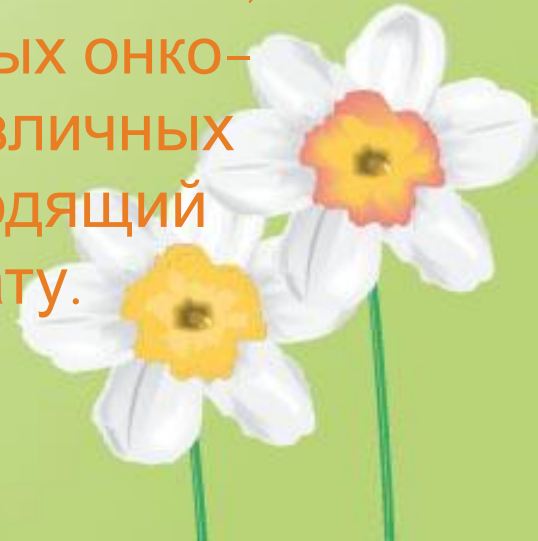


Тканевая теория канцерогенеза



Господствующая сегодня парадигма канцерогенеза опирается на основные постулаты *молекулярно-генетической теории* или *молекулярного канцерогенеза*. Однако с точки зрения этой концепции невозможно в полной мере представить полную и последовательную картину генетических процессов, приводящих клетку к опухолевой трансформации. Для построения универсальной теории общего канцерогенеза необходимо было выявить общий патогенетический механизм, унифицирующий действие различных онкогенов, нивелирующий эффекты различных стимулирующих факторов и приводящий к единому конечному результату.



Было установлено, что искомый патогенетический механизм «общего знаменателя» заключен не в геноме клетки, как предполагалось ранее, а связан с **тканевым гомеостазом** и его неспецифической реакцией в виде компенсаторной пролиферации. Известно, что в основе канцерогенеза лежит нарушение контроля пролиферации.

Молекулярно-генетическая теория объясняет это явление повреждением генома клетки: мутациями в 3–4 онкогенах или необратимыми изменениями генома. При этом прямой связи между нарушениями пролиферации и изменениями генома не прослежено. Определено, что контроль клеточной пролиферации осуществляется не только при помощи генома, но и надклеточными механизмами **тканевого гомеостаза**, который регулирует и синхронизирует митотическую активность различных групп клеток относительно друг друга, что принципиально невозможно на уровне генома одной клетки.



Коренное различие молекулярно-генетической и тканевой теории канцерогенеза заключается и в том, что согласно тканевой теории опухолевая трансформация клетки является обратимым явлением. При условии индукции дифференцировки злокачественные клетки могут нормализоваться, теряя злокачественность. Молекулярно-генетическая теория постулирует необратимость озлокачествления клетки. Слабым местом теории онкогена является то, что даже очевидные факты нормализации клеток в русле этой теории объясняются фенотипической нормализацией, отвергая возможность полной генетической нормализации, так как иная трактовка опровергала бы основные постулаты теории онкогена.



Тканевая теория канцерогенеза не отвергает теорию онкогена, а интерпретирует ее на другой патогенетической основе. Известно, что ряд свойств злокачественных клеток присущ нормальным клоногенным стволовым клеткам, трансформирующимся в злокачественную опухоль при нарушении тканевого контроля. Это яркий пример того, что свойства самой клетки являются необходимым, но не единственным условием канцерогенеза. Вторым необходимым условием канцерогенеза является нарушение тканевого гомеостаза. При этом разрушение тканевого гомеостаза происходит вследствие эмбрионализации («омоложения») клеток, стимулируя неконтролируемый рост стволовых клеток путём выведения их из-под тканевого контроля.



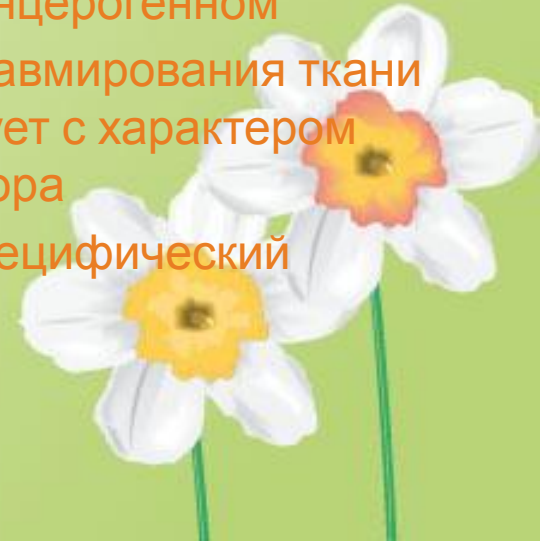
В норме при сохранном тканевом гомеостазе клоногенные клетки и дифференцированные клетки находятся в динамическом равновесии, регулируемом при помощи системы «факторы роста – кейлоны» по механизму отрицательной обратной связи. При этом факторы роста оказывают стимулирующее действие на пролиферацию, кейлоны – угнетающее. Иными словами, при повреждении или естественном отмирании дифференцированных клеток факторы роста стимулируют пролиферацию стволовых клеток, по мере нарастания которой кейлоны подавляют её.

В ходе исследований было установлено, что искомым патогенетический механизм «общего знаменателя» заключён не в геноме клетки, как предполагалось ранее, а связан с тканевым гомеостазом и его неспецифической реакцией в виде компенсаторной пролиферации. В рамках теории тканевого канцерогенеза Черезовым А.Е. (1997) было сформулировано понятие «канцерогенного профиля», подтвержденное в последующих исследованиях.



Канцерогенный профиль представляет собой неспецифическое длительное воздействие на ткань, характеризующееся определённой силой, длительностью воздействия и величиной временных промежутков между эпизодами воздействия.

Тот факт, что рак могут вызывать абсолютно разные канцерогены, необъясним с точки зрения теории онкогена. Тканевая теория видит общий знаменатель (неспецифический характер канцерогенеза) именно в канцерогенном профиле, то есть отдаёт определяющую роль уровню травмирования ткани и длительности этого процесса, что напрямую коррелирует с характером пролиферации. При этом природа раздражающего фактора имеет лишь опосредованное значение. Тот факт, что рак могут вызывать абсолютно разные канцерогены, необъясним с точки зрения теории онкогена. Тканевая теория видит общий знаменатель (неспецифический характер канцерогенеза) именно в канцерогенном профиле, то есть отдаёт определяющую роль уровню травмирования ткани и длительности этого процесса, что напрямую коррелирует с характером пролиферации. При этом природа раздражающего фактора имеет лишь опосредованное значение природы, её неспецифический характер хорошо укладывается в представление о «механизме общего знаменателя».



Согласно тканевой теории канцерогенеза последовательность событий при канцерогенезе такова:

1.

- канцерогенный фактор действует в соответствии с канцерогенным профилем;

2.

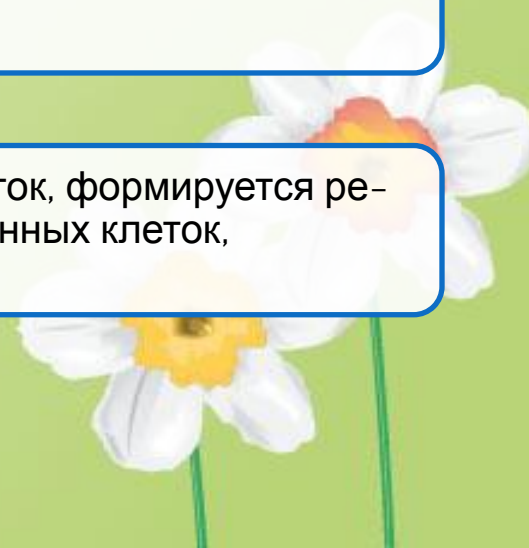
- канцерогенный профиль вызывает повреждение и (или) гибель клеток либо оказывает митогенное воздействие;

3.

- в ответ на действие канцерогенного профиля развивается хроническая компенсаторная пролиферация;

4.

- возникает обратимое нарушение дифференцировки клеток, формируется ре-популяция клеток в сторону всё менее дифференцированных клеток, формируется пул дедифференцированных клеток;



5.

- происходит эмбрионализация ткани, из-за которой клетки теряют черты, свойственные дифференцированным «подконтрольным» надклеточной регуляции клеткам. Исчезают молекулы адгезии и рецепторы на клеточной мембране (что обеспечивает мобильность эмбрионализированной клетки и последующее метастазирование, а также автономность клетки и невосприимчивость к внешним регуляторным сигналам);

6.

- эмбрионализация ткани приводит к нарушению структуры и функции тканевого гомеостаза, нарушению отрицательной обратной связи (кейлоны), контролирующей деление стволовых (клоногенных) клеток. Происходит сдвиг равновесия «факторы роста–кейлоны»;

7.

- клоногенные клетки (стволовые и коммитированные) выходят из-под тканевого контроля, действие их собственных активизированных онкогенов приводит к злокачественному росту, инвазии и метастазированию на фоне потери ими адгезивных свойств.

