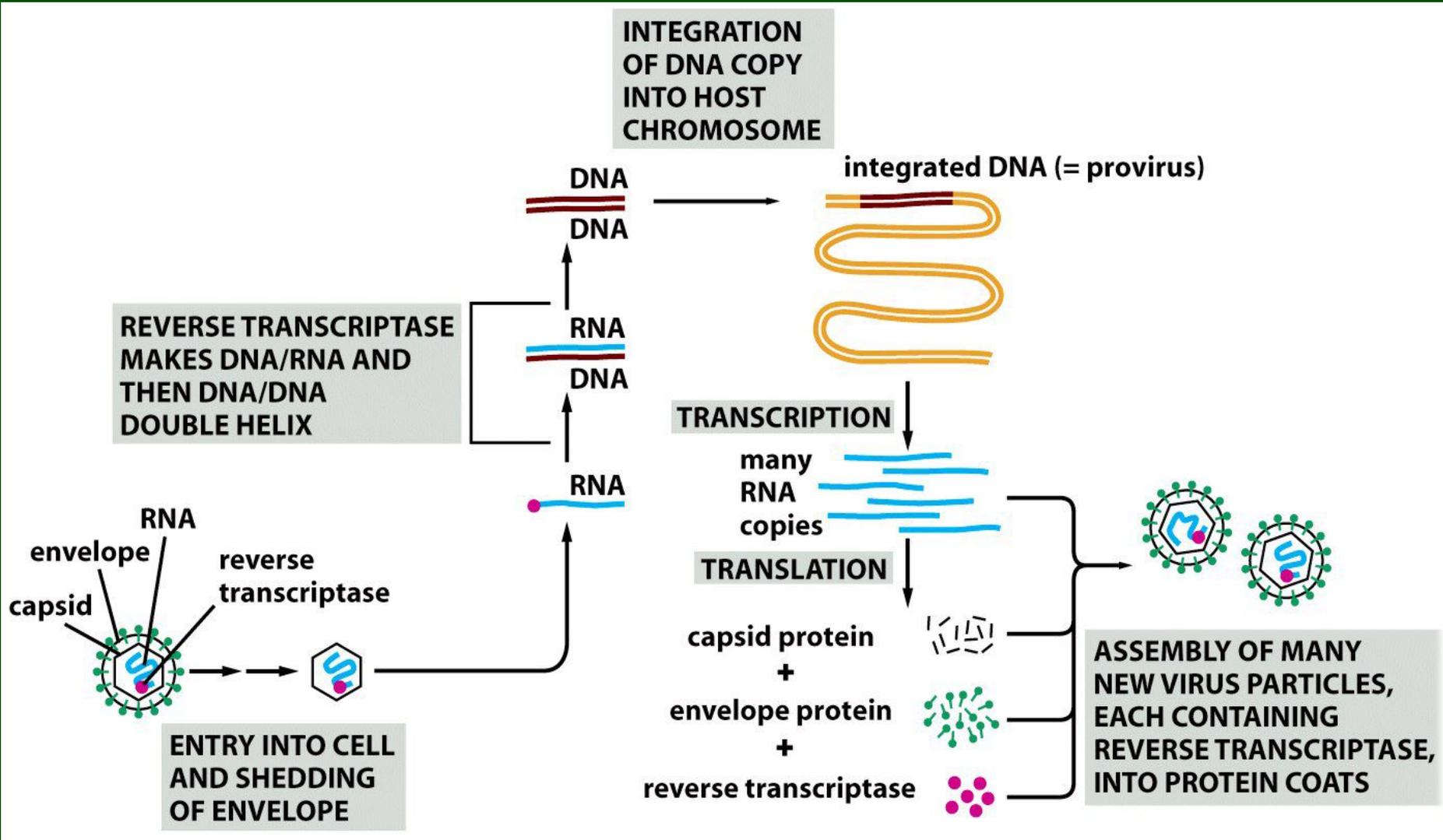
- $\alpha$ -*Retrovirus* (вирусы лейкоза/саркомы птиц)
- $\beta$ -*Retrovirus* (вирус рака молочной железы мышей и др.)
- $\gamma$ -*Retrovirus* (вирусы лейкоза/саркомы мышей, кошек, обезьян)
- $\delta$ -*Retrovirus* (вирус Т-клеточного лейкоза людей, вирус бычьего лейкоза)

- род *Hepacivirus* сем. *Flaviviridae* (вирус гепатита С)

## 2. ДНК-содержащие

- сем. *Polyomaviridae* (SV40, полиомавирус клеток Меркеля и др.)
- сем. *Papillomaviridae* (вирусы папиллом человека, >70 типов)
- сем. *Adenoviridae* (аденовирусы человека, обезьян, коров, птиц)
- сем. *Herpesviridae* (вирусы Эпштейна-Барр, саркомы Капоши и др.)
- сем. *Hepadnaviridae* (вирус гепатита В, гепатита утки и др.)
- сем. *Poxviridae* (вирусы фибромы Шоупа кроликов и др.)

# Жизненный цикл онкогенных ретровирусов



# Ретровирусы:

<b>Группы</b>	<b>Присутствие онкогена</b>	<b>Трансформация in vitro</b>
<b>Медленно трансформирующие (длительный латентный период: у мышей и кур – до 12 мес.)</b>	–	–
<b>Транс-активирующие (HTLV-1) (длительный латентный период: у человека от года до нескольких лет)</b>	+	–
<b>Остро трансформирующие (короткий латентный период: у мышей и птиц – 2-3 недели)</b>	+	+

# Типы структурной организации генома онкогенных ретровирусов



Медленно трансформирующие (ALV, MMTV и др.)

*HTLV-1*

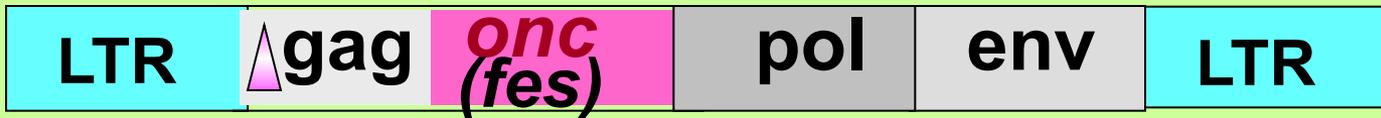


Транс-активирующий

*RSV*



*ST:FeSV*



Остро трансформирующие

# Стратегии онкогенных ретровирусов

## Ретровирус

Обратная транскрипция

Неинтегрированный  
ДНК-провирус

Интеграция ДНК-провируса  
в геном клетки

Цис-активация  
клеточных генов  
(протоонкогенов)

