

МУТАЦИИ В ГЕНАХ КАК ПУСКОВОЙ МЕХАНИЗМ КАНЦЕРОГЕНЕЗА

ГИМАЕВА РЕГИНА РАШИТОВНА, ORCID ID: 0000-0002-4906-166X; ординатор Института фундаментальной медицины и биологии ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет», Россия, 420012, Казань, ул. Карла Маркса, 74; лаборант-исследователь НИЛ «OpenLab. Генные и клеточные технологии» НКЦ прецизионной и регенеративной медицины Института фундаментальной медицины и биологии, Россия, 420021, Казань, ул. Парижской Коммуны, 9, e-mail: gimaeva.regina2013@yandex.ru

ИСМАГИЛОВА РУЗИЛЯ КАМИЛЕВНА, ORCID ID: 0000-0002-0811-8498; младший научный сотрудник НИЛ «Омиксные технологии» Института фундаментальной медицины и биологии ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет», Россия, 420021, Казань, ул. Парижской Коммуны, 9, e-mail: ruz-ismagilova@yandex.ru

ГАБЕЛКО ДЕНИС ИГОРЕВИЧ, преподаватель кафедры фундаментальных основ клинической медицины Института фундаментальной медицины и биологии ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет», Россия, 420012, Казань, ул. Карла Маркса, 74, e-mail: freeden777@mail.ru

Реферат. Цель исследования – анализ медицинской литературы, посвященной мутациям в генах, индуцирующих запуск процесса канцерогенеза. **Материал и методы.** Проведен анализ научной и медицинской литературы, посвященной канцерогенезу и молекулярно-генетическим маркерам онкологических заболеваний. **Результаты и их обсуждение.** Генетическая нестабильность занимает ведущую роль в индукции и промоции канцерогенеза. На возникновение канцерогенеза влияют мутации в генах, а также неблагоприятные факторы окружающей среды. Также известно, что экзогенные и эндогенные факторы влияют также и на скорость их возникновения. Накопление мутаций в клетках ведет к развитию как наследственных онкологических заболеваний, так и спорадических опухолей. Мутации в специфических генах являются генетическими маркерами определенного типа онкологических заболеваний. Именно поэтому крайне важно вовремя выявлять «генетические поломки» в генах, ассоциированных с развитием определенного типа опухоли, так как это позволит обнаружить специфические изменения задолго до его клинических проявлений и принять необходимые меры. **Выводы.** Сегодня современные методы исследования ДНК позволяют обнаружить мутации в специфических генах и прогнозировать возможность возникновения соответствующего им ракового заболевания. Поиск специфических маркеров заболевания на доклиническом этапе опухолевых изменений несет в себе одну из важных задач практической онкологии, поскольку это дает нам возможность приступить к более раннему началу лечения и замедлению процесса канцерогенеза, а также проводить мониторинг и профилактику пациентам, имеющих высокий риск возникновения и развития определенного типа опухолевого процесса.

Ключевые слова: ДНК, протоонкогены, гены-супрессоры, канцерогенез, генетические мутации.

Для ссылки: Гимаева, Р.Р. Мутации в генах как пусковой механизм канцерогенеза / Р.Р. Гимаева, Р.К. Исмагилова, Д.И. Габелко // Вестник современной клинической медицины. – 2020. – Т. 13, вып. 5. – С.57–61. DOI: 10.20969/VSKM.2020.13(5).57-61.

MUTATIONS IN GENES AS CARCINOGENESIS TRIGGER MECHANISM

GIMAEVA REGINA R., ORCID ID: 0000-0002-4906-166X; resident of Institute of biology and fundamental medicine of Kazan Federal University, Russia, 420012, Kazan, Karl Marx str., 74; laboratory and research assistant of «OpenLab. Genetic and Cellular Technologies» research laboratory of Precision and Regenerative Medicine Center of Institute of biology and fundamental medicine, Russia, 420021, Kazan, Parizhskaya Kommuna str., 9, e-mail: gimaeva.regina2013@yandex.ru

ISMAGILOVA RUZILIA K., ORCID ID: 0000-0002-0811-8498; junior researcher of «OpenLab Omics Technologies» of Institute of biology and fundamental medicine of Kazan Federal University, Russia, 420021, Kazan, Parizhskaya Kommuna str., 9, e-mail: ruz-ismagilova@yandex.ru

GABELKO DENIS I., lecturer of the Department of clinical medicine fundamental basis of Institute of biology and fundamental medicine of Kazan Federal University, Russia, 420012, Kazan, Karl Marx str., 74, e-mail: freeden777@mail.ru

Abstract. Aim. The aim of the study was to analyze medical literature on mutations in genes that induce carcinogenesis. **Material and methods.** The analysis of scientific and medical literature devoted to carcinogenesis and molecular-genetic markers of oncological diseases was conducted. **Results and discussion.** Genetic instability plays a leading role in induction and promotion of carcinogenesis. Carcinogenesis is influenced by mutations in genes and by adverse environmental factors. It is also known that exogenous and endogenous factors also affect the speed of their occurrence. The accumulation of mutations in cells leads to the development of both hereditary cancer diseases and sporadic tumors. Mutations in specific genes are genetic markers of a certain type of cancer diseases. That is why it is extremely important to identify in time «genetic breakdowns» in the genes associated with the development of a certain type of tumor, as it will allow detecting specific changes long before its clinical manifestations occur as well as taking the necessary measures. **Conclusion.** Today, modern methods of DNA research allow to detect mutations in specific genes and to predict the possibility of their corresponding cancer. The search for specific disease markers at the preclinical stage of tumor is one of the important tasks of practical oncology, as it allows to start treatment earlier and to slow down the

process of carcinogenesis, as well as to conduct monitoring and prevention in patients with high risk of development and progression of a certain type of tumor process.

Key words: DNA, proto-oncogenes, suppressor genes, carcinogenesis, genetic mutations.

For reference: Gimaeva RR, Ismagilova RK, Gabelko DI. Mutations in genes as carcinogenesis trigger mechanism. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2020; 13 (5): 57-61. DOI: 10.20969/VSKM.2020.13(5).57-61.

Введение. Канцерогенез представляет собой процесс трансформации нормальной клетки в опухолевую. Основной причиной возникновения опухолевых клеток является накопление клеткой мутаций, которое, в свою очередь, происходит в результате нарушения генетической стабильности. Наиболее часто подвержены мутациям гены, регулирующие процесс репарации ДНК, протоонкогены, а также гены-супрессоры опухолевого роста.

Материал и методы. Проведен анализ научной и медицинской литературы, посвященной молекулярно-генетическим маркерам онкологических заболеваний.

Результаты и их обсуждение. На сегодняшний день известно, что ведущая роль в индукции и промоции канцерогенеза принадлежит генетическим нарушениям. Этот факт не вызывает сомнений. На данный процесс могут влиять многие неблагоприятные факторы окружающей среды, однако основное влияние оказывает накопление мутаций в генах. До 1% генов в организме человека имеют прямое отношение к канцерогенезу. По характеру действия и по типу кодируемых белков эти гены можно разделить на 2 класса. Первый класс представляют протоонкогены. Продукты протоонкогенов (кодируемые ими белки) осуществляют позитивный контроль клеточной пролиферации. Второй класс принадлежит антионкогенам, называемым еще также рецессивными онкогенами или генами-супрессорами. Белки антионкогенов становятся негативными регуляторами клеточного роста, оказывая влияние на пролиферацию клеток. В норме они обладают противоопухолевым эффектом, но при возникновении мутаций их функция нарушается [1].

Известно, что на скорость возникновения мутаций существенное влияние могут оказывать как экзогенные, так и эндогенные факторы. Любые физические и химические факторы (такие как облучение или действие мутагенов), усиливающие мутагенез, обладают канцерогенным эффектом и влекут за собой развитие индуцированных форм рака. Чем сильнее и длительнее происходит воздействие факторов, тем больше вероятность ускорения процессов канцерогенеза. С другой стороны, наследование инактивирующей мутации в генах, ответственных за поддержание целостности генома, может опосредовано привести к существенному повышению частоты возникновения мутаций в других онкогенах, а также в генах-супрессорах, и, следовательно, этим ускорить злокачественную трансформацию клетки. Для данного случая уже будет характерен семейный характер опухолей.

На сегодняшний день доказано, что некоторые функциональные полиморфные аллели, в том числе в протоонкогенах, или в генах ферментов метаболизма канцерогенов, представляют собой генетические факторы риска, которые впоследствии

могут активировать процессы канцерогенеза, и, следовательно, развитие онкологических заболеваний. В этих случаях частота полиморфных аллелей в 5 выборках больных будут достоверно превышать контрольные уровни, и этот эффект становится особенно очевиден, когда больной подвергается действию канцерогенов.

