

ЭПИГЕНЕТИКА РАКА



Исследования роли эпигенетических изменений начали новую эру в изучении базовых механизмов канцерогенеза. В течение последних лет ключевые открытия в этой области привели к изменению представлений о детерминантах названного процесса: к возникновению злокачественного новооб-

разования ведут генетические и эпигенетические изменения, накопленные в клетках, а также взаимодействия измененных клеток с окружающими стромальными компонентами (микроокружением хозяина). В настоящее время не вызывает сомнений огромная роль в злокачественной трансформации генетических изменений, то есть изменений в структуре генов. Потенциально обратимые эпигенетические изменения не затрагивают структуру и генетические потенции генов, но приводят к наследуемой модификации их экспрессии. Роль таких изменений изучена в значительно меньшей степени, однако уже показано взаимодействие эпигенетических и генетических событий, когда одни провоцируют возникновение других в процессе опухолевой инициации и прогрессии. Эпигенетические изменения включают три отдельных взаимоусиливающих механизма: изменения в метилировании ДНК; посттрансляционные модификации гистонов и ремоделирование хроматина; не кодирующая белок экспрессия РНК: микро-РНК и малые интерферирующие РНК (миРНК).

Из всех эпигенетических модификаций гиперметилирование, которое репрессирует транскрипцию промоторных областей (что ведет к «молчанию» гена) сотен и тысяч генов, в том числе генов-супрессоров опухоли, наиболее изучено. Равновесие между всеми ферментами и факторами, вовлеченные в метилировании ДНК, и способ его исполнения различными группами ядерных факторов являются ключевыми для нормального поведения клетки. В совокупности они приводят к активации или ингибированию различных биологических событий, в том числе различных аспектов злокачественного роста, включая изменение пролиферации и метаболизма клетки, ангиогенез, иммунное ускользание, метастазирование. Метилирование ДНК играет важную роль в модуляции структуры хроматина, регуляции транскрипции и стабильности генома. У высших организмов метилирование защищает ДНК от деградации нуклеазой и играет важную роль в регуля-

ции экспрессии гена, что очень существенно для нормального развития и функционирования. Метилирование ДНК у людей отмечают едва ли не исключительно в CpG-динуклеотидах, большинство CpG-последовательностей в геноме метилированы. Модификация, как правило, репрессивна по отношению к транскрипции и помогает поддерживать «молчание» мобильных генетических элементов, усиливая таким образом стабильность генома. Однако имеются «CpG-островки», которые ассоциируются с генными промоторами и ускользают от метилирования ДНК.

В норме метилирование ДНК промотирует очень конденсированную структуру хроматина путем увеличения ДНК-организующих белков. Гипометилирование ДНК может вести к активации онкогена (онкогенов). В опухолевых клетках оно может вызвать деконденсацию хроматина и хромосомные реаранжировки, которые могут привести к нестабильности хромосом. Характерной чертой злокачественно трансформированных клеток является дисбаланс метилирования ДНК, выражающийся в том, что в одном типе опухолевых клеток наблюдается и aberrантное гиперметилирование промоторных зон генов-супрессоров, вовлеченных в канцерогенез, и снижение уровня метилирования остальной части генома. Изменения в метилировании ДНК могут быть индикатором канцерогенного риска, помочь в ранней диагностике опухоли, говорить о плохом прогнозе для онкобольного.

Посттрансляционные модификации гистонов включают большой ряд вариаций в эпигенетической регуляции, охватывая более 50 известных сайтов модификации. Гистоны подвергаются нескольким формам модификации, включая ацетилирование, метилирование, фосфорилирование, цитрулирование и ADP-рибозилирование. Взаимодействуя, комбинации этих модификаций составляют «гистоновый код», который реализуется в форме специфических ядерных событий. Метилирование, ацетилирование или фосфорилирование в независимых сайтах могут работать в тандеме с другими модификациями, что обеспечивает уникальные биологические результаты. И хотя взаимодействия среди различных гистоновых модификаций все еще мало понятны, система взглядов и понятий быстро совершенствуется. Ингибиторы деацетилазы гистонов (HDAC) очень важны при разработке новых и менее токсических противораковых лекарственных веществ. Они блокируют деацетилазы, которые ответственны за деацетилирование гистонов и таким образом могут модулировать экспрессию гена. Они задерживают рост, а также и дифференциацию. Пилотные исследования придают особое значение месту посттран-

сляционных модификаций гистонов, как мишени для противораковой терапии.

Микро-РНК — обширный класс малых, не кодирующих белок РНК, играют большую роль в посттрансляционной регуляции, как негативные регуляторы экспрессии гена. Мутации или ошибочная экспрессия микро-РНК могут функционировать и как опухолевые супрессоры, и как онкогены. Таким образом, микро-РНК может оказаться практически полезной при диагностике и лечении рака. Аналогично с кодирующими генами микро-РНК обладает также тканевой специфичностью, определенным временем экспрессии в ходе дифференциации. Было отмечено, что некодирующие РНК, нацеленные на CpG-островки в промоторных областях, способны оказывать совместное влияние на метилирование ДНК и гистонов для воздействия на транскрипцию гена. Понимание роли влияния некодирующих РНК на транскрипционную активность все еще не полно; это увлекательный новый фронт работы в области

эпигенетических изменений, обещающий дать ответы на многие вопросы о регуляции транскрипции и механизмах канцерогенеза.

Успехи эпигенетики в сегодняшнюю постгеномную эру должны помочь выяснению молекулярных механизмов рака и привести к разработке лучших методов его диагностики, лечения и профилактики. Пробы опухольспецифических метилированных ДНК могут быть исследованы в клетках удаленных опухолей, биологических жидкостях (кровь, моча). Определение метилированной ДНК при помощи метода ПЦР неинвазивно и относительно дешево. Установление роли эпигенетических изменений в инициации рака может помочь в разработке новых методов его профилактики. Благодаря обратимой природе эпигенетических изменений, ферменты, вовлеченные в их поддержку, обещают быть удачными мишенями для противоопухолевой терапии.

Главный редактор В. Чехун