

УДК 616-006

РОЛЬ ПРОЛИФЕРИРУЮЩЕГО ЯДЕРНОГО АНТИГЕНА И p53 В ОПУХОЛЕВОМ ПРОЦЕССЕ ПРИ РАКЕ ЖЕЛУДКА

© В.Л. Чанг, А.А. Иванников, И.В. Булычева, Н.А. Огнерубов

Ключевые слова: ранний рак желудка; пролиферирующий ядерный антиген; p53; опухолевая прогрессия; прогноз.

Приведен обзор литературы о значении пролиферирующего ядерного антигена (PCNA) и белка p53 в опухолевой прогрессии при раке желудка. Показано, что PCNA зависит от уровня инвазии опухоли в стенку желудка, стадии процесса, размера опухоли и может служить маркером для оценки агрессии опухолевого процесса. Даны сведения, что уровень экспрессии белка p53 связан с формой, степенью инвазии, а также локализацией опухоли в желудке. Так, ряд авторов показал, что мутация p53 повышается при локализации опухоли в кардиальном отделе. Нами также была изучена частота мутаций p53 в опухолевой ткани у 26 больных раком желудка. При этом выявлена тенденция к ее увеличению по мере роста уровня инвазии. Показано значение PCNA и p53 для продолжительности жизни больных раком желудка.

Определение клеточной пролиферативной активности клеток дает важную информацию относительно диагностики и прогноза некоторых типов опухолей. Усиление клеточного деления может быть одним из первых индикаторов опухолевой трансформации, что приведет к развитию рака. Актуальным на данный момент является иммуногистохимический анализ белков, которые экспрессируются во время клеточного цикла. Одними из таких белков являются ядерный антиген пролиферирующих клеток (PCNA) и tumor protein 53 (p53).

Фактором, который ускоряет действие репарационной ДНК-полимеразы дельта, является ядерный антиген пролиферирующих клеток. Его молекулярная масса 36kDa ускоряет процессивность ДНК-полимеразы дельта, а это определяет общую скорость репликации ДНК клетки в течение S-фазы клеточного цикла [1–2]. Белок PCNA впервые выделен К. Miyachi et al. в 1978 г. из сыворотки крови больных системной красной волчанкой [3]. PCNA осуществляет прямую роль в синтезе ДНК, действует как координатор множества различных функций, включая репарацию ДНК, предупреждение ДНК от повреждений, участие в контроле клеточного цикла, сборке хроматина. Регуляция функций PCNA на уровне генома широко рассмотрена [4–10]. Несмотря на то, что PCNA – это ядерный белок, некоторые работы рассматривают возможность действия PCNA в цитоплазматическом и внеклеточном пространстве, где он влияет на апоптоз [11] и гликолиз [12], а также оказывает влияние на NK-клетки [13]. Возможно, PCNA может служить маркером для определения степени агрессии опухолевого процесса, в частности, при раке желудка.

Белок p53 открыт в 1979 г. D. Lane и L. Crawford. Этот белок кодирует ген tp53, который обозначается как ген опухолевой супрессии. Этот ген может мутировать и вызывать различные опухоли. В здоровых клетках белок p53 быстро распадается и не может быть определен иммуногистохимически. Мутации гена p53 повышают стабильность кодируемого белка [14],

поэтому белок p53 удобно изучать в опухолевых клетках. Кроме того, считают, что положительная иммуногистохимическая реакция на белок p53 обусловлена обнаружением именно мутантного протеина p53.

Белок PCNA и P53 исследовали во многих работах. Запутанная сеть взаимодействий этих белков с другими представлена на рис. 1.

К. Maedera et al. (1994) исследовали пролиферативную активность злокачественных опухолей желудка с использованием иммуногистохимических маркеров PCNA и индекса пролиферативной активности Ki-67. При этом авторы показали, что у пациентов с инвазией опухоли в мышечном слое показатели PCNA были значительно выше, чем при инвазии опухоли в слизистом и подслизистом слоях. Кроме того, показатели маркера PCNA становились выше с увеличением стадии опухолевого процесса [15].