Онкологические заболевания, ассоциированные с подобными полиморфизмами, формально относятся к группе так называемых мультифакториальных заболеваний, т.е. заболеваний, передающихся новым поколениям по наследству. При этом в семье может быть более одного больного, хотя это встречается реже, чем при наследственных формах онкологических заболеваний [2, 3].

Выделяют 3 основные стадии канцерогенеза: инициацию, промоцию и прогрессию. На *первой стадии (стадии инициации)* клетка подвергается первому мутационному удару, т.е. первой мутационной трансформации, дающей начало процессу канцерогенеза и приводящей к генетической нестабильности. Как известно, именно генетическая нестабильность является основным свойством опухолей. На данном этапе происходит накопление «генетических поломок» в клетке, которые постепенно приводят к возрастанию степени ее злокачественности.

На *второй стадии (стадии промоции)* уже трансформированные мутациями клетки обретают ряд новых свойств, способствующих их дальнейшему приспособлению и выживанию в окружающей среде. Они перестают реагировать на поступающие из окружающей среды сигналы, приобретают ауто- и паракринную стимуляцию сигналов пролиферации, а также наблюдается торможение процесса апоптоза (запрограммированной клеточной смерти), генетическая нестабильность, изменение морфологии клетки и отсутствие репликативного старения. Под дальнейшим влиянием факторов иммунной системы организма клетки опухолевого клона продолжают накопление мутаций. Это ведет к качественным изменениям фенотипа раковых клеток, возникновению множества опухолевых клонов вместо одного исходного. Эта *стадия* носит название *опухолевой прогрессии (третья стадия канцерогенеза)*. Масса злокачественного новообразования существенно возрастает, и для ее поддержания и дальнейшего роста требуется все больше и больше необходимых для жизнедеятельности клеток соединений и питательных веществ. Происходит перестройка первичной капиллярной сети и запускается процесс, носящий название «ангиогенез». По вновь образованным кровеносным сосудам клетки опухоли получают все необходимые для своего существования вещества и продолжают свое активное деление, тем самым продолжая еще больше увеличивать массу самой опухоли.

Вследствие понижения степени сродства клетки к прилегающим тканям и повышения ее подвижности клетка переносится по кровотоку и на месте ее прикрепления возникают вторичные очаги, более известные под термином «метастазы». По мере развития и прогрессирования опухолевого процесса образовавшиеся метастазы захватывают все новые и новые участки здоровых тканей организма, поражая как единичные органы, так и их целые системы. Именно такое свойство, как метастазирование, значительно усложняет лечение злокачественных новообразований. При поражении метастазами жизненно важных органов становится все тяжелее победить рак, а зачастую и вовсе делает это заболевание неизлечимым [4]. На рисунке наглядно представлена схема основных стадий канцерогенеза, описанных выше.

Из всего вышесказанного следует, что в основе развития любой онкологической патологии лежит повреждение генома, что позволяет нам образно выразиться «рак – болезнь генов» [2, 5]. Генетические поломки приводят к онкологическим синдромам, имеющим наследственный тип передачи, но и могут спровоцировать спорадическое возникновение опухоли, т.е. индуцированных спонтанной мутацией – мутацией *de novo*. Мутации в специфических генах являются генетическими маркерами определенного типа онкозаболевания. В таблице представлены примеры взаимосвязи спорадических злокачественных новообразований и наследственных онкологических синдромов с генами-супрессорами (при возникновении мутаций в последних).

