



# ОНКОГЕНЕЗ

Авторы: О. В. Баженова, Е. В. Даев

---

ОНКОГЕНЕЗ (от греч. ὄγκος – ком, опухоль, нарост и *..генез*) (канцерогенез), процесс возникновения и развития злокачественных (раковых) опухолей. Понятие «раковый» является собирательным, объединяющим в себе злокачеств. опухоли самых разных тканей и органов (карциномы, саркомы, лимфомы, миеломы и др.), общим для которых является неконтролируемый рост клеток. В норме в результате сложных взаимодействий каждая клетка целостного организма находится в состоянии динамич. гомеостаза, баланса между внешними и внутр. сигналами, регулируемыми осн. клеточные процессы – пролиферацию и дифференцировку, которые контролируются присущими нормальным клеткам протоонко-генами (см. *Онкогены*). Злокачественно перерождённые (трансформированные) клетки утрачивают способность к поддержанию такого баланса, т. е. выходят из-под контроля организма.

Клетки злокачеств. новообразований от нормальных отличает ряд свойств: образование всех факторов роста, их рецепторов и др. компонентов, необходимых для клеточного деления; потеря чувствительности к сигналам, сдерживающим пролиферацию, обусловленная инактивацией препятствующих опухолеобразованию белков – супрессоров; замедление процессов программируемой смерти клеток – *апоптоза*; активация фермента *теломеразы*, ответственного за репликацию концевых участков хромосом – теломер, что способствует неограниченному делению клеток; стимуляция роста сосудов (ангиогенеза) в опухоли для удовлетворения повышенных потребностей быстро делящихся клеток в кислороде; способность к инвазии и метастазированию, обусловленная продукцией протеаз, а также факторов, угнетающих локальный иммунитет; геномная нестабильность трансформированных клеток, опосредованная нарушениями систем репарации ДНК и контроля клеточного цикла; перестройка компонентов опухолевой стромы, создающая более

благоприятные условия для развития клона злокачеств. клеток.

Предложены разл. теории, объясняющие механизм превращения нормальных клеток в злокачественные. В их числе генетические (обусловлено мутациями, нестабильностью генома, а также анеуплоидией, в основе которой лежат не только количественные, но и структурные изменения хромосом), вирусная, вирусогенетическая, иммунологические, гормонально-метаболические теории, которые взаимно дополняют друг друга, формируя общее представление об О. Полагают, что многоэтапный процесс О. у человека и животных запускают мутации в протоонкогенах и в генах, ответственных за подавление неограниченного размножения клеток, – генах-супрессорах опухолевого роста. Мутации в протоонкогенах могут служить причиной превращения их в онкогены и затрагивать структурные (как правило, это точковые мутации) и регуляторные (в области промотора или энхансера) гены, повышать уровень экспрессии гена за счёт хромосомных перестроек, особенно транслокаций, или амплификации. Все эти изменения могут сопровождаться изменением структуры белкового продукта или увеличением его содержания в десятки и более раз (см. [Онкобелки](#)). В большинстве случаев мутации возникают в соматич. клетках под действием канцерогенных, часто химич. факторов внешней среды (см. [Канцерогенные вещества](#)), а также ряда ДНК-содержащих (HPV, EBV, KSHV, HBV) и РНК-содержащих (HTLV-1, HCV) вирусов, некоторых бактерий (напр., *Helicobacter pylori*), паразитич. червей, в т. ч. шистозом, и не передаются по наследству. В результате мутационного превращения протоонкогенов в онкогены усиливается активность онкобелков, стимулирующих клеточный рост. Мутация в генах-супрессорах опухолевого роста ведёт к полной или частичной потере активности кодируемых ими белков – супрессоров, препятствующих делению клеток.