ALV



Экспрессия  
вирусных  
онкогенов

RSV



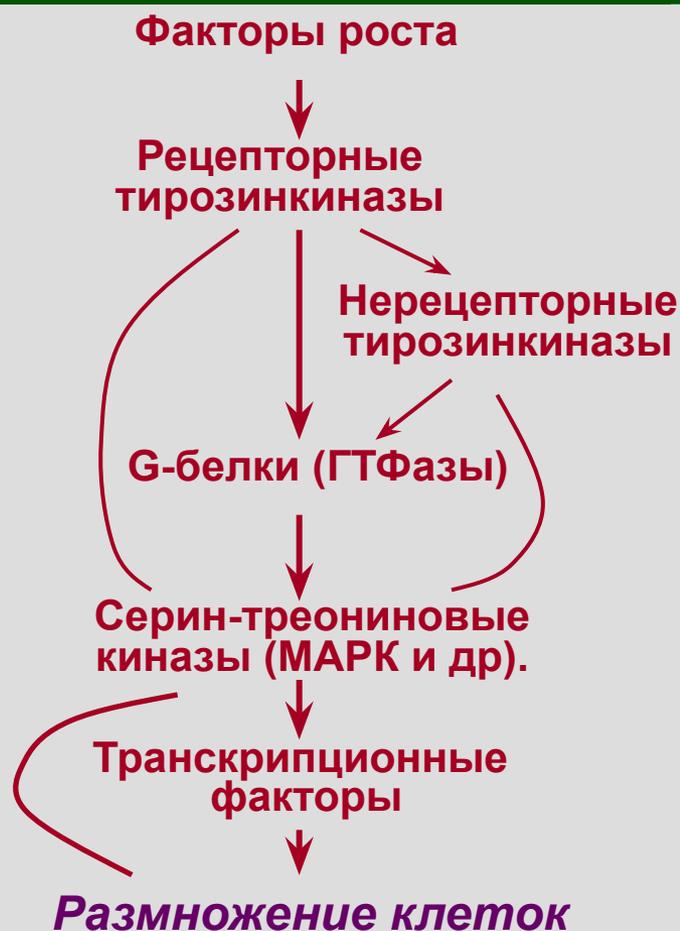
HTLV1  
Tax

Транс-активация  
клеточных генов  
(IL2, IL2-R, CysD1  
CysD2, CysD3, E2F)

Размножение инфицированных клеток

# Онкогены ретровирусов невирусного происхождения:

Идентифицировано >20 онкогенов, «захваченных» ретровирусами из клеток хозяина. Их прототипы – прото-онкогены, кодируют белки, передающие митогенные сигналы. Такие онкогены ретровирусов (*v-onc*) являются перестроенными конститутивно активными версиями протоонкогенов



Факторы роста:

*v-sis*/PDGF

Рецепторные тирозинкиназы:

*v-erbB*/EGF-R, *v-kit*,  
*v-fms*, *v-ros*, *v-sea* и др.

Нерецепторные тирозинкиназы:

*v-src*, *v-abl*, *v-fps/fes*,  
*v-yes*, *v-fgr* и др.

G-белки:

*v-K-ras*, *v-H-ras*

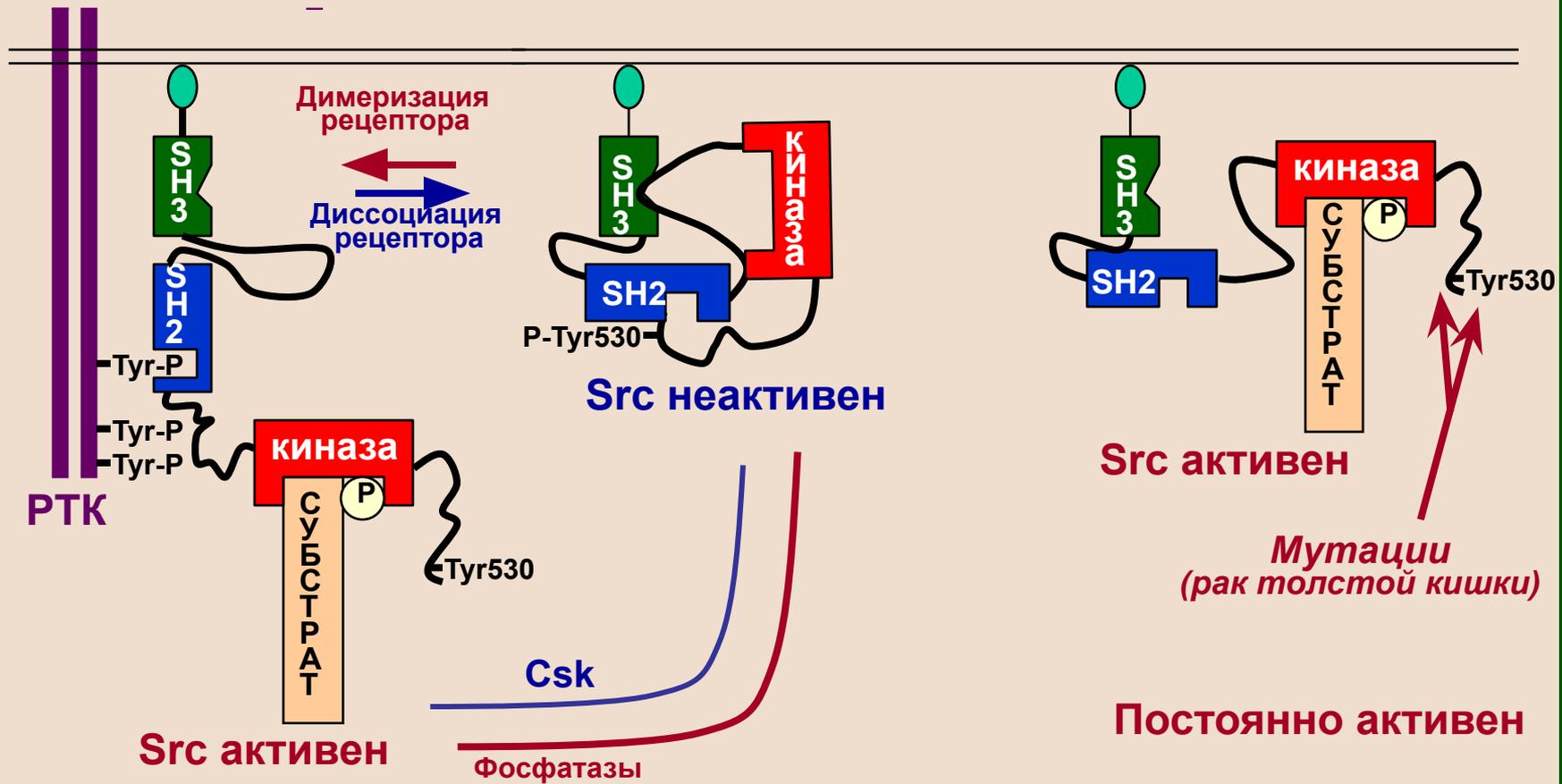
Серин-треониновые киназы:

*v-raf*, *v-mos*, *v-akt*/PKB

Транскрипционные факторы:

