**Механизм рака, или Канцерогенез опухоли: причины и риск развития**

**Канцерогенез — это бессмертие клеток**. Конечно, клетки опухоли прекращают своё существование вместе с гибелью всего организма, но на определённый период злокачественная трансформация и развитие рака означает беспредельное деление определённого клеточного клона. Хотя канцерогенез и апоптоз — два противоположно направленных процесса, в их регуляции участвуют одни и те же гены.

## Канцерогенез и наследственность

Известно, что предрасположенность к возникновению раковых опухолей имеет семейный характер, т. е. отчасти генетически обусловлена. С другой стороны, злокачественный рост часто является следствием воздействия факторов внешней среды — канцерогенов, к которым относятся многие химические за­грязнители среды и ионизирующие излучения. В настоящее время общепринятой является концепция о том, что рак является генетической патологией, т. е. болезнью, в основе которой лежат изменения в геноме клетки. В подавляющем большинстве случаев злокачественные новообразования развиваются из одной опухолевой клетки, т. е. имеют моноклональное происхождение. Иными словами, после каких-то генетических событий в одной-единственной клетке начинается её неограниченное деление, возникает опухоль, которая наносит смертельный урон всему организму (либо передавливая какие-то важ­ные магистрали, либо образуя метастазы и нарушая системный метаболизм). Сегодня накапливается всё больше данных о том, что рак возникает вслед­ствие накопления [мутаций](http://glazastik.com/%d0%b3%d0%b5%d0%bd%d0%bd%d1%8b%d0%b5-%d0%b3%d0%b5%d0%bd%d0%be%d0%bc%d0%bd%d1%8b%d0%b5-%d1%85%d1%80%d0%be%d0%bc%d0%be%d1%81%d0%be%d0%bc%d0%bd%d1%8b%d0%b5-%d0%bc%d1%83%d1%82%d0%b0%d1%86%d0%b8%d0%b8/), из-за чего нарушается баланс между онкогенами и защитными генами, стимулирующими апоптоз. И при наследственной предрасположенности, и при индуцированном канцерогенезе процесс озлокачествления запускается вследствие мутационных явлений.

Теория генетической природы рака имеет свою давнюю исто­рию. Впервые идеи о нарушениях хромосом как вероятной причине рака были высказаны Теодором Бовери ещё в начале XX века. Вскоре стало ясно, что мутации, вызванные ионизирующей радиацией, от­ветственны за злокачественную трансформацию клеток. Впослед­ствии было доказано, что для того, чтобы клетка вышла из-под контроля и начала безостановочно делиться, необходимы два незави­симых мутационных события в обеих копиях гена-супрессора. Веро­ятность такого несчастливого совпадения достаточно мала. Однако случается, что индивидуум получает в наследство один из аллелей уже «испорченным» (мутировавшим) или «отключенным» из-за эпигенетической модификации гена. Тогда для развития опухоли достаточно всего одного удара — мутации во второй копии гена, и защитные механизмы будут серьёзно нарушены. На самом деле, предрасположенность к возникновению злокачественной опухоли наследуется приблизительно в одном проценте случаев.

Данный механизм был доказан на примере злокачественной опухоли сетчатки — ретинобластомы. Эта опухоль может быть наследственной или спорадической. При наследственной форме первое событие, мутация, происходит в половой клетке одного из родителей и для образования опухоли требуется ещё одно событие в соматической клетке. При ненаследственной форме должны возникнуть две мутации, причём в одной и той же соматической клетке. Это снижает вероятность такого совпадения, и поэтому спорадическая ретинобластома как результат двух соматических мутаций наблюдается в более зрелом возрасте и встречается реже.

## **Механизм возникновения рака**

Однако генетические механизмы контроля озлокачествления клеток оказались значительно более сложными, они зависят не от одной пары генов. Число идентифицированных генов, ассоциированных с раком, превысило 100 и продолжает быстро расти. Прямым доказательством мутационной природы рака стало открытие **протоонкогенов и генов-супрессоров** (или, как их раньше называли, антионкогенов), изменение структуры и экспрессии которых приводит к злокачественной трансформации. Клеточные протоонкогены являются почти точными копиями (гомологами) вирусных онкогенов. Превращение их в онкогены может происходить в результате мутаций, что приводит к образованию изменённого белкового продукта, или в результате повышения уровня экспрессии протоонкогена, вследствие чего в клетке увеличивается количество кодируемого им белка. Общим признаком всех онкогенов является кодирование белков, принимающих участие в передаче межклеточных или иных регуляторных сигналов. В качестве протоонкогенов могут выступать некоторые факторы роста, мембранные рецепторы, GTP-связывающие белки, мембранные рецепторы половых гормонов, транскрипционные факторы, ферменты протеинкиназы.

Точечные мутации, приводящие к превращению протоонкогенов в онкогены, изучены в основном на примере активации протоонкогенов семейства **ras**. Эти гены впервые были клонированы из опухолевых клеток человека при раке мочевого пузыря, они играют важную роль в регуляции пролиферации клеток. Гены семейства ras при опухолевом перерождении клеток активируются чаще других. Мутации одного из генов **HRAS,** **KRAS2 или NRAS** обнаруживают примерно в 15 % случаев злокачественных новообразований у человека. В 30 % клеток аденокарциномы лёгкого и в 80 % клеток опухолей поджелудочной железы обнаруживается мутация в онкогене ras.

Гены-супрессоры опухолей кодируют белки, подавляющие образование опухолей. Утрата их функции вызывает неконтролируемую клеточную пролиферацию. В отличие от онкогенов, мутантные аллели генов-супрессоров рецессивны. Если утрачена одна копия, но вторая нормально функционирует, то усиления роста опухолей не происходит. Таким образом, протоонкогены и гены-супрессоры образуют сложную систему позитивно-негативного контроля клеточной пролиферации и дифференцировки, а злокачественная трансформация происходит как результат нарушения этой системы. В последнее время много внимания уделяется эпигенетической регуляции экспрессии генов и роли этого механизма в возникновении различных заболеваний, включая рак.

По современным представлениям, для того чтобы завершить процесс начавшегося образования опухоли, требуется от трёх до шести дополнительных генетических повреждений (в зависимости от природы исходной или предрасполагающей мутации). Для возникновения рака необходимо появление серии последовательных мутаций в одной и той же клетке. В то же время, известно, что мутация — довольно редкое явление. Так что встречаемость рака у человека значительно выше теоретически ожидаемой. Для объяснения этого противоречия предложена модель, согласно которой ранним событием канцерогенеза является кардинальное изменение нормальной клетки, ведущее к резкому повышению частоты мутаций. Это изменение — возникновение так называемого *мутаторного фенотипа*. Суть его в следующем. Обычно все ошибки [репликации](http://glazastik.com/%d0%b3%d0%b5%d0%bd%d1%8b-%d0%b4%d0%bd%d0%ba-%d1%80%d0%bd%d0%ba-%d1%81%d1%82%d1%80%d1%83%d0%ba%d1%82%d1%83%d1%80%d0%b0-%d1%80%d0%b5%d0%bf%d0%bb%d0%b8%d0%ba%d0%b0%d1%86%d0%b8%d1%8f/) (т. е. спонтанные мутации, возникающие при удвоении ДНК) подлежат исправлению специальной *системой пострепликативной репарации*. Это система ферментов, которые вырезают дефектные нуклеотиды и вставляют на их место нужные (так называемая *эксцизионная репарация*), по крайней мере, именно так она работает у микроорганизмов. У человека известны ряд генов пострепликативной репарации (их иногда называют *генами клеточной стабильности, или генами общего контроля*).

Клетки с дефектом системы пострепликативной репарации ха­рактеризуются повышением частоты спонтанных мутаций. Степень эффекта варьирует — от двукратного до шестидесятикратного повышения частоты спонтанных мутаций. Если представить себе, что мутации в генах стабильности — наиболее раннее событие канцерогенеза, генерирующее серию вторичных мутаций в различных генах, то вероятность возникновения опухолей становится весьма высокой.

## **Канцерогенез опухоли. Механизм развития рака**

Из медицинской практики хорошо известно, что формирование злокачественной опухоли является кульминацией достаточно длительного, многошагового процесса. Опухоль не сразу становится агрессивной, заболевание развивается постепенно. Сначала полип на стенке кишечника (предраковое состояние), затем небольшая опухоль, окружённая капсулой и ничем не беспокоящая своего хозяина, потом — лёгкое недомогание, диагностика заболевания, несколько курсов лечения, в результате которых опухоль то отступает, то разрастается снова. Наконец, если всё идёт по неблагоприятному сценарию — метастазы, устойчивые к действию лекарственных препаратов. Существующие сегодня данные о последовательности мутаций как нельзя лучше объясняют данную последовательность событий. Сначала — ускорение пролиферации и ослабление апоптоза, затем — новая мутация и озлокачествление, но опухоль поддаётся ещё терапии. Последним резервом клетки является ген р53, ускоряющий апоптоз. По-видимому, быстрое разрастание опухоли, её «агрессивность» и возникновение метастазов связано с мутацией р53, после чего опухолевый рост уже не остановить. Высокая смертность от рака объясняется тем, что в миллионах клеток, составляющих любую опухоль, всегда найдётся одна или две клетки с такими мутациями, которые делают её устойчивой к любому цитостатическому препарату. С другой стороны, эпигенетические события, включающие или отключающие определённыегены, в том числе гены-супрессоры опухолевого роста, также могут иметь большое значение, и вся представленная схема может быть объяснена не только мутациями. Недавние исследования, в которых был полностью секвенирован геном опухолевой и нормальной клетки одного и того же человека, не выявили теоретически ожидаемых мутаций, которые могли бы объяснить возникновение и злокачественный рост опухоли. Так что очень многие вопросы остаются невыясненными.

Есть и другие теории канцерогенеза, поясняющие причины возникновения и развития рака. Они базируются не столько на представлениях о мутационном процессе, сколько на более грубых нарушениях структуры и функции хромосом. В раковых клетках часто находят повреждённые хромосомы, утратившие плечо, пред­ставленные неправильным набором или фрагментированные. Такие нарушения получили название анеуплоидии. Неясно, возникают ли эти нарушения первично или же они являются результатом злокаче­ственного развития клетки.

