

ТЕМА 4. ОНКОГЕНЫ И РАК

1. Причины возникновения опухолей
2. Свойства злокачественных опухолей
3. Механизмы активации протоонкогенов

1. ПРИЧИНЫ ВОЗНИКНОВЕНИЯ ОПУХОЛЕЙ

Воздействия, с помощью которых можно индуцировать опухоли, хорошо известны:

- канцерогенные вещества;
- опухолеродные вирусы;
- облучение.

Однако значительная, если не основная часть опухолей возникает спонтанно, то есть без видимой связи с индуцирующими агентами.

1.1. *Канцерогенные вещества* весьма разнообразны - от простых, как четыреххлористый углерод (CCl₄), до весьма сложных полициклических и гетероциклических соединений, как метилхолантрен или бензантрацен. Они не составляют какой-либо определенной химической группы, но вызывают сходные биологические эффекты. Чаще всего это стимуляция размножения клеток - предшественниц опухоли, а это, как правило, наименее зрелые клетки данной ткани и, кроме того, мутагенный эффект в этих клетках. К канцерогенным веществам примыкают вещества, способствующие росту возникших одиночных опухолевых клеток - так называемые промоторы канцерогенеза. Промоторы - чрезвычайно важный компонент химического канцерогенеза, так как одиночные опухолевые клетки, находясь в окружении нормальной ткани, как правило, не в состоянии преодолеть ее сдерживающего влияния и годами способны сохраняться в латентном состоянии, не проявляясь в виде опухоли. Промоторы снимают это влияние, что внешне выглядит как сильный канцерогенный эффект. Канцерогенные вещества (включая промоторы) являются причиной многих опухолей человека. Это так называемый рак трубочистов, вызываемый канцерогенами каменноугольного дегтя, рак мочевого пузыря у работников анилиновой промышленности и самый распространенный рак у человека - рак легких, вызываемый самой распространенной и самой трудно устранимой причиной - курением.

1.2. *Опухолеродные вирусы* также весьма разнообразны. К ним относятся крупные ДНК-содержащие вирусы, родственные вирусу герпеса, ДНК-содержащий *вирус сывороточного гепатита*, мелкие ДНК-содержащие вирусы, родственные вирусам, вызывающим бородавки (*вирусы папилломы*), и обширная группа ретровирусов, то есть РНК-содержащих опухолеродных вирусов, вызывающих лейкозы (опухоли кроветворной системы) и реже саркомы, то есть опухоли соединительной ткани. Объединяет все эти вирусы их способность интеграции с геномом клетки.

Генетический аппарат вируса закодирован в структуре его нуклеиновых кислот – ДНК или РНК, а генетический аппарат клетки – в структуре ее ДНК, составляющей основу хромосом. ДНК опухолеродного вируса встраивается в хромосомную ДНК клетки и становится неотличимой от собственных клеточных генов, дублируясь и функционируя вместе с ними. Более сложна судьба ретровирусов. Их РНК сначала переписывается в ДНК с помощью особого фермента, кодируемого геномом вируса, РНК-зависимой ДНК-полимеразы, или ревертазы. Ревертаза синтезирует ДНК по матрице вирусной РНК, переписывая закодированную в ней информацию в обратном направлении – от РНК к ДНК (отсюда ревертаза, или обратная транскриптаза). Полученная таким образом копия ДНК генома ретровируса встраивается в хромосомную ДНК клетки, где и функционирует вместе с клеточным геномом. Встраивание в клеточную ДНК есть необходимое, но недостаточное свойство опухолевых вирусов. Ясно, что они вносят в клетку некую дополнительную информацию, превращающую клетку в опухолевую. Именно вирусы впервые позволили идентифицировать, что же трансформирует клетку из нормальной в опухолевую. Но сейчас нужно сказать о вирусных опухолях человека. К ним относятся очень редкие, эндемичные, то есть распространенные в ограниченных географических районах, *лимфома Бэркитта* и рак носоглотки, вызываемый вирусом, входящим в группу герпесоподобных вирусов. Районы распространения этих заболеваний – Центральная Африка и Юго-Восточная Азия. В Африке встречается редкое сочетание

