

See discussions, stats, and author profiles for this publication at: <https://www.researchgate.net/publication/338991154>

Епигенетика и рак

Article · June 2015

CITATIONS

0

READS

199

1 author:



Miglena Koprinarova

Bulgarian Academy of Sciences, Institute of Molecular Biology; Eurofins Scientific

41 PUBLICATIONS 155 CITATIONS

SEE PROFILE

Some of the authors of this publication are also working on these related projects:



National Science Fund, Ministry of Education and Science, "Probiotics and health: mode of action of pre-selected Bulgarian strains of lactic acid bacteria". КП-06-ОПР 03/16/19.12.2018. [View project](#)

Възможно ли е модерната наука епигенетика да помогне за справяне с раковите заболявания?
 Гл. ас. д-р МИГЛЕНА КОПРИНАРОВА разказва...

ЕПИГЕНЕТИКА И РАК

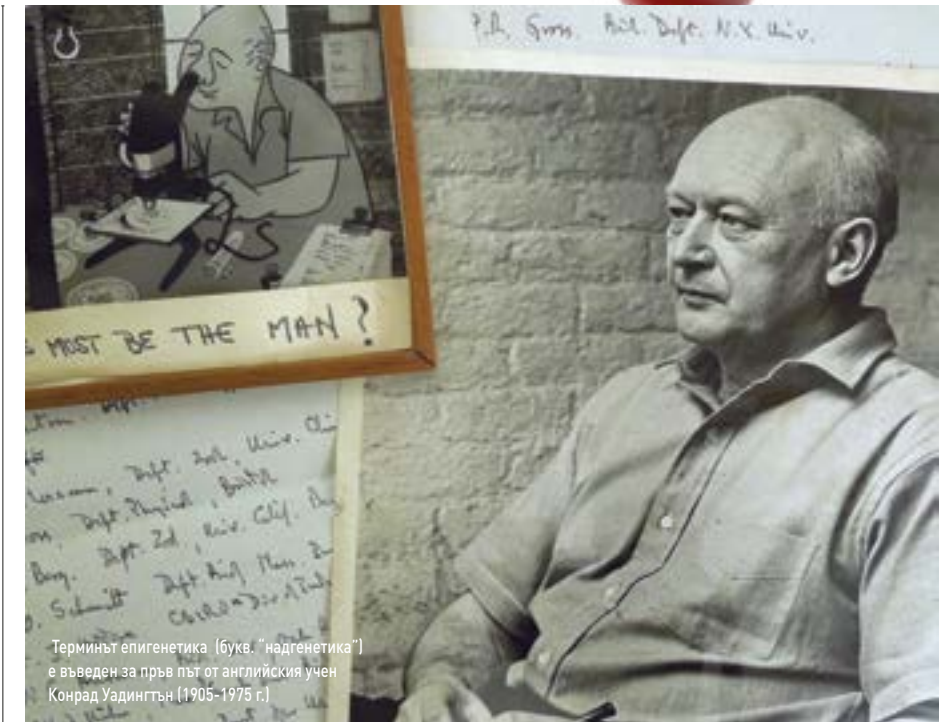
Въпреки че в последните десетилетия има значителен напредък в изучаването на механизмите, по които се иницира и прогресира раковото заболяване, лечението все още остава предизвикателство. Потенциалът на клетките в една туморна маса да придобиват нови „умения“ за растеж и размножаване осигуряват тяхната адаптивност и способността им да изработват резистентност към прилаганата терапия, което прави рака много трудна за третиране болест и все още една от най-смъртоносните за човека.

СВОЙСТВА НА РАКОВИТЕ КЛЕТКИ
 Изследванията върху рака помогнаха да се идентифицират някои общи характеристики, касаещи всички типове рак. Първата от тях е способността на раковите клетки за неконтролируемо деление без диференциация. Нормалните клетки се нуждаят от външни (прецизно регулирани от организма) сигнали, за да се разделят, но раковите клетки развиват различни стратегии, за да поддържат непрекъснатото си делене.

Освен това раковите клетки са устойчиви на клетъчна смърт. Нормалните клетки са програмирани да иницират механизми, с които да предизвикват собствената си смърт в отговор на различни физиологични и патологични стимули. Раковите обаче често развиват способност да избегнат клетъчната смърт, което е и причината за резистентност към някои химиотерапевтични агенти. Клетъчното обезсмъртяване е основна стъпка в превръщането на нормалната клетка в ракова. Нормалната, диференцирана, соматична клетка има строго регулиран контрол за ограничен брой деления, докато раковата клетка развива способността да се дели неограничено.

Съществена характеристика на трансформираните (ракови) клетки е способност за изграждане на кръвоносни съдове в новообразуваната туморна маса (ангиогенеза). Всички клетки в организма се нуждаят от кръвоснабдяване, което им осигурява кислород и хранителни вещества за тяхното развитие. Но докато в един възрастен организъм ангиогенеза се активира само временно, и то при определени ситуации (напр. при нараняване), то при раковите клетки изграждането на нови кръвоносни съдове е постоянен процес.

Метастазирването (разпространението) на първичните тумори е многостъпков процес, включващ координираната активност на много групи гени, свързани



Терминът епигенетика [букв. "надгенетика"] е въведен за пръв път от английския учен Конрад Уедингтън (1905-1975 г.)

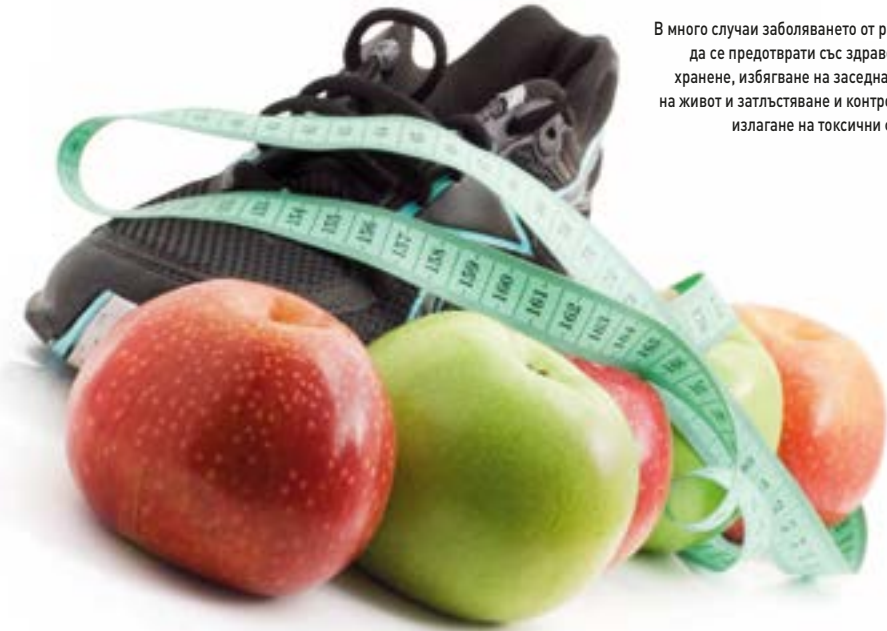
с преживяемост, способност за придвижване, прикрепване и ангиогенеза. За сравнение, в нормалните клетки множество протеини функционират като инхибитори на метастазирването. Тяхната функция често се губи при инвазивните тумори.

Важно свойство на раковите клетки е способността им да избягват разрушаване от имунната система. Как става това? При трансформацията на клетката в ракова специфични тумор-асоциирани протеини се разполагат на нейната повърхност. Тези протеини служат като сигнал за клетките на имунната система, които разпознават раковите клетки и ги унищожават. Следователно трансформираните клетки могат да се развият в клинично значим тумор само ако имунната система не може да се справи с тях. Това се случва, ако раковите клетки загубят онези отличителни протеини, които имунната система разпознава, ставайки "невидими" за нея, или ако активират инхибиране на антираковия имуен отговор. Чрез тези механизми раковите клетки успяват да избегнат както естествения, така и индуцирания с ваксинация имуен отговор.

Раковите клетки препрограмират своя метаболизъм, което им позволява бърз растеж и преживяемост в туморната маса, в която както кислородът, така и хранителните вещества са ограничени. В допълнение повишените нива на свободни кислородни радикали, характерни за метаболизма на раковата клетка, индуцират повреди в ДНК, което допринася за геномната нестабилност и мутациите - съществен фактор в туморогенезата.

ЖИВОТЪТ НА ЕДНА РАКОВА КЛЕТКА
 Придобиването на изброените особености е свързано с две основни характеристики, общи за различните типове туморни клетки: поддържане на възпалителен процес и геномна нестабилност. Тумор-асоциираното възпаление нарушава нормалните сигнални каскади в клетката и стимулира развитието на тумора чрез подпомагане на преживяемостта, делението, инвазията, ангиогенезата, метастазирването и инхибирането на имунния отговор. Всичко това води до увеличена резистентност към химиотерапевтичните лекарства. Геномната нестабилност спомага

„ПРИ ТРАНСФОРМАЦИЯТА НА НОРМАЛНАТА КЛЕТКА В РАКОВА НАСТЪПВАТ КАКТО ГЕНЕТИЧНИ, ТАКА И ЕПИГЕНЕТИЧНИ ПРОМЕНИ“



В много случаи заболяването от рак може да се предотврати със здравословно хранене, избягване на заседнал начин на живот и затлъстяване и контролирано излагане на токсични фактори

натрупването на различни мутации, които от своя страна позволяват на раковата клетка да придобие нови способности, асоциирани с растеж и метастазирание.

Откриването на общите белези, характерни за различните типове ракови клетки, позволява да се набележат терапевтични мишени и да се опростят подходите при лечението на тази болест.

КАК КЛЕТКАТА СЕ ТРАНСФОРМИРА В РАКОВА?

Трансформацията на една нормална клетка в ракова е сложен многостъпков процес с мултифакторна етиология, който включва както генетични, така и епигенетични изменения. Генетичните промени засягат ДНК молекулите и се считат за необратими. Например натрупването на мутации в тумор-супресорни гени, като p53, чиято функция в клетките е защитна, води до дезактивирането на тези гени и подпомага туморогенезата. Повече от 50% от човешките тумори се характеризират с генетични промени (мутации или липсващи участъци) в гена за p53. Тъй като основната функция на този ген е при наличие на повреда в ДНК да спира клетъчния цикъл и да сигнализира системите за поправка, а при големи нарушения да стартира механизмите на програмирана клетъчна смърт (апоптоза), то дезактивирането му води до геномна нестабилност и подпомага туморогенезата.

За разлика от генетичните, епигенетичните изменения, които обикновено настъпват в ранните етапи на трансформация на клетката в ракова, са

нарушения (като оксидативен стрес, възпаление и геномна нестабилност). По този начин, чрез деактивиране на механизмите за естествена защита и стимулиране на клетъчното делене в присъствие на натрупващи се изменения, се осъществява бавното трансформиране на клетката в ракова.

потенциално обратими. Те не нарушават самите ДНК молекули, а тяхната функционална активност. Например неправилно прибавени епигенетични модификации (малки химични групи) към тумор-супресорни гени, контролиращи деленето на клетката, ги инактивират. Това инактивиране обаче не е свързано с увреждане на ДНК молекулите, а с потенциално обратимо регулиране на тяхната активност. Тъй като основната роля на продуктите на тези гени в нормалната клетка е да възпрепятства неконтролируемото клетъчно делене, не е изненадващо, че дезактивирането им се наблюдава в редица тумори.

В допълнение е нужно да се подчертае, че епигенетичните промени не само са свързани с етапите на трансформация на клетката в ракова, с доказана роля във всяка от споменатите по-горе онко-характеристики, но също така причиняват геномна нестабилност. Например 50% от инактивиращите мутации в основния „пазител“ на генома, тумор-супресорния ген p53, са епигенетично задвижени (виж карето „Генетика и епигенетика“).

КАКВО СТАВА В РАКОВАТА КЛЕТКА?

Ранните промени в процеса на раковата трансформация са в посока на деактивиране на т.нар. тумор-супресорни гени, които осигуряват защитата на клетката и активират механизмите на програмирана клетъчна смърт в случай, че нарушенията в клетката са големи и не могат да бъдат поправени. Паралелно се активират гени, чиито продукти стимулират деленето на клетките, в микросредата на натрупващи се

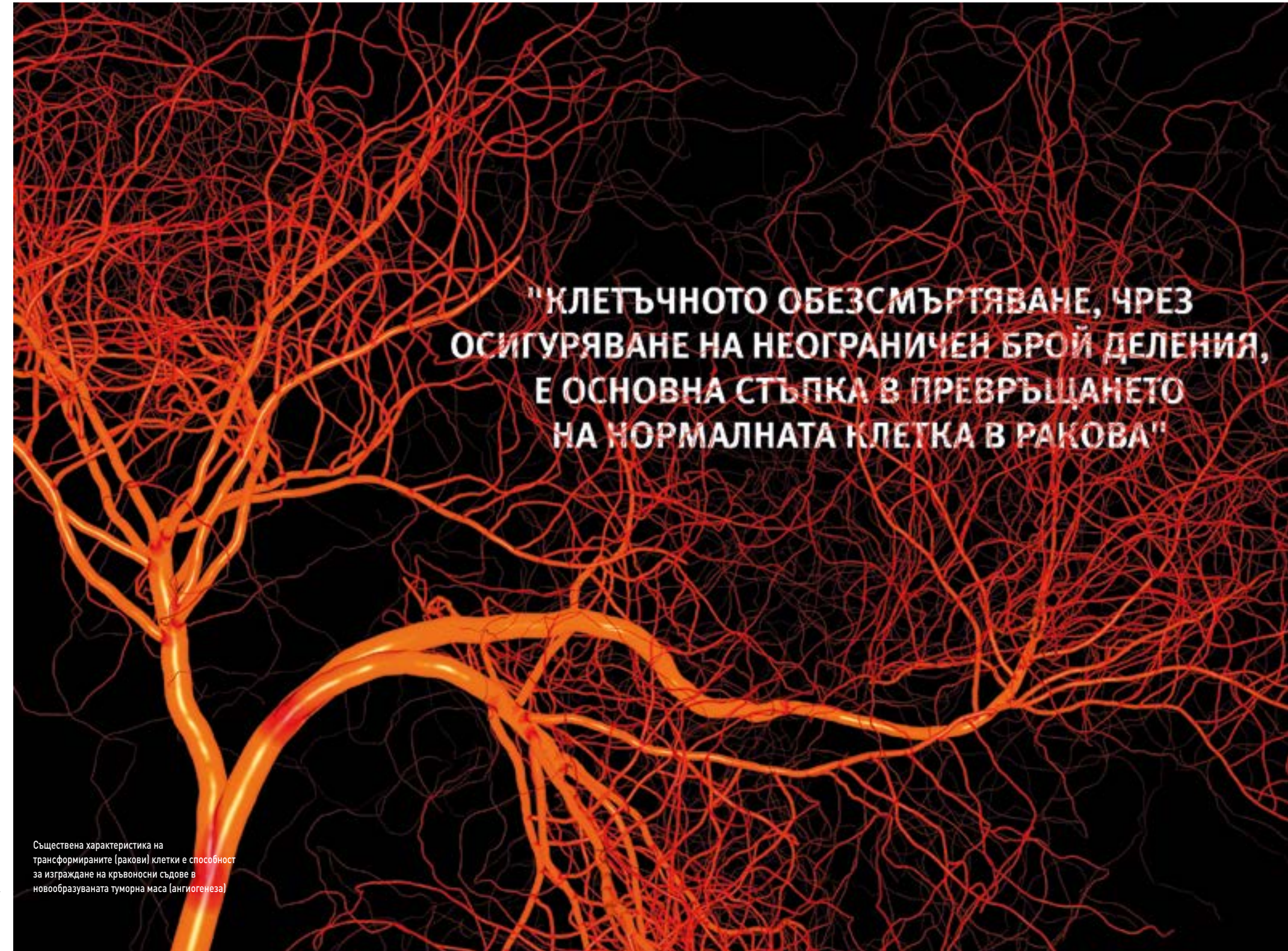
Промените в регулацията на генната активност, така характерни за раковите клетки, са епигенетично контролирани, което означава, че те са потенциално обратими!

ЕПИГЕНЕТИКА НА РАКА

Ще разгледаме какво представляват

епигенетичните промени, съпътстващи трансформацията на клетките в ракови и защо имат такава ключова роля. Активността на един ген зависи от това, дали ензимите имат достъп до него, за да го „прочетат“, т.е. дали е локално „отворена“ хроматиновата структура (изградена от дългите ДНК молекули,

завити около хистонови протеини, образувайки в разгънат вид структура, подобна на перлена огърлица). В нормалната, диференцирана клетка в организма, само специфична част от генома (генетичната информация, записана в ДНК) е активна. Останалата част е силно



"КЛЕТЪЧНОТО ОБЕЗСМЪРТЯВАНЕ, ЧРЕЗ ОСИГУРЯВАНЕ НА НЕОГРАНИЧЕН БРОЙ ДЕЛЕНИЯ, Е ОСНОВНА СТЬПКА В ПРЕВРЪЩАНЕТО НА НОРМАЛНАТА КЛЕТКА В РАКОВА!"

Съществена характеристика на трансформираните (ракови) клетки е способност за изграждане на кръвоносни съдове в новообразуваната туморна маса (ангиогенеза)

компактизирана и неактивна. Както активните, така и неактивните участъци са епигенетично маркирани посредством малки химични групи. Основна роля за „отварянето“ на хроматина има прибавянето на ацетилни групи към хистоновите протеини, около които е завита ДНК. Тъй като ДНК е отрицателно заредена молекула, а хистоновите протеини, около които се навива, са положително заредени, то привличането е голямо и това е предпоставка за компактизация на хроматиновата структура. Прибавянето на отрицателно заредените ацетилни групи обаче намалява положителния заряд на хистоните и привличането с ДНК отслабва, което спомага „отварянето“ на хроматина (с помощта на специфични протеинови комплекси) и прави ДНК по-достъпна за ензимите, които я „четат“, възпроизвеждат и поправят.

Друг фактор за активността на един ген е състоянието на неговия регулаторен участък. Наличието на малки метилни групи, закачени за ДНК, пречи на ензимите, които са нужни за инициране на „четенето“, и това прави гена неактивен. Тези епигенетични модификации, определящи генната активност, са променени в раковите клетки. Това води до неправилно (т. е.

„ТРЕТИРАНЕТО НА РАКОВИ КЛЕТКИ С ЕПИГЕНЕТИЧНИ ЛЕКАРСТВА НЕДВУСМИСЛЕНО ПОКАЗВА ТЕХНИЯ ПОТЕНЦИАЛ“

различно от нормалното) активиране на едни групи гени и дезактивиране на други, което спомага трансформирането на клетката в ракова. В допълнение, още един епигенетичен механизъм контролира основните клетъчни функции. Това са малки РНК молекули с регулаторна роля, чието дерегулиране съпътства раковата трансформация.

В обобщение, активността на гените пряко зависи от тяхната достъпност, т.е. от локалната степен на компактизация на хроматиновата структура, която се определя епигенетично. В раковите клетки епигенетичната регулация често е променена, което води до аномална активност на гените, подпомагащи туморогенезата и инактивиране на гените със защитна функция. Прилагането на епигенетични лекарства цели възстановяване на епигенетичните модификации и оттам на генната активност и възвръщане на функции, чрез които увредената клетка се насочва към клетъчна смърт.

ЕПИГЕНЕТИЧНИ ЛЕКАРСТВА?

Епигенетичните модификации, модулиращи активността на гените, се добавят и отстраняват от епигенетични ензими в клетките. Същите тези ензими взаимодействат и с огромен брой активиращи и репресиращи фактори, структурни протеини и други ензими, и по този начин регулират много клетъчни процеси. Даже слаба промяна в активността на епигенетичните ензими индуцира драстични промени в епигенетичните модификации и оттам - в активност на гените, чиято аномалност е обща характеристика на раковите клетки. Целта на епигенетичната терапия е посредством инхибитори на ензими (които добавят или отстраняват епигенетичните модификации върху хистоните и ДНК), или инхибитори на микроРНК (които изпълняват регулаторна функция), да се възстанови нормалната генна регулация.

Поради потенциалната обратимост на епигенетичните сигнали увеличаващ се

РЕЧНИК НА ЖАРГОНА

1 КЛЕТЪЧНА ДИФЕРЕНЦИАЦИЯ

Процесът на развитие на специализирани клетки (напр. мускулни, нервни и т.н.) от една начална неспециализирана клетка.

2 СОМАТИЧНА КЛЕТКА

Такива са всички клетки, които формират тялото и не са полови клетки.

3 ИНХИБИТОР

Вещество, което потиска или спира различни процеси в организма.

брой епигенетични модулатори (синтетични и с природен произход) преминават преклинични и клинични изпитания. Понастоящем само четири са получили одобрението на Американската агенция за контрол на лекарствата и храните (FDA) като антиракови лекарства.

БЪДЕЩЕТО

Доказани са множество конкретни епигенетични механизми, които подпомагат канцерогенезата. Изучаването им откри възможности за тяхното използване като мишени за терапия, а така също и като маркери за ранна диагноза, прогноза и предвиждане на терапевтични резултати, тъй като епигенетичните промени, съпътстващи етапите на трансформация на клетката, в много случаи са специфични за типа рак, както и за неговия стадий.

Третирането на ракови клетки с епигенетични лекарства (както в експериментални условия, така и при пациенти) недвусмислено показва техния потенциал да подпомогнат раковите клетки със собствените им механизми да преустановят непрестанното си делене, препрограмирайки се към диференциация и клетъчна смърт. Поради това се счита, че епигенетичната терапия има обещаващ потенциал да бъде включена в клиничната практика. Комбинираното прилагане на различни типове епигенетични лекарства, както и съчетаването на епигенетична с имунотерапия, химиотерапия или лъчетерапия, показва надеждни резултати.

Епигенетичните лекарства предлагат възможност да се прицелят едновременно няколко тумор-асоциирани промени в раковите клетки. Обаче именно този глобален неспецифичен ефект, който те



ГЕНЕТИКА И ЕПИГЕНЕТИКА

КАКВА Е РАЗЛИКАТА МЕЖДУ ТЕЗИ ДВЕ НАУКИ?

В молекулите на ДНК е кодирана информацията, нужна за синтеза на протеини, които изграждат живата клетка, респективно организма. Промени в ДНК молекулите са генетични и се унаследяват. Епигенетични са онези също унаследими промени, които не са свързани с ДНК последователността, а чрез модифициране или маркиране на участъци от нея определят дали, кога и как тя да функционира. Една популярна метафора описва генетичната информация като пиано, а епигенетичната като звук. Генетичната информация е записана в молекулите на ДНК и тя е еднаква за всички клетки на един организъм. Но различна част от нея се проявява в различните типове клетки. Например в човешкия организъм има около 200 типа клетки. Всички те носят еднаква генетична информация, но изглеждат и функционират различно. Това се дължи на различните групи гени, които са активни в тях под епигенетичен контрол, на различния „тон“, с който звучат тези клетки, ако продължим да се изразяваме метафорично.

Всички клетки в човешкия организъм имат еднакъв генетичен материал (ДНК), но се различават епигенетично. Участъците от ДНК молекулите, които носят кодирана информация за синтеза на протеини, се наричат гени. Различни групи гени се „включват“ и „изключват“ в различните типове клетки, което води до синтезата на съответните протеини, които пък определят как ще изглеждат и функционират клетките. Кои гени ще бъдат активни и как ще функционират в съответните клетки, се определя чрез епигенетични механизми. Повече за епигенетиката и за българския принос към нея разказахме в много случаи заболяването от рак може да се предотврати със здравословно хранене, избягване на заседнал начин на живот и на затлъстяване, и контролирано излагане на токсични фактори като цигарен дим, слънчево изгаряне и инфекции. ■



Д-Р МИГЛЕНА КОПРИНАРОВА е главен асистент в Института по молекулярна биология към БАН.



Епигенетични са унаследими промени, които не са свързани с ДНК-последователността, а определят чрез модифициране или маркиране на участъци от нея дали, кога и как тя ще функционира