

# К ВОПРОСУ О МЕХАНИЗМЕ ВОЗНИКНОВЕНИЯ РАКА

Валерия Клебанова

Механизм превращения *нормальной* клетки в *раковую* до сих пор считают неизвестным. Установлено, что мутагенез, потеря генов-супрессоров обнаруживаются при химическом и физическом воздействии на организм, сопутствуют процессу канцерогенеза, но не являются его непосредственной причиной [1,2,3].

В науке важны факты, а не суждения. Непризнание многими учеными, воспитанными в духе инфекционной иммунологии, существования иммунной реакции организма на вещества небиологического происхождения является, по словам известного иммунолога, академика Рэма Петрова, заблуждением далеко не безобидным [4]. Рак признан ВОЗ самым экологически зависимым заболеванием и приобрёл сравнимое с эпидемией распространение под влиянием более или менее длительного негенотоксического воздействия [5,6]. Считают, что 85 % случаев рака имеют химическое происхождение.

Несмотря на десятки исследований в области общей и коммунальной гигиены, которые показали, что иммунная система первой реагирует на вдыхание даже самых малых концентраций химических веществ, роль неинфекционного иммунитета в канцерогенезе игнорируется [7,8]. Появление в раковой клетке устойчивости к действию канцерогена, антибиотиков, других свойств, характерных для клеточного иммунитета, "терпимое отношение" к ней клеток-киллеров допускают предположение, что в её образовании принимает участие система клеточной защиты [9,10,11]. В связи с этим предлагается **новая рабочая гипотеза механизма химического канцерогенеза, основой которой явились теории неинфекционного иммунитета и генетической рекомбинации\***.

По определению *Gale* энциклопедии (2006), рак является болезнью генов. Но, независимо от того, какие гены повреждены, в каком органе или в какой ткани возник рак, клетки опухоли имеют общие новые свойства, передающиеся клеткам-потомкам: устойчивость к действию канцерогена, антибиотиков, видонеспецифичность при сохранении антигеноспецифичности. Наличие этих свойств позволяет предположить, что в химическом онкогенезе принимает участие фактор, относящийся к системе иммунной защиты клетки и обладающий подобными свойствами, – это *фактор переноса (ФП) Лоуренса\**. Превращая *гаптен\** в полноценный антиген, ФП провоцирует развитие клеточной реакции – гиперчувствительности замедленного типа [12,13,14]. Сравнительно недавно многие иммунологи считали, что организм человека, скорее всего, не ответит на встречу с неизвестными ему веществами неорганического происхождения, но система клеточного иммунитета *отвечает*, если вещество имеет активные центры для связи с РНК и белком [17,18]. "Прометеевым проклятием предопределённости" назвали японские учёные это свойство иммунитета.

Вещества, которые имеют два или более активных центра, являются канцерогенными. В соответствии с механизмами действия, химические канцерогены делят на негенотоксические, затрагивающие эпигенетические механизмы, и генотоксические, вызывающие необратимые изменения в геноме. При этом рассматривают два удара онкогенеза. В основном исследовался второй удар, так как генотоксическое действие химических веществ подчиняется закону *доза (концентрация) – время – эффект* и может быть объективно учтено, а с помощью различных тест-систем – прогнозированы отдалённые последствия.

---

\* – Разъяснения терминов приведены в глоссарии в алфавитном порядке [Прим. авт.].

Первым ударом онкогенеза называют негенотоксический стресс. Эта стадия накопления изменений может продолжаться многие месяцы, и даже годы. Началом её может служить реакция иммунитета на вдыхание химических веществ в концентрациях от умеренных до минимально действующих [6]. Наши наблюдения показали: оказывается, что в условиях современного мегаполиса нескольких месяцев воздействия достаточно для того, чтобы в результате клеточно-опосредованной защитной реакции сформировалась *иммунокомплексная болезнь\** (ИКБ), ранее названная вторичной сывороточной болезнью без введения сыворотки [15]. Она протекает в виде приступов *анафилаксии\**. Приступы не так сильны, как *анафилактический шок\**, т.к. *гаптен\** обладает относительно более слабыми иммуногенными свойствами, чем чужеродный белок. Однако в ходе иммунной реакции на гаптен выделяется огромное количество биологически активных веществ, что находит отражение как в лабораторных, так и в клинических проявлениях ИКБ. Таким образом, становится возможным наполнить довольно расплывчатое понятие "негенотоксический стресс" вполне конкретным содержанием – лабораторными данными и клиническими признаками ИКБ [11].

Второй, генотоксический, удар онкогенеза связан с дестабилизацией структуры генома. Показатель дестабилизации используется в экологических исследованиях для оценки степени химической нагрузки на организм [9]. Можно предположить, что образованию опухоли предшествует разрыв генома в одной из ростовых областей. Из-за истощения энергетических ресурсов клетки в результате длительной адаптации к действию неблагоприятного фактора репарация генома заменяется *репаративным синтезом готовым нуклеотидом* [17]. Реализация программы спасения делает клетку устойчивой к действующему химическому канцерогену, но за это приходится расплачиваться.

В течение прошедших двадцати лет мировой наукой получено достаточно фактов, которые позволяют вернуться к гипотезе рекомбинации и в рамках одной статьи конспективно рассмотреть весь процесс онкогенеза, начиная с самой первой, ориентировочной, реакции иммунной системы на химическое вещество и заканчивая появлением опухолевой клетки.

Вещество, имеющее два активных центра, является потенциально опасным, так как способно связываться с РНК и белком. Именно такой состав имеет естественный *адьювант\** — *фактор переноса (ФП) Лоуренса\** [15]. Присоединившееся к ФП вещество подлежит нейтрализации в макрофагах, вырабатывающих *антиРНК*. В результате процессинга в макрофагах из РНК и антиРНК образуется длинная двухцепочечная молекула РНК. Ее короткий фрагмент, состоящий из 14-20 нуклеотидов, РНК-интерференция (РНКи), способен прервать синтез белка в клетке [18]. После прерывания синтеза белка РНКи становится чувствительной к действию фермента Слайсер, который разделяет её на две цепочки. АнтиРНК с антигеном присоединяются к рецепторам, находящимся на поверхности лимфоцитов, которые образовались при каскадном наращивании иммунитета. Таким путем антиген сохранится в памяти, а лимфоцит с подобной меткой станет сенсibilизированным [14]. Предположительно, наряду с этими событиями происходят процессы, позволяющие перевести количественные изменения в организме в качественные. Цепочки, состоящие из РНК, складываются в виде ДНК-повторов на периферии генома. Складывается также хроматин в виде отдельных образований [19,20].

Иммунная система устойчива к сверхиспользованию, но не беспредельно. Предполагается, что на определённом этапе запускается новая программа. Налагается арест на клеточную смерть - *апоптоз*. Репаративный синтез готовым рибонуклеотидом (кодируется складированными повторами) заменяет репарацию. Перед встраиванием рибонуклеотид с помощью обратной транскриптазы становится дезоксирибонуклеотидом. Благодаря тому, что ген Р53 подавляет активность гена Р53 К,

кодирующего рибонуклеотидредуктазу, у рибонуклеотида не остается никаких препятствий для встраивания (в виде ДНК) в одну из ростовых зон, где он использует отсутствующий у него промотор для *амплификации\** генов [21,22,23].

Встроенный нуклеотид становится в этом случае естественным вектором молекулярного клонирования ДНК, так как вполне плазмидоподобен как по своей функциональной направленности (он принадлежит системе иммунной защиты клетки), так и по своим свойствам: видонеспецифичности, антигеноспецифичности, устойчивости к действию химических веществ и антибиотиков. Молекулярная масса (М.м.) естественного *вектора молекулярного клонирования ДНК\**, состоящего из 20 нуклеотидов, соответствует М.м. идеального искусственного *плазмидного вектора \**

$$\text{М.м.} = 5,72 \times 10^a \gamma,$$

где  $a = 6$ ;  $\gamma$  – обозначение массы вектора молекулярного клонирования, состоящего из РНК и белка.

Минимальная молекулярная масса искусственного вектора, созданного генными инженерами,

$$\text{М.м. min} = 2,0 \times 10^a \gamma$$

В рекомбинантной технологии *плазмиды\** (самореплицирующаяся молекула ДНК) используется в качестве вектора для встраивания интересующего сегмента ДНК из дополнительного источника между сегментами ДНК генома [24].

Таким образом, осуществляется генетическая рекомбинация – процесс формирования нового генотипа, отличного от родительского; при этом рекомбинантная молекула ДНК образуется из двух или нескольких источников ДНК [25].

Предположение, что процесс формирования опухолевой клетки является генетической рекомбинацией, находится в соответствии с приведёнными выше определениями из области молекулярной биологии. Репарация разрыва готовым нуклеотидом равносильна встраиванию вектора молекулярного клонирования ДНК из дополнительного источника ДНК, не связанного с геномом. Вектор является "своим" рибонуклеотидом из источника системы клеточной иммунной защиты. Именно поэтому опухолевая клетка этой системой не отторгается.