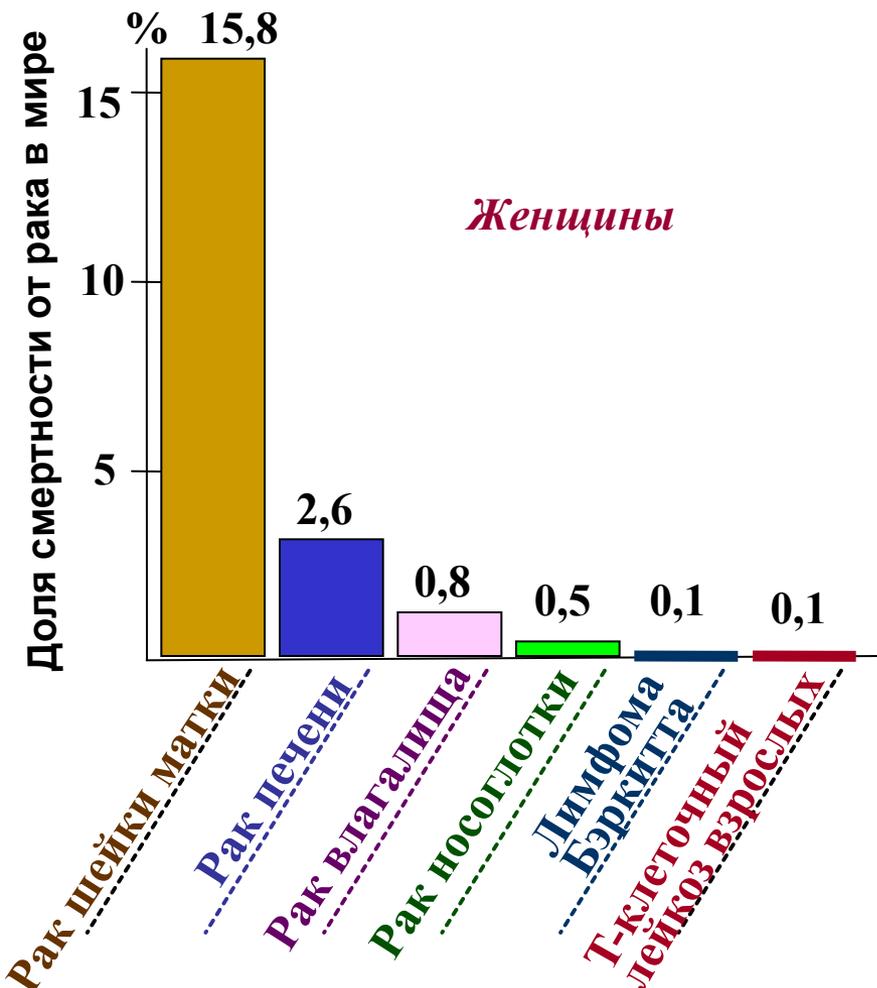
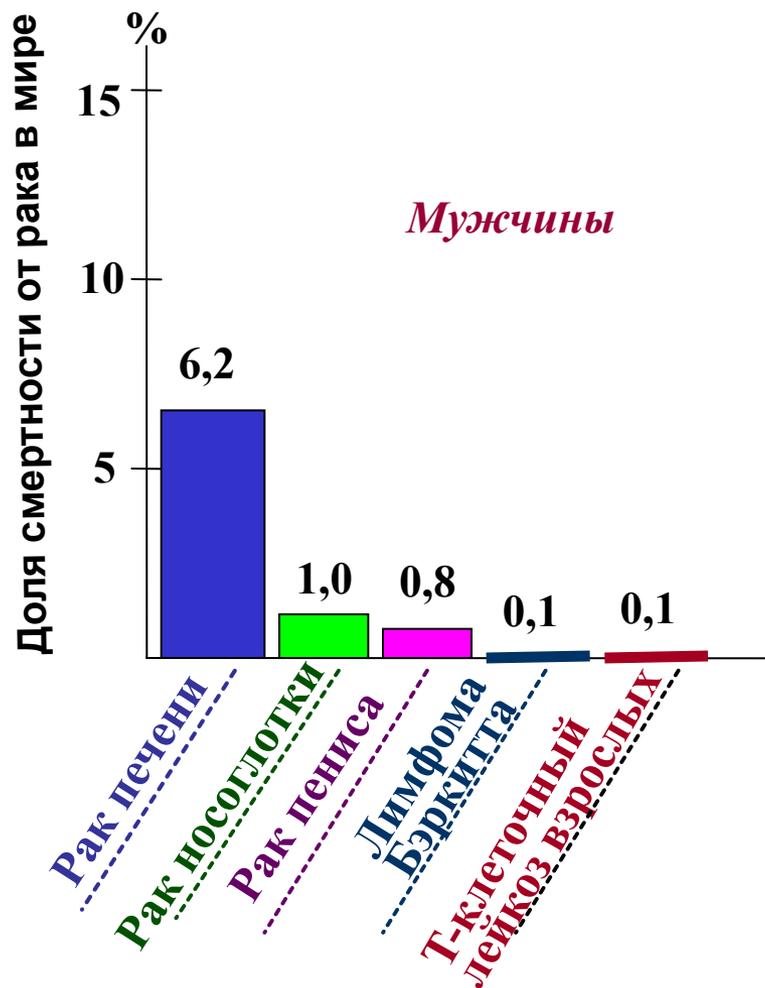
*v-myc*, *v-myb*, *v-ets*,  
*v-erbA*, *v-jun*, *v-fos*,  
*v-rel*, *v-ski* и др.

# Активация Src:





# Вирус-ассоциированные опухоли у населения мира



# Особенности вирусного канцерогенеза у людей

- Для злокачественной трансформации инфицированных клеток необходимы дополнительные факторы и условия, ведущие к отбору опухолевого клона клеток
- Опухоль у инфицированных лиц возникает, как правило, редко, примерно 1 случай заболевания на десятки, сотни, а иногда и тысячи инфицированных лиц
- После инфицирования до возникновения опухоли проходит длительный латентный период, длящийся годами и даже десятилетиями
- У большинства инфицированных лиц возникновение опухоли не является обязательным событием, но они входят в группу риска

# Онкогенные вирусы человека

## РНК-содержащие

- HTLV-1
- Вирус гепатита С (HCV)

## Новообразования

Т-клеточный лейкоз взрослых  
Рак печени

## ДНК-содержащие

- Вирус гепатита В (HBV)
- Вирус папилломы (HPV)
- Вирус Эпштейна-Барр (EBV)
- Герпесвирус-8 (HHV-8/KSHV)
- Полиомавирус клеток Меркеля (MCPyV/HPyV5)

## Новообразования

Рак печени  
Рак шейки матки  
Лимфома Беркитта, рак носоглотки, лимфогранулематоз  
Саркома Капоши и др.  
Карцинома Меркеля

# Влияние онкогенных вирусов на основные свойства опухолевых клеток

VIRUS	CANCER	V-ONC	PATHWAYS	CANCER HALLMARK													
EBV	BL	EBNA-1		■	■										■		
	NHL, PTLN, NPC	LMP-1	NFκB			■								■		■	
		LMP-2A	PI3K-AKT-mTOR, ERK			■	■	■	■	■				■			
HPV	CxCa, HNCC	E6	p53, mTOR, hTERT	■	■		■	■	■			■					
		E7	Rb		■	■	■	■	■								
		E5													■		
HBV	HCC	HBx	p53, Rb, Wnt, src, DNMTs, ras, PI3K, JNK, NF-κB, ERK1/2, TGFβ, HDACs	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	
HCV	HCC	Core, NS3, NS5A	p53, PAPP, hTERT, TGFβ, HDACs,	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	
HTLV-1	ATL	Tax	NFκB, CREB, PI3K, DDR	■	■		■	■	■			■					
		HBZ	c-jun, E2F				■	■	■				■		■		
KSHV	KS	vFLIP	NFκB			■									■	■	
		LANA	p53, Rb, HIF, Notch, Wnt	■	■	■	■					■		■		■	
		vGPCR	PI3K-AKT-mTOR, ERK, p38, JNK, NFκB,			■	■	■						■			■
		vlRF-1	αIFN, p53, ATM, Bim	■	■									■		■	