массивного заражения соответствующим вирусом и тропической малярии, совместное действие которых ведет к лимфоме Бэркитта – особой форме детской опухоли кроветворной системы (кстати, она полностью излечивается химическими препаратами). Рак носоглотки встречается у китайцев в Юго-Восточной Азии. Для развития этой опухоли необходимо сочетание вируса с национальными особенностями (вероятно, генетическими), имеющимися лишь у данной группы населения. Отсюда – ограниченный район распространения. Другой вирус, из группы ретровирусов, вызывает редкую опухоль кроветворной системы, так называемую Т-лимфому, в южных районах Японии и странах Карибского бассейна. Особенности распространения этого вируса пока не изучены. Эндемичное, но гораздо более широкое распространение имеет вирус сывороточного гепатита. Он распространен во всей Юго-Восточной Азии, захватывая значительную часть Китая и Индонезию. Заражение этим вирусом, как, впрочем, и упомянутыми выше, не ведет непосредственно к раку, а создает, как говорят, группу высокого риска для него, то есть группу с гораздо более высокой вероятностью возникновения рака печени, чем у остального населения. Эта форма рака – одна из самых частых в этом районе мира. В настоящее время уже начата вакцинация новорожденных детей против вируса сывороточного гепатита в Юго-Восточной Азии под эгидой Всемирной организации здравоохранения. Можно ожидать, что такая вакцинация прервет массовое заражение вирусом, подобно тому как противотуберкулезная или противооспенная вакцины прервали циркуляцию возбудителей этих болезней.

Очень широкое и неэндемичное распространение имеет мелкий ДНК-содержащий вирус папилломы, имеющий, отношение к возникновению рака матки человека. Этот вирус изучают в настоящее время очень широко. Ясно, что он непосредственно не вызывает соответствующие опухоли, но его носительство увеличивает вероятность их возникновения.

У животных, особенно у мышей, имеются десятки опухолеродных вирусов – от стопроцентно активных и вызывающих опухоль за две недели до чрезвычайно слабых. Эти опухоли включают едва ли не все известные типы злокачественных новообразований. Опухлеродные вирусы найдены у земноводных, птиц и многих млекопитающих, включая обезьян.

1.3. *Облучение* – это другой фактор ведущий к образованию опухолей. Эта одна из форм канцерогенеза, сопровождавшего первых радиологов и рентгенологов, работавших с радием и лучами Рентгена без какой-либо защиты от облучения, обычно это были раки кожи. Наиболее часты при общем облучении организма так называемые лейкозы, то есть различные формы опухолей кроветворной системы. Более редкие формы – опухоли костей, следствие накопления в костях радиоактивного стронция, аналога Са, и рак щитовидной железы – результат накопления в этой железе радиоактивного иода.

Наконец, еще одна важная причина рака – *генетическая*. У мышей путем отбора получены чистые линии со 100%-ным возникновением определенных форм опухолей – лейкозов, рака молочных желез и рака легких. В двух первых случаях имеет место сочетание генотипа животных и вируса, а в случае наследственного рака легких речь идет о сочетании канцерогенного воздействия и генома животного. У человека чисто генетической, то есть наследственной, является детская опухоль сетчатки глаза, возникающая у ребенка, если соответствующие мутации имеются у отца и матери или даже у одного из родителей. Эти опухоли в настоящее время успешно предупреждаются. Многие причины, как мы видим, известны, но все-таки большинство опухолей относятся к так называемым спонтанным, то есть возникающим без видимой связи с какими-то действующими внешними факторами или их связь, например, с характером питания достоверна, но не очень яркая (например, рак желудка, кишечника и молочной железы).

2. СВОЙСТВА ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ

Клетки организма объединены в ткани – однородные группы с общим происхождением, функцией и общей территорией. Типичные ткани – эпителии, то есть покровные или пограничные ткани, например эпителии кишечника, желудка или кожи. Число клеток в данной ткани более или менее постоянно. Естественная убыль клеток пополняется из молодых отделов ткани, содержащих

низкоспециализированные, делящиеся клетки. Темп их деления определяется потерей зрелых, функционирующих клеток. Этот темп контролируется ростовыми факторами, выработка которых каким-то образом определяется потребностями данной ткани в пополнении. Если баланс убыль – пополнение по каким-либо причинам нарушается в пользу пополнения, то возникает избыточная масса клеток и в том месте, где этот баланс нарушен, образуется опухоль. Опухоль может возникнуть и постепенно исчезнуть, может длительное время увеличиваться, но не это определяет ее доброкачественный или злокачественный характер. Всякая ткань занимает лишь свою территорию – каквширь, так и вглубь. Если она не выходит за пределы своей территории и не внедряется в подлежащие или соседние ткани, то эта опухоль доброкачественная. В самом деле, ее хирургическое удаление вместе с участком молодых клеток, ее пополняющих, прекращает существование этой опухоли. Как правило, она не возобновляется, но если и возобновляется, то ее повторное удаление не составляет какой-либо сложности.

Другое дело – опухоль злокачественная. Ее главный признак – выход за пределы территории, предназначенной для данной ткани. Если опухоль врастает в подлежащую ткань, то говорят об *инвазии* (*внедрении*). Инвазия – первый признак злокачественной опухоли. Если опухолевые клетки отрываются от основного очага, разносятся лимфой и кровью по организму, оседают в других, отдаленных органах (обычно в лимфатических узлах, печени, легких) и образуют там вторичные, отдаленные очаги опухолевого роста, то говорят о *метастазировании*, то есть о распространении опухолевого процесса по организму.

Основными свойствами злокачественных опухолей являются:

- автономность;
- способность к метастазированию;
- бессмертие;
- моноклональность;
- специфичность (наличие признаков происхождения).

Чем же определяется злокачественный характер опухоли? Прежде всего автономностью роста, то есть его неконтролируемостью со стороны организма. Автономность опухоли проявляется в неограниченности ее роста. Опухоль не чувствует объема той ткани, к которой принадлежит. Ее масса ничем не ограничена. Если опухоль уже не помещается в животном, ее можно пересадить другому животному и получить перевиваемую опухоль, которая будет неограниченно расти столько, сколько ее будут перевивать. Перевиваемые опухоли сохраняют свои свойства и являются бесценным материалом для экспериментальной онкологии. Клетки опухоли могут размножаться и пересеваться в пробирке – в культуре ткани. Само существование перевиваемых опухолей говорит о том, что опухоль самодостаточна, что причина ее роста в ней самой, так как перенос в нормальный организм здорового животного ее роста не останавливает. Все свое несет с собой, да к тому же ничему не подчиняется.

Автономность проявляется также в независимости от окружающих тканей. Окружающие ткани останавливают рост соседних тканей, если они выходят за границы своей территории. Злокачественные опухоли не чувствуют этих влияний, по крайней мере в должной степени. Они внедряются на чужие территории (инвазия), и что самое важное – они способны расти в чужом окружении или, как говорят, в чужом микроокружении. Причем существенно то, что клетки, оторвавшись от опухоли, могут расти отдельно от нее в чужеродном микроокружении. Способность к метастазированию – это не столько способность к отрыву и распространению, сколько именно к росту на чужих территориях, в чуждом микроокружении. Метастазы – это то, что делает опухоль поистине злокачественной.

Следующим неотъемлемым свойством злокачественной опухоли является бессмертие ее клеток. Нормальные клетки смертны, их жизненный цикл включает запрограммированную смерть – *апоптоз*. Будучи высажены в культуру, они погибают, пройдя несколько циклов деления. Клетки опухоли не знают предела для размножения ни в организме, ни вне его – они бессмертны.

