

МОЛЕКУЛЯРНО-БІОЛОГІЧНІ АСПЕКТИ ОНКОГЕНЕЗУ ТА ФЕНОТИПИ**ЗЛОЯКІСНИХ ПУХЛИННИХ КЛІТИН ШЛУНКА****Полтавський національний педагогічний університет ім. В. Г. Короленка (м. Полтава)**

Дослідження є фрагментом науково-дослідної роботи Харківського національного медичного університету «Формування сучасних методів хірургічного лікування і профілактики ускладнень захворювань і травм органів грудної клітки і черевної порожнини», № держ. реєстрації 0110U002649.

В 2003 році відбулося офіційне проголошення стосовно розшифровки геному людини. У зв'язку з реальною можливістю аналізу генетичного матеріалу в біомедичній науці відбувається стрімка зміна поглядів на питання етіології і патогенезу, морфології та морфогенезу раку шлунка [8, 9, 10, 23]. Відбувається активне впровадження нових термінів в біомедичній науці. Багато злоякісних хвороб асоційовані з хромосомними аномаліями, що виникли в результаті хромосомних транслокацій. Хромосомні транслокації призводять до зміни експресії генів [24, 38]. Змінюються погляди на диференційну діагностику передпухлинних процесів та раку шлунка [12, 24].

Під терміном онкогеном розуміють взаємодію біля двох тисяч генів за посередництвом експресованих ними білків, які на кожному етапі життєдіяльності організму забезпечують повноцінний клітинний гомеостаз та міжклітинну комунікацію [21, 22].

Інтегративним дослідженням генів, аналізом їх структури і функції займається геноміка. На сьогодні відомо біля сотні потенційних онкогенів, два десятки пухлинних супресорів та ще стільки ж пухлиноасоційованих генів, які втягуються у розвиток раку [11, 28]. До активації так званого онкогеному призводить накопичення мутацій у цих генах, генетична нестабільність або аномалії системи генетичного контролю [38].

Тривалий час поглиблено вивчали структуру та функцію окремих онкогенів, але не проводили масштабних досліджень для розширення знань про особливості злоякісної трансформації клітин [23].

Для розуміння виникнення фенотипу злоякісних клітин, треба чітко усвідомлювати, що це – полігенний та багатофакторний процес. Численні дослідження переконливо показують, що ксеногенне переміщення генів не може змінювати фенотипічні особливості клітин, тканин, організму [20]. Трансформовані бактеріальним клітинам, дріжджам, мишам, гени людини, часто залишаються активними, але при цьому не порушуються елементи морфологічної структури цих організмів, це свідчить про високу еволюційну стабільність. Системи контролю

стабільності геному умовно можна поділити на дві групи: 1 – репараційні, що виявляють та виправляють різні типи пошкоджень ДНК; 2 – системи контролю клітинного циклу або апоптозу, нормальне функціонування яких унеможливорює проліферацію клітин з різними аномаліями, у т. ч. із генетичними порушеннями [19, 30].

У канцерогенезі провідну роль відіграють онкогени та гени-супресори пухлинного росту як регулятори клітинного циклу. Нестабільність геному робить можливим накопичення в одній клітині різних мутацій в онкогенах, генах-супресорах та інших генах, що призводить до появи гетерогенності клітинної популяції [36]. Високий проліферативний потенціал таких клітин із одночасним порушенням експресії та функціональної активності ряду біологічно активних пептидів і білків призводить до генералізації злоякісного процесу [6, 7, 32, 41]. Злоякісна трансформація клітин, згідно з сучасними уявленнями, виникає при накопиченні незалежних мутацій і епігеномних змін, наслідком яких є порушення регуляції клітинного циклу і апоптозу, іморталізація, генетична нестабільність, зміни морфології і диференціювання клітин [18, 34]. Математичний аналіз білок-білкових та ДНК-білкових взаємодій свідчить, що геном – не лінійна система. Тому зміни його параметрів у деяких межах не викликають значних порушень. Але у певних випадках навіть дуже малі коливання параметрів можуть суттєво змінювати властивості всієї системи. Це може мати три принципово різні наслідки для клітини: 1) клітинна смерть, 2) затримка або посилення клітинної проліферації, 3) поява нового фенотипу злоякісної клітини [20].

Порушення регуляції клітинного циклу – невід'ємна і, швидше за все, одна з провідних ознак неопластичної клітини. Так, наприклад, одним із наслідків зв'язування рецепторів ростових факторів може бути активація певного набору транскрипційних факторів та експресії специфічних генів [21]. Зокрема, дія ряду мітогенів викликає гіперекспресію генів p70S6Ka та p70S6Kb, білковий продукт яких призводить до активації біосинтезу білку як у клітинах самої пухлини, так і в ендотеліальних клітинах судин пухлинної тканини [35, 46]. Подібні реакції відбуваються і при зв'язуванні інтегринів із білками позаклітинного матриксу [16, 17].

Іншою важливою властивістю протоонкогенів та пухлинних супресорів є регуляція апоптозу. Найбільш класичними представниками таких

«функціонерів» виступають пухлинний супресор p53 та протоонкоген Bcl-2, продукт якого діє як блокатор апоптозу. Трансактивація p53 гену PIG-3 призводить до утворення радикалів кисню, які ушкоджують мембрани мітохондрій і стимулюють вихід у цитоплазму цитохрому C та білка що індукуює апоптоз [45].

Отримані супероксидні радикал-аніони та оксид азоту виступають ініціаторами гіпоксія-асоційованого злорякисного фенотипу пухлин та призводять до порушення редокс-центрів дихального ланцюга мітохондрій, а також беруть участь в активації латентних форм матричних металопротеїназ [31].

За рахунок гетерогенності кожна трансформована клітина може мати власну систему координат регуляторних факторів. Крім того ці системи різняться у залежності від типу пухлинних клітин. У солідних типах клітин за рахунок особливостей цитоскелету та елементів міжклітинної адгезії число виявлених мутацій значно вище, ніж у лейкозних популяціях. Такий тип поведінки у першу чергу пов'язаний з втратою системи контролю: контактного гальмування розмноження клітин, здатністю до проліферації незалежно від типу субстрату, зміною параметрів адгезивної взаємодії тощо. Саме такі зміни визначають інвазивний ріст і метастатичний потенціал [20].

Ураховують експресію деяких маркерів передпухлинних змін. Експресія деяких маркерів, поряд із визначенням ступеня диференціювання пухлини, стадії процесу й інших клінічних характеристик, дозволяє проводити уточнюючу діагностику пухлинного процесу [1, 2], призначати адекватну терапію та визначати прогноз перебігу раку [3, 19].

За даними літератури, важлива роль у системі онкогенному належить рівню транскрипції HIF-1 – ключового фактору, який ініціює активність біля 30 гіпоксія-індуцибельних генів. В 91,5% хворих на рак шлунка пухлинна тканина є HIF-1a-позитивною, при цьому в клітинах слизової оболонки, яка знаходиться на відстані 5-7см від краю пухлини, експресію HIF-1a не спостерігають. Показано при цьому, що експресія HIF-1a корелює із ступенем диференціювання пухлини та з показником загального виживання хворих [47].

Відомо, що клітини первинної пухлини можуть володіти здібністю до метастазування завдяки деяким генам, які визначають реалізацію метастатичного потенціалу даної пухлини. Існують експериментальні та клінічні докази того, що гіпоксина фракція солідних пухлин стимулює їх ріст та метастатичний потенціал [4]. В осередках потенціального метастазування ракові клітини, що осіли, можуть загинути,

перейти в неактивний стан або проліферувати. Але визначення ізольованих клітин ще не стало рутинним та хворих не лікують з урахуванням індивідуальних чинників ризику. До уваги беруть лише статистично отримані прогностичні параметри, такі як розмір первинної пухлини, наявність локальних інфільтратів та враження лімфатичних вузлів [13, 14, 15]. У таких випадках виникає життєва необхідність виявлення розсіяних пухлинних клітин, тому, що при цьому можуть бути виділені хворі з високим ризиком розвитку рецидивів. Але наявність розсіяних пухлинних клітин асоціюється з поганим прогнозом. Метастази раку можуть розвиватися дуже рано, коли ще в зовсім маленьких за розмірами пухлинах починають формуватись дефективні кровоносні судини, по яких злорякисні клітини потрапляють в циркуляцію, а потім в органи, де утворюють мікроскопічні метастази [44].

Важливим фактором мікрооточення пухлинних клітин є пухлиноасоційовані макрофаги, які є продуцентами матричних металопротеїназ [27, 39], що забезпечують деструкцію позаклітинного матриксу в процесах інвазії, неопангійогенезу та метастазування [5, 25, 26, 33, 42, 48].

Але однією з найважливіших проблем онкології, є виявлення пухлинних клітин до їх клінічного прояву. Діагностичні методи, що застосовують в даний час в практичній медицині, не дають можливості виявити поодинокі пухлинні клітини, що циркулюють в кровоносному руслі або осіли в кістковому мозку. Але досягнення молекулярної біології зробили можливим розпізнавання окремих пухлинних клітин в біологічних зразках [30]. Пухлинні клітини шлунково-кишкового тракту можуть бути виявлені за допомогою надзвичайно чутливого методу, який базується на полімеразній ланцюговій реакції (ПЛР) [37]. Нещодавно апробована методика для ідентифікації біологічних маркерів, заснована на визначенні компонентів нуклеїнових кислот [43]. Різні способи застосування ПЛР для ампліфікації геномної ДНК або кДНК дозволяють виявити 1 – 10 ракових клітин серед 10⁸ нормальних клітин. Низка авторів підтвердили прогностичне значення виявлення прихованих пухлинних клітин для прогнозування злорякисних новоутворень органів шлунково-кишкового тракту [29, 40, 43, 47]. Чутливість PCR-методу відповідає ідентифікації однієї пухлинної клітини серед 10⁵ – 10⁷ нормальних клітин [47].

Техніки ДНК-маркерів дозволяють при злорякисних новоутвореннях різного гістогенезу, своєчасно встановити діагноз та визначитися з адекватним методом лікування.

Література

1. Бережная Н. М. Роль клеток системы иммунитета в микроокружении опухоли. – Ч. 1. Клетки и цитокины – участники воспаления / Н. М. Бережная // Онкология. Научно-практический журнал. – 2009. – № 1. – С. 6-17.
2. Бовкун Л. В. Визначення кількості пухлинно-асоційованих макрофагів у хворих на рак шлунка / Л. В. Бовкун Л. В., І. Є. Соколова, Л. Д. Гуменюк // Вісник Дніпропетровського університету. Біологія. Медицина. – 2012. – Вип. 3, Т. 1. – С. 3-9.
3. Бондарь Г. В. Современные возможности диагностики и лечения рака желудка / Г. В. Бондарь, Ю. В. Думанский, А. Ю. Попович, В. Г. Бондарь, А. В. Сидюк // Онкология. – 2012. – Т. 14, № 2. – С. 89-92.

ОГЛЯДИ ЛІТЕРАТУРИ

4. Бубновська Л. М. Рівень гіпоксії у тканині раку шлунка та перебіг захворювання / Л. М. Бубновська, А. В. Ковальська, І. Є. Болдескул, Д. С. Осинський, С. П. Меренцев, І. В. Гончарук, Г. П. Олійніченко, С. П. Осинський // Онкологія. Научно-практический журнал. – 2009. – № 1. – С. 39 – 44.
5. Ганусевич І. І. Пухлиноасоційовані макрофаги та вміст активних форм желатиназ у тканині раку шлунка: зв'язок з виживаністю хворих / І. І. Ганусевич, Л. Д. Гуменюк, Л. А. Мамонтова, С. П. Меренцев, С. П. Осинський // Онкологія. – 2013. – Т. 15, № 1. – С. 14 – 19.
6. Калиновский В. П. Диагностическая и прогностическая значимость экспрессии онкогенов в опухолях и слизистой оболочке желудка человека / В. П. Калиновский, Л. Б. Новиков, Ю. А. Лимарёва, Л. С. Орешко // Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. – 2011. – № 2–3. – С. 32 – 33.
7. Канцерогенез / Под ред. Д. Г. Заридзе. – Москва: Медицина, 2004. – 576 с.
8. Карселадзе А. И. Реакция флюоресцентной in situ гибридизации (FISH-реакция) в диагностике онкологических заболеваний: монография / А. И. Карселадзе. – М.: Медицина, 2009. – 40 с.
9. Карселадзе А. И. Некоторые основополагающие понятия онкоморфологии в свете достижений современной молекулярной биологии / А. И. Карселадзе // Арх. пат. – 2009. – Вып. 5. – С. 17–21.
10. Карселадзе А. И. Эктопическая продукция β-субъединицы хорионического гонадотропина человека клетками перстневидно-клеточного рака желудка / А. И. Карселадзе, Н. А. Козлов // Арх. пат. – 2010. – Вып. 5. – С. 36 – 39.
11. Копнин Б. П. Опухолевые супрессоры и мутантные гены / Б. П. Копнин // Канцерогенез. – М.: Научный мир, 2000. – с. 86 – 87.
12. Москвина Л. В. Современные представления о молекулярных механизмах прогрессии рака желудка / Л. В. Москвина, П. Г. Мальков // Арх. пат. – 2010. – Вып. 4. – С. 58 – 62.
13. Осинский С. П. Диссеминированные опухолевые клетки в крови и костном мозге (молекулярный прогноз в клинической онкологии) / С. П. Осинский, Д. Ф. Глузман // Онкология. – 2006. – Т. 8, № 2. – С. 102 – 109.
14. Осинский С. П. Экспрессия гипоксия-индуцибельного фактора – 1а в ткани рака желудка человека и её связь с некоторыми клиническими характеристиками заболевания / С. П. Осинский, Л. Д. Гуменюк, Д. С. Осинский, С. П. Меренцев // Онкология. – 2006. – Т. 8, № 1. – С. 33 – 37.
15. Осинский С. П. Микрофизиология опухолей / С. П. Осинский, П. Ваупель. – К.: Наукова думка, 2009. – 256 с.
16. Пальцев М. А. Атлас патологии опухолей человека / М. А. Пальцев, Н. М. Аничков. – М.: Медицина, 2005. – 424 с.
17. Пальцев М. А. Межклеточные взаимодействия / М. А. Пальцев, А. А. Иванов, С. Е. Северин. – М.: Медицина, 2003. – 288 с.
18. Пальцев М. А. Атлас патологии опухолей человека / М. А. Пальцев, Н. М. Аничков. – М.: Медицина, 2005. – 424 с.
19. Чехун В. Ф. Компоненти протеому – складова молекулярної діагностики і терапії / В. Ф. Чехун // Журн. АМН України. – 2004. – Т 10, № 2. – С. 273 – 276.
20. Чехун В. Ф. Функціональний онкогеном – основа сучасної діагностики та нової стратегії протипухлинної терапії / В. Ф. Чехун // Онкологія. – 2006. – Т. 8, № 2. – С. 96 – 101.
21. Четверина Е. В. Нанокolonии и диагностика онкологических заболеваний, ассоциированных с хромосомными транслокациями / Е. В. Четверина, А. Б. Четверин // Успехи биологической химии. – 2010. – Т. 50. – С. 387 – 446.
22. Ahn G. O. Matrix metalloproteinase-9 is required for tumor vasculogenesis but not for angiogenesis: role of bone marrow-derived myelomonocytic cells / G. O. Ahn, G. M. Brown // Cancer Cell. – 2008. – Vol. 13. – P. 193 – 205.
23. Allavena P. The inflammatory microenvironment in tumor progression: the role of tumor-associated macrophages / P. Allavena, A. Siva, G. Solinas [et al.] // Crit. Rev. Oncol. Hematol. – 2008. – Vol. 66. – P. 1 – 9.
24. Baak J. P. A. Genomics and proteomics – the way forward / J. P. A. Baak, E. A. M. Janssen, K. Soreide, R. Heikkilae // Annals Oncol. – 2005. – Vol. 16, № 2. – P. 30 – 40.
25. Burlaka A. P. Effects of radical oxygen species and NO: foration of intracellular hypoxia and activation of matrix metalloproteinases in tumor tissues / A. P. Burlaka, E. P. Sidorik, I. I. Ganusevich, S. P. Osinsky // Exp. Oncol. – 2006. – Vol. 28, № 1. – P. 5 – 10.
26. Carol Chan W. M. Gastrointestinal differentiation marker cytokeratin 20 is regulated by homeobox gene CDX1 / W. M. Carol Chan [et al.] // PNAS. – 2009. – Vol. 106, № 6. – P. 1936 – 1941.
27. Chu D. Matrix metalloproteinase-9 is associated with disease-free survival and overall survival in patients with gastric cancer / D. Chu, Z. Zhang, Y. Li [et al.] // Int. J. Cancer – 2011. – Vol. 129. – P. 887 – 895.
28. International network of cancer genome projects. Nature. – 2010. – Vol. 15. – P. 993 – 998.
29. International consortium plans to sequence 25,000 cancer tumors Bio Technique / U. G. Thomas // News. – 2010. – Vol. 48.
30. Kinjo M. Detection of circulating MUC7-positive cells by reverse transcription-polymerase chain reaction in bladder cancer patients / M. Kinjo, T. Okegawa, K. Horie Snutahara, E. Higashihara // Int. J. Urol. – 2004. – № 11. – P. 38 – 43.
31. Kirchner T. Metaplasia, intraepithelial neoplasia and early cancer of the stomach are related to dedifferentiated epithelial cells defined by cytokeratin-7 expression in gastritis / T. Kirchner // Virchows Arch. – 2001. – Vol. 439, № 4. – P. 512 – 522.
32. Kurahara H. Significance of M 2-polarized tumor-associated macrophage in pancreatic cancer / H. Kurahara, H. Shinchi, Y. Mataka [et al.] // J. Surg. Res. – 2011. – Vol. 167. – P. 211 – 209.
33. Lacroix J. Sensitive detection of rare cancer cells in sputum and peripheral blood samples of patients with lung cancer by preprogrp-specific RT-PCR / J. Lacroix, H. D. Becker, S. M. Woerner // Int. J. Cancer 2001. – № 92. – P. 1–8.
34. Larmonier N. Freshly isolated bone marrow cells induced death of various carcinoma cell lines / N. Larmonier, F. Ghiringhelli, C. B. Larmonier // Int. J. Cancer. – 2003. – № 107. – P. 747 – 56.
35. Liang P. Analyzing differential gene expression in cancer / P. Liang, A. B. Pardee // Nat. Rev. Cancer 2003. – № 3. – P. 869 – 876.
36. Lizogubov V. V. Immunohistochemical analysis of S6K1 and S6K2 expression in endometrial adenocarcinomas / V. V. Lizogubov, D. I. Lytvyn, T. M. Dudchenko // Exp. Oncol 2004. – Vol. 26, № 4. – P. 287 – 293.
37. Lukyanchuk V. V. Detection of circulating tumor cells by cytokeratin 20 and prostate stem cell antigen RT-PCR in blood of patients with gastrointestinal cancers / V. V. Lukyanchuk, H. Friess, J. Kleeff // Anticancer Res. – 2003. – № 23. – P. 2711 – 2716.

38. Mantovani A. La mala education of tumor-associated macrophages: diverse pathways and new players / A. Mantovani // *Cancer Cell* – 2010. – Vol. 17. – P. 111 – 112.
39. Medrek C. The presence of tumor associated macrophages in tumor stroma as a prognostic marker for breast cancer patients / C. Medrek, F. Ponten, K. Jirstrom, K. Leandersson // *BMC Cancer* – 2012. – Vol. 12. – P. 306.
40. Osinsky S. Hypoxia, tumor-associated macrophages, microvessel density, VEGF and matrix metalloproteinases in human gastric cancer: interaction and impact on survival / S. Osinsky, L. Bubnovskaya, I. Ganusevich [et al.] // *Clin. Transl. Oncol.* – 2011. – Vol. 13. – P. 133 – 8.
41. Posadas E. M. Proteomic analysis for the early detection and rational treatment of cancer-realistic hope? / E. M. Posadas, F. Simpkins // *Annals Oncol.* – 2005. – Vol. 16, №2. – P. 16 – 22.
42. Samuel K. Expression of CDX2 and Li-cadherin in intestinal metaplasia and adenocarcinoma of the stomach / K. Samuel // *Proc. Amer. Assoc. Cancer Res.* – 2004. – Vol. 45. – P. 4242.
43. Tsanev R. Molecular mechanisms of cancer cells survival / R. Tsanev // *J. BUON.* – 2005. – № 10. P. 309 – 18.
44. Tsukamoto T. Down-regulation of a gastric transcription factor, Sox2, and ectopic expression of intestinal homeobox genes, Cdx1 and Cdx2: inverse correlation during progression from gastric intestinal-mixed to complete intestinal metaplasia / T. Tsukamoto // *J. Cancer Res. Clin Oncol.* – 2004. – Vol. 130, №3. – P. 135 – 145.
45. Weinberg R. A. Mechanisms of malignant progression // *Carcinogenesis.* – 2008. – V. 29, № 6. – P. 1092 – 1095.
46. Wieder R. Insurgent micrometastases: sleeper cells and harboring the enemy / R. Wieder // *J. Surg Oncol.* – 2005. – № 89. – P. 207 – 10.
47. Yin M. Molecular epidemiology of genetic susceptibility to gastric cancer: focus on single nucleotide polymorphisms in gastric carcinogenesis / M. Yin, Z. Hu, D. Tan // *Am. J. Transl. Res.* – 2009. – Vol. 1. – P. 44 – 54.
48. Zhi Y. H. Suppression of matrix metalloproteinase-2 via RNA interference inhibits pancreatic carcinoma cell invasiveness and adhesion / Y. H. Zhi, M. M. Song, P. L. Wang [et al.] // *World J. Gastroenterol.* – 2009. – Vol. 15. – P. 1072 – 1078.

УДК 616 – 006. 6 : 577. 2

МОЛЕКУЛЯРНО-БИОЛОГІЧНІ АСПЕКТИ ОНКОГЕНЕЗУ ТА ФЕНОТИПИ ЗЛОЯКІСНИХ ПУХЛИННИХ КЛІТИН ШЛУНКА

Харченко О. В.

Резюме. У статті проаналізовані літературні джерела за останні роки. Наведені данні свідчать, що більшість злоякісних хвороб асоційовані з хромосомними аномаліями, що виникли в результаті хромосомних транслокацій. Останні призводять до зміни експресії генів. Виникнення фенотипу злоякісних клітин, це – полігенний та багатофакторний процес. У канцерогенезі провідну роль відіграють онкогени та гени-супресори пухлинного росту як регулятори клітинного циклу. Нестабільність геному робить можливим накопичення в одній клітині різних мутацій в онкогенах, генах-супресорах та інших генах, що призводить до появи гетерогенності клітинної популяції.

Однією з найважливіших проблем онкології, є виявлення пухлинних клітин до їх клінічного прояву. Пухлинні клітини шлунково-кишкового тракту можуть бути виявлені за допомогою надзвичайно чутливого методу, який базується на полімеразній ланцюговій реакції. Показане значення виявлення прихованих пухлинних клітин для прогнозування злоякісних новоутворень. Чутливість PCR-методу відповідає ідентифікації однієї пухлинної клітини серед 10^5 – 10^7 нормальних клітин, що дає можливість своєчасно встановити діагноз та визначитися з адекватним методом лікування.

Ключові слова: фенотип злоякісних клітин, онкогени, гени-супресори.

УДК 616 – 006. 6 : 577. 2

МОЛЕКУЛЯРНО-БИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ОНКОГЕНЕЗА И ФЕНОТИПЫ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕВЫХ КЛЕТОК ЖЕЛУДКА

Харченко А. В.

Резюме. В статье проанализированы литературные источники за последние годы. Приведённые данные свидетельствуют, что большинство злокачественных болезней ассоциированы с хромосомными аномалиями, которые возникли в результате хромосомных транслокаций. Последние приводят к изменению экспрессии генов. Возникновение фенотипа злокачественных клеток, это – полигенный и многофакторный процесс. В канцерогенезе ведущую роль играют онкогены и гены-супрессоры опухолевого роста как регуляторы клеточного цикла. Нестабильность генома делает возможным накопление в одной клетке разных мутаций в онкогенах, генах-супрессорах и других генах, что приводит к появлению гетерогенности клеточной популяции.

Одной из важнейших проблем онкологии, является выявление опухолевых клеток до их клинического проявления. Опухолевые клетки желудочно-кишечного тракта могут быть выявлены при помощи чрезвычайно чувствительного метода, который базируется на полимеразной цепной реакции. Показано значение выявления скрытых опухолевых клеток для прогнозирования злокачественных новообразований. Чувствительность PCR-метода соответствует идентификации одной опухолевой клетки среди 10^5 – 10^7 нормальных клеток, что даёт возможность своевременно установить диагноз и определиться с адекватным методом лечения.

Ключевые слова: фенотип злокачественных клеток, онкогены, гены-супрессоры.