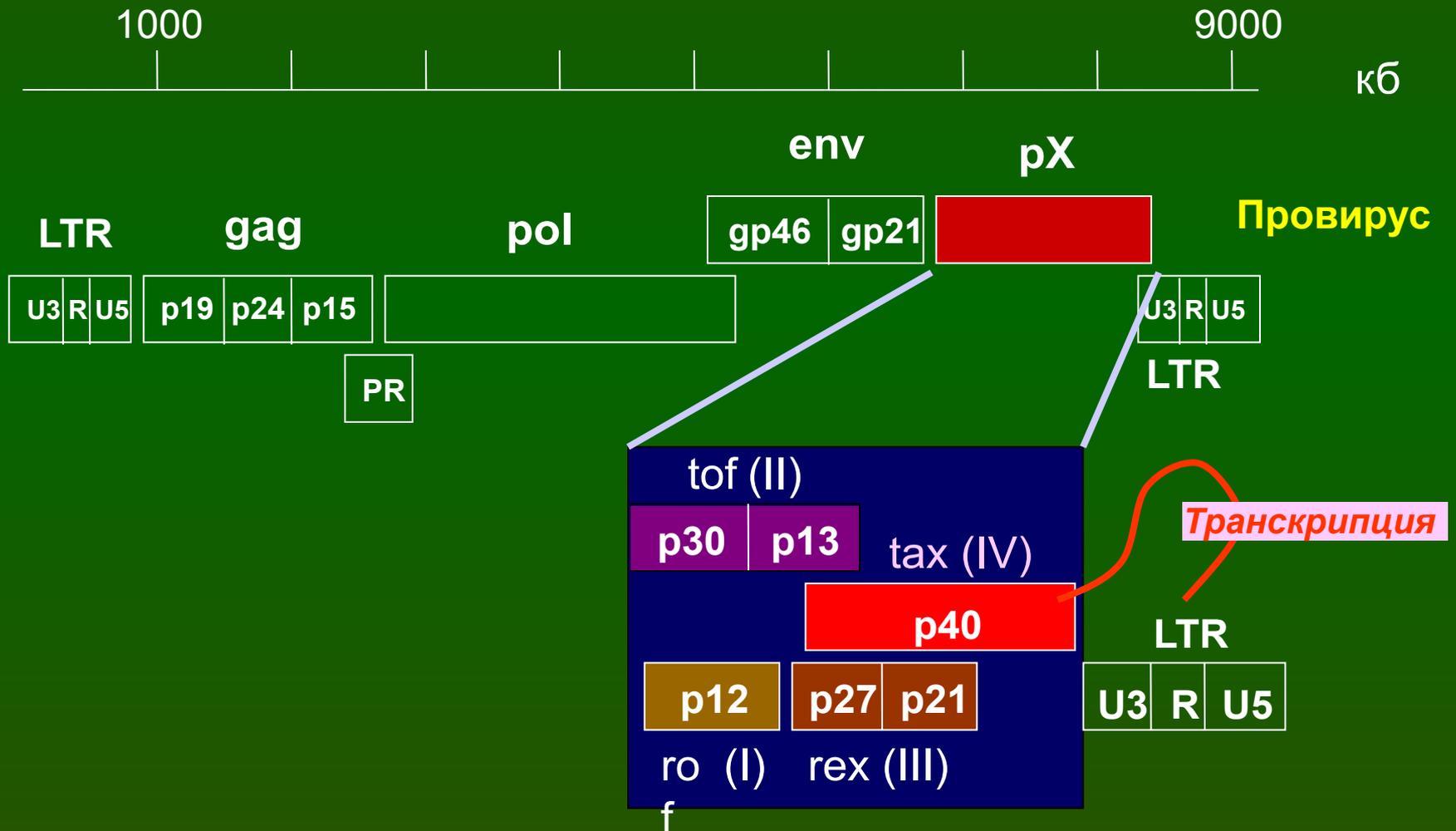
## Ретровирусы с онкогеном вирусного происхождения:

### **HTLV-1 (Human T-cell Leukemia Virus-1) – вирус Т-клеточного лейкоза взрослых людей**

- Инфицированность HTLV-1 в большинстве регионов мира составляет 0,2-2% населения. В эпидемических районах Японии, Ближнего Востока, Южной и Центральной Америки вирусом заражены 2-15% индивидуумов.
- HTLV-1 персистирует в кроветворных клетках (в основном в Т-лимфоцитах).
- Лейкоз возникает через 20-30 лет после заражения у ~4% носителей вируса. Он развивается из инфицированных зрелых CD4+ Т-клеток-хэлперов. Длительный латентный период и низкая частота возникновения заболевания свидетельствуют о необходимости накопления в инфицированных клетках дополнительных мутаций, совокупность которых и вызывает неопластическую трансформацию.

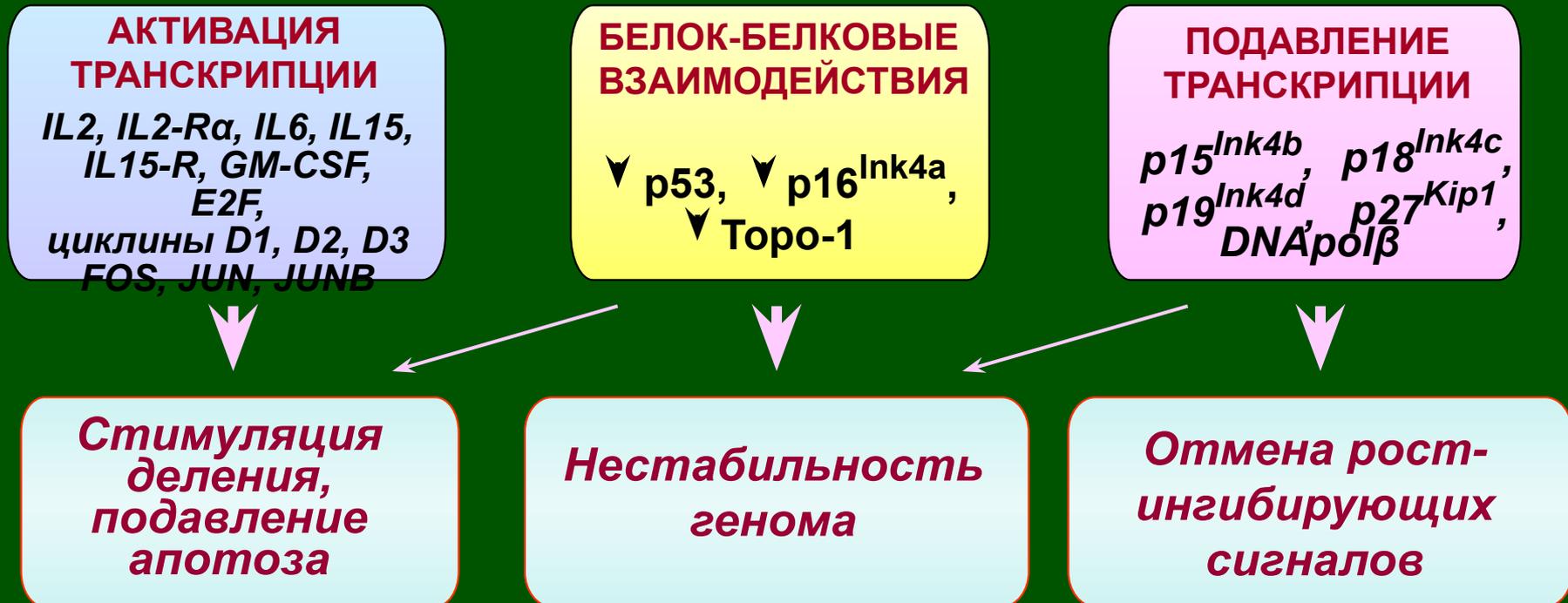
# Ретровирусы с онкогеном вирусного происхождения:

вирус Т-клеточного лейкоза взрослых людей (HTLV-1)



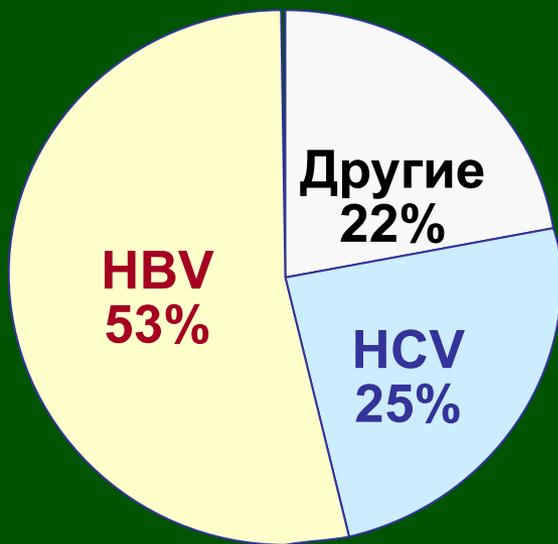
# Тах:

- Взаимодействуя с клеточными сиквенс-специфическими транскрипционными факторами (CREB/ATF, SRF, NFκB и др.), активирует транскрипцию ряда клеточных генов;
- Связывая и секвестрируя СВР/р300, рCAF, репрессирует транскрипцию ряда других клеточных генов;
- За счет белок-белковых взаимодействий подавляет функцию некоторых клеточных белков



# Вирусы в развитии рака печени

% случаев рака печени, ассоциированных с HBV, HCV и другими причинами

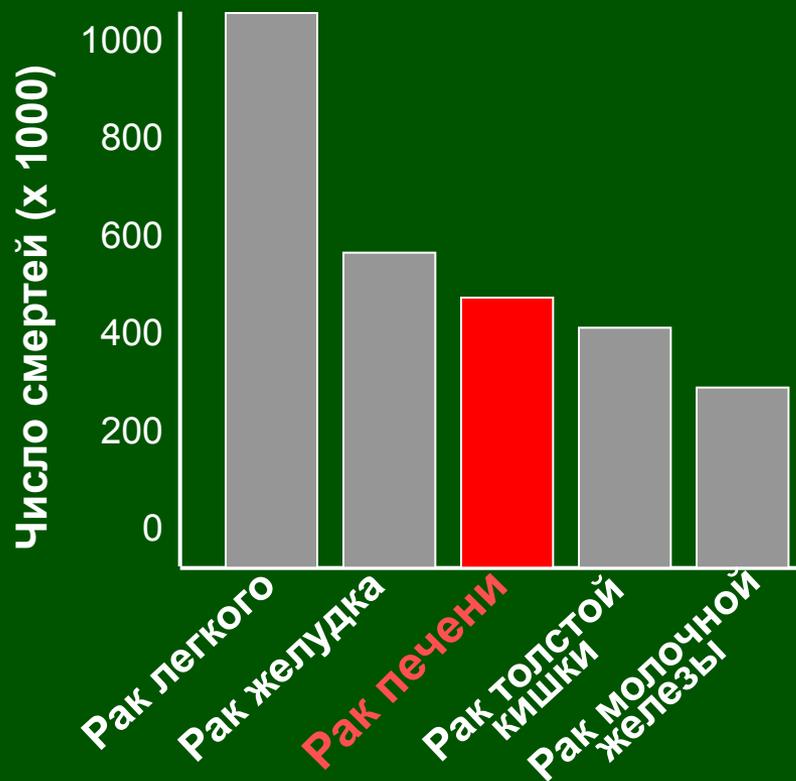


Инфицированность в мире

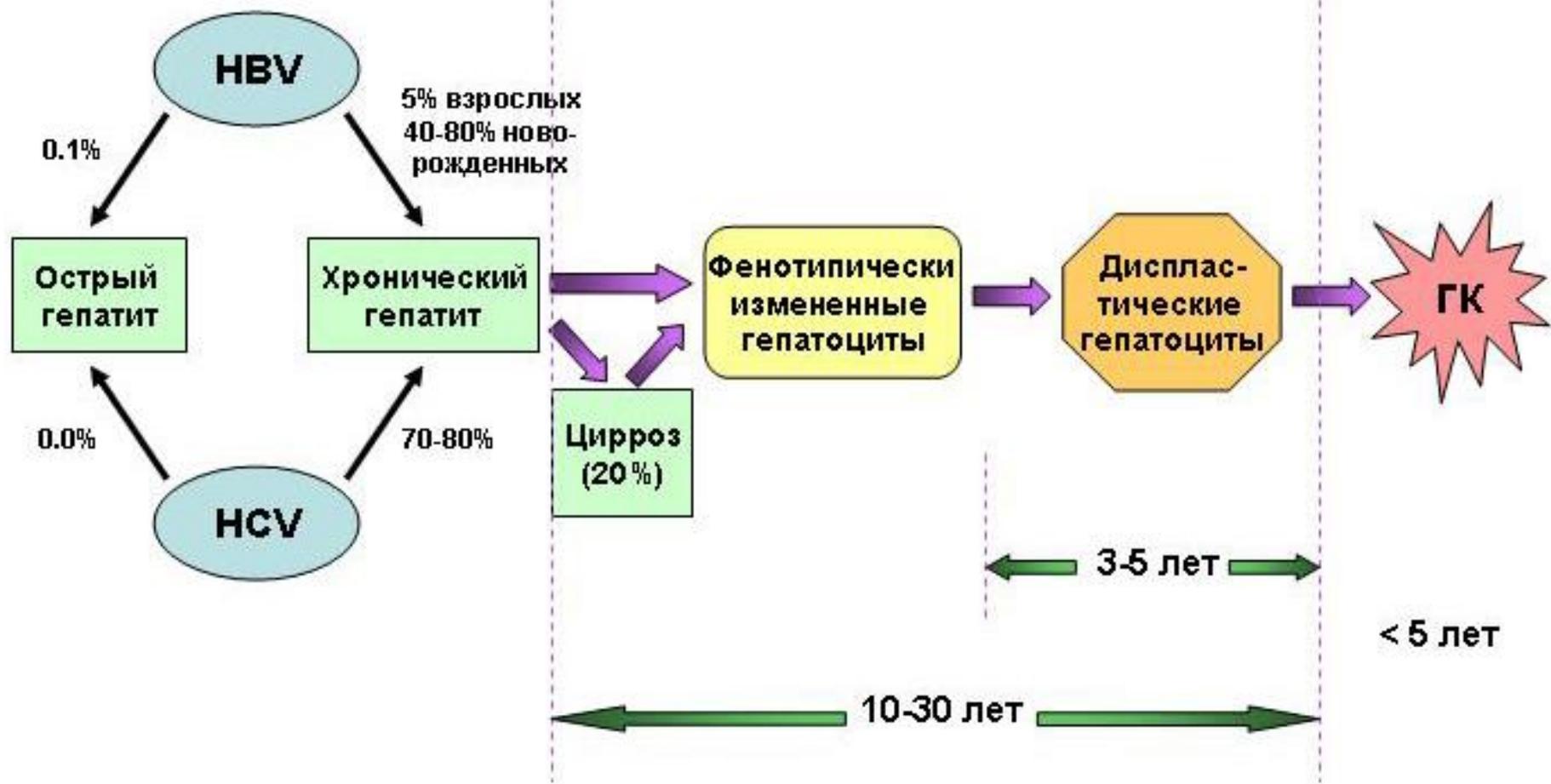
HBV – 257 млн.

