**Лекция 6. Генетическая нестабильность неопластических клеток: пути возникновения и роль в опухолевой прогрессии.**

В клетке имеются специализированные системы контроля целостности генома, нарушения работы которых характерны для опухолевых клеток.

Системы контроля целостности генома условно можно разделить на две группы:

1) репарационные системы , выявляющие и исправляющие ошибки, которые приводят к изменениям последовательности нуклеотидов в ДНК, и

2) системы контроля клеточного цикла , предотвращающие размножение клеток, в которых уже произошли или могут произойти нарушения структуры или числа хромосом.

Часто встречающиеся в новообразованиях человека изменения опухолевых супрессоров (инактивация р53 , pRb и, возможнo, p16INK4a - p19ARF ) и/или протоонкогенов (активация Myc , Ras и, возможно, других) приводит к дисфункции сверочных точек клеточного цикла и нестабильности генома. Кроме того, в опухолевых клетках закономерно выявляются изменения и некоторых других генов, ответственных за поддержание целостности генома. Врожденные инактивирующие мутации не только р53 или pRb, но и некоторых из генов репарационных систем неизменно приводят к развитию определенных новообразований. Это свидетельствует о важнейшей роли генетической нестабильности в генезе опухолей и/или их дальнейшей прогрессии. Хотя повышенная нестабильность генома, вероятно, не является строго необходимой для онкогенеза, без нее практически невозможно возникновение в одной клетке достаточного числа мутаций, определяющих злокачественный характер роста солидных опухолей. Создавая гетерогенность клеточных популяций , генетическая нестабильность постоянно предоставляет материал для отбора все более и более автономных и агрессивных клеток.

 Молекулярные изменения, приводящие к нестабильности генома, играют ключевую роль в возникновении и прогрессии опухолей. В обзоре рассмотрены основы генетической нестабильности опухолевых клеток: нарушения регуляции внутриклеточного уровня эндогенных мутагенов, в частнос-ти, активных форм кислорода; понижение точности репликации ДНК и расхождения хромосом в митозе; дефекты систем распознавания и репарации повреждений ДНК; инактивация регуляторных систем клеточного цикла, так называемых контрольных точек клеточного цикла (cell cycle checkpoints), останавливающих размножение аномальных клеток. Обсуждаются причины тканеспецифичности канцерогенеза, обусловленного генетической нестабильностью, и перспективы разработки новых способов контроля опухолевого роста, основанных на уменьшении нестабильности генома или использовании дефектов контроля целостности генома для селективного убийства неопластических клеток.