Наследственная (генетическая) предрасположенность к раку означает, что организм уже с рождения несёт в своём генотипе хотя бы один мутантный аллель, способствующий развитию опухоли. Такой организм изначально гетерозиготен, и необходимо лишь воздействие иницилирующих факторов для возникновения мутации во втором аллеле того же гена, но уже в соматич. клетках. Впервые гипотеза двухаллельного механизма канцерогенеза предложена в 1971, доказана на примере гена ретинобластомы (Rb). В дальнейшем мутации предрасположенности были

открыты в гене арс, ответственном за развитие аденоматозного полипоза кишечника, в генах mlh1 и mlh2, контролирующих репарацию ДНК и приводящих к возникновению рака толстого кишечника, в генах brca1 и brca2, обуславливающих рак молочной железы и матки у женщин, и ряде др.

Выделяют три стадии О.: инициацию, развитие (промоцию) и прогрессию. Факторами, способными инициировать О., являются канцерогены, которые вызывают постоянную и необратимую активацию протоонкогенов в клетке, что увеличивает риск её трансформации (превращения в раковую). Злокачеств. перерождение уже инициированной клетки могут усилить стимулирующие агенты, напр. гормон эстроген, воспалит. процессы (колит, остеомиелит, бронхит и др.), как правило, способствующие делению и росту инициированных клеток, накоплению в них генетич. изменений и развитию заболевания. В отличие от инициаторов, стимуляторы не вызывают стабильных изменений ДНК и их воздействие обратимо. Показано, что геном некоторых вирусов содержит онкогены, активирующиеся после включения их генома в ДНК клеток человека.

Большинство опухолевых клеток генетически нестабильны, что приводит к их разнородности внутри опухоли и со временем к отбору наиболее устойчивых клонов. Т. о., опухоль эволюционирует, следствием чего является прогресс заболевания. Полагают, что для возникновения трансформированного клеточного клона необходимо как минимум 5–9 мутаций в протоонкогенах и генах-супрессорах. Мн. опухоли рано или поздно развивают способность к образованию вторичных колоний (метастазов) в др. органах тела, что является осн. причиной смертности при раковых заболеваниях. Частота последних возрастает и при возникновении нарушений (спонтанных или индуцированных) работы иммунной системы, которая может не справляться с активно размножающимися мутантными клетками. Определённый вклад в процесс возникновения и развития злокачеств. опухолей могут вносить эпигенетич. изменения (наследуемые модификации структуры ДНК, не связанные с изменением её нуклеотидной последовательности, проявляющиеся на уровне фенотипа). Они возникают под воздействием нарушений метилирования ДНК, метилирования, ацетилирования и др. модификаций белков, участвующих в процессе клеточного

деления. Дополнительными факторами риска, способствующими О., являются нездоровый образ жизни (малая подвижность, курение, употребление алкоголя и наркотиков, переизбыток), стресс.

Амер. учёный Г. Мартин высказал идею о том, что образование злокачеств. опухолей зависит от постоянной продукции соответствующих онкобелков. На мутантах вируса саркомы Рауса у птиц он доказал онкогенность гена src и пришёл к выводу, что один ген и кодируемый им онкобелок могут стимулировать злокачеств. трансформацию клеток. В дальнейшем было установлено, что в процесс О. могут быть вовлечены мн. гены, кодирующие совершенно разные по своим свойствам белки, а один и тот же онкоген может участвовать в возникновении разных типов опухолей. В результате секвенирования генома человека идентифицировано и определено положение более 100 онкогенов и 20 генов-супрессоров. Значительно ускорили процесс получения данных по вопросам О. совр. методы анализа, позволяющие исследовать совокупность всех белков организма (см. [Протеомика](#)), идентифицировать участки, в которых сосредоточено большинство мутаций (экзома), и др.

## Литература

Лит.: Martin G. S. Rous sarcoma virus // Nature. 1970. Vol. 227. № 1021; Канцерогенез / Под ред. Д. Г. Заридзе. М., 2004; Копнин Б. П. Молекулярные механизмы канцерогенеза // Энциклопедия клинической онкологии. М., 2004; Имянитов Е. Н., Хансон К. П. Молекулярная онкология: клинические аспекты. СПб., 2007; Абелев Г. И., Эрайзер Т. Л. На пути к пониманию природы рака // Биохимия. 2008. Т. 73. Вып. 5; МакКонки Э. Геном человека. М., 2008; Примроуз С., Тваймен Р. Геномика: роль в медицине. М., 2010; Эпигенетика. М., 2010.