В работе К.Е. Lee et al. (2003) выявлена связь между экспрессией PCNA в опухоли, возрастом, мужским полом, большими размерами опухоли, гистологическим строением опухоли, согласно классификации ВОЗ. Авторы также показали, что, следуя классификации Lauren, при кишечном типе рака желудка отмечен более высокий уровень экспрессии PCNA, чем при диффузном [16].

Подобное исследование проведено G.O. Elpek et al. (2000), в котором авторы показали, что уровень PCNA повышался со стадией рака желудка и вовлечением в опухолевый (метастатический) процесс регионарных лимфатических узлов [17].

М. Оуа et al. (1995) также наблюдали высокие показатели экспрессии Ki-67 и PCNA при раке желудка с метастазами в регионарные лимфатические узлы.

Однако в работе J. Czyzewska et al. (2004) при иммуногистохимическом анализе 45 опухолей больных раком желудка не выявлена взаимосвязь между экспрессией Ki-67 и PCNA, возрастом пациентов и локализацией новообразования. В преобладающем числе (30 из 34/88 %) при раке желудка кишечного типа по классификации Lauren не выявлена экспрессия PCNA [18].

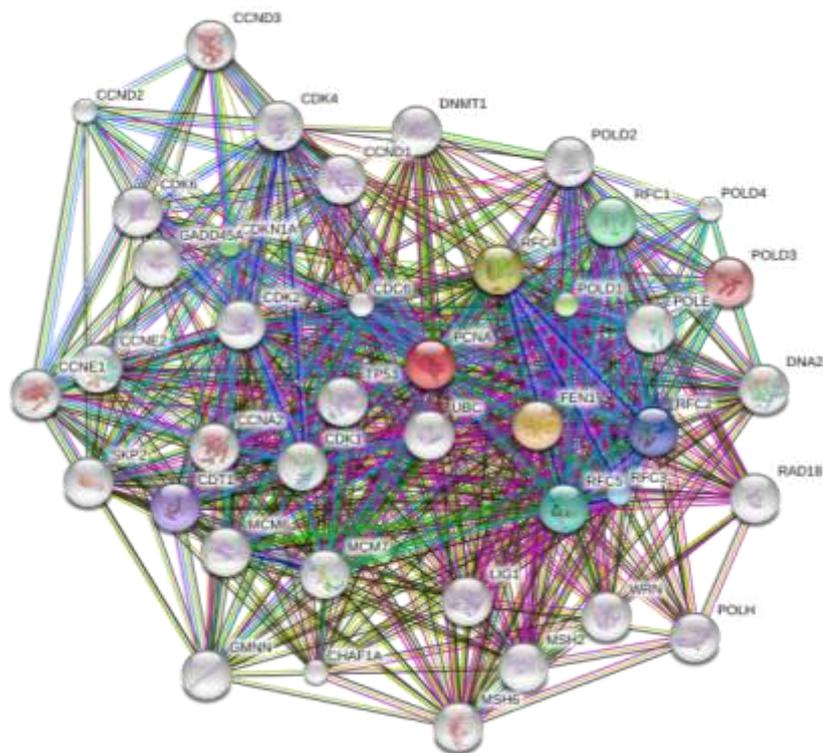


Рис. 1. Сеть взаимодействий белков p53 и PCNA с другими белками клетки (<http://string.embl.de/>)

F. De Sousa et al. (2009) проведен сравнительный анализ ядерного антигена пролиферирующих клеток по материалам больных красным плоским лишаем, эпителиальной дисплазией и плоскоклеточным раком полости рта. Авторы показали, что этот белок был выявлен в чуть более половины случаев при красном плоском лишае (58,3 %), в 83,3 % при эпителиальной дисплазии и в 91,67 % при плоскоклеточном раке полости рта [19]. Это может указывать о меньшем риске опухолевой трансформации при некоторых предраковых заболеваниях.