UDC 616 – 006. 6 : 577. 2

Molecular-Biological Aspects of Oncogenesis and Phenotypes of Gastric Tumor Cells

Kharchenko A. V.

Abstract. In 2003 it was officially declared about decoding of human genome. Opinions as for differentiated diagnostics of pretumor processes and gastric cancer are changing.

The term “oncogenesis” means interaction of more than two thousand genes through proteins, expressed by them, providing full-grown cellular homeostasis and intercellular communication at each stage of vital activity of organism.

Genomics considers integrated study of genes, analysis of their structure and function. Nowadays it is known more than one hundred potential oncogenes, two dozens of tumor suppressors and the same number of tumor-related genes, involved into cancer development. Activation of, so called, oncogenome is stimulated by mutations, accumulated in these genes, genetic instability or abnormalities of genetic control system.

To understand the genesis of phenotype of tumor cells it should be clearly realized that it is a polygenic and multifactor process. High evolutionary stability of genome has been established. Genome stability control system may be conventionally divided into two groups: 1 – repair one, which identify and correct various types of DNA damages; 2 – cell cycle or apoptosis control systems, which normal functioning disables proliferation of cells with various anomalies and genetic disorders.

Oncogenes and genes-suppressors of tumor growth take the leading role in carcinogenesis as regulators of cell cycle. Genome’s instability enables accumulation of different mutations in single cell in oncogenes, genes-suppressors and other genes, resulted in initiation of cell population heterogeneity. Malignant transformation of cells, according to current opinions, appears in accumulation of independent mutations and epigenomic changes, resulted in cell cycle and apoptosis deregulation, immortalization, genetic instability, morphologic disorder and differentiation of cells. Mathematical analysis of protein-protein and DNA-protein interactions shows that genome is a nonlinear system. Therefore, changes of its parameters do not fairly lead to major disorders. But in some cases even minor variations of parameters may significantly change characteristics of the entire system. This may lead to three essentially different consequences for cell:

1) cell death, 2) delay or increase of cell proliferation, 3) origination of new phenotype of tumor cell.

Cell cycle deregulation is integral and, probably, one of the major characteristics of neoplastic cell. In this way, for example, one of the consequences of growing factors receptors’ binding may be activation of certain set of transcriptional factors and expression of specific genes.

Regulation of apoptosis is another important characteristic of protooncogenes and tumor suppressors. p53 tumor suppressor and Bcl-2 protooncogene are the most conventional representatives of such activity, which product acts as apoptosis blocker.

Due to heterogeneity, each transformed cell may possess its own reference system of regulatory factors. Furthermore, these systems become different, depending on the type of tumor cells. In solid types of cells the number of detected mutations is significantly higher than in leukemia population due to specific characteristics of cytoskeleton and elements of cell-cell adhesion.

Expression of some markers, along with evaluated degree of tumor differentiation, stage of the process and other clinical characteristics, provides with exacted diagnostics of tumor process, prescribed treatment and identified prognosis of cancer course.

HIF-1 level of transcription, i. e., key factor, initiated the activity of about 30 hypoxia- inducible genes, plays the important role in the system of oncogenome. 91,5% of patients with gastric cancer tumor tissue is HIF-1a-positive; at the same time no HIF-1a expression have been detected in cells of mucosa, which is 5-7cm away from tumor’s edge. It is shown that HIF-1a expression correlates between the degree of tumor differentiation and index of patients’ overall survival.

Cells of primary tumor may disseminate due to some genes, identifying realization of metastatic potential of the tumor. Cancer cells may die, transform into inactive state or proliferate in focuses of potential metastases. In such cases it is vital to detect disseminated tumor cells, enabling identification of patients with high risk of recurrence development.

One of the most important problems of oncology is detection of tumor cells before their clinical manifestation. Achievements in molecular biology enable identification of separate tumor cells in biological samples. Tumor cells of gastrointestinal tract may be detected by means of extremely sensitive technique, based on polymerase chain reaction (PCR). Sensitivity of PCR-method corresponds to identification of one tumor cell among 10^5 – 10^7 normal cells.

Techniques of DNA-markers enable timely diagnostics and decision as for adequate mode of treatment in malignant tumors of various histogenesis.

Key words: phenotype of tumor cells, oncogenes, genes-suppressors.

Рецензент – проф. Старченко І. І.

Стаття надійшла 12. 05. 2014 р.