

ОПУХОЛЕВЫЕ КЛЕТКИ

Основой возникновения ракового процесса, как известно, является нерегулируемая и постоянная пролиферация раковых клеток. Раковые клетки растут и делятся абсолютно бесконтрольно и не отвечают на внутриорганизменные сигналы, регулирующие судьбу клетки в норме. Таким образом, клетки большинства раковых опухолей способны к заражению соседних тканей и распространению по всему организму.

Существует более ста различных видов рака, отличных друг от друга агрессивностью и поведением клеток в опухоли, а также особенностями лечения. Важнейшими понятиями в патологии рака являются различия между доброкачественными и злокачественными опухолями. Только злокачественная опухоль способна к метастазам, т.е. к распространению во многие органы и ткани организма с током крови или лимфы. Именно такие опухоли и принято называть раковыми, а их способность к метастазам делает рак смертельной болезнью.

Все опухоли в организме принято подразделять на группы в зависимости от того, клетки какой ткани были предшественниками. Почти все виды рака относятся к одной из трех больших групп: карциномы, саркомы, лимфомы и лейкомии. Карциномы развиваются из эпителиальных клеток, и этот тип опухолей самый распространенный, около 90% всех случаев заболевания раком. Саркомы, относительно редкие среди людей, берут начало от клеток соединительной ткани, таких как кости, мышцы, хрящи. Лейкемии и лимфомы, около 8% всех заболеваний раком, развиваются в ходе трансформации клеток крови и клеток иммунной системы. В дальнейшем опухоли классифицируют по пораженному органу или ткани, а также в зависимости от типа зараженных клеток. К примеру, фибросаркомы образуются при злокачественной трансформации фибробластов, клеток соединительной ткани. Наиболее распространенные типы рака включают рак груди, рак простаты, рак легких, а также рак прямой кишки. Наиболее опасным из них является рак легких, и на его долю приходится до 30% всех смертей от рака.

Одной из важнейших характеристик раковой опухоли является ее клональность, т.е. развитие лишь из одной модифицированной клетки предшественника. Во всех клетках опухоли абсолютно идентичный профиль экспрессии подавляющего числа генов, что и подтверждает теорию клональности. Но приобретение одной клеткой определенного профиля генной экспрессии еще не делает ее раковой. На следующих стадиях развития измененный профиль генной экспрессии приведет к сдвигу метаболизма и приобретению злокачественных свойств. Этот процесс принято называть инициацией развития опухоли, которая убедительно доказывается фактом развития опухоли на поздних стадиях жизни

индивидуума. К примеру, риск развития рака прямой кишки увеличивается в десять раз между 30 и 50 годами жизни, и еще в десять раз в период от 50 до 70 лет. На клеточном уровне идет накопление мутаций, отбор в пользу клеток с ускоренным делением, меньшей зависимостью от внеклеточных факторов роста и способностью к заражению соседних участков ткани. Опухоль постепенно прогрессирует, скорость роста клеток увеличивается, и начинаются метастазы, или проникновение зараженных клеток в другие органы и ткани.

Отличительные особенности раковых клеток

Полное отсутствие контактного ингибирования у раковых клеток в культуре. Нормальные клетки организма в культуре прекращают рост при определенной плотности клеток, которая во многом зависит от присутствия в культуральной среде факторов роста. В противоположность им, раковые клетки делятся непрерывно до тех пор, пока лимитирующим фактором роста не станет наличие питательных веществ в среде.

Большинство раковых клеток менее зависимо от поступления внеклеточных факторов роста, в отличие от нормальных клеток, функционирование которых во многом зависит от наличия этих факторов. В некоторых случаях раковые клетки сами продуцируют гормоны и факторы роста, стимулируя собственный рост и рост соседних клеток. В этом случае говорят об аутокринной стимуляции роста.

Раковые клетки менее зависимы от клеточных взаимодействий и большинство из них имеют сниженную способность к адгезии. Это обуславливается снижением количества рецепторов адгезии на поверхности раковых клеток. К примеру, снижение количества Е-кадгерина, одного из важнейших рецепторов адгезии эпителиальных клеток, вносит свой вклад в развитие карциномы. Сниженной способностью раковых клеток к адгезии объясняется и их способность к метастазированию и заражению других органов и тканей.