В исследованиях Y. Takeda et al. (2012) взят материал, полученный после резекции опухоли желудка у 102 больных. Уровень экспрессии p53 был достоверно выше при поверхностных плоских и язвopodobных опухолях, чем при грибовидных или полиповидных формах. Аберрантная экспрессия дезаминазы, индуцируемой активацией (AID), не связана достоверно с показателями p53 [20].

Е. Елистратова с соавт. (2009) в литературном обзоре показали, что наиболее частая мутация p53 – это замена оснований ГЦ на АТ в CpG-островках. Частота мутации p53 повышается в случаях локализации опухоли в кардиальном отделе по сравнению с дистальными отделами желудка. Мутации гена выявляют в метастазах опухоли желудка чаще, чем в первичных опухолях. Высокий процент мутаций гена p53 обнаружен при высокодифференцированной дисплазии и метаплазии желудочного эпителия [21].

Y.-E. Joo et al. (2006) при исследовании материала от 119 больных раком желудка не выявили достоверной связи между экспрессией циклооксигеназы-2 (COX-2) и p53 со стадией, поражением регионарных лимфатических узлов и отдаленными метастазами. Однако замечено, что экспрессия COX-2 и p53 связаны с глубиной опухолевой инвазии ($p = 0,005$) [22].

Исследования K.E. Lee et al. (2003) показали связь между белком p53 и глубиной инвазии опухоли желудка и отсутствие связи между экспрессией этого белка и выживаемостью больных [16]. Другая группа исследователей W.-S. Lee et al. (2006) выявила, что повышение показателей уровня белка p53 более характерно для кишечного типа рака желудка, чем для диффузного [23].

А.Ф. Лазарев с соавт. (2010) исследовали ряд маркеров (Ki-67, PCNA, p53) в материалах 68 больных, оперированных по поводу рака желудка и наблюдаемых в течение 12 лет. При этом показатели выживаемости больных статистически значимо выше при низкой экспрессии PCNA (менее 60 %) с достоверностью $p < 0,05$. Связи с длительностью послеоперационной выживаемости и уровнем экспрессии p53 не выявлено [24].

Нами при изучении уровня экспрессии p53 в материале опухоли желудка от 26 радикально прооперированных больных выявлена тенденция к увеличению значения p53 с увеличением уровня инвазии стенки опухоли. У пациентов в возрасте старше 65 лет экспрессия p53 в несколько раз выше, чем у больных до 65 лет [25].

В работе S.-C. Wang (2014) всесторонне рассматривают механизмы влияния агентов на тирозин 114, тирозин 211, междоменную соединительную спираль, лизин 164 – составные части ядерного антигена пролиферирующих клеток [26].

В настоящее время значение PCNA и p53 при раке желудка всесторонне изучается. Оценивают их влияние на выживаемость больных, глубину инвазии опухоли, степень дифференцировки, возраст и другие параметры. Возможно, эти исследования приведут к изменению тактики ведения оперированных больных по поводу рака желудка, откроются новые механизмы воздействия на опухолевый процесс.

ЛИТЕРАТУРА

1. McCormick D., Hall P.A. The complexities of proliferating cell nuclear antigen // *Histopathology*. 1992. V. 21. P. 591-543.
2. Hall P.A., Levison D.A., Woods A.L. et al. Proliferating cell nuclear antigen (PCNA) immunolocalization in paraffin sections: an index of cell proliferation with evidence of deregulated expression in some neoplasms // *J. Pathol.* 1990. V. 162. P. 285-294.
3. Miyachi K., Fritzier M.J., Tan E.M. Autoantibody to a nuclear antigen in proliferating cells // *J. Immunol.* 1978. V. 121 (6). P. 2228-2234.
4. Maga G., Hubscher U. Proliferating cell nuclear antigen (PCNA): a dancer with many partners // *J. Cell Sci.* 2006. V. 116. P. 3051-3060.
5. Moldovan G.L., Pfander B., Jentsch S. PCNA, the maestro of the replication fork // *Cell.* 2007. V. 129 (4). P. 665-679.
6. Paunesku T., Mittal S., Protić M. Proliferating cell nuclear antigen (PCNA): ringmaster of the genome // *Int. J. Radiat. Biol.* 2001. V. 77. P. 1007-1021.
7. Kelman Z. PCNA: structure, functions and interactions // *Oncogene*. 1997. V. 14 (6). P. 629-640.
8. Komatsu K., Wharton W., Hang H. et al. PCNA interacts with hHus1/hRad9 in response to DNA damage and replication inhibition // *Oncogene*. 2000. V. 19 (46). P. 5291-5297.
9. Stojmenov I., Helleday T. PCNA on the crossroad of cancer // *Biochem. Soc. Trans.* 2009. V. 37 (Pt 3). P. 605-613.
10. Mailand N., Gibbs-Seymour I., Bekker-Jensen S. Regulation of PCNA-protein interactions for genome stability // *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 2013. V. 14. P. 269-282.
11. Witko-Sarsat V., Mocek J., Bouayad D. et al. Proliferating cell nuclear antigen acts as a cytoplasmic platform controlling human neutrophil survival // *J. Exp. Med.* 2010. V. 207 (12). P. 2631-2645.
12. Naryzhny S., Lee H. Proliferating cell nuclear antigen in the cytoplasm interacts with components of glycolysis and cancer // *FEBS Lett.* 2010. V. 584 (20). P. 4292-4298.
13. Rosental B., Brusilovsky M., Hadad U. et al. Proliferating cell nuclear antigen is a novel inhibitory ligand for the natural cytotoxicity receptor NKp44 // *J. Immunol.* 2011. V. 187 (11). P. 5693-5702.
14. Ogdan G., Chisholm D., Kiddie R., Lane D. P53 protein in odontogenic cysts: increased expression in some odontogenic keratocysts // *J. Clin. Pathol.* 1992. V. 45 (11). P. 1007-1010.
15. Maedera K., Chung Y., Onoda N. et al. Proliferating cell nuclear antigen labeling index of preoperative biopsy specimens in gastric carcinoma with special reference to prognosis // *Cancer*. 1994. V. 73 (1). P. 528-533.
16. Lee K.E., Lee H.J., Kim Y.H. et al. Prognostic significance of p53, nm23, PCNA and c-erbB-2 in gastric cancer // *Jpn. J. Clin. Oncol.* 2003. V. 33 (4). P. 173-179.
17. Elpek G.O., Gelen T., Aksoy N.H. et al. Microvessel count, proliferating cell nuclear antigen and Ki-67 indices in gastric adenocarcinoma // *Pathol. Oncol. Res.* 2000. V. 6 (1). P. 59-64.
18. Czyżewska J., Guzińska-Ustymowicz K., Lebelt A. et al. Evaluation of proliferating markers Ki-67, PCNA in gastric cancers // *Roczniki Akademii Medycznej w Białymstoku*. 2004. V. 49 (Suppl. 1). P. 64-66.
19. De Sousa F.A., Paradella T.C., Carvalho Y.R., Rosa L.E. Comparative analysis of cell proliferation ratio in oral lichen planus, epithelial dysplasia and oral squamous cell carcinoma // *Med. Oral. Patol. Oral. Cir. Bucal*. 2009. V. 14 (11). P. 563-567.
20. Takeda Y., Yashima K., Hayashi A. et al. Expression of AID, p53 and Mh1 proteins in endoscopically resected differentiated-type early gastric cancer // *World J. Gastrointest. Oncol.* 2012. V. 4 (6). P. 131-137.
21. Elistratova E.P., Laktionov P.P., Shekestuk P.I. et al. Immunochemical and Molecular-Genetic Markers in Diagnostic of Gastric Cancer // *Bio-med. Khim.* 2009. V. 55 (1). P. 15-31.
22. Joo Y.-E., Chung I.-J., Park Y.-K. et al. Expression of Cyclooxygenase-2, p53 and Ki-67 in gastric cancer // *J. Korean Med. Sci.* 2006. V. 21 (5). P. 871-876.
23. Lee W.-S., Kim H.-S., Choi S.-K., Rew J.-S. Expression of Cyclooxygenase-2, p53 and Ki-67 in Gastric Cancer // *J. Korean Med. Sci.* 2006. V. 21 (5). P. 871-876.
24. Лазарев А., Климачев В., Зорькин В. и др. Особенности маркеров Ki-67, PCNA, p53 и активности неоангиогенеза в прогнозе рака желудка // *Российский биотерапевтический журнал*. 2010. Вып. 9 (4). С. 117-122.
25. Чанг В., Иванников А., Огнерубов Н., Булычева И., Кушлинский Н. Экспрессия белка p53 в опухолях больных раком желудка // *Перспективы развития науки и образования: сборник материалов Междунар. науч.-практ. конф.: в 5 ч. М., 2014. Ч. 1. С. 54-56.*
26. Wang S.-C. PCNA: a silent housekeeper or a potential therapeutic target // *Trends Pharmacol. Sci.* 2014. V. 35 (4). P. 178-186.