Иммунная защита клетки последовательно выполняет несколько задач: обезвреживает *антиген\**, сохраняет его в памяти, сенсибилизирует лимфоциты Т-хелперы с целью осуществления каскадной реакции иммунитета при вторичном ответе и, наконец, делает клетку устойчивой к действию канцерогена.

Предлагаемая гипотеза может объяснить сходные свойства опухолевых клеток при химическом и прямом вирусном онкогенезе тем, что в обоих случаях клетка подвергается рекомбинации, а их различие – наличием вектора из собственного источника в первом случае и вирусного вектора во втором случае. Согласно вирусно-генетической, на современном языке – *рекомбинантной\** – концепции, онкогенный вирус наследственно трансформирует нормальную клетку в опухолевую. Трансформация обусловлена привносимой вирусом генетической информацией (нуклеотидом) при интеграции ее с клеточным геномом. Наследственное вещество вируса и наследственное вещество клетки в этой системе функционируют как единое целое. Неоднократно подтверждено экспериментально, что сохранение генетической информации вируса в трансформированной клетке происходит при отсутствии образования полного вируса [26].

Выяснение природы онкогенеза (является ли он вирусным или химическим) может быть осуществлено при сборе анамнеза.

В первом случае период предболезни является коротким – несколько недель; ему предшествует вирусное заболевание с применением антибиотиков или других

сильнодействующих препаратов. Тканевая иммунотерапия, заключающаяся в применении противоопухолевой сыворотки, при наличии вирусного вектора ведёт к стимулированию роста опухоли.

При химическом онкогенезе тканевая иммунотерапия показана. Хотя она не ликвидирует опухоль полностью, но значительно уменьшает её размеры.

Некоторые учёные недоумевают, почему иммунная система не отторгает изменённые клетки опухоли при онкогенезе. Попытка отторгнуть опухоль путем активации иммунитета бесперспективна, т.к. опухоль в какой-то степени является собственным продуктом системы клеточной защиты [27,28]. Поэтому не случайно применяется химиотерапия для снижения иммунитета.

Наиболее продуктивным направлением борьбы с раком является профилактика на стадии предболезни [29,30].

### Источники

1. Braitwaite A., Royds S., Jackson B. The P53 story: layers and complexity. *Carcinogenesis*. 26, 7: 1161-1168, 2005.
2. Payne S.R., Kemp C.J. Tumor Suppressor Genetics. *Carcinogenesis*. 26, 12: 2031-2045, 2005.
3. Yamamoto N. Interaction of Viruses with Tumor Promoters. A tumor promoter is neither mutagenic nor carcinogenic on its own. *Review of Physiology, Biochemistry, and Pharmacology* 101: 111 -160, Springer-Verlag, 1984.
4. Петров Р. Иммунология и иммуногенетика. М.: Медицина, 1976.
5. Vineis P., Husgafvel-Pursiainen K. Commentary. Air Pollution and Cancer: Biomarkers Studies in Human Population. *Carcinogenesis*. 26, 11: 1846-1855, 2005.
6. Fukushima S., Kinoshita A., Puatanachokycyai R., et al. Hormesis and dose-response mediated mechanism in carcinogenesis: evidence for a threshold in carcinogenicity of genotoxic carcinogens. *Review. Carcinogenesis* 26, 11:1835-1845, 2005.
7. Vajdie C., Mc Donald, Mc Credie et al. Cancer Incidence Before and After Kidney Transplantation. *JAMA*. 296, 23: 2823-2831, 2006.
8. Grulich A., Vajdic C., Cozen W. Altered Immunity as a Risk Factor for Non-Hodgkin Lymphoma. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prevention*. 16, 3: 405-408, 2007.
9. Караулов А., Москалева Е., Радзевич А и др. Структура ДНК лимфоцитов периферической крови и их способность к репарации ДНК при иммунизации и некоторых заболеваниях. *Иммунология* 2:15-17, 1991
10. Губернский Ю., Маркова З., Клебанова В., Васильева Т. Анализ материалов Всесоюзного Аллергоцентра. *Гигиена и санитария* 6: 51-53, 1986.
11. Клебанова В. Синдром хронического утомления. *Обзор. Гигиена и санитария* 1: 35-37, 1995.
12. Dixon F. Cellular and humor aspects of hypersensitive states. Ed. Lawrence H. N.Y. 1959.
13. Иммунология, иммунохимия, иммунопатология. Ред. Месробяну Н., Берчану Ш. Перевод с румынского. М.: Наука, 1977.
14. Медуницин Н.В. Повышенная чувствительность замедленного типа. М.; Медицина, 1987.
15. Fudenberg H.H. and Fudenberg H.H. Transfer Factor: Past, Present, and Future. *Annual Rev. Pharmacol. Toxicol.* 29:475-518, 1989.
16. Puglisi J., Williamson J. RNA Interaction with Small Ligands and Peptides. *The RNA World*. Cold Spring Lab. Press. 1999, pp. 403-425.
17. Jirichy J. Mismatch repair and cancer. *Cancer Survive*. 28: 47-68, 1996.