Очень важным и обязательным признаком злокачественной опухоли является ее моноклональность. Злокачественная опухоль развивается из одной генетически измененной клетки. В этом смысле она представляет собой клон, то есть потомство генетически однородных клеток, возникших из одной клетки. Конечно, в череде поколений в опухоли возникают мутации, которые порождают новые, вторичные клоны, создающие генетическую разнородность внутри опухоли, но это вторичная

разнородность. Вначале опухоль – это клон клеток, возникший из одной трансформированной, то есть превращенной в злокачественную, клетки. Опухоль непрерывно прогрессирует к большей злокачественности. Накопление в ней мутаций, ведущее к расширяющемуся разнообразию клонов, создает богатый материал для отбора наиболее быстроразмножающихся и наиболее автономных клеток. Эти клетки обгоняют в темпе размножения и способности распространения своих соседей и создают основу для опухолевой прогрессии – непрерывной эволюции опухоли в сторону все более агрессивной и неконтролируемой ткани.

В процессе опухолевой прогрессии постепенно стираются признаки исходной ткани, так как они зачастую являются мишенью для контроля опухоли со стороны организма или соседних тканей. Но признаки происхождения никогда не исчезают полностью. Опухоль всегда несет печать той ткани, из которой она возникла. И эта очень важная особенность опухоли, позволяющая точно определить, где и из чего она возникла и к какому лечению будет чувствительна.

3. МЕХАНИЗМЫ АКТИВАЦИИ ПРОТООНКОГЕНОВ

3.1. *Интеграция онковирусов (ретровирусов) в форме провируса в геном клетки.* Были описаны и изучены такие онкогены ретровирусов как *src*, *myc*, *ras*, *erb*. В рисунке 3.1 показан вирусный онкоген: часть вирусного генома (провирус), интегрированного в хромосому хозяина.

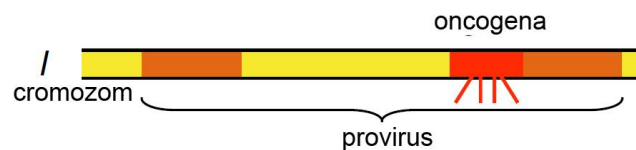


Рис 3.1. Интеграция онковирусов в геном клетки

3.2. Активация клеточного протонкогена встроенным провирусом (онкоген *Int-1* при раке молочных желез мышей).

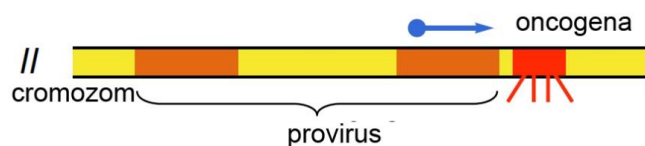


Рис 3.2. Активация клеточного протонкогена вирусным промотором

3.3. Хромосомные транслокации – разрыв и воссоединение фрагментов разных хромосом в единую новую хромосому могут привести к активации онкогена или образованию нового онкогена. В первом случае молчаливый регуляторный ген попадает под контроль работающего клеточного гена и сам активируется (ген *myc* при лимфоме Бэркитта); во втором случае в месте разрыва – воссоединения образуется новый химерный ген, ведущий к синтезу химерного белка (белок *bcr-abl* при хроническом миелолейкозе).

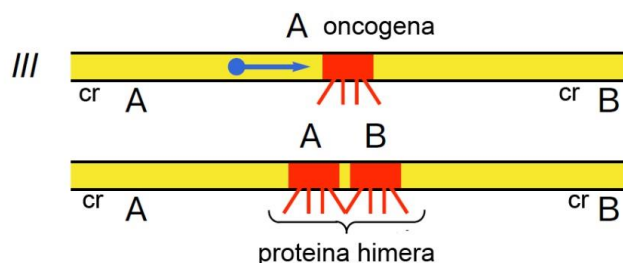


Рис. 3.3. Образование нового клеточного онкогена в результате хромосомной транслокации

3.4. Амплификация гена (увеличение числа копий протоонкогена), ведущая к опухолевой трансформации (амплификация гена *myc* при опухолях нервной системы).