HCV – 140 млн.

Смертность от различных форм рака в мире

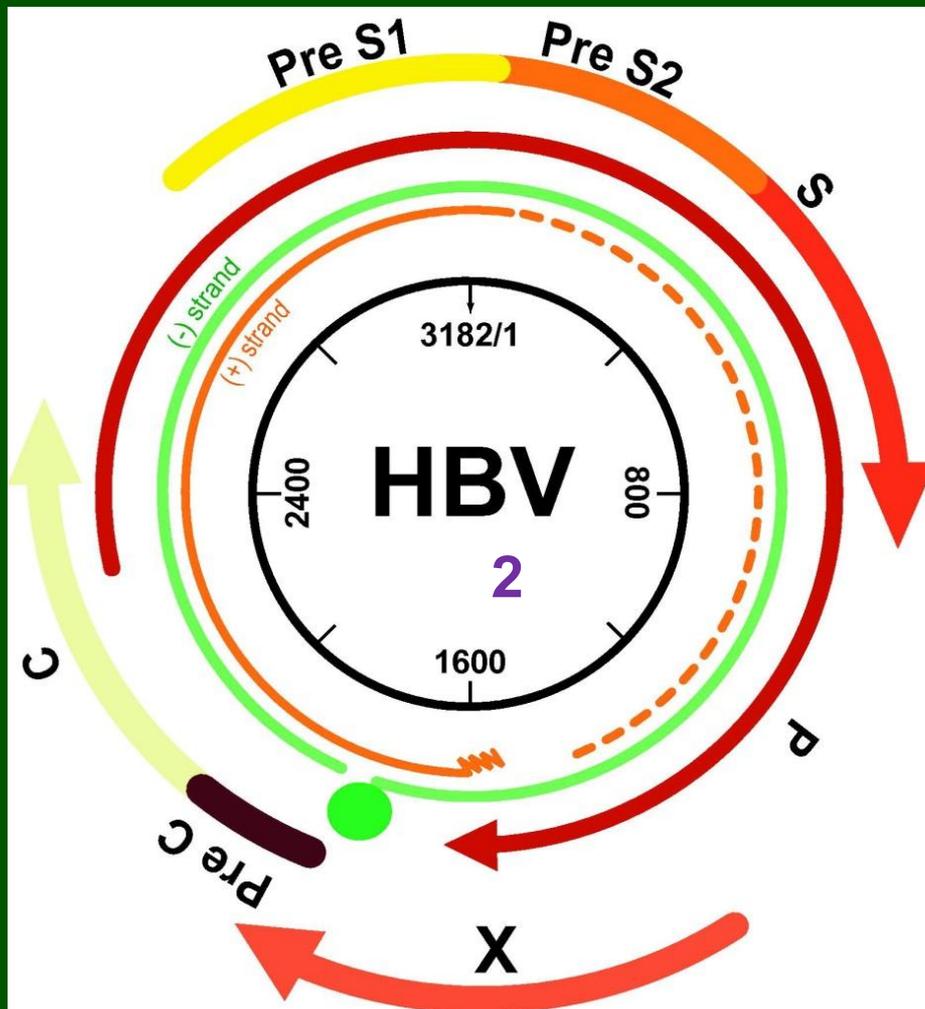


# Вирус-ассоциированный рак печени



# Геном вируса гепатита В (HBV)

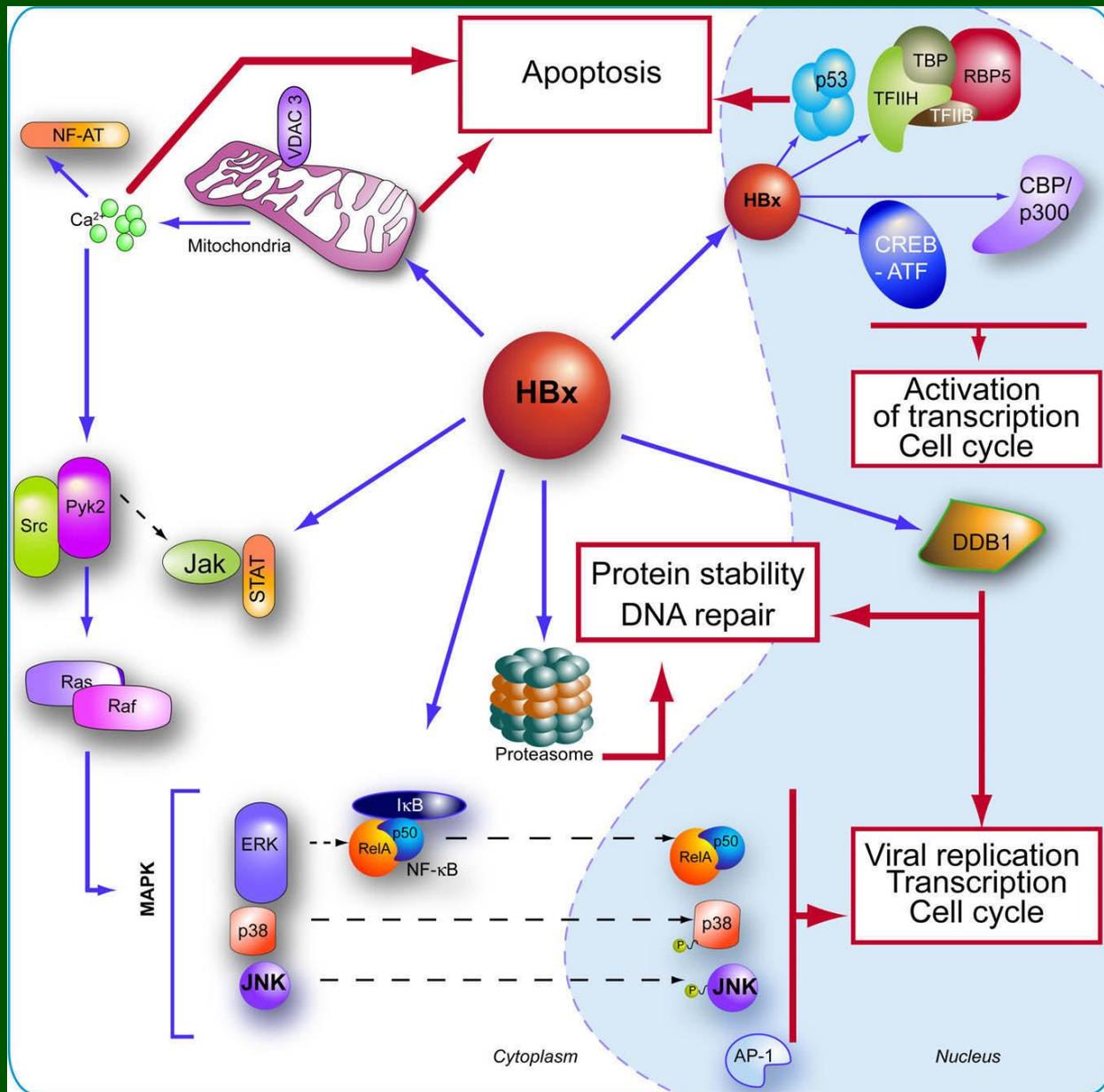
Частично двунитевая ДНК, 3220 п.о. Полноразмерной является минус-нить. Репликация через прегеномную РНК-матрицу с участием обратной транскриптазы.