В ходе роста раковые клетки продуцируют и экскретируют протеазы, расщепляющие компоненты внеклеточного матрикса, позволяя клеткам захватывать новое пространство. Секреция больших количеств коллагеназы, как считается, определяет способность клеток карциномы проникать через базальную пластинку и заражать клетки соединительной ткани.

Раковые клетки выделяют факторы роста, которые облегчают и ускоряют образование новых кровеносных сосудов, т.е. процесс ангиогенеза. Этот процесс начинается в том случае, если опухолевых клеток становится слишком много и им необходимо больше кислорода и питательных веществ. Выделяемые факторы роста необходимы для ускоренного деления клеток эндотелия стенок капилляров окружающей

ткани. Это приводит к вращанию сосудов в опухоль. В результате этого усиливается поступление кислорода и питательных веществ, а также позволяет циркуляцию раковых клеток в кровяном русле и лимфатических протоках, облегчая процесс метастазирования.

Раковые клетки не дифференцированы, что позволяет им неограниченно делиться. Хорошим примером этого являются клетки лейкемии, которые не проходят конечные стадии дифференцировки после выхода из костного мозга, и сохраняют способность делиться.

Большинство раковых клеток не претерпевают апоптоз, и цикл жизни раковой клетки длиннее, чем нормальной клетки той же ткани. Клетка в норме начинает процесс апоптоза в том случае, если ей не хватает внеклеточных факторов роста, но раковая клетка либо имеет сниженные потребности в данных факторах, либо сама синтезирует их. В другом случае процесс апоптоза в норме начинается при повреждении ДНК, которое требует слишком много времени на репарацию, либо повреждения слишком обширны. Данный защитный механизм (p53 опосредованный) не работает в раковых клетках, что приводит к устойчивости опухоли к воздействию радиации, либо к действию химиотерапевтических средств, направленных на повреждение ДНК.

Онкогены и их классификация

Рак возникает при изменении работы ключевых генов клетки, регулирующих деление, дифференцировку и выживание клеток. Принимая во внимание большое количество выполняемых этими генами важных функций, их выделяют в категорию онкогенов, т.е. генов, потенциально способных привести к злокачественной трансформации. Существует две основных категории онкогенов, ретровирусные и клеточные.

Ретровирусные онкогены. На данный момент известно и охарактеризовано более 40 онкогенных ретровирусов, выделенных из разных видов, включающих мышей, крыс, индюшек, куриц, а также обезьян. Все эти вирусы содержат как минимум один онкоген, который не является обязательным для вирусной репликации, но экспрессия которого изменяет весь метаболизм пораженной клетки. Тот факт, что ретровирусные онкогены не являются необходимым условием репликации вируса в клетке, привел к вопросу о происхождении этих онкогенов и обнаружении их клеточных аналогов. В 1976 Гарольд Вармус и его коллеги показали на примере гибридизации кДНК онкогена src вируса RSV с ДНК нормальных клеток курицы, что клетки в норме содержат гены, которые очень сходны с вирусными онкогенами. Такие гены принято называть протоонкогенами, и они являются важнейшими регуляторами многих клеточных сигнальных путей (такие белки,

как *ras*, *raf*, *src*). Сверхэкспрессированный или мутированный протоонкоген (его белок-продукт) не может более выполнять свою регуляторную функцию, становясь онкогеном. Возможны случаи, когда в ходе рекомбинации и последующей транскрипции образуются белки с укороченной последовательностью либо содержащие вирусную последовательность. К примеру, вирусный онкоген *raf* кодирует гибридный белок, в котором N-терминальная последовательность отсутствует. Именно эта последовательность важна для правильной регуляции активности данной киназы, вследствие чего ускоряются процессы клеточного деления и трансформации.