Рис. 3.4. Увеличение числа копий клеточных онкогенов

3.5. Мутация протоонкогена – синтез мутантного онкобелка (*c-ras*, при спонтанных и канцерогенных опухолях);

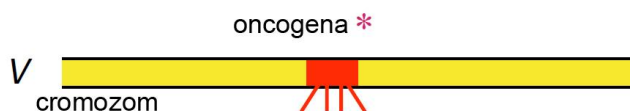


Рис. 3.5. Активация клеточного онкогена в результате генной (точечной) мутации

3.6. Инактивация или утрата гена-супрессора опухолевого роста, ведущая к активации онкогена (ген *RB* при ретинобластоме человека; ген *p53* при разных опухолях человека)

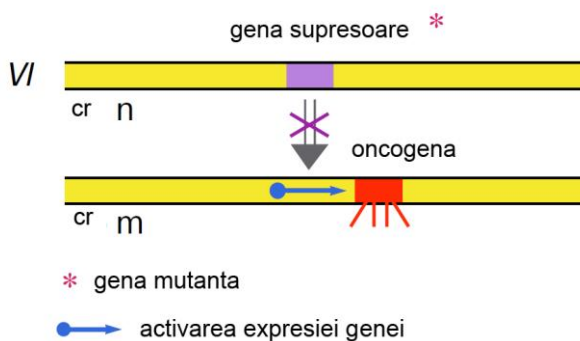


Рис. 3.6. Активация клеточного онкогена в результате подавления генов-супрессоров опухолей

Таким образом, общим звеном в возникновении опухолей является онкоген, внесенный в клетку вирусом, или возникший из протоонкогена в результате мутации, или выведенный из-под контроля сдерживающих генов хромосомной транслокацией. Но найдено еще одно, по-видимому, наиболее общее звено канцерогенеза – гены-супрессоры опухолей, подавляющие активность онкогенов. Главный представитель этих генов – ген, контролирующий синтез белка *p53* (*p53* – от *protein*, белок, молекулярный вес которого 53 000 дальтон). Этот ген, вернее, его продукт *p53* жестко контролирует активность протоонкогенов, разрешая ее только в строго определенные периоды жизни клетки, когда, например, надо,

чтобы клетка вступила в процесс деления. p53 контролирует также апоптоз, запрограммированную гибель клетки, направляя клетку к самоубийству, если у нее поврежден генетический аппарат – ее ДНК. Тем самым p53 стабилизирует генетическую структуру клетки, предотвращая появление вредоносных мутаций, в том числе и опухолеродных. Онкогены некоторых вирусов связывают p53 и инактивируют его, а это ведет к освобождению клеточных протоонкогенов, отмене апоптоза и тем самым к накоплению жизнеспособных мутаций в клетке. Такие клетки представляют собой благоприятный материал для отбора на автономность, то есть к выходу на путь, ведущий к образованию опухолей. Многие, если не большинство опухолей человека возникают путем ступенчатой эволюции, в начале которой лежит инактивация гена p53 путем его случайной или индуцированной мутации или инактивации вирусным онкогеном.

Список литературы

1. Абелев Г.И. *Что такое опухоль* // Соросовский Образовательный Журнал, N.10, с. 85-90, 1997.
2. Васильев Ю.М. *Социальное поведение нормальных клеток и антисоциальное поведение опухолевых клеток. Часть 1. Сигнальные молекулы, вызывающие размножение и гибель клеток* // Соросовский Образовательный Журнал, N.4, с. 20-24, 1997.
3. Георгиев Г.П. *Молекулярно-генетические механизмы прогрессии опухолей.* // Соросовский Образовательный Журнал, Том 6, N.11, с. 2-7, 2000.