Поступила в редакцию 14 января 2015 г.

Chang V.L., Ivannikov A.A., Bulicheva I.V., Ognerubov N.A.
ROLE OF NUCLEAR PROLIFERATING ANTIGEN AND p53
IN THE TUMOR PROCESS IN GASTRIC CANCER

Was made the review of literature about the meaning of nuclear proliferating antigen(PCNA) and protein p53 in tumor progression at gastric cancer. Was showed that PCNA depends on the level of invasion of tumor in the side of stomach, stage of process, the size of tumor and may serve as a marker for evaluating aggression of tumor process. Were given data that the level of expression of protein p53 is connected with the form, degree of invasion, and also the localization of tumor in stomach. The authors showed that mutation of p53 in tumor grows at localization of tumor in cardinal segment. Was also studied the frequency of mutations of p53 in tumor textile at 26 people having gastric cancer. Wherein was revealed tendency to its growing as was growing the level of invasion. Were showed the meanings of PNCA and p53 for the length of life of people having gastric cancer.

Key words: early gastric cancer; proliferating nuclear antigen; p53; tumor progression; prediction.

Чанг Виктор Луисович, Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина, г. Москва, Российская Федерация, клинический ординатор кафедры онкологии, оперативной хирургии и топографической анатомии, e-mail: ognerubov_n.a@mail.ru

Chang Viktor Luisovich, Russian Cancer Research Center named after N.N. Blokhin, Moscow, Russian Federation, Clinical Ordinator of Oncology, Operative Surgery and Topographic Anatomy Department, e-mail: ognerubov_n.a@mail.ru

Иванников Андрей Андреевич, Тамбовский областной онкологический клинический диспансер, г. Тамбов, Российская Федерация, зам. главного врача по медицинской части, e-mail: ivannikovaa@yandex.ru

Ivannikov Andrey Andreyevich, Tambov Regional Clinical Oncologic Dispensary, Tambov, Russian Federation, Deputy of Head Doctor for Treatment Work, e-mail: ivannikovaa@yandex.ru

Булычева Ирина Владиславовна, Поликлиника № 1 Управления делами Президента Российской Федерации, г. Москва, Российская Федерация, доктор медицинских наук, врач-патологоанатом, e-mail: ognerubov_n.a@mail.ru

Bulicheva Irina Vladislavovna, Hospital № 1 Russian Federation President's Deeds Management, Moscow, Russian Federation, Doctor of Medicine, Pathologist, e-mail: ognerubov_n.a@mail.ru

Огнерубов Николай Алексеевич, Тамбовский государственный университет им. Г.Р. Державина, г. Тамбов, Российская Федерация, доктор медицинских наук, профессор, зав. кафедрой онкологии, оперативной хирургии и топографической анатомии, e-mail: ognerubov_n.a@mail.ru

Ognerubov Nikolay Alekseyevich, Tambov State University named after G.R. Derzhavin, Tambov, Russian Federation, Doctor of Medicine, Professor, Head of Oncology, Operative Surgery and Topographical Anatomy Department, e-mail: ognerubov_n.a@mail.ru