Клеточные онкогены. Исторически первым онкогеном, который был найден и охарактеризован, стал человеческий гомолог онкогена *rasH* вируса саркомы Харви. Три наиболее близких члена семейства генов *ras* (*rasH*, *rasN* и *rasK*) являются наиболее часто встречаемыми в человеческих опухолях. В норме в клетке существуют лишь протоонкогены, нормальные белки семейства *ras*, участвующих в клеточной трансдукции, а именно передаче сигналов от рецепторов факторов роста. Белок *ras* активен лишь в комплексе с ГТФ. Возникновение точечных мутаций (замена валина на глицин в положении 12) приводит к постоянной активации белка и запуску неконтролируемого клеточного деления. Одним из первых примеров активации онкогена путем хромосомной транслокации стало изучение влияния онкогена *c-myc* на возникновение и развитие лимфомы. Как известно, при этом заболевании гены иммуноглобулинов сверхэкспрессированы, что предполагало активацию возможного протоонкогена. Было обнаружено, что в ходе транслокации ген *c-myc* был интегрирован в иммуноглобулиновый локус, где бесконтрольно экспрессировался. В норме активность этого гена, являющегося транскрипционным фактором, тщательно регулируется. При патологии, активации этого гена достаточно для усиления пролиферации клеток и формирования опухоли.

Большая группа онкогенов кодирует рецепторы факторов роста, большинство из которых являются тирозиновыми киназами. Такие рецепторы часто превращаются в онкогены в случае мутации N-терминальных доменов, в норме ответственных за присоединение внеклеточных факторов роста. Примером является тромбоцитарный фактор роста, превращающийся в онкоген путем хромосомной транслокации, когда нормальная N-терминальная последовательность замещена последовательностью транскрипционного фактора *Tel*. Такой гибридный белок легко димеризуется с образованием постоянно активной формы и запускает начальные процессы лейкемии.

G-белки и рецепторы, ассоциированные с ними, также часто выступают в роли онкогенов. К примеру, мутации гена рецептора тиреотропина, приводят к раку

щитовидной железы. Рецептор ассоциирован с аденилат-циклазой, т.е. постоянная активация рецептора ведет к увеличению концентрации цАМФ в клетке и активации его сигнального пути.

Белки-подавители опухоли

Активация клеточных онкогенов представляет лишь один из двух важнейших генетических изменений, ведущих к пролиферации клеток и образованию опухоли. Инактивация белков-подавителей опухоли, которые в норме подавляют клеточный рост и образование опухоли, является еще одним механизмом канцерогенеза.

Первый ген-подавитель опухоли был найден и охарактеризован при изучении ретинобластомы, редкого детского рака клеток сетчатки глаза. Предрасположенность к заболеванию обуславливается передачей поврежденной копии гена Rb (retinoblastoma), но для развития опухоли ее недостаточно. В 1971 Альфред Кнудсон предположил, что необходима еще одна мутация в оставшейся копии гена Rb, чтобы развилось заболевание. Ненаследственная же ретинобластома является одним из редчайших заболеваний, для проявления которой потребовались бы мутации сразу в двух копиях одного и того же гена, что маловероятно.

Следующим описанным геном-подавителем опухоли был ген p53, который мутирован во многих типах рака, включая лейкемии, лимфомы, саркомы, опухоли мозга, а также карциномы многих органов. Белок p53 регулирует клеточный цикл, а также один из путей апоптоза. Повреждение ДНК приводит к быстрой индукции белка p53, который блокирует процесс деления до тех пор, пока повреждение не будет устранено, для предотвращения передачи мутаций дочерним клеткам. Если же репарация не в состоянии восстановить всю ДНК, белок p53 запускает процесс апоптоза. Таким образом, раковые клетки с инактивированным p53 не подвержены апоптозу и агентам, повреждающим ДНК.

Гены INK4 и PTEN, так же как и p53, часто мутируют при некоторых видах опухолей, таких как рак легких, рак простаты и меланома. Белок INK4 регулирует переход клетки в стадию митоза путем ингибирования циклина D и циклин-зависимой киназы 4. Отсутствие белка Ink4 приведет к беспрепятственному переходу клетки в фазу деления. Белок-продукт гена PTEN является липидной фосфатазой, регулирующей уровень клеточных фосфоинозитолтрифосфатов путем их дефосфорилирования, что прямо противоположно действию онкогенов Akt и киназы фосфоинозитолтрифосфатов (PI3-K).