



ГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Дусматова Сарвиноз

Студентка факультета медицины

Ташкентского Международного университета Кимё

Узбекистан, г. Ташкент

Абдувалиев Анвар Арсланбекович

PhD, доцент кафедры фундаментальных медицинских дисциплин

Ташкентский Международный университет Кимё

Узбекистан, г. Ташкент

Аннотация

Онкологические заболевания представляют собой гетерогенную группу патологий, в основе которых лежат генетические и эпигенетические нарушения, приводящие к неконтролируемой пролиферации клеток. Ключевыми механизмами канцерогенеза являются активация онкогенов, инактивация генов-супрессоров опухолей, нарушения репарации ДНК и эпигенетическая дисрегуляция. В статье рассмотрены молекулярные механизмы трансформации клеток, роль мутаций в прогрессии опухолей, а также современные методы геномного анализа, применяемые в онкологии.

Ключевые слова: канцерогенез, мутации, онкогены, гены-супрессоры, эпигенетика, апоптоз, ДНК, геном

Введение

Онкологические заболевания остаются одной из ведущих причин смертности во всём мире. По данным исследований Vogelstein и Kinzler (2004),



рак является результатом накопления соматических мутаций, которые нарушают ключевые регуляторные пути клетки [1].

Канцерогенез представляет собой многоэтапный процесс, включающий генетические и эпигенетические изменения, приводящие к трансформации нормальной клетки в злокачественную. Как показали Hanahan и Weinberg (2011), эти изменения затрагивают гены, контролирующие клеточный цикл, дифференцировку, апоптоз и стабильность генома [2].

Цель данной работы — проанализировать генетические механизмы развития онкологических заболеваний и их значение в клинической практике.

Генетическая основа канцерогенеза

Развитие опухолей обусловлено накоплением мутаций в геноме клетки. Согласно данным Martincorena и Campbell (2015), частота спонтанных мутаций относительно низка, однако с учётом большого числа клеточных делений вероятность возникновения критических изменений значительно возрастает [3].

Мутации могут быть точечными, делециями, вставками или хромосомными перестройками. Они приводят к изменению структуры и функции белков, участвующих в регуляции клеточного роста.

Особое значение имеют нарушения систем репарации ДНК. Как отмечает Helleday (2014), дефекты репарации способствуют накоплению генетических повреждений и увеличивают риск злокачественной трансформации клеток [4].

Онкогены и гены-супрессоры опухолей

Ключевым элементом канцерогенеза является дисбаланс между онкогенами и генами-супрессорами.



Онкогены формируются в результате мутаций протоонкогенов и приводят к постоянной активации сигналов пролиферации. По данным Sawyers (2004), к таким генам относятся RAS, MYC и HER2, регулирующие клеточный рост и деление [5].

Гены-супрессоры, такие как TP53, RB1 и BRCA1/2, выполняют противоположную функцию. Как показал Levine (1997), ген p53 играет ключевую роль в контроле клеточного цикла и репарации ДНК [6].

Согласно гипотезе Knudson (1971), для инактивации гена-супрессора необходимо повреждение обеих его копий, что объясняет развитие многих наследственных форм рака [7].

Нарушения клеточного цикла и апоптоза

Клеточный цикл регулируется сложной системой белков. Нарушения в этих механизмах приводят к неконтролируемому делению клеток, что подтверждено в работах Hanahan и Weinberg (2011) [2].

Апоптоз играет ключевую роль в удалении повреждённых клеток. Как показали Kerr и соавт. (1972), подавление апоптоза способствует выживанию аномальных клеток [8].

Например, гиперэкспрессия белков семейства BCL-2 предотвращает гибель клеток. По данным Cory и Adams (2002), это является одним из механизмов выживания опухолевых клеток [9].

Эпигенетические механизмы

Эпигенетические изменения играют важную роль в канцерогенезе. Как показали Baylin и Jones (2016), метилирование ДНК и модификации гистонов регулируют активность генов без изменения их последовательности [10].



Гиперметилирование генов-супрессоров приводит к их выключению, тогда как гипометилирование способствует активации онкогенов и геномной нестабильности [10].

Эпигенетические изменения являются потенциально обратимыми, что делает их перспективной мишенью для терапии.

Молекулярная эволюция опухолей

Опухоли представляют собой динамичные системы. Согласно исследованиям Greaves и Maley (2012), в них происходит клональная эволюция клеток под действием селективных факторов [11].

Это объясняет развитие лекарственной устойчивости и прогрессирование заболевания. Генетическая гетерогенность опухолей является одной из основных проблем современной онкологии.

Современные методы исследования

Развитие молекулярной биологии позволило внедрить высокоточные методы анализа генома.

Как отмечает Metzker (2010), технологии секвенирования нового поколения значительно расширили возможности изучения генетических изменений [12].

Эти методы позволяют выявлять мутации, анализировать экспрессию генов и разрабатывать персонализированные подходы к лечению [12].

Клиническое значение

Понимание генетических механизмов канцерогенеза имеет ключевое значение для клинической практики.



По данным Sawyers (2004), таргетная терапия, основанная на молекулярных особенностях опухоли, значительно повышает эффективность лечения [5].

Применение современных методов диагностики позволяет прогнозировать течение заболевания и снижать смертность.

Заключение

Генетические и эпигенетические изменения являются фундаментальной основой развития онкологических заболеваний. Мутации, нарушения репарации ДНК, дисрегуляция клеточного цикла и апоптоза приводят к трансформации нормальных клеток в опухолевые.

Современные достижения в области молекулярной онкологии открывают новые возможности для диагностики и лечения рака, что делает дальнейшее изучение генетических механизмов крайне важным направлением науки.

Библиография

Vogelstein B, Kinzler KW. Cancer genes and the pathways they control. *Nature Medicine*. 2004;10(8):789–799.

1. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell*. 2011;144(5):646–674.
2. Martincorena I, Campbell PJ. Somatic mutation in cancer and normal cells. *Science*. 2015;349(6255):1483–1489.
3. Helleday T, Eshtad S, Nik-Zainal S. Mechanisms underlying mutational signatures in human cancers. *Nature Reviews Genetics*. 2014;15(9):585–598.
4. Sawyers C. Targeted cancer therapy. *Nature*. 2004;432(7015):294–297.
5. Levine AJ. p53, the cellular gatekeeper for growth and division. *Cell*. 1997;88(3):323–331.



6. Knudson AG. Mutation and cancer: statistical study of retinoblastoma. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 1971;68(4):820–823.
7. Kerr JF, Wyllie AH, Currie AR. Apoptosis: a basic biological phenomenon with wide-ranging implications. *British Journal of Cancer*. 1972;26(4):239–257.
8. Cory S, Adams JM. The BCL2 family: regulators of the cellular life-or-death switch. *Nature Reviews Cancer*. 2002;2(9):647–656.
9. Baylin SB, Jones PA. Epigenetic determinants of cancer. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*. 2016;8(9):a019505.
10. Greaves M, Maley CC. Clonal evolution in cancer. *Nature*. 2012;481(7381):306–313.
11. Metzker ML. Sequencing technologies — the next generation. *Nature Reviews Genetics*. 2010;11(1):31–46.