

МОЛЕКУЛЯРНО-БИОЛОГИЧЕСКИЕ ПРИЗНАКИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ

Н.Е. Кушлинский, член-корреспондент РАН, профессор

*Московский медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова Минздрава России,
Российская Федерация, 127473, Москва, Дедегатская, д. 20,
Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина РАН,
Российская Федерация, 115478, Москва, Каширское шоссе, д. 24*

E-mail: biochimia@mtu-net.ru

Формирование свойств, способствующих злокачественной трансформации, начинается еще до появления опухолевых клеток, на уровне воспалительных и предопухолевых процессов. В основе формирования этих свойств лежит нестабильность генома опухолевой клетки. Генетическая нестабильность проявляется как генетическими, структурными, так и эпигенетическими изменениями. К генетическим изменениям можно отнести мутационный процесс и хромосомные перестройки. Эпигенетические изменения представлены с метилированием ДНК, модификацией гистонов и хроматина, появлением новых молекул РНК. Все эти механизмы определяют специфическую регуляцию и экспрессию генов в опухоли. Представлены признаки, которые отличают опухолевую клетку от клетки нормальной ткани. Среди этих признаков обсуждаются механизмы, поддерживающие постоянную пролиферацию, уклонение от действия опухолевых супрессоров, избегание апоптоза, стимуляцию ангиогенеза, а также процессы инвазии и метастазирования. Опухоли представляют собой сложные ткани, которые состоят из различных типов клеток, взаимодействующих как друг с другом, так и с неизменными клетками. Среди основных свойств опухолевой клетки — ее способность взаимодействовать с клеточным микроокружением и формировать опухолевую строму, которая осуществляет сохранение и поддержку опухолевого роста.

Ключевые слова: рак, молекулярно-биологические признаки

MOLECULAR BIOLOGICAL CHARACTERISTICS OF MALIGNANT TUMORS

N.E. Kushlinskii

*Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Evdokimov, Delegatskaya, 20, Moscow, Russian Federation, 127473;
N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Kashirskoye shosse, 24, Moscow, Russian Federation, 115478*

The formation of properties promoting malignant transformation begins before the appearance of tumor cells at the level of inflammatory and precancerous processes. The basis for these properties is genomic instability of tumor cells. Genetic instability manifests as genetic as well epigenetic changes. To genetic changes there may be referred mutation process and chromosomal rearrangements. Epigenetic changes are associated with DNA methylation, histone and chromatin modifications and emergence of new RNA molecules. All these mechanisms determine specific gene regulation and expression in the tumor. In the lecture there are presented signs which distinguish tumor cells from normal tissue cells. Among these signs there are considered mechanisms promoting persistent proliferation, avoiding growth inhibitory signals from tissue suppressors, escape of tumors: apoptosis resistance stimulation of angiogenesis, unlimited replication, vasculogenesis, activate invasion and metastasizing. Tumors amount to complex tissue which consist of different cell types that interact as with each other as well with normal cells. The one key property of tumor cells is the ability to interact with the cellular microenvironment and formation of the tumor stroma, which realizes the maintaining and support for tumor growth.

Key words: cancer, molecular biologic pattern

К основным признакам, определяющим злокачественный рост клетки, относят [1]:

- изменение сигнальной системы клетки для обеспечения постоянной пролиферации;
- снижение или полное отсутствие клеточного ответа на факторы, супрессирующие рост и деление;
- инактивацию в клетке апоптоза;
- приобретение клеткой свойств, увеличивающих время жизни;
- стимулирование неоангиогенеза;
- активацию в клетке инвазивных свойств и метастазирования.

Выделяют также дополнительные признаки, характерные для опухолевого роста:

- генетическая нестабильность;

- изменение энергетического метаболизма для удовлетворения потребности в росте и делении;
- отсутствие иммунного контроля.

Все указанные признаки являются результатом нестабильности генома опухолевой клетки, которая формируется в течение определенного времени и способствует приобретению этих признаков и их закреплению. Однако нестабильность генома определяется не только генетическими изменениями, к которым можно отнести мутационный процесс, но и эпигенетическими нарушениями, связанными с метилированием ДНК, модификацией гистонов и хроматина, что определяет специфическую регуляцию и экспрессию генов в опухоли [2]. При этом функционально значимые эпигенетические изменения присущи не только опухолевым клеткам, но и клеткам стромы, связанной с опухолью.

Важным признаком злокачественного новообразования, отличающим его от неизменной ткани, