

Василюк Д.В.

ПРОТООНКОГЕНЫ КАК ДРАЙВЕРЫ ОНКОГЕНЕЗА: МЕХАНИЗМЫ АКТИВАЦИИ В ОНКОГЕНЫ И ПЕРСПЕКТИВЫ ПРЕЦИЗИОННОЙ КОРРЕКЦИИ С ПОМОЩЬЮ СИСТЕМЫ CRISPR-CAS

Научный руководитель: ст. преп. Шепелевич Е.И.

Кафедра медицинской биологии и общей генетики

Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск

Онкологические заболевания остаются одной из главных причин смерти во всём мире. По прогнозам к 2050 году число новых случаев рака может вырасти почти на 77 % и превысить 35 миллионов. В нашей стране ежегодно выявляют около 60 тысяч новых пациентов со злокачественными опухолями, а на учёте в онкодиспансерах состоит более 185 тысяч человек.

Особую важность теме придаёт тот факт, что изменённые протоонкогены участвуют в развитии 30–40 % всех видов рака. Протоонкогены – это нормальные гены здоровых клеток, которые в обычных условиях регулируют деление, рост и выживание клеток. При неправильной активации они превращаются в онкогены и запускают неконтролируемое размножение, приводящее к опухоли.

Превращение в онкогены происходит разными путями: точечные мутации, амплификация (увеличение копий гена), хромосомные перестройки (например, Philadelphia-хромосома при хроническом миелолейкозе), изменения регуляторных участков ДНК и эпигенетические модификации (метилование, изменения гистонов).

Особый интерес представляет система CRISPR-Cas9 и её современные усовершенствованные варианты – Cas12a, base editing, prime editing и CRISPRi. Эти инструменты позволяют проводить высокоточную коррекцию протоонкогенов на уровне самой ДНК. С их помощью можно полностью выключить мутантный аллель гена. Например, при мутации KRAS G12D или G12V глицин в 12-й позиции белка KRAS заменяется на аспарагиновую кислоту или валин соответственно. Такие замены резко снижают GTPазную активность KRAS, «запирая» белок в постоянно активном GTP-связанном состоянии. В результате непрерывно активируются сигнальные пути RAF-MEK-ERK и PI3K-AKT-mTOR. Это приводит к неконтролируемой пролиферации, подавлению апоптоза, усилению ангиогенеза и метастазированию – классическим признакам онкогенеза при раке лёгкого, поджелудочной железы и колоректальном раке.

В лабораторных исследованиях последних лет уже получены убедительные результаты: в моделях рака лёгкого и поджелудочной железы успешно отредактированы мутации KRAS, что привело к значительному торможению роста опухоли. Также разработаны подходы для селективного подавления амплифицированного гена MYC в клетках с множественными копиями. Доставка редактирующих комплексов в опухолевые клетки осуществляется с помощью вирусных векторов (AAV) и липидных наночастиц, что позволяет проводить как *ex vivo*, так и *in vivo* коррекцию.

В отличие от обычных лекарств, которые лишь временно блокируют белок-продукт, CRISPR устраняет причину заболевания одним вмешательством. Основные трудности – возможные нецелевые мутации, иммунный ответ и сложность доставки в плотные опухоли, но учёные активно улучшают точность и безопасность метода.

Таким образом, CRISPR-Cas выводит лечение онкологии на новый уровень прецизионной медицины. Вместо борьбы с последствиями появляется возможность исправлять генетическую основу болезни. В ближайшие годы ожидаются первые клинические испытания персонализированной геномной терапии рака.