18. Fire A., Xu S., Montgomery M. et al. Potent and Specific Genetic Interference by Double-stranded RNA in *Caenorhabditis Elegance*. *Nature*. 391: 306-310, 1998.
19. Uhlmann F., Lottspeich F., Nasmyth K. Sister-chromatin Separation at Anaphase Onset I Promoted by Cleavage of Cohesin Subunit SCC1. *Nature* 400: 37-42, 1999.
20. Utani K., Kawamoto J., Shimizu N. Mikronuclei Bearing Acentric Extrachromosomal Chromatin are Transcriptionally Competent and May Perturb the Cancer Cell Phenotype. *Mol. Cancer Res.* 5, 7: 695-704, 2007.
21. Hooper M. The role of the P53 and RbI genes in cancer, development, and apoptosis. *J. of Cell Science, Supplement* 18:13-17,1994.
22. Tanaka H, Arakawa H., Yamaguchi T. et al. A Ribonucleotide Reductase Gene Involved in p53- Depended Cell-cycle. Checkpoint for DNA Damage. *Nature* 404:42-49, 2000.
23. Reichard P. From RNA to DNA. Why so many Ribonucleotide Reductases? *Science*. 260:1773-1777, 1993.
24. Рекомбинантные молекулы: значение для науки и практики. Ред. Бирс Р., Бэсит. Перевод с английского. М.:Наука, 1994.
25. Oxford Dictionary of Biochemistry and Molecular Biology. Second edition. Oxford, 2006.
26. Ирлин И. Механизмы вирусного канцерогенеза. В кн. Биология злокачественного роста. М.: Наука, 1965, С. 13-37.
27. Коновалова Н. Парадоксы химиотерапии. *Вопросы онкологии*. 38, 6:1155-1163, 1991.
28. Владимирская Е. Биологические основы противоопухолевой терапии. М.: Агат-Мед. 2001.
29. Schell M., Denham M. Environmental Pollution in Urban Environment and Human Biology. *Ann. Rev. of Anthropology*. 32: 111-134, 2003.
30. *Cancer Epidemiology and Prevention*. 3<sup>rd</sup> ed. England, Oxford University Press, 2006.

## *Приложение*

### *Глоссарий терминов*

**Адьювант** – неспецифический стимулятор иммуногенеза. Адьювант является фактором переноса (см. ниже) и переносит молекулы, которые являются потенциальными антигенами.

**Амплификация** – увеличение количества копий.

**Анафилаксия** – быстро развивающаяся системная или локальная реакция после образования иммунных комплексов у предварительно сенсибилизированного антигеном организма.

**Анафилактический шок** часто заканчивается фатально из-за спазма гладкой мускулатуры, отека мозга или лёгких.

**Антиген** – любой агент, который при введении в организм иммунокомпетентного животного стимулирует продукцию специфических антител (гликопротеидов или иммуноглобулинов).

**Вектор молекулярного клонирования** – молекула нуклеиновой кислоты (чаще ДНК), которая передает генетическую информацию. В рекомбинантной технологии – это саморазмножающаяся молекула ДНК (плазида или вирус), которая используется для встраивания интересующего сегмента ДНК между сегментами ДНК клетки хозяина.

**Гаптен** – вещество, получающее свойства антигена при встрече с фактором переноса.

**Генетическая рекомбинация** – процесс формирования нового генотипа, отличного от родительского.

**Иммунокомплексная болезнь** – любой специфический макромолекулярный комплекс антигена и антитела.

**Плазида** – кольцевая молекула ДНК, расположенная вне хромосом, дополнительный фактор наследственности; используется для переноса генетической информации, представляет иммунную защиту бактерии от химических веществ и вирусов.

**Рекомбинантная ДНК** – молекула ДНК, образованная из двух или нескольких отчетливых источников ДНК.

**ФП – фактор переноса Лоуренса** – иммунная информационная молекула (в которой записан иммунный опыт организма) на поверхности Т- лимфоцитов.