В опухолевых клетках:  
интеграция перестроенной ДНК вируса (86%). Частые места интеграции – гены TERT, PDGFR, циклин A2, RAR $\beta$

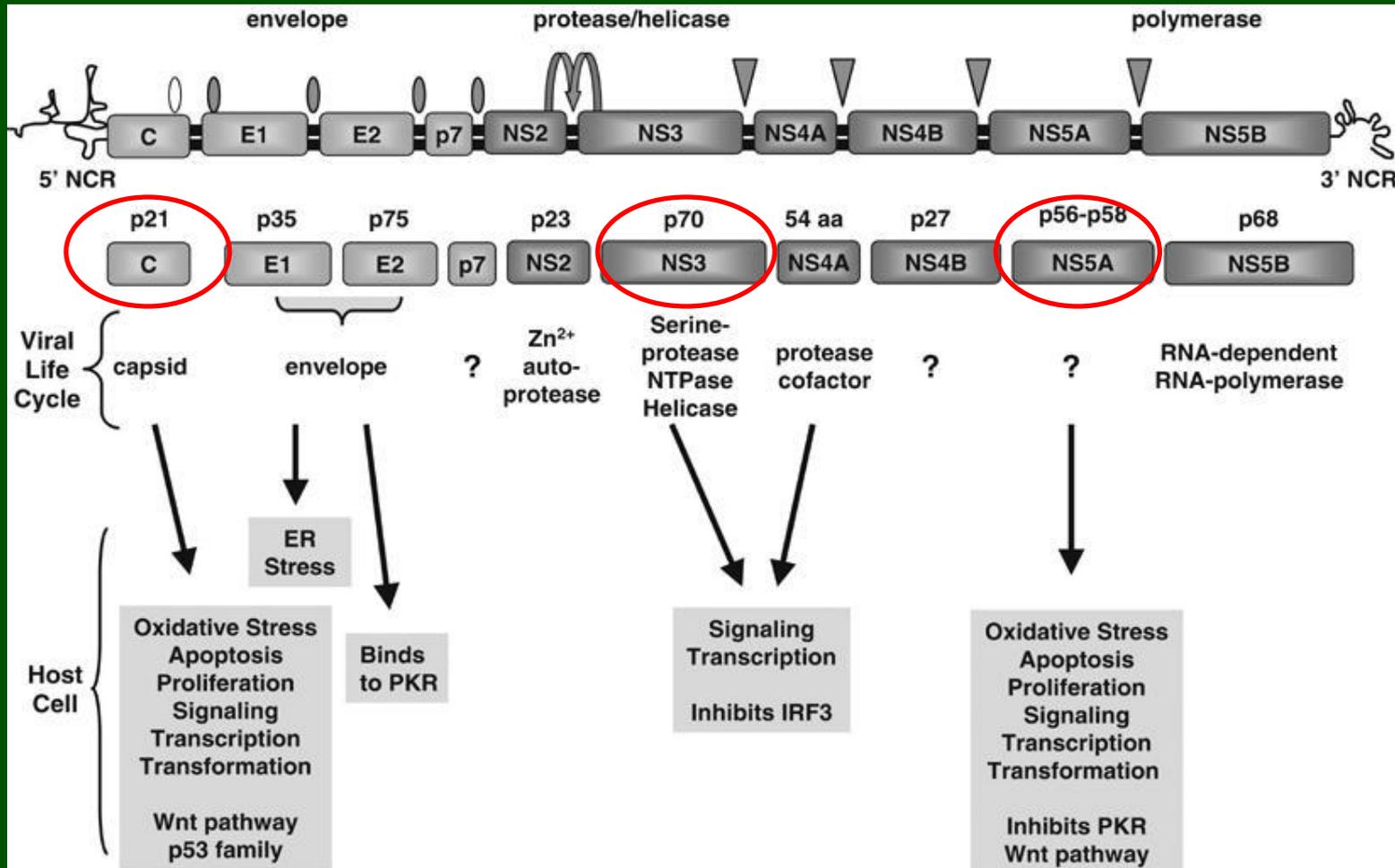
1. Ген P – обратная транскриптаза + терминальный белок для минус-нити ДНК
2. ORF C – структурный белок нуклеокапсида (HBc)
3. ORF S/preS – гликопротеиды оболочки вириона, включая L и M
4. ORF X – белок HBx (17 kDa), обладающий транс-активационными свойствами