Другая альтернативная гипотеза выдвигает точку зрения, согласно которой трансформация является следствием одновременно возникающих тысяч мутаций в одной отдельно взятой клетке. Кроме того, есть и негенетические механизмы. Так, в процессе повреждений клетки участвуют естественные мутагены — свободные радикалы, образующиеся при [старении организма](http://glazastik.com/%d0%bf%d1%80%d0%be%d1%86%d0%b5%d1%81%d1%81%d1%8b-%d0%b2%d0%b7%d1%80%d0%be%d1%81%d0%bb%d0%b5%d0%bd%d0%b8%d1%8f-%d1%81%d1%82%d0%b0%d1%80%d0%b5%d0%bd%d0%b8%d1%8f/) или при интоксикациях, стрессах или влиянии радиации. Они, как известно, образуются в организме при стрессовых состояниях. Основной гормон стресса — кортизол — в виде комплекса со своим рецептором, как известно, выступает в роли транскрипционного фактора, ускоряющего синтез (путём активации соответствующих генов) ряда ферментов, активирующих мобилизацию энергетических запасов организма.

В последнее время появляется всё больше данных, позволяющих связать уровень стресса и частоту возникновения раковых опухолей. Такой подход вполне укладывается в приведенные выше схемы. Действительно, любой стресс может порождать активизацию генов, кодирующих факторы, стимулирующих пролиферацию. Это заложено в логике самого стресса — если есть провоцирующий напряжение фактор, то, очевидно, возможен конфликт с травмами и повреждениями. Поэтому активация метаболического распада липидов и белков и превентивное усиление пролиферации может оказаться весьма кстати. В данном случае мы наблюдаем пример эволюционно важного механизма защиты организма. Вообще, в любой травме всегда содержится элемент восстановления за счёт усиления экспрессии протоонкогенов — активаторов пролиферации. Поэтому взаимосвязь стресса и механизма рака, т. е. канцерогенеза, вполне понятна, а ряд исследований уже подтверждают это. Так, по данным исследований, женщины, испытывающие хронический стресс на рабочем месте, имеют на 30 % больший риск рака груди, а женщины, испытывающие повседневный стресс, чаще заболевают раком шейки матки.

Большую роль в возникновении опухолей половой сферы играют [половые гормоны](http://glazastik.com/%d0%b2%d0%bb%d0%b8%d1%8f%d0%bd%d0%b8%d0%b5-%d0%bf%d0%be%d0%bb%d0%be%d0%b2%d1%8b%d1%85-%d0%b3%d0%be%d1%80%d0%bc%d0%be%d0%bd%d0%be%d0%b2-%d0%bd%d0%b0-%d0%be%d1%80%d0%b3%d0%b0%d0%bd%d0%b8%d0%b7%d0%bc/). Так, эстрогены, стимулирующие пролиферацию клеток, способствуют возникновению рака молочной железы у женщин, особенно в постменопаузе. Поэтому гормон-заместительная терапия должна назначаться с осторожностью. При этом большое значение имеет даже не столько их уровень, сколько чувствительность рецепторов к ним в органах и тканях. Большую роль в защите от трансформированных клеток играет иммунная система организма. Она на определённых этапах процесса способна своевременно выявлять злокачественные клетки и элиминировать (уничтожать) их. Поэтому любые иммунодефициты чреваты усилением вероятности рака.

Механизмы рака очень многообразны и, несмотря на изученность многих из них, проблема далеко не решена. По некоторым формам рака достигнуты впечатляющие успехи, как в плане ранней диагностики, так и в плане эффективного лечения. Это относится, в частности, к раку молочной железы, раку простаты у мужчин, раку толстой и прямой кишки. Анализ мутаций генов **BRCA1 и BRCA2,** расположенных на **17-й хромосоме** **и кодирующих белки, непосредственно регулирующие пострепликативную репарацию**, позволяет с большой степенью вероятности предсказывать возможность возникновения **рака молочной железы у женщин.** Современная генетика почти полностью объясняет основные механизмы клеточной гибели или клеточного бессмертия — канцерогенеза. Несмотря на это, пока ещё не удалось найти тех механизмов в клетке, с помощью которых можно было бы «одним ударом» решить проблему рака.

Исследования последних лет показали, что различные формы рака (различного типа и локализации) сильно отличаются друг от друга по тому, какие гены задействованы или нарушены, как регули­руется пролиферация клеток и т. д. Выходит, что нет единого меха­низма, воздействовав на который, можно было бы вылечить всех. Не только разные виды рака неодинаковы, похоже, у каждого отдельного пациента рак возникает и протекает по индивидуальной схеме (хотя, конечно, некоторые общие механизмы существуют). В общем, па­мятник из золота, обещанный, как известно, тому, кто избавит челове­чество от этой напасти, пока ждёт своего героя.

**Источник:** Розанов, В. А. Биология человека и основы генетики: Учебное пособие / В. А. Розанов. – Одесса: ВМВ, 2012. – 435 с.