**1. Свойство опухоли**

**Опухоль** (другие названия: **новообразование**, **неоплазма**, **бластома**) - это патологическое образование, самостоятельно развивающееся в органах и тканях, отличающееся автономным ростом, полиморфизмом и атипией клеток.

**Опухоль** - это патологическое образование, самостоятельно развивающееся в органах и тканях, отличающееся независимым ростом, разнообразием и необычностью клеток.

Опухоль в кишечнике (видны складки) может выглядеть как язва (показана стрелочками).

**Свойства опухолей** (3):

1. **автономность** (независимость от организма): опухоль возникает тогда, когда 1 или несколько клеток выходят из-под контроля организма и начинают ускоренно делиться. При этом ни нервная, ни эндокринная (железы внутренней секреции), ни иммунная система (лейкоциты) справиться с ними не могут.

Сам процесс выхода клеток из-под контроля организма называется «**опухолевой трансформацией**».

1. **полиморфизм** (разнообразие) клеток: в структуре опухоли могут быть разнородные по строению клетки.
2. **атипия** (необычность) клеток: опухолевые клетки отличаются по внешнему виду от клеток ткани, в которой развилась опухоль. Если опухоль растет быстро, она в основном состоит из неспециализированных клеток (иногда при очень быстром росте даже невозможно определить ткань-источник опухолевого роста). Если же медленно, ее клетки становятся похожи на нормальные и могут выполнять часть их функций.

**2. Теории возникновения опухолей**

Общеизвестно: чем больше теорий придумано, тем меньше ясности в чем-либо. Описанные ниже теории **объясняют лишь отдельные этапы формирования опухолей**, но не дают целостной схемы их возникновения (онкогенеза). Здесь я привожу **самые понятные теории**:

* **теория раздражения**: частая травматизация тканей ускоряет процессы деления клеток (клетки вынуждены делиться, чтобы рана зажила) и может вызвать опухолевый рост. Известно, что родинки, которые часто подвергаются трению одеждой, повреждениям при бритье и т.д., могут со временем превращаться в злокачественные опухоли (по-научному - **малигнизироваться**; от англ. **malign** - злобный, недобрый).
* **вирусная теория**: вирусы внедряются в клетки, нарушают регуляцию деления клеток, что может закончиться **опухолевой трансформацией**. Такие вирусы называют **онковирусами**: вирус T-клеточного лейкоза (приводит к лейкозу), вирус Эпштейна-Барр (вызывает лимфому Беркитта), папилломовирусы и др.

Лимфома Беркитта, вызываемая вирусом Эпштейна-Барр.

**Лимфома** - это местная опухоль из лимфоидной ткани. Лимфоидная ткань является разновидностью кроветворной ткани. Сравните с **лейкозами**, которые происходят из любой кроветворной ткани, но не имеют четкой локализации (развиваются в крови).

* **мутационная теория**: канцерогены (т.е. факторы, вызывающие рак) приводят к мутациям в генетическом аппарате клеток. Клетки начинают делиться беспорядочно. Факторы, которые обусловливают мутации клеток, называются мутагенами.
* **иммуннологическая теория**: даже в здоровом организме постоянно происходят единичные мутации клеток и их опухолевая трансформация. Но в норме иммунная система быстро уничтожает «неправильные» клетки. Если же иммунная система нарушена, то одна и более опухолевые клетки не уничтожаются и становятся источником развития новообразования.

Есть и другие теории, заслуживающие внимания, но о них я напишу в своем блоге отдельно.

**Современные взгляды на возникновение опухолей.**

Для возникновения опухолей **необходимо наличие**:

* внутренних причин:
	1. **генетической предрасположенности**
	2. определенного **состояния иммунной системы**.
* внешних факторов (их называют канцерогенами, от лат. **cancer** - рак):
	1. **механические канцерогены**: частая травматизация тканей с последующей регенерацией (восстановлением).
	2. **физические канцерогены**: ионизирующее облучение (лейкозы, опухоли костей, щитовидной железы), ультрафиолетовое облучение (рак кожи). Опубликованы данные о том, что каждый солнечный ожог кожи значительно увеличивает риск развития очень злокачественной опухоли - меланомы в будущем.
	3. **химические канцерогены**: воздействие химических веществ на весь организм или только в определенном месте. Онкогенными свойствами обладают бензапирен, бензидин, компоненты табачного дыма и многие другие вещества. Примеры: рак легких при курении, мезотелиомы плевры при работе с асбестом.
	4. **биологические канцерогены**: кроме уже упомянутых вирусов, канцерогенными свойствами обладают бактерии: например, длительное воспаление и изъязвление слизистой желудка из-за инфекции **Helicobacter pylori** может закончиться **малигнизацией**.

**3. Мутационная теория**

В настоящее время общепринятой является концепция о том, что рак является генетической болезнью, в основе которой лежат изменения в геноме клетки. В подавляющем большинстве случаев злокачественные новообразования развиваются из одной опухолевой клетки, то есть имеют моноклональное происхождение. Исходя из мутационной теории, рак возникает вследствие накопления мутаций в специфических участках клеточной ДНК, приводящих к образованию дефектных белков.

Основные вехи в развитии мутационной теории канцерогенеза:

* 1914 г. - немецкий биолог Теодор Бовери высказал предположение, что нарушения в хромосомах могут приводить к возникновению рака.
* 1927 г. - Герман Мюллер обнаружил, что ионизирующее излучение вызывает мутации.
* 1951 г. - Мюллер предложил теорию, согласно которой за злокачественную трансформацию клеток отвечают мутации.
* 1971 г. - Альфред Кнудсон объяснил различия в частоте встречаемости наследственной и ненаследственной форм рака сетчатки (ретинобластомы) тем, что для мутации в гене RB должны быть затронуты оба его аллеля, причем одна из мутаций должна быть наследуемой.
* в начале 1980-х был показан перенос трансформированного фенотипа при помощи ДНК от злокачественных клеток (спонтанно и химически трансформированных) и опухолей в нормальные. Фактически появилось первое прямое доказательство того, что признаки трансформации закодированы в ДНК.
* 1986 г. - Роберт Уэйнберг впервые идентифицировал ген-онкосупрессор.
* 1990 г. - Берт Фогельштейн и Эрик Фэрон опубликовали карту последовательных мутаций, ассоциированных с раком прямой кишки. Одним из достижений молекулярной медицины 90-х гг. явилось доказательство того факта, что рак является генетическим мультифакторным заболеванием.
* 2003 г. - Число идентифицированных генов, ассоциированных с раком, превысило 100 и продолжает быстро расти.

**4. Протоонкогены и онко- супрессоры**

Прямым доказательством мутационной природы рака можно считать открытие протоонкогенов и генов-супрессоров, изменение структуры и экспрессии которых за счёт различных мутационных событий, в том числе и точковых мутаций, приводит к злокачественной трансформации.

Открытие клеточных протоонкогенов впервые было осуществлено с помощью высокоонкогенных РНК-содержащих вирусов (ретровирусов), несущих в составе своего генома трансформирующие гены. Молекулярно-биологическими методами было установлено, что ДНК нормальных клеток различных видов эукариот содержит последовательности, гомологичные вирусным онкогенам, которые получили название протоонкогенов. Превращение клеточных протоонкогенов в онкогены может происходить в результате мутаций кодирующей последовательности протоонкогена, что приведет к образованию изменённого белкового продукта, или в результате повышения уровня экспрессии протоонкогена, вследствие чего в клетке увеличивается количество белка. Протоонкогены, являясь нормальными клеточными генами, обладают высокой эволюционной консервативностью, что указывает на их участие в жизненно важных клеточных функциях.

Точковые мутации, приводящие к превращению протоонкогенов в онкогены, изучены в основном на примере активации протоокогенов семейства *ras*. Эти гены, впервые клонированные из опухолевых клеток человека при раке мочевого пузыря, играют важную роль в регуляции пролиферации клеток как в норме, так и при патологии. Гены семейства *ras* представляют собой группу протоонкогенов, наиболее часто активирующихся при опухолевом перерождении клеток. Мутации одного из генов HRAS, KRAS2 или NRAS обнаруживают примерно в 15 % случаев злокачественных новообразований у человека. У 30 % клеток аденокарцином лёгкого и у 80 % клеток опухолей поджелудочной железы обнаруживается мутация в онкогене *ras*, что ассоциируется с плохим прогнозом протекания заболевания.

Одной из двух горячих точек, мутации в которых приводят к онкогенной активации, является 12-й кодон. В экспериментах по направленному мутагенезу было показано, что замена в 12-м кодоне глицина на любую аминокислоту, за исключением пролина, приводит к появлению у гена трансформирующей способности. Вторая критическая область локализуется вокруг 61-го кодона. Замена глутамина в положении 61 на любую аминокислоту, кроме пролина и глутаминовой кислоты, также приводит к онкогенной активации.

Антионкогены, или гены-супрессоры опухолей, - это гены, наличие продукта которых подавляют образование опухоли. В 80-90-х годах XX века обнаружены клеточные гены, осуществляющие негативный контроль клеточной пролиферации, то есть препятствующие вступлению клеток в деление и выходу из дифференцированного состояния. Утрата функции этих антионкогенов вызывает неконтролируемую клеточную пролиферацию. Благодаря своему противоположному по отношению к онкогенам функциональному назначению они были названы антионкогенами или генами-супрессорами злокачественности. В отличие от онкогенов, мутантные аллели генов-супрессоров рецессивны. Отсутствие одного из них, при условии, что второй нормален, не приводит к снятию ингибирования образования опухоли.

Таким образом, протоонкогены и гены-супрессоры образуют сложную систему позитивно-негативного контроля клеточной пролиферации и дифференцировки, а злокачественная трансформация реализуется через нарушение этой системы.

**5. Гипотеза Кнудсона**

В 1971 году Альфред Кнудсон предложил гипотезу, известную сейчас как теория двойного удара или двойной мутации, объясняющую механизм возникновения наследственной и спорадической форм ретинобластомы - злокачественной опухоли сетчатки глаза. Основываясь на данных статистического анализа проявления разных форм ретинобластомы, он предположил, что для возникновения опухоли должно произойти два события: во-первых, мутации в клетках зародышевой линии (наследственной мутации) и, во-вторых, соматической мутации - второго удара, а при наследственной ретинобластоме - одно событие. В редких случаях при отсутствии мутации в клетках зародышевой линии ретинобластома является следствием двух соматических мутаций. Был сделан вывод, что при наследственной форме первое событие, мутация, произошло в половой клетке одного из родителей, и для образования опухоли требуется ещё только одно событие в соматической клетке. При ненаследственной форме должны возникнуть две мутации, причем в одной и той же соматической клетке. Это снижает вероятность такого совпадения, и поэтому спорадическая ретинобластома как результат двух соматических мутаций наблюдается в более зрелом возрасте. Дальнейшие исследования полностью подтвердили гипотезу Кнудсона, которая сейчас считается классической.

По современным представлениям, от трёх до шести дополнительных генетических повреждений (в зависимости от природы исходной или предрасполагающей мутации, которая может предопределить путь развития заболевания) требуются для того, чтобы завершить процесс начавшейся неоплазии (образования опухоли). Данные эпидемиологических, клинических, экспериментальных (на культурах трансформированных клеток и на трансгенных животных) и молекулярно-генетических исследований хорошо согласуются с этими представлениями.

**6. Мутаторный генотип**

Встречаемость рака у человека значительно выше теоретически ожидаемой, если исходить из предположения о независимом и случайном возникновении мутаций в опухолевой клетке. Для объяснения этого противоречия предложена модель, согласно которой ранним событием канцерогенеза является изменение нормальной клетки, ведущее к резкому повышению частоты мутаций - возникновению мутаторного фенотипа.

Формирование подобной конституции происходит при накоплении онкогенов, кодирующих белки, которые участвуют в процессах клеточного деления и в процессах ускорения клеточного деления и дифференцировки, в сочетании с инактивацией генов-супрессоров, ответственных за синтез белков, тормозящих клеточное деление и индукцию апоптоза (генетически запрограмированная гибель клетки). Ошибки репликации подлежат исправлению системой пострепликативной репарации. Высокий уровень точности репликации ДНК поддерживается сложной системой контроля точности репликации - системами репарации, которые корректируют возникающие ошибки.

У человека известны 6 генов пострепликативной репарации (гены стабильности). Клетки с дефектом системы пострепликативной репарации характеризуются повышением частоты спонтанных мутаций. Степень мутаторного эффекта варьирует от двукратного повышения мутабельности до шестидесятикратного.

Мутации в генах стабильности - раннее событие канцерогенеза, генерирующее серию вторичных мутаций в различных генах и особый вид нестабильности структуры ДНК в форме высокой вариабельности структуры нуклеотидных микросателлитов, так называемой микросателлитной нестабильности. Микросателлитная нестабильность - индикатор мутаторного фенотипа и диагностический признак дефекта пострепликативной репарации, что используется для деления опухолей и линий опухолевых клеток на RER+ и RER- (RER - аббревиатура слов *replication errors*, она подчёркивает, что нестабильность - это результат нерепарированных ошибок репликации). Микросателлитная нестабильность также обнаружена в клеточных линиях, отобранных по признаку устойчивости к алкилирующим агентам и некоторым другим классам медикаментов. Микросателлитная нестабильность как результат нарушения метаболизма ДНК, её репликации и репарации является причиной развития опухолей.

В результате дефекта пострепликативной репарации происходит накопление мутаций в генах критических точек, что является предпосылкой клеточной прогрессии к полному озлокачествлению. Инактивация рецепторной системы, обусловленная мутацией сдвига рамки считывания в повторах кодирующей последовательности, наблюдается только в опухолевых клетках и не обнаруживается без микросателлитной нестабильности.

Канцерогенез вследствие дефицита пострепликативной репарации протекает, по крайней мере, в три этапа:

1. гетерозиготные мутации генов пострепликативной репарации создают соматический «промутаторный» фенотип;
2. потеря аллеля дикого типа продуцирует соматический мутаторный фенотип;
3. последующие мутации (в онкогенах и генах-супрессорах опухолей) приводят к потере контроля роста и создают раковый фенотип.

**7. Другие теории канцерогинеза**

Классическая мутационная теория, описанная выше, дала, по крайней мере, три альтернативных ветви. Это видоизменённая традиционная теория, теория ранней нестабильности и теория анеуплоидии.

Первая представляет собой возрожденную идею Лоренса Леба из Вашингтонского университета, высказанную им ещё в 1974 г. По оценкам генетиков, в любой клетке за время её жизни случайная мутация возникает в среднем всего в одном гене. Но, как считает Леб, иногда по тем или иным причинам (под действием канцерогенов или оксидантов либо в результате нарушения системы репликации и репарации ДНК) частота мутаций резко возрастает. Он полагает, что у истоков канцерогенеза лежит возникновение огромного числа мутаций - от 10 000 до 100 000 на клетку. Однако он признаёт, что подтвердить или опровергнуть это очень трудно. Таким образом, ключевым моментом новой версии традиционной теории канцерогенеза остается возникновение мутаций, обеспечивающих клетке преимущества при делении. Хромосомные перестройки в рамках этой теории рассматриваются лишь как случайный побочный продукт канцерогенеза.

В 1997 г. Кристоф Лингаур и Берт Фогельштейн обнаружили, что в злокачественной опухоли прямой кишки очень много клеток с изменённым числом хромосом. Они предположили, что ранняя хромосомная нестабильность обусловливает появление мутаций в онкогенах и генах-онкосупрессорах. Они предложили альтернативную теорию канцерогенеза, согласно которой в основе процесса лежит нестабильность генома. Этот генетический фактор вместе с давлением естественного отбора может привести к появлению доброкачественной опухоли, которая иногда трансформируется в злокачественную, дающую метастазы.

В 1999 г. Питер Дюсберг из Калифорнийского университета в Беркли создал теорию, согласно которой рак является следствием исключительно анеуплоидии, а мутации в специфических генах вовсе ни при чем. Термин «анеуплоидия» использовался для описания изменений, вследствие которых клетки содержат число хромосом, не кратное основному набору, но в последнее время его стали применять в более широком смысле. Теперь под анеуплоидией понимают также укорочение и удлинение хромосом, перемещение их крупных участков (транслокации). Большинство анеуплоидных клеток сразу же погибают, но у немногих выживших доза тысяч генов оказывается не такой, как у нормальных клеток. Слаженная команда ферментов, обеспечивающих синтез ДНК и её целостность, распадается, в двойной спирали появляются разрывы, ещё больше дестабилизирующие геном. Чем выше степень анеуплоидии, тем нестабильнее клетка и тем больше вероятность, что в конце концов появится клетка, способная расти где угодно. В отличие от трёх предыдущих теорий, гипотеза изначальной анеуплоидии полагает, что зарождение и рост опухоли в большей степени связаны с ошибками в распределении хромосом, чем с возникновением в них мутаций.

В 1875 году Конгейм высказал гипотезу о том, что раковые опухоли развиваются из эмбриональных клеток, оказавшихся ненужными в процессе эмбрионального развития. В 1911 году Рипперт (V.Rippert) предположил, что измененная окружающая среда позволяет эмбриональным клеткам ускользать от контроля со стороны организма над их размножением. В 1921 году Роттер высказал предположение о том, что примитивные зародышевые клетки «поселяются» в других органах в процессе развития организма. Все эти гипотезы о причинах развития раковых опухолей долго оставались забытыми и только в последнее время на них стали обращать внимание

**8. Паразитарная теория рака**

Рак переползает с одного хозяина на другого хозяина, при этом промежуточного хозяина превращает в потенциального киллера, а другого - основного хозяина съедает полностью до хрусталика глаза с помощью своих потомков-маленьких рачков, которых мы называем метастазами. Представьте, что существует некий «антимир», «антипод», прототип: клетки, подобные клеткам нашего организма, самостоятельно существующие вне нас в окружающей среде наподобие простейших. Наш организм в разобранном виде. Ещё в «первородном океане» подобные нам клетки не организовались в ткань, орган, индивидуум. Они стали паразитами: «добропаразитами», вызывающими доброкачественные заболевания и «злопаразитами», вызывающими злокачественные опухоли. Паразиты (так называемые атипические клетки) по происхождению родственны клеткам нашего организма, но в связи с паразитированием они не несут функций наших клеток, то есть не участвуют в жизнедеятельности хозяев.

Главная функция раковых паразитов: безудержное размножение в организме основного хозяина, разрушение его тканей и органов, получая таким образом доступ к выходу в окружающую среду. Одно из интересных свойств раковых паразитов: их знаменитое «иммортале» (бессмертие), на самом деле их смерть невозможно зафиксировать: они в пути, они в чередующейся метаморфозе. За последние 50-70 лет изучены многие свойства раковых клеток (паразитов): они узнаваемы, даже снабжены иммунитетом, не какие-нибудь новорожденные, 20-ти минутные мутанты, а древние, древнее рода человеческого, существа.

Они заслуживают уважения и, возможно, в чём-то использования их свойств. Из них пора уже лекарства добывать. Сколько видов опухолей таково и разнообразие паразитов. Из того, что рак всё-таки не повальное заболевание, можно проследить сложный и многообразный путь передачи паразитов и их фантастическую метаморфозу в организме основных и промежуточных хозяев.

Основной хозяин: человек, животное (птица). Через «грязные руки» паразит попадает в желудочно-кишечный тракт основного хозяина, инвазирует через стенку ЖКТ и распространяется по лимфе (в крови никто не находил раковые клетки) в избираемые для каждого паразита органы хозяина, где безудержно размножаясь, вызывает онкозаболевание.

Далее с любыми выделениями больного (человека, животного) паразит, возможно, уже в какой-то определённой стадии метаморфозы попадает в окружающую среду.

Промежуточный хозяин: человек (животное) - через «грязные руки» заносит паразита из окружающей среды в свой желудочно-кишечный тракт, где подвергаясь очередной метаморфозе, паразит ждёт выхода вместе с выделениями промежуточного хозяина в окружающую среду, откуда его подхватывает основной хозяин. Таким образом, цикл развития паразита замыкается.

**Выводы**

Канцерогены (облучение, вредные химические вещества) открывают ворота паразитам.

Присутствием промежуточных хозяев объясняются: а) невозможность перехода ракового заболевания непосредственно от больного раком, но возможность стать промежуточным хозяином паразита; б) случаи первично множественных раков; в) случаи семейного и эндемического рака; г) случаи врождённого рака (передача паразита через плаценту матери-промежуточного хозяина); д) любой организм может стать основным и промежуточным хозяином для одного и того же вида паразита, а также для паразитов других видов одновременно. Если признать рак переходчивым, инвазивным, паразитарным заболеванием, то становится возможным наметить пути профилактики онкозаболеваний: 1. ИЗОЛЯЦИЯ раковых больных в клиниках-санаториях 2. ДЕЗИНФЕКЦИЯ всех выделений раковых больных 3. САНАЦИЯ промежуточных хозяев паразитов. Таким образом, через несколько поколений людей снизим заболеваемость раком до единичных случаев на всей планете.

**Литература**

1. Гиббс Уэйт. Рак: как распутать клубок? - «В мире науки», № 10, 2003.
2. Новик А.А., Камилова Т.А. Рак - болезнь генетической нестабильности. - «Гедеон Рихтер А. О.», № 1, 2001.
3. Райс Р.Х., Гуляева Л.Ф. Биологические эффекты токсических соединений. - Новосибирск: изд-во НГУ, 2003.
4. Свердлов Е.Д. «Гены рака» и передача сигнала в клетке. - «Молекулярная генетика, микробиология и вирусология», № 2, 1999.
5. Черезов А.Е. Общая теория рака: тканевый подход. Изд-во МГУ, 1997.- 252 с.