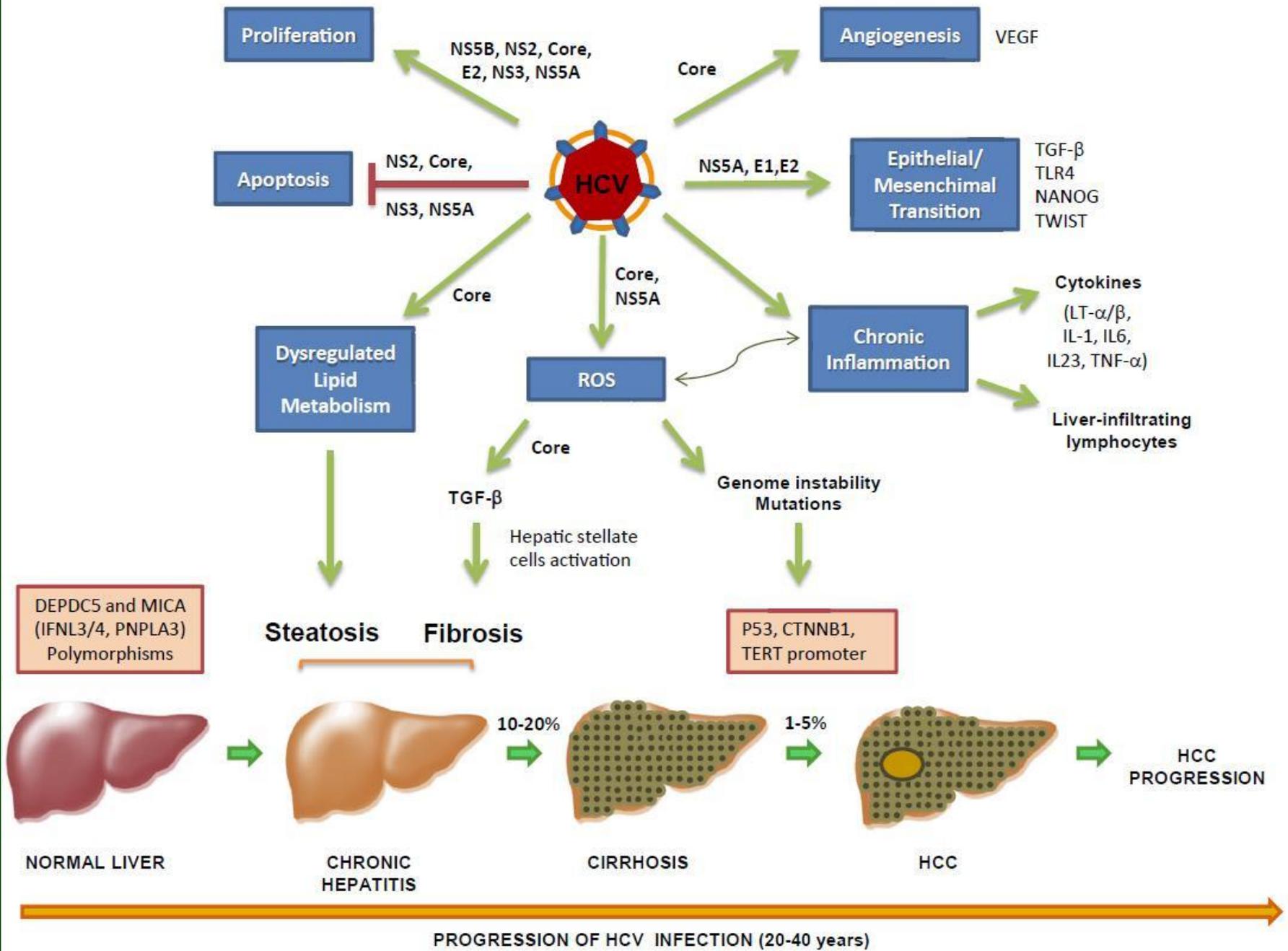
# Биологические активности белка HBx



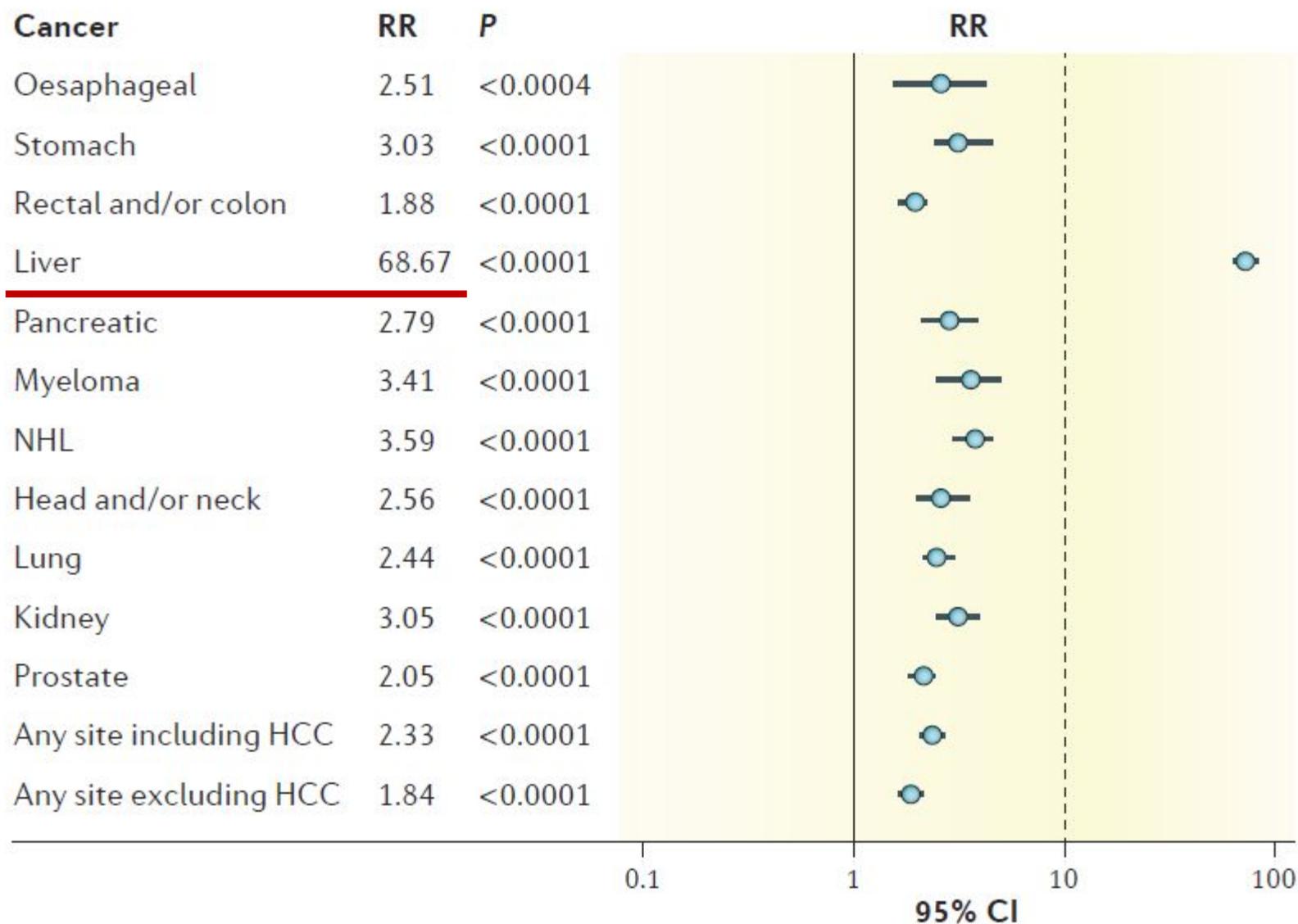
# Геном вируса гепатита С (HCV)

Одноцепочечный позитивный РНК вирус ~ 9500 нуклеотидов, принадлежащий к семейству флавиавирусов и не имеющий обратной-транскриптазной активности. Единственная открытая рамка считывания HCV кодирует полипротеин размером 3000 а.о.





# HCV реплицируется не только в печени и ассоциирован с возникновением других типов опухолей



# HBV/HCV

Гепатоциты и их предшественники → **воспаление**

## Специфические эффекты

### HBx HBV:

- ↑NFκB
- ↑β-катенин
- ↑MAPK
- ↓p53
- ↓DDB1 (XPE)

### Белки HCV:

- ↑DNApol ζ
- ↑DNApol ι
- ↑ROS
- ↑PI3K, Wnt
- ↓p53, pRb

- стимуляция размножения;
- подавление апоптоза;
- ослабление чекпойнтов;
- мутагенез

- мутагенез;
- стимуляция размножения;
- подавление апоптоза

## Неспецифические эффекты

### Воспаление:

- ↑ROS, NOS
- ↑Цитокины
- ↑Перфорины
- ↑Гранзимы

### Цирроз печени:

Изменение микроокружения, нарушение межклеточных и фокальных контактов

мутагенез

нарушение регуляции размножения клеток

**РАК**  
**ПЕЧЕНИ**

# **Курс «Биология опухолевой клетки»**

(2019 г.)

**Н.Л. Лазаревич**

## **Лекция 10**

**Вирусные опухоли человека (продолжение)**

**Ускользание опухолей от иммунологического надзора**