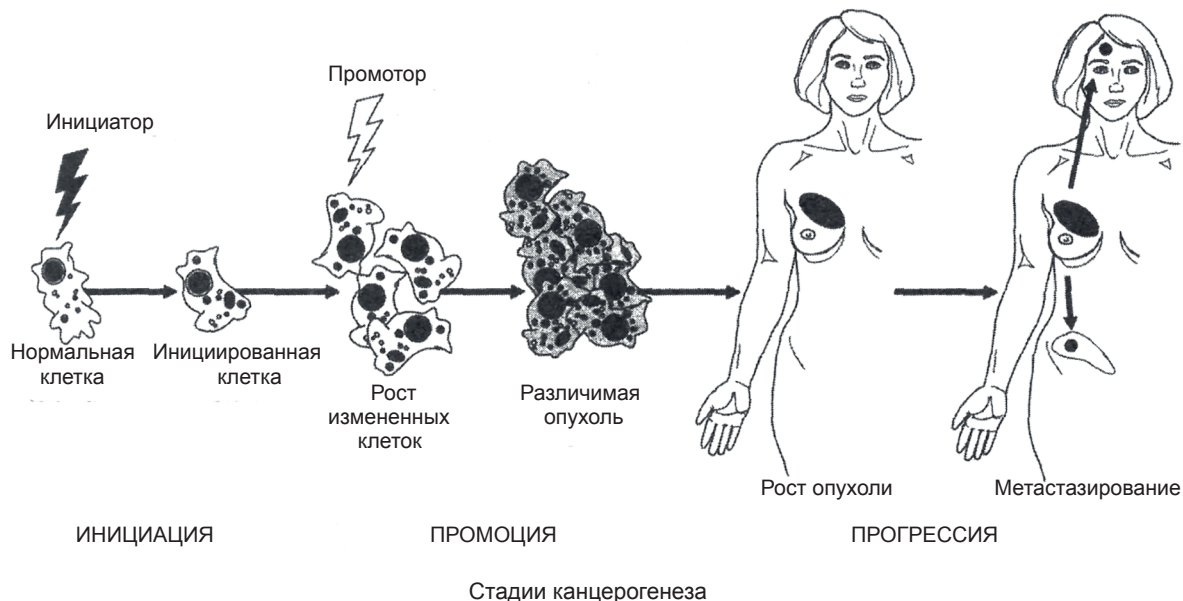
На сегодняшний день современные методы исследования ДНК позволяют выявлять мутации в специфических генах и прогнозировать возможность возникновения соответствующего им онкологического заболевания [8]. Отсюда следует, что своевременное выявление мутаций в генах, ассоциированных с развитием определенного типа опухоли, имеет огромное практическое значение, так как позволяет обнаружить специфические изменения на ранних

стадиях заболевания (задолго до его клинических проявлений) и принять все необходимые меры. В некоторых случаях существенную помощь, чтобы избежать развития онкологической патологии, может принести своевременная профилактика заболевания, и если не удастся полностью предотвратить заболевание, то позволит значительно смягчить неблагоприятные последствия и улучшить прогноз. Все это подчеркивает особую важность поиска генетических маркеров онкологических заболеваний.

Выводы. К сожалению, выявление опухолевых клеток посредством проведения морфологического анализа обычно происходит на поздних стадиях заболевания, когда у пациента имеются выраженные, достаточно тяжелые проявления клинической картины. Зачастую пациенты не замечают каких-либо симптомов на начальных стадиях заболевания и не жалуются на ухудшение своего состояния, так как изменения происходят еще на молекулярном уровне и не дают ярких клинических проявлений.

Первые симптомы, как правило, проявляются резкой потерей веса пациента, длительно держащейся лихорадкой (более 2–3 нед, поиск причины остается без результата), повышенной утомляемостью, упорной головной болью. Но эти симптомы чаще остаются незамеченными, и даже на этом этапе больные не обращаются за врачебной помощью.

Когда же происходят более яркие и специфические клинические проявления, например, увеличение размеров родинок, изменение окраски или плотности кожных покровов (при онкологических заболеваниях кожи), или внутрикостные боли (что характерно для костной онкопатологии), пациенты прибегают к медицинской помощи. В некоторых случаях подозрение на наличие злокачественного новообразования появляется лишь в процессе безуспешного лечения проявлений патологии. Но долгий поиск причин заболевания, необходимые обследования и постановка диагноза занимают значительное время, что оттягивают начало правильного лечения и сокращают шансы пациента на выздоровление.



Гены-супрессоры, ассоциированные с мутационными изменениями в них, злокачественные новообразования и наследственные опухолевые синдромы [6, 7]

Ген	Локус	Кодируемый геномом белок	Спорадический тип новообразования	Наследственный онкологический синдром
ATM	11q22.3	Серин/треониновая протеинкиназа	Лимфолейкоз	Врожденная атаксия-телеангиэктазия
APC	5q22.2	Белок APC	Рак толстой кишки	Семейный аденоматозный полипоз
BRCA1	17q21	Белок BRCA1	Рак молочной железы, толстой кишки, яичников, предстательной железы	Наследственный рак молочной железы
BRCA2	13q13.1	Белок BRCA2	Рак молочной железы, яичников, простаты, толстой кишки	Наследственный рак молочной железы
AXIN1	16p13.3	Белок AXIN	Рак толстой кишки, печени	–
CDH1	16q22.1	Кальцийзависимый белок адгезии	Рак молочной железы, мочевого пузыря, печени, желудка	Наследственный рак желудка
DCC	18q21.2	Функциональный рецептор белка Netrin в аксонах нейронов	Колоректальный рак	–
CDKN2A	9p21	Белки p16 и p14arf	Меланома, рак поджелудочной железы, головы и шеи	Наследственная меланома кожи
MEN1	11q13.1	Менин	Ангиофиброма, аденома надпочечников и парашитовидных желез, рак легких	Множественная эндокринная неоплазия I типа
NBN	8q21.3	Белок p95	Рак молочной железы, нейробластома, лейкоз	Синдром Ниймеген
NF1	17q11.2	Нейрофибромин	Рабдомиосаркома, феохромоцитомы, меланома, глиобластома, рак яичников	Нейрофиброматоз I типа
MGMT	10q26.3	Метилгуанин ДНК метилтрансфераза	Злокачественная глиома, меланома, плоскоклеточный рак головы и шеи, колоректальный рак	–
PTCH1	9p22.32	Рецептор белка SHH (<i>sonic hedgehog</i>)	Рак щитовидной железы	Фокальная кожная гипоплазия
NF2	22q12.2	Мерлин	Шваннома, менигиома	Нейрофиброматоз II типа
WT1	11p13	ДНК-связанный белок цинковых пальцев	Нефробластома	Опухоль Вильмса
TP53	17p13.1	Транскрипционный фактор p53	Рак толстой кишки, яичников, пищевода, головы и шеи	Синдром Ли-Фраумени
RB1	13q14.2	Белок pRb, фосфопротеин	Ретинобластома	Наследственная ретинобластома
PTEN	10q23.3	Тирозиновая фосфатаза	Рак предстательной железы, мочевого пузыря, головного мозга	Синдром множественных гамартом
SMAD2	18q21	Белок SMAD2	Рак легкого, толстой кишки, поджелудочной железы	–
SMAD3	15q21-22	Белок SMAD3	Рак легкого, толстой кишки, поджелудочной железы	–
SMAD4	18q21.1	Белок SMAD4	Рак поджелудочной железы, головы и шеи, колоректальный рак	Семейный ювенильный полипоз
TSC1 TSC2	9q34.13 16p13.3	Гамартин, туберин	Нейроэндокринные опухоли	Болезнь Бурневилля
VHL	3p25.3	Белок VHL	Рак почек	Цереброретинальный ангиоматоз

Поэтому в настоящее время все большее и большее значение приобретает выявление молекулярно-генетических маркеров, которые ассоциированы с развитием опухоли, основанное на использовании современных ДНК- и РНК-технологий. Это большой прорыв современной медицины, позволяющий существенно снизить заболеваемость онкологией, а также повысить качество жизни пациентов. Поиск маркеров на раннем, доклиническом (и даже на этапе молекулярного развития) этапе опухолевых изменений представляет собой одну из важных

задач практической онкологии, так как наличие определенных маркеров может свидетельствовать о начальных стадиях развития опухолевого процесса, позволит приступить к более раннему лечению онкологических больных, проводить профилактику заболеваний, а также осуществлять мониторинг пациентов, имеющих повышенный риск развития опухоли определенного типа. Так, выявление молекулярно-генетических маркеров еще на стадии предопухолевых изменений является заманчивой перспективой для современной онкологии, так как

оказывает прямое влияние на благоприятный прогноз и успех лечения большинства опухолей [9, 10].

Прозрачность исследования. Работа выполнена за счет средств субсидии, выделенной Казанскому федеральному университету для выполнения государственного задания 0671-2020-0058 в сфере научной деятельности. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях. Все авторы принимали участие в разработке концепции, дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за исследование.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Имянитов, Е.Н.* Молекулярная онкология: клинические аспекты / Е.Н. Имянитов, К.П. Хансон. – СПб.: Изд-во СПбМАПО, 2007. – 211 с.
2. *Горбунова, В.Н.* Генетика и канцерогенез: методическое пособие для студентов медицинских вузов / В.Н. Горбунова, Е.Н. Имянитов. – СПб.: Изд-во СПбГПМА, 2007. – 24 с.
3. *Моисеенко, В.М.* Справочник по онкологии / В.М. Моисеенко. – СПб.: Издательство «Центр Томм», 2008. – 258 с.
4. *Лыжко, Н.А.* Молекулярно-генетические механизмы инициации, промоции и прогрессии опухолей / Н.А. Лыжко // Российский биотерапевтический журнал. – 2017. – № 16 (4). – С.7–17.
5. *Пальцева, М.А.* Системы генетических и эпигенетических маркеров в диагностике онкологических заболеваний / М.А. Пальцева, Д.В. Залетаева. – М.: ОАО «Издательство «Медицина», 2009. – 384 с.
6. Онкогенетика и эпигенетика: учебное пособие / А.Х. Нургалиева, Р.Н. Мустафин, И.Р. Гилязова [и др.]. – Уфа: РИЦ БашГУ, 2018. – 102 с.
7. *Комлева, Е.О.* Молекулярные и генетические маркеры опухолевого роста / Е.О. Комлева. – СПб.: Городской клинический онкологический диспансер, 2010. – 148 с.
8. *Хансон, К.П.* Функциональная онкогеномика – новое направление в молекулярной онкологии / К.П. Хансон, Е.Н. Имянитов // Молекулярная медицина. – 2004. – № 1. – С.3–9.
9. *Поддубная, И.В.* Местнораспространенный и метастатический рак молочной железы: проблемы терапии и перспективы применения лапатиноба в комбинации с ингибиторами ароматазы в качестве терапии первой линии / И.В. Поддубная // Современная онкология. – 2010. – Т. 12, № 1. – С.15–18.
10. Молекулярные маркеры в онкологии / Д.Г. Заридзе, М.В. Немцова, В.В. Делекторская [и др.] // Клиническая лабораторная диагностика. – 2013. – № 9. – С.26–32.

REFERENCES

1. *Imyanitov EN, .Hanson KP.* Molekulyarnaya onkologiya: Klinicheskie aspekty [Molecular Oncology: Clinical Aspects]. SPb: Izdatel'stvo SPbGPMA [SPb: Publishing house of SPbGPMA]. 2007; 211 p.
2. *Gorbunova VN, Imyanitov EN.* Genetika i kancerogenez [Genetics and carcinogenesis]. SPb: Izdatel'stvo SPbGPMA [SPb: Publishing house of SPbGPMA]. 2007; 24 p.
3. *Moiseenko VM.* Spravochnik po onkologii [Oncology Handbook]. SPb: Izdatel'stvo «Tsentr Tomm» [Publishing house "Center Tomm"]. 2008; 258 p.
4. *Lyzhko NA.* Molekulyarno-geneticheskie mekhanizmy iniciacii, promocii i progressii opuholej [Molecular genetic mechanisms of initiation, promotion and progression of tumors]. Rossijskij bioterapevticheskij zhurnal [Russian biotherapeutic magazine]. 2017; 16 (4): 7-17.
5. *Pal'ceva MA, Zaletaeva DV.* Sistemy geneticheskikh i epigeneticheskikh markerov v diagnostike onkologicheskikh zabolevanij [Systems of genetic and epigenetic markers in the diagnosis of cancer]. Moskva: Izdatel'stvo Medicina [Moscow: Publishing House Medicine]. 2009; 384 p.
6. *Nurgalievah AH, Mustafin RN, Gilyazova IR, et.al.* Onkogenetika i epigenetika [Oncogenetics and Epigenetics]. Ufa: RITS BashGU [Ufa: RITs BashSU]. 2018; 102 p.
7. *Komleva EO.* Molekulyarnye i geneticheskie markery opuholevogo rosta [Molecular and genetic markers of tumor's growth]. SPb: Gorodskoj klinicheskij onkologicheskij dispenser [SPb: City Clinical Oncology Dispenser]. 2010; 148 p.
8. *Hanson KP, Imyanitov EN.* Funkcional'naya onkogenomika – novej napravlenie v molekulyarnoj onkologii [Functional oncogenomics – a new direction in molecular oncology]. Molekulyarnaya medicina [Molecular medicine]. 2004; 1: 3–9.
9. *Poddubnaya IV.* Mestnorasprostranennyj i metastaticheskij rak molochnoj zhelezy: problemy terapii i perspektivy primeneniya lapatinoba v kombinacii s ingibitorami aromatazy v kachestve terapii pervoj linii [Locally advanced and metastatic breast cancer: problems of therapy and prospects for the use of lapatinoba in combination with aromatase inhibitors as first-line therapy]. Sovremennaya onkologiya [Modern oncology]. 2010; 1: 15–18.
10. *Zaridze DG, Nemcova MV, Delektorskaya VV, et. al.* Molekulyarnye markery v onkologii [Molecular Markers in Oncology]. Klinicheskaya laboratornaya diagnostika [Clinical Laboratory Diagnostics]. 2013; 9: 26-32.