

BENDRI SENĖJIMO IR VĖŽIO MOLEKULINIAI MECHANIZMAI

Ričardas Stonys^{1,2}, Birutė Kazbarienė¹, Janina Didžiapetrienė¹

¹Vilniaus universiteto Onkologijos institutas, ²Vilniaus universiteto Medicinos fakultetas

Raktažodžiai: vėžys, senėjimas, genomo nestabilumas, telomeros, autofagija.

Santrauka

Remiantis statistiniais duomenimis, sergamumas vėžiu didėja didėjant amžiui. Tai paskatino mokslininkus ieškoti, kas sieja minėtus du procesus. Šio straipsnio tikslas - apžvelgti literatūroje dažniausiai minimus vėžį ir senėjimą siejančius bei ląstelės stabilumą užtikrinančius mechanizmus genomo ir baltymų lygmeniu: genomo (ne)stabilumą, telomerų trumpėjimą ir autofagiją. Genomo nestabilumas – tai vienas pagrindinių veiksnių, kuris lemia piktybinę ląstelės transformaciją. Eksperimentiniai duomenys rodo, kad genomo nestabilumas daro didelę įtaką senėjimo greičiui, taip sumažindamas išgyvenimo trukmę. Kiti du aptariamai veiksniai, telomeros ir autofagija, veikia priešingai, jie mažina galimybės atsirasti genomo nestabilumui, taip užkirsdami kelią piktybinei ląstelės transformacijai bei pagreitėjusiam ląstelės ir viso organizmo senėjimui. Manoma, kad išsiaiškinus, kas sieja senėjimo ir kancerogenezės molekulinis kelius, bus galima kurti efektyvesnę vėžio gydymo taktiką.

Įvadas

Vienas dažniausiai minimų vėžio rizikos veiksnių yra amžius [1, 2]. Remiantis statistikos duomenimis, didėjant populiacijos vidutiniam amžiui, didėja ir navikinių ligų skaičius šioje populiacijoje [1]. Vertinant tokius rezultatus, galima daryti išvadą, kad molekulinis lygmeniu senėjimą ir vėžį gali sieti bendri mechanizmai. Senėjimas apibūdinamas kaip procesas, kurio metu dėl nuolatinio molekulių, organelių, ląstelių, audinių pažeidimo įvyksta įvairių organizmo funkcijų pokyčių ir dėl to gali sumažėti atsparumas ligoms [3, 4, 5, 7, 16]. Vėžys – tai su amžiumi susijusi liga [1]. Veiksniai, sąlygojantys biologinių struktūrų pažeidimą, taip pat lemia įvairių mutacijų atsiradimą, dėl kurių tam tikros ląstelės gali nevaldomai proliferuoti ir tampa vėžinėmis. Lyginant su amžiumi susijusias ligas ir vėžį, galima

įžvelgti vieną svarbų skirtumą: su senėjimu susijusios ligos atsiranda dėl įvairių ląstelės funkcijų praradimo, o vėžys yra ne tik senų ląstelės funkcijų praradimo, bet ir naujų įgijimo padarinys. Svarbu tai, kad kai kurie veiksniai, stabdantys senėjimo procesą (pvz., kalorijų apribojimas ar insulino/IGF-1 signalinių kelių stimuliacija) slopina ir kancerogenezę [1]. Kita vertus, kai kurie senėjimą slopinantys veiksniai gali paspartinti naviko augimą (pvz., tam tikros p53 baltymo izoformos) [1, 7–9]. Taigi atsakymas į klausimą, kas sieja vėžį ir senėjimą, sudėtingas, bet šiuolaikiniai mokslo pasiekimai jau leidžia iš dalies suprasti šiuos du procesus jungiančius molekulinis mechanizmus.

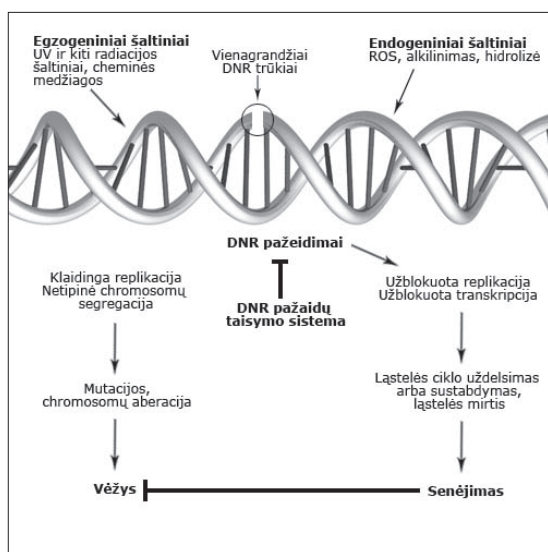
Straipsnio tikslas – apžvelgti literatūroje dažniausiai minimus veiksnis: genomo nestabilumą, telomerų galų teoriją ir autofagiją.

Objektas ir metodai

Literatūros apžvalga buvo renkama naudojantis PubMed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>) bei BioMedCentral (<http://www.biomedcentral.com/>) duomenų bazėmis, raktažodžiai: ageing and cancer, common cancer and ageing molecular mechanisms, cell senescence ir kt. Panaudojus šiuos raktažodžius, rasta daugiau kaip 10000 literatūros šaltinių. Atrinkti naujausi straipsniai, kuriuose tyrinėjami bendri molekuliniai senėjimo ir vėžio mechanizmai.

Genomo nestabilumas. Kad ląstelė normaliai funkcionuotų, turi būti išlaikytas genomo vientisumas. Tai užtikrina įvairios DNR pažaidų taisymo sistemos. Pagal savo prigimtį biologinės molekulės linkusios dalyvauti savaiminėse cheminėse reakcijose, tokiose kaip hidrolizė [5]. Nestabilios molekulės gali pažeisti kitas molekules, tarp jų ir DNR. Be to, įvairūs endogeniniai (laisvieji radikalai, reaktyviosios deguonies molekulės ir kt.) ir egzogeniniai (jonizuojančioji spinduliuotė, cheminiai junginiai ir kt.) veiksniai gali taip pat pažeisti DNR struktūrą (1 pav.). Esant DNR reparacijos sistemos nepajėgumui, didėja sukauptų mutacijų skaičius, kuris veda prie genomo nestabilumo, o šis yra vienas iš veiksnių, lemiančių vėžio atsiradimą [4, 5].

Genetinis nestabilumas svarbų vaidmenį atlieka ir senė-



1 pav. DNR pažeidimų šaltiniai ir pasekmės [modifikuota pagal 5]

jimo procese [1–8]. Eksperimentuojant su mielėmis buvo pastebėta, kad senėjant motininei ląstelei didėja ir genomo nestabilumas, kuris pasireiškia heterozigotiškumo praradimu dukterinėse ląstelėse [7]. Toks su amžiumi susijęs chromosomų nestabilumas žinduolių ląstelėse jau yra žinomas daugelį metų. Panaudojus pelių, turinčių specialią mutacijų, modelius bei klinikinių tyrimų rezultatus, esant žmogaus genų, atsakingų už DNR pažeidimų taisymą, paveldėtų mutacijų, nustatyta, kad DNR pažeidimo lygis koreliuoja su senėjimo greičiu [7].

Dažniausiai DNR reparacijos sistemos nepajėgumas atsiranda dėl mutacijų genuose, kurie koduoja molekules, atsakingas už DNR pažeidimų taisymą [5, 8]. Žmonėms, sergantiems Sekelio sindromu, Fankoni anemija, Blumo sindromu arba Li-Fraumeni sindromu, yra nustatomos mutacijos DNR reparacijos genuose ir tokiems asmenims būdinga padidėjusi vėžio rizika, nes šių genų neveiknumas lemia greitesnę mutacijų ir įvairių defektų kaupimąsi. Viena dažniausių mutacijų, aptinkama žmonių navikuose, yra *p53* geno mutacija [8]. Mutacijos, lemiančios *p53* geno inaktyvinimą, leidžia pažeistai ląstelei nevaldomai proliferuoti. Tiriant *p53* geno įtaką vėžiui atsirasti, buvo atlikti bandymai pasitelkiant eksperimentinius pelių modelius. Stebint genetiškai modifikuotas peles, kurios ekspresavo pakeistas *p53* baltymo izoformas, pasižyminčias didesniu aktyvumu, nustatyta, jog šios pelės rezistentiškos navikai atsirasti, bet jų gyvenimo trukmė ženkliai trumpesnė [1, 7–9]. Kita vertus, panaudojus endogeninius promotorius, nebuvo nustatyta ženkliai pokyčių pelių (ląstelės ekspresavo didesnius

kiekius nepakeisto *p53* geno produkto) gyvenimo trukmės atžvilgiu [7, 8]. Gauti rezultatai privertė mokslininkus padaryti išvadą, jog, išmokus tikslingai valdyti *p53* geno raišką, būtų galima pasiekti ilgaamžiškumą, sumažinant genomo nestabilumą ir galimybes vėžiui atsirasti. Jau esama tyrimų rezultatų, kuriuos pasitelkus, pavyzdžiui, padidėjusią *p53* ir *p19Arf* genų ekspresiją, buvo gauta teigiamų rezultatų pailginant gyvenimo trukmę ir sumažinant vėžio riziką [7, 10].

Telomerazė ir telomerų trumpėjimas. Telomeros yra specializuotos struktūros chromosomų galuose, kurias sudaro daug guanino turinčios (TTAGGG) pasikartojančios sekos [7, 11–15]. Pirmą kartą ši struktūra buvo atrasta Barbaros Maklintonk ir Hermano Miulerio ketvirtajame dešimtmetyje [cit. pagal 7]. Už telomerų sintezę yra atsakingas specialus baltymas telomerazė, kuris pasižymi atvirkštinės transkriptazės aktyvumu ir specifiskai pailgina telomerų galus [11, 12]. Chromosomų telomerų galai ir telomerazė yra dar vienas vėžį ir senėjimą siejantis veiksnys (2 pav.).

Telomerazės aktyvumas suaugusio individo ląstelėse yra labai mažas arba jo visiškai nėra [11–15]. Ląstelėms dalijantis, kiekvienos replikacijos metu prarandami telomerų galų fragmentai – telomeros trumpėja. Dėl šios priežasties kiekviena ląstelė turi fiksuotą skaičių galimų pasidalijimų. Telomerazi suaktyvėjus, ląstelės gali dalytis neribotai. Tai leidžia organizmui regeneruoti, taip pat yra slopinamas ir jo senėjimas bei pailginama išgyvenimo trukmė. Vėžinėse ląstelėse aptinkama suaktyvėjusios telomerazės, dėl to ląstelės geba dalytis neribotai [7, 11–15].

Tyrimai naudojant genetiškai modifikuotas peles, pasižyminčias sumažėjusiu arba nesamu telomerazės aktyvumu, buvo svarbus žingsnis parodant, kad ši molekulė atlieka svarbų vaidmenį senėjimo metu bei formuojantis vėžiui. Pelėms, turinčios sutrumpėjusius telomerų galus arba neaktyvią telomerazę, išgyveno ženkliai trumpesnę laiko tarpą, palyginti su kontrolinės grupės pelių išgyvenimu [7, 11, 12]. Nagrinėjant priešingą atvejį, kai telomerazės aktyvumas padidintas, nustatyta, kad pelių gyvenimo trukmė ilgėja [7, 11, 12]. Pastebėta, kad didelis telomerazės aktyvumas padidina vėžio riziką, ypač kai šis aktyvumas yra lydimas naviką slopinančių genų mutacijų [11].

Chromosomų telomerų galus sudaro ne tik nukleotidų sekos, bet taip pat ir telomeras prijungiančių baltymų kompleksas (angl. *shelterin*) iš šešių skirtingų baltymų [12]. Manoma, jog šie baltymai vaidina svarbų vaidmenį ne tik formuojant telomerų galus, bet taip pat ir senėjimo procese bei kancerogenezėje. Vėžinėse ląstelėse randami pažeisti šiuos baltymus koduojantys genai, dėl to ląstelėje atsiranda baltymų trukūmas. Manoma, kad tokios mutacijos gali sąlygoti vėžio progresavimą, navikinių ląstelių proliferaciją [12]. Šių baltymų komplekso įtaka senėjimo procesui tyrinėta labai menkai [12]. Žinoma, jog didėjant amžiui mažėja

Kiekvienos ląstelės ar organizmo gyvavimo laikotarpiu patiriamas anaerobinis metabolizmas lemia trumpalaikės oksidacinio streso būklės, dėl to atsiranda įvairių struktūrų pažeidimų ir galiausiai įvyksta ląstelės ar organizmo mirtis [16, 20]. Naudojant eksperimentinius modelius ir atlikus klinikinius tyrimus pastebėta, kad senėjančios ląstelės laikui bėgant praranda autofagijos funkciją. Manoma, kad tai vienas veiksnių, lemiančių ilgą laiką gyvuojančių ląstelių mirtį [19, 20]. Ląstelės, kurių susilpnėjusi autofagijos funkcija, nesugeba pašalinti reaktyviųjų deguonies formų padarytos žalos ir besikaupiantys pažeisti baltymai bei organelės lemia ląstelės žūtį. Tyrimai naudojant museles, nematodus ir graužikus parodė, kad autofagijos aktyvinimas apsaugo nuo senėjimo, o jos slopinimas tik paspartina senėjimo procesą [16, 20]. Manoma, jog tolesni autofagijos tyrinėjimai leistų padaryti reikšmingų atradimų kontroliuojant senėjimo procesą bei kuriant efektyvesnius vėžio gydymo metodus.

Apibendrinimas

Vėžys tampa vis didesne problema tarp senyvo amžiaus žmonių. Kaip aptarta šiame straipsnyje, vis didesnio dėmesio susilaukia senėjimo proceso tyrimai bei jo molekuliniai mechanizmai nustatymas. Iš pateiktų pavyzdžių galima matyti, kad ne visi mechanizmai, skatinantys senėjimą, yra veiksniai, kurie skatina ir vėžinės ląstelės transformaciją. Siekiant sukurti naujas efektyvias onkologinių ligų gydymo strategijas, senėjimo proceso tyrimai yra tikslingi.

Literatūra

1. Campasi J. Ageing and cancer cell biology. 2008. *Ageing Cell*. 2008; 7(3): 281–4.
2. Campasi J, Andersen JK, Kapahi P, Melov S. Cellular senescence: A link between cancer and age-related degenerative disease? *Semin Cancer Biol*. 2011; 21(6): 354–9.
3. Campasi J, d'Adda di Fagagna F. Cellular senescence: when bad things happen to good cells. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2007; 8(9): 729–40.
4. Serrano M, Blasco MA. Cancer and ageing: convergent and divergent mechanisms. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2007; 8(9): 715–22.
5. Hoeijmakers JH. DNA damage, ageing and cancer. *N Engl J Med*. 2009; 361(15): 1475–85.
6. Blagosklonny MV. Molecular damage in cancer: an argument for mTOR-driven ageing. *Ageing*. 2011; 3(12): 1130–41.
7. Finkel T, Serrano M, Blasco MA. The common biology of cancer and ageing. *Nature*. 2007; 448(7155): 767–74.
8. Cha HJ, Yim H. The accumulation of DNA repair defects is the molecular origin of carcinogenesis. *Tumor Biol*. 2013.
9. van Heemst D, den Reijer PM, Westendorp RG. Ageing or cancer: a review on the role of caretakers and gatekeepers. *Eur J Cancer*. 2007; 43(15): 2144–52.

10. Matheu A, Maraver A, Collado M, Garcia-Cao I, Cañamero M, Borras C, Flores JM, Klatt P, Viña J, Serrano M. Anti-ageing activity of the *Ink4/Arf* locus. *Ageingcell*. 2009; 8(2): 152–61.
11. Donat LE, Blasco MA. Telomeres in cancer and ageing. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 2011; 366(1561): 76–84.
12. Martinez P, Blasco AM. Role of shelterin in cancer and ageing. *AgeingCell*. 2010; 9(5): 653–66.
13. Bilsland AE, Cairney CJ, Keith WN. Targeting the telomere and shelterin complex for cancer therapy: current views and future perspectives. *J Cell Mol Med*. 2011; 15(2): 179–186.
14. Flores I, Blasco MA. The role of telomeres and telomerase in stem cell ageing. *FEBS Lett*. 2010; 584(17): 3826–30.
15. Sampedro Camarena F, Cano Serral G, Sampedro Santaló F. Telomerase and telomere dynamics in ageing and cancer: current status and future directions. *Clin Transl Oncol*. 2007; 9(3): 145–54.
16. He LQ, Lu JH, Yue ZY. Autophagy in ageing and ageing-associated diseases. *Acta Pharmacol Sin*. 2013; 34(5): 605–11.
17. Lorin S, Hamai A, Mehrpour M, Codogno P. Autophagy regulation and its role in cancer. *Semin Cancer Biol*. 2013; 23(5): 361–79.
18. Jain K, Parandhi KS, Sridharan S, Basu A. Autophagy in breast cancer and its implications for therapy. *Am J Cancer Res*. 2013; 3(3): 251–65.
19. Gelino S, Hansen M. Autophagy – An Emerging Anti-Ageing Mechanism. *J Clin Exp Pathol*. 2012 ; Suppl 4
20. Essick EE, Sam F. Oxidative stress and autophagy in cardiac disease, neurological disorders, ageing and cancer. *Oxid Med Cell Longev*. 2010; 3(3): 168–77.

COMMON MOLECULAR MECHANISMS OF AGEING AND CANCER

R. Stonys, B. Kazbarienė, J. Didžiapetrienė

Key words: cancer, ageing, genome instability, telomeres, autophagy.

Summary

According to statistical data, cancer incidence are increasing with age, for this reason, researchers have begun to look at what links these two processes. This article reviews molecular mechanisms, which are usually referred to in the literature reviews, that links cancer and ageing: genome instability, telomeres and shelterin, autophagy. Genomic instability is one of the main factors that determines the malignant transformation of cell. Experimental data suggest that genomic instability has a significant impact on ageing and time of survival. On the other hand, telomeres and autophagy reduces the possibility of the occurrence of genome instability and prevent malignant cell transformation and cells or the whole organism aging. It is believed that the clarification of the molecular pathways, which overlap between ageing and carcinogenesis will help scientists to create a more effective cancer treatment strategy.

Correspondence to: ricardas.stonys@vuoi.lt