

Борисенко А. О.

МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ КАНЦЕРОГЕНЕЗА

Научный руководитель канд. мед. наук, доц. Девина Е. А.

Кафедра биологической химии

Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск

От рака умирает каждый шестой житель планеты. Поэтому, изучение молекулярно-клеточных механизмов канцерогенеза, совершенствование методов диагностики и лечения онкологических заболеваний является в настоящее время чрезвычайно актуальным.

Современное представление о канцерогенезе связывается с возможностью разных канцерогенных агентов (химических веществ, онкогенных вирусов, ионизирующего излучения) способствовать повреждению генома. Это происходит в результате активации клеточных онкогенов и/или инактивации антионкогенов.

Онкогены представляют собой гены, изменение активности которых способствует опухолевой трансформации клетки. Выделяют различные типы онкогенов: факторы роста (sis, hst-1, int-2), рецепторы к факторам роста (erb-B, fms), белки внутриклеточной сигнализации (N-ras, v-src), и регуляторные ядерные белки (myc) и др. Активация протоонкогенов (нормальных генов клетки) и их превращение в онкогены может происходить в результате: точечных мутаций, транслокаций, амплификации протоонкогена, включения промотора в протоонкоген. Установлено, что при онкологических заболеваниях желудочно-кишечного тракта возникает амплификация онкогенов erbB2, myc, SRS, в опухолях, индуцированных гамма-облучением, активен Ras-N, а индукция развития опухолей нитрозомочевинной связана с амплификацией и активацией N-ras.

В большинстве случаев для онкогенной трансформации клеток недостаточно лишь активации онкогена. Бесконтрольному клеточному размножению препятствуют гены-супрессоры (p53, Rb, APC). Они способны подавлять избыточную экспрессию генов, обеспечивающих пролиферацию клеток, осуществлять репарацию ДНК, координировать пролиферацию клеток с репарацией ДНК и если репарация ДНК подавлена, они тормозят деление клетки и инициируют апоптоз.

Ключевая роль в индукции апоптоза и поддержании стабильности генома принадлежит гену p53. При повреждении ДНК нормальных клеток увеличивается содержание p53, происходит индукция p53-зависимых генов, и возникает задержка клеток на границе G1/S цикла и апоптоз. Утрата гена p53 сопровождается бесконтрольным накоплением генетических повреждений, приводящих к злокачественному росту клеток. Установлено, что во многих опухолевых клетках гены p53 делецированы или мутантны. Мутации гена p53 особенно часто встречаются при опухолях щитовидной железы, остром лейкозе, раке желудка и кишечника, молочной железы.

Таким образом, патогенез злокачественных опухолей может быть представлен как стадийный процесс: изменения в геноме соматической клетки под действием различных канцерогенных агентов; активация клеточных онкогенов и супрессия антионкогенов; экспрессия клеточных онкогенов, нарушения продукции регуляторных генов; злокачественная трансформация клеток.