

Дембский В.В., Волченкова У.В.

РОЛЬ ЭПИГЕНЕТИЧЕСКОГО РЕПРОГРАММИРОВАНИЯ В ФОРМИРОВАНИИ ВНУТРИОПУХОЛЕВОЙ ГЕТЕРОГЕННОСТИ

Научный руководитель: канд. мед. наук, доц. Летковская Т.А.

Кафедра патологической анатомии

Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск

Злокачественные новообразования обладают высокой степенью гетерогенности на меж- и внутриопухолевом уровнях. Межопухолевая гетерогенность – это совокупность различий в структуре опухолей одного происхождения у разных пациентов. Внутриопухолевая гетерогенность, с другой стороны, характеризуется образованием субпопуляций клеток, имеющих разные наборы молекулярных маркеров и способных, тем самым, усложнить процесс молекулярно-генетической диагностики. В процессе изучения феномена внутриопухолевой гетерогенности было выделено три ключевых механизма ее развития: особенности микроокружения опухоли, генетическая гетерогенность и негенетические изменения, важным элементом которых является эпигенетическое репрограммирование опухолевых клеток.

В основе данного явления лежит изменение активности факторов транскрипции (ФТ), регулирующих доступность хроматина в области цис-регуляторных элементов. Изолированное повышение экспрессии фактора FOX1 в первичных опухолях поджелудочной железы ведет к глобальному перепрограммированию энхансеров и изменению фенотипа опухолей в сторону более агрессивного. TGF- β , в свою очередь, способен стимулировать миграцию опухолевых клеток посредством регуляции факторов транскрипции SNAIL, SLUG, TWIST1/2 и ZEB1/2.

Нарушение эпигенетической программы может также оказывать влияние на организацию генома опухолевых клеток. «Архитектурный» белок CTCF и когезин-связывающие сайты подвержены исключительно высокой частоте мутаций в геномах опухолевых клеток. Эпигенетическое изменение связывания CTCF приводит к нарушению трехмерной организации генома и aberrантной экспрессии генов. Следовательно, нарушения локальных взаимодействий хроматина являются характерной чертой опухолевых геномов и часто ассоциированы с активацией онкогенов и подавлением генов-супрессоров опухолей. Отдельно отмечается явление «захвата энхансеров», в ходе которого протоонкогены перемещаются к активным энхансерам и инициируют онкогенную активность. Область 8q24, содержащая множество энхансеров, способна напрямую взаимодействовать с протоонкогеном MYC и регулировать его экспрессию при колоректальном раке.

Эпигенетическая гетерогенность клеток злокачественных новообразований влияет, помимо прочего, на процесс метастазирования посредством образования диссеминированных опухолевых клеток, способных образовывать отдаленные метастатические очаги. В последующем эти клетки способны реактивировать транскрипционные программы, способствующие адаптации клеток в новых условиях. В результате секвенирования метастазов аденокарциномы протоков поджелудочной железы было продемонстрировано, что, несмотря на схожие мутации, фенотипические характеристики опухолевых клеток значительно различались. Данное явление объясняется изменением паттернов гистоновых меток в локальных и дистантных метастазах, что подтверждает роль эпигенома как дополнительного стимулятора метастазирования.

Таким образом, эпигенетические изменения, возникающие в процессе канцерогенеза, способны значительно повлиять на генетическую субклональную структуру опухолей, что является одним из центральных механизмов формирования внутриопухолевой гетерогенности. В основе данных изменений лежат сложные хроматин-ассоциированные процессы, более глубокое понимание которых способно повысить эффективность диагностики и лечения опухолей.