Автор: Administrator
20.06.2008 07:53 -



Изучение процесса онкогенеза - не только своеобразный фундамент в основе понимания природы опухоли, но и ядро изысканий новых лекарственных средств и методов для лечения злокачественных опухолей, а также новейшие возможности для диагностики новообразований.

Онкогенез – результат мутации, генетического повреждения клетки. Современная наука знает более сотни генов, мутации которых могут приводить к перерождению нормальных клеток в злокачественные. К ним относятся онкогены и гены-супрессоры. Первые стимулируют структурные мутации в ДНК. Изменение всего лишь одного гена может привести к «поломке» и онкоперерождению клетки. В результате мутации, вполне вероятно, измениться лишь одна аминокислота в белковой цепи, но измениться функция самого белка, в конечном итоге, именно это может стать началом канцерогенеза.

Рассмотрим канцерогенез с точки зрения научно весомых для диагностики и лечения новообразований ступенчатый процесс. Выяснено, что приобретение свойств злокачественного роста происходит не одномоментно.

Первоначально опухоль может иметь вид узелка в 1-2 мм, который не васкуляризован, все питательные вещества поступают исключительно путем диффузии с поверхности. Регуляция роста опухоли происходит именно благодаря отсутствию кровоснабжения, так как процесс роста клеток уравновешивается отмиранием других. Эта стадия – «дремлющая опухоль», ее существование в организме возможно долгие годы. Озлокачествление процесса происходит в тот момент, когда опухоль начинает васкуляризоваться, в нее «прорастают» сосуды. Клетки опухоли начинают получать обильное питание – она растет и инвазирует в другие ткани, разрушая их. В частности, опухоль прорастает в стенки сосудов, клетки ее попадают в системный кровоток и разносятся по организму, их прикрепление и рост в новом месте приводит к образованию метастазов.

Каждая из стадий процесса, в том числе и индукция озлокачествления, вызывается генетическими «поломками» в ДНК. Случайно возникшие мутации быстро накапливаются в таких клетках, они не «выбраковываются», а продолжают бесконтрольно расти.

Факт 1.Важную роль в нарушении системы апоптоза играет мутантное поражение гена p53. Этот ген – один из важнейших контроллеров клеточного цикла. Это ядерный ДНК-связывающий белок. p53 экспрессируется на высоком уровне практически во всех типах опухолей разной локализации и присутствует в небольших количествах в нормальных клетках. p53называют «нарушителем правил», потому что по механизму действия он отличается от других генов-супрессоров. Комплексы нормальных и мутантных p53 бывают часто связаны с белком теплового шока Hsc70, который, по-видимому, способствут олигомеризации и стабилизации комплекса. Нередко эти комплексы локализованы в цитоплазме и потому не могут осуществить свою супрессорную функцию.

Интерес с точки зрения диагностики и лечения рака: нормальная конфигурация гена p53 установлена еще в 1984 году. Его клонирование позволило приступить к изучению свойств гена. p53 был исследован в опухолях мозга, кишечника, молочной железы, в лейкозах и лимфомах, опухолях легкого, печени, яичника, в иммортализованных фибробластах мыши и других тканях. Выявлены все типы мутаций, но для p53 наиболее характерны точечные мутации. Научный поиск ведется в направлении генотерапии. В настоящее время выясняются механизмы, с помощью которых p53 осуществляет апоптоз.

Факт 2.Васкуляризация опухоли происходит в тот момент, когда в опухоли произойдет изменение в геноме, включающее ген, отвечающий за синтез сигнальных белков. К факторам роста эндотелия и фибробластов являются соответственно гены FGFbи VEGF.Эти белки секретируются клетками опухолей, затем контактируют с рецепторами на поверхности клеток эндотелия сосудов и передают им сигнал к росту. Именно таким образом формируется капиллярная сеть.

Интерес с точк зрения диагностики и лечения рака: Васкуляризация в области опухолевого узла зависит от баланса ангиогенных и антиангиогенных факторов в окружении узла. Кроме стимуляторов существуют и многочисленные факторы, подавляющие ангиогенез. Среди них хорошо известны, к примеру, интерфероны α и β.

В настоящее время уже существуют препараты, подавляющие рост новых опухолевых сосудов и вызывает обратное развитие недавно сформировавшегося сосудистого русла - анти-VEGF-терапия. Она направлена на блокаду рецепторов и лигандов. Препараты, целенаправленно действующие на рецепторы, связываются с рецепторами VEGF в кровеносных сосудах, блокируя их активацию. К этим препаратам относятся антитела к рецепторам, рибозимы и низкомолекулярные ингибиторы тирозинкиназы.

Факт 3.Во многих злокачественных опухолях нарушена кадхерин-катениновая система, отвечающая за невозможность отделения опухолевых клеток от исходной клеточной массы, то есть препятствующая индукции метастазирования. Это трансмембранные рецепторы, вовлеченные в организацию адгезионных соединений, участвуют также в трансдукции сигнала и являются опухолевыми супрессорами, утрата функции которых приводит к трансформации. Комплекс, обеспечивающий прочность связей в опухолевом конгломерате, состоит из белков Е-кадхерина и α- и β-катенинов. При повреждении одного из компонентов этой системы, то она разрушается и клетки приобретают возможность отделиться от агрегата.

Интерес с точки зрения диагностики и лечения рака: Подавить злокачественность раковых клеток, в частности, их способность к метастазированию возможно путем введения в геном конструкции, содержащей Е-кадхерин, который будет обеспечивать выработку больших количеств этого белка. На основании экспериментальных и клинических данных предпринимаются попытки использовать определение степени экспрессии Е-кадхерина у онкологических больных в целях прогнозирования рецидивов. Восстановление нормальных адгезивных функций кадхерин-катенинового комплекса является задачей антиинвазивной терапии опухолей.

Факт 4.Злокачественные клетки продуцируют гораздо больше протеиназ, чем нормальные клетки, происходящие из той же ткани. Усиление активности даже одной из протеиназ (а в злокачественных клетках их много, разных классов) дает опухолевым клеткам значительное преимущество – с их помощью они «врастают» в окружающие ткани. Механизм включения гена, отвечающего за синтез протеиназ в злокачественных клетках, не установлен.

Интерес с точки зрения диагностики и лечения рака: Определение уровня протеиназ и их ингибиторов в опухолях является важным диагностическим тестом для

прогнозирования течения заболевания и назначения адекватной терапии. Кроме протеиназ в разрушении окружающих тканей при злокачественной инвазии играют роль и другие ферменты, например, гиалуронидазы. Их экспрессия также бывает завышенной при наличии опухолевого процесса.

Например, последние исследования показали, что активность катепсин-L-подобных протеиназ увеличивается в тканях новообразований тела матки по сравнению с нормальными тканями. Увеличение активности данной цистеиновой протеиназы можно объяснить экспрессией гена, кодирующего данный фермент. Высказывается также предположение, что этот процесс может находится под гормональным контролем.

Использованные материалы:

Г.И.Абелев, Московский государственный университет им. М. В. Ломоносова, «Что такое опухоль» // Соросовский образовательный журнал №10, 1997.
Г.П.Георгиев, Московский государственный университет им. М. В. Ломоносова, «Как нормальная клетка превращается в раковую» // Соросовский образовательный журнал №4, 1999.
Г.П.Георгиев, Московский государственный университет им. М. В. Ломоносова, «Молекулярно-генетические механизмы прогрессии опухолей» // Соросовский образовательный журнал №11, 2000.
И.Л.Вовчук, С.С.Чернадчук, Одесский национальный университет им.И.И.Мечникова, Украина, «Активность тканевых катепсин-L-подобных протеиназ у женщин с онкопатологией тела матки» // Украинский биохимический журнал №2, 2004.
В работе использованы материалы сайта Институту Молекулярной Генетики, Москва // Публикации проекта «Научная сеть» //
Ольга Зорина специально для http://www.vvi-klinika.ru/ 20.07.07