

Гены-супрессоры при раке лёгкого блокируют апоптоз и уменьшают тормозящее влияние на клеточные онкогены, что ведёт к активации пролиферации. Для реализации эффекта от повреждений генов-супрессоров изменения должны затрагивать оба аллеля гена, так как мутированный ген-супрессор всегда рецессивен по отношению к **сохранному**

. Например, мутация или делеция одного аллеля гена-супрессора должна происходить с изменениями в другом аллеле. Гены-супрессоры рака лёгкого изучены относительно хорошо.

□ Наиболее частые делеции хромосом затрагивают следующие участки: 3p21-24, 17p13, 13q14, 9p21-22 и 5q21. Делеция 3p21-24 наиболее часта (в 100% случаев при мелкоклеточном раке лёгкого, в 85% — при немелкоклеточном раке). Однако в этой зоне нет ни одного гена-супрессора. Другие участки соответствуют известным генам-супрессорам. Так, p53 расположен в 17p13, ген ретинобластомы — 13q14, p16 INK4B (MTS1) и p15 INK4B (MTS2) — 9p21–22, MCC (мутированный ген при раке толстой кишки) и APC (ген аденоматозных полипов толстой кишки) — 5q21. Функции большинства перечисленных генов хорошо известны и связаны с контролем фазы G1 митотического цикла и/или апоптоза. Их инактивация вызывает ускользание из остановки в фазе G1 и развитие апоптоза. Потеря гетерозиготности была изучена в очагах метаплазии и дисплазии рака *in situ*. При **плоскоклеточной метаплазии** выявлена потеря гетерозиготности в сайтах 17p13, 5q21 и 9p21. При этом в разных очагах в пределах одного лёгкого обнаруживают разные мутации. Выявление повреждений генома в области локализации генов-супрессоров на стадии [предраковых изменений](#)

свидетельствует об участии этих генов в данных стадиях опухолевого роста. Сейчас описан ряд новых генов-супрессоров, вероятно, имеющих значение для развития рака лёгкого и локализованных в хромосомах 1 и 16.

□ Ген p53 наиболее изменчив при опухолевом росте. Природный тип p53 — фактор транскрипции с множеством функций (регулировка перехода клеток из G1 в S-фазу, репарации ДНК и апоптоза после повреждения генома). Делеция одного из аллелей (17p13) в сочетании с точковой мутацией в другом аллеле — генетические перестройки, наблюдаемые в большинстве злокачественных опухолей. Мутированный p53 действует как клеточный онкоген, стимулирует пролиферацию опухолевых клеток и вызывает образование антител, выявляемых у пациентов. Последнее стало основанием для разработки иммунодиагностики и иммунотерапии рака лёгкого.

□ Мутация вызывает конформационные изменения в протеине p53 и его накопление в ядрах клеток, что позволяет определять его иммуногистохимическими методами. Напротив, природный тип p53 обладает очень коротким полупериодом жизни (20 мин), поэтому его невозможно определить иммуногистохимически. Накопление мутантного

p53 обнаруживают в 70–100% культуры клеток мелкоклеточного рака, 50–70% мелкоклеточного рака операционного и секционного материала и 45–75% немелкоклеточного рака лёгкого. Накопление p53 в ядрах клеток может свидетельствовать о мутации в гене (при выявлении не менее чем двумя методами как минимум 20% позитивных клеток). Р53 негативные наблюдения — не только природный тип p53, но и отсутствие синтеза какого-либо белка p53. Сплайсинговые мутации, не выявляемые [иммуногистохимически](#), составляют примерно 20% p53-негативных случаев. Инактивацию p53 при раке лёгкого обнаруживают примерно в 70% случаев. Исследования корреляции экспрессии p53 с выживаемостью противоречивы. Если такая связь есть, то она несущественна. Непонятна и связь p53 со злокачественной трансформацией. В то же время, эксперименты показывают, что при активации природного типа p53 происходит замедление роста и апоптоз, что может привести к реверсии злокачественного фенотипа.

□ Доказано значение мутации p53 на ранних стадиях канцерогенеза лёгкого. Мутантные формы никогда не выявляют при резервной базальноклеточной гиперплазии или плоскоклеточной метаплазии без признаков дисплазии. При дисплазии p53 мутации выявляют в 12–53% случаев, а при раке *in situ* — в 60–90% случаев. Ожидаемая частота экспрессии p53 при дисплазиях эпителия лёгкого составляет до 91%. Связь накопления p53 при предраке с последующим развитием опухоли достоверна. Обнаружение p53 более чем в 20% клеток в **очагах дисплазии** — маркёр необратимых предраковых изменений. Однако примерно в 50% случаев рак лёгкого развивается без p53 мутации. Поэтому отсутствие p53 не считают благоприятным прогностическим признаком. Кроме того, накопление p53 и его мутации — не единственные молекулярные механизмы инактивации p53 в опухолях. Белки p53 выявлены в ядрах раковых клеток в 47% наблюдений. При этом частота экспрессии p53 в мелкоклеточном раке лёгкого — 67%, а в немелкоклеточном — 46%. Достоверна корреляция между уровнем экспрессии p53 и стадией заболевания. Доказано, что нарушение работы p53 происходит при его взаимодействии с другими белками-регуляторами митотического цикла — p21, Mdm2, bax.

□ Ген Rb расположен в участке 13q14, в нём происходит делеция в 80% [мелкоклеточного рака лёгкого](#)

(также часто, как при ретинобластоме). Ген кодирует ядерный фосфопротеин массой 110 Кда и контролирует выход клетки из G1 фазы. Гипофосфорилирование Rb приводит к блокаде клетки на стадии G1 и апоптозу. Инактивация Rb в опухолях бывает при потере одного из аллелей и мутации второго аллеля гена. Экспрессия Rb отсутствует в 90% случаев мелкоклеточного рака лёгкого, что имеет плохое прогностическое значение. В немелкоклеточном раке лёгкого экспрессия отсутствует в 30% случаев и прогностически незначима.

□ Таким образом, инактивация генов-супрессоров p53 и Rb более значима для развития и прогрессирования мелкоклеточного рака лёгких, чем немелкоклеточного, что подтверждает разные пути онкогенеза этих опухолей.



Интересные статьи:

- 1) [Геморрагический васкулит и диссеминированный гранулематозный васкулит](#)

- 2) [Классификация пневмоний](#)

- 3) [Бронхоэктатическая болезнь](#)