Гены-супрессоры при раке лёгкого блокируют апоптоз и уменьшают тормозящее влияние на клеточные онкогены, что ведёт к активации пролиферации. Для реализации эффекта от повреждений генов-супрессоров изменения должны затрагивать оба аллеля гена, так как мутированный ген-супрессор всегда рецессивен по отношению к **со хранному**
. Например, мутация или делеция одного аллеля гена-супрессора должна происходить с изменениями в другом аллеле. Гены-супрессоры рака лёгкого изучены относительно хорошо.
 Наиболее частые делеции хромосом затрагивают следующие участки: 3p21-24, 17p13, 13q14, 9p21-22 и 5q21. Делеция 3p21-24 наиболее часта (в 100% случаев при мелкоклеточном раке лёгкого, в 85% — при немелкоклеточном раке). Однако в этой зоне нет ни одного гена-супрессора. Другие участки соответствуют известным генам-супрессорам. Так, p53 расположен в 17p13, ген ретинобластомы — 13q14, p16 INK4B (MTS1) и p15 INK4B (MTS2) — 9p21–22, MCC (мутированный ген при раке толстой кишки) и APC (ген аденоматозных полипов толстой кишки) — 5q21. Функции большинства перечисленных генов хорошо известны и связаны с контролем фазы G1 митотического цикла и/или апоптоза. Их инактивация вызывает ускользание из остановки в фазе G1 и развитие апоптоза. Потеря гетерозиготности была изучена в очагах метаплазии и дисплазии рака in situ. При **плоскоклеточной метаплазии** выявлена потеря гетерозиготности в сайтах 17p13, 5q21 и 9p21. При этом в разных очагах в пределах одного лёгкого обнаруживают разные мутации. Выявление повреждений генома в области локализации генов-супрессоров на стадии
 предраковых изменений
свидетельствует об участии этих генов в данных стадиях опухолевого роста. Сейчас описан ряд новых генов-супрессоров, вероятно, имеющих значение для развития рака лёгкого и локализованных в хромосомах 1 и 16.

 Ген p53 наиболее изменчив при опухолевом росте. Природный тип p53 — фактор транскрипции с множеством функций (регулировка перехода клеток из G1 в S-фазу, репарации ДНК и апоптоза после повреждения генома). Делеция одного из аллелей (17p13) в сочетании с точковой мутацией в другом аллеле — генетические перестройки, наблюдаемые в большинстве злокачественных опухолей. Мутированный p53 действует как клеточный онкоген, стимулирует пролиферацию опухолевых клеток и вызывает образование антител, выявляемых у пациентов. Последнее стало основанием для разработки иммунодиагностики и иммунотерапии рака лёгкого.

 Мутация вызывает конформационные изменения в протеине p53 и его накопление в ядрах клеток, что позволяет определять его иммуногистохимическими методами. Напротив, природный тип p53 обладает очень коротким полупериодом жизни (20 мин), поэтому его невозможно определить иммуногистохимически. Накопление мутантного

p53 обнаруживают в 70–100% культуры клеток мелкоклеточного рака, 50–70% мелкоклеточного рака операционного и секционного материала и 45–75% немелкоклеточного рака лёгкого. Накопление p53 в ядрах клеток может свидетельствовать о мутации в гене (при выявлении не менее чем двумя методами как минимум 20% позитивных клеток). P53 негативные наблюдения — не только природный тип p53, но и отсутствие синтеза какого-либо белка p53. Сплайсинговые мутации, не выявляемые иммуногистохимически , составляют примерно 20% p53-негативных случаев. Инактивацию p53 при раке лёгкого обнаруживают примерно в 70% случаев. Исследования корреляции экспрессии p53 с выживаемостью противоречивы. Если такая связь есть, то она несущественна. Непонятна и связь p53 со злокачественной трансформацией. В то же время, эксперименты показывают, что при активации природного типа p53 происходит замедление роста и апоптоз, что может привести к реверсии злокачественного фенотипа.

 Доказано значение мутации p53 на ранних стадиях канцерогенеза лёгкого. Мутантные формы никогда не выявляют при резервной базальноклеточной гиперплазии или плоскоклеточной метаплазии без признаков дисплазии. При дисплазии p53 мутации выявляют в 12–53% случаев, а при раке in situ — в 60–90% случаев. Ожидаемая частота экспрессии p53 при дисплазиях эпителия лёгкого составляет до 91%. Связь накопления p53 при предраке с последующим развитием опухоли достоверна. Обнаружение p53 более чем в 20% клеток в **очагах дисплазии** — маркёр необратимых предраковых изменений. Однако примерно в 50% случаев рак лёгкого развивается без p53 мутации. Поэтому отсутствие p53 не считают благоприятным прогностическим признаком. Кроме того, накопление p53 и его мутации — не единственные молекулярные механизмы инактивации p53 в опухолях. Белки p53 выявлены в ядрах раковых клеток в 47% наблюдений. При этом частота экспрессии p53 в мелкоклеточном раке лёгкого — 67%, а в немелкоклеточном — 46%. Достоверна корреляция между уровнем экспрессии p53 и стадией заболевания. Доказано, что нарушение работы p53 происходит при его взаимодействии с другими белками-регуляторами митотического цикла — p21, Mdm2, bax.

 Ген Rb расположен в участке 13q14, в нём происходит делеция в 80% мелкоклеточного рака лёгкого
(также часто, как при ретинобластоме). Ген кодирует ядерный фосфопротеин массой 110 Кда и контролирует выход клетки из G1 фазы. Гипофосфорилирование Rb приводит к блокаде клетки на стадии G1 и апоптозу. Инактивация Rb в опухолях бывает при потере одного из аллелей и мутации второго аллеля гена. Экспрессия Rb отсутствует в 90% случаев мелкоклеточного рака лёгкого, что имеет плохое прогностическое значение. В немелкоклеточном раке лёгкого экспрессия отсутствует в 30% случаев и прогностически незначима.

 Таким образом, инактивация генов-супрессоров p53 и Rb более значима для развития и прогрессирования мелкоклеточного рака лёгких, чем немелкоклеточного, что подтверждает разные пути онкогенеза этих опухолей.

Интересные статьи:

1) Геморрагический васкулит и диссеминированный гранулематозный васкулит

2) Классификация пневмоний

3) Бронхоэктатическая болезнь