Автор: Administrator
06.06.2008 14:53 - Обновлено 11.06.2008 11:19

Генодиагностика злокачественных новообразований – новое направление, возникшее на стыке экспериментальной и клинической онкологии: являясь результатом прогресса в области фундаментальных исследований, решает сугубо практические задачи. Теоретической предпосылкой генодиагностики рака является то обстоятельство, что канцерогенез есть результат накопления соматических клеточных мутаций ряда функциональных генов, участвующих в клеточной пролиферации, апоптозе, репарации ДНК и др. В силу этого обнаружение в биологических средах организма мутантных генов свидетельствует о присутствии в организме трансформированных клеток.

Есть много свидетельств то, что видимая опухоль вершина айсберга, постоянно растущего (из-за непрерывного и охватывающего весь организм мутагенеза) и состоящего из массы мутантных клеток на разных стадиях трансформации.

Известно, что клинической стадии заболевания предшествуют, как правило, предраковые изменения – гиперплазии, метаплазия, дисплазия. Полностью трансформированная клетка, дающая начало опухолевому клону, возникает из пластов генетически и фенотипически изменённых клеток, находящихся на предшествующих стадиях трансформации. Развивают эти представления концепция полей «канцеризации» - окружающих опухоль обширных (более 7 см в диаметре) полей дефектных клеток. О том же свидетельствуют находки опухолевых ДНК-маркеров не только в опухолевых, но и во внешне нормальных и пренеопластических тканях.

В живом организме под воздействием мутагенов, постоянно возникают новые мутагенные клетки, доля которых со временем постоянно увеличивается. Причина заключается в том, мутагенез – неотъемлемый побочных продукт самых фундаментальных метаболических процессов инициирующих ежесуточно в каждой клетке организма тысячи актов повреждения генома. Так, в процессе клеточного дыхания возникают активные формы кислорода, атакующие клеточные компоненты, в том числе и ДНК; деление клетки сопряжено с ошибками репликации ДНК и с укорочением теломер; тепловые флуктуации приводят к спонтанной депуринизации

ДНК и дезаминированию метилцитозина; апоптоз имеет следствием образование апоптотических телец, которые фагоцитируются окружающими клетками, и эта естественная трансфекция чревата рекомбинационными событиями и клеточной трансформацией; ошибки также возникают в процессе репарации повреждения ДНК. Интенсивность мутагенеза в стареющем организме значительно повышается, кроме того, мишенью мутагенеза в процессе клеточной трансформации является не один ген, группа примерно из 300 «раковых» генов. Однажды возникшая мутация передается в неизменном виде всем последующим клеточным поколениям, каждое из которых в свою очередь добавляет к ней новые. В результате число мутантных клеток нарастает в стареющем организме лавинообразно по мере увеличения числа клеточных делений. Расчеты показывают, что в нормальной клетке крипты кишечника к 65 годам, накапливается свыше 100 тыс. генных мутаций.

Канцерогенез у индивидуума с наследственной предрасположенностью получает большую «фору» по сравнению с нормальными особями, поскольку все его клетки исходно мутантны. Риск заболевания раком на протяжении жизни у людей с врождёнными мутациями генов-супрессоров достигает 50 – 80%, причём опухоли нередко множественные, возникают в раннем репродуктивном возрасте.

По мере углубления представлений о природе рака всё более значимой видится роль генетического полиморфизма, т.е. существования не одной, единственно возможной формы гена, а ряда его форм.

Для того чтобы стать опухолевой, клетка должна обладать несколькими (по-видимому, 7) необходимыми и достаточными свойствами:

- Постоянной митогенной стимуляцией,
- Нечувствительностью к антиростовым и проапоптотическим сигналам,
- Неограниченным пролиферативным потенциалом,

- Способностью индуцировать ангиогенез,

- Нестабильностью генома,

- Способностью к тканевой инвазии и метастазированию

Таким образом, суммируя представленные данные, можно констатировать, что в предклинической фазе онкологического заболевания в организме человека существует большой массив изменённых клеток, находящихся на разных стадиях трансформации и образующих «фундамент» будущей опухоли.

Устоявшаяся к настоящему моменту времени практика сводится к тому, что основные диагностические и терапевтические усилия направлены соответственно на выявление и уничтожение уже существующего опухолевого очага. Иными словами, борьба со злокачественной опухолью начинается в момент, когда «битва» уже в значительной степени проиграна.

Дело в том, что трансформированные клетки обладают ключевым свойством, делающим опухоль практически неуязвимой – нестабильностью генома, беспрерывно генерирующей всё новые и новые клеточные варианты, среди которых практически всегда находится тот, что способен обойти любой терапевтический «заслон».

Значительно более благодарной мишенью для терапевтического воздействия является предшествующий опухоли массив мутантных клеток, не обладающих ещё свойствами злокачественности. Всё более актуальным становится мнение о необходимости новой противораковой стратегии: - концентрации противораковых усилий не превентивных мерах, способных либо обратить вспять процесс канцерогенеза, либо затормозить его настолько, чтобы отодвинуть момент появление опухоли за пределы естественных жизненных сроков.

ЛИТЕРАТУРА

Лихтенштейн А.В., Киселёва Н.П. //Биохимия 2001. – Т.66, №3. – С. 292 – 317