

1. ВЪВЕДЕНИЕ

Раковите заболявания са генетични заболявания на клетъчно ниво, които се характеризират с неконтролируем клетъчен растеж, инвазия на клетъчна маса (извън първоначалното място на възникване) и образуване на собствена кръвоносна система за изхранване на тумора.

Генетичните изменения, водещи до канцерогенеза, често са свързани с мутации или силно увеличена експресия на гените, чиито продукти участват в регулацията на клетъчния цикъл (в контролните пунктове за проверка на генома) или в репарационните процеси.

Канцерогенезата е многостъпален процес, защото за нейното инициране е необходимо акумулирането на няколко (най-често от 8 до 10) нерепарирани мутации в жизненоважни гени.

Мутантните форми на три класа гени: протоонкогени, тумор супресорни гени и мутаторни гени имат потенциала да предизвикват трансформация на нормалните клетки в ракови. Продуктите на протоонкогените в норма стимулират клетъчното делене; докато белтъците, кодирани от тумор супресорните гени инхибират пролиферацията, а продуктите на мутаторните гени участват в репликацията на ДНК и в репарационните процеси. Мутациите водещи до канцерогенеза блокират програмираната клетъчна смърт и способстват за неконтролиран клетъчен растеж.

Много малка част от всички възникнали тумори са фамилни (т.е. дължат се на унаследени мутации в гените, които споменахме). По-голямата част от тях са резултат на възникнали де-ново, но нерепарирани мутации в молекулата на ДНК, акумулирани в соматичните клетки по време на постембрионалното развитие.

Една нормална клетка може да се превърне в туморна по няколко различни начина:

- 1) Ако бъде инфектирана с туморен вирус, носещ онкогени.

□ 1. Въведение

2) Когато настъпят мутации в протоонкогените или се увеличи силно експресията на даден протоонкоген.

3) Ако мутират и двата алела на жизненоважни туморсупресорни гени.

4) При нарушаване на финните механизми на регулация на клетъчния цикъл.

Както вече отбелязахме, превръщането на нормалните клетки в туморни е многостъпален процес. Важна роля за неговото осъществяване играе геномната нестабилност, която се изразява не само във възникването на генни мутации в протоонкогени и туморсупресорни гени, но също и в хромозомни аберации; геномни мутации (промяна в хромозомния брой) и загубата на контрол над клетъчния цикъл.

Съществено значение за отключване на канцерогенезата има и промяната в транскрипционната регулация (мутации в промоторните сайтове на определени гени водят до промяна в регулацията на генната експресия).

Важен клетъчен механизъм за регулиране на генната експресия в много еукариоти е РНК-интерференцията. Както е известно, малки (22-24 нуклеотида), интерфериращи РНК-и се явяват медиатори на генната експресия, тъй като те се свързват към 3'UTR-ите (3' нетранслиращите региони) на определени РНК-мишени и предотвратяват тяхната трансляция. Когато възникнат мутации в гените, кодиращи тези микро-РНК-и, се нарушава нормалната регулация на генната експресия и се отключва канцерогенезата.

Епигенетичните изменения (модификациите на нуклеотидите и на хистоните, както и хистоновото ремоделиране) също водят до промяна в генната експресия и могат да доведат до инициация на канцерогенезата.

Особено важни ензими, имащи отношение към канцерогенезата са протеин-киназите. Нарушаването на нормалната регулация на тяхната активност винаги води до злокачествена трансформация на клетките.

2. ПРИРОДА НА ТУМОРИТЕ И ОБЩА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ТУМОРНИТЕ КЛЕТКИ

Възникването на тумори в даден организъм е процес наречен онкогенеза. Различните видове тумори възникват от различни клетъчни типове, затова те притежават хистологични и биохимични особености, които ги различават помежду им. Независимо от това, туморите имат и общи характеристики, които ги отличават от нормалните тъкани:

- Загуба на контрол над клетъчния цикъл- неконтролируемо клетъчно делене и сигнална автономия.
- Резистентност към различни инхибиращи сигнали.
- Инвазия и метастазиране.
- Неоангиогенеза- образуване на нови кръвоносни съдове и система за изхранване на тумора.
- Заобикаляне на апоптотичните механизми и склонност към обезсмъртяване.

За всички **нормални клетки** е характерно, че между тях съществува контактна инхибиция и пространствено отграничение. При възникване на повреди в молекулата на ДНК, се включват репарационните механизми на клетката, с цел отстраняване на повредата и запазване на целостта на генома. Когато, обаче това е невъзможно, се включва апоптозен механизъм за премахване на такава клетка (с цел да се предотврати появата на клон от мутантни клетки, делиещи се неконтролируемо). При стареене на клетката намаляват нивата на теломеразната активност и теломерите се скъсяват.

Туморните клетки от своя страна се отличават съществено от нормалните и те имат своите характерни особености:

- При тях не съществува контактна инхибиция и не се наблюдава пространствено отграничаване, затова те се напластяват една върху друга.
- Тези клетки си изработват механизми за заобикаляне на апоптозата и за обезсмъртяване. Характеризират се също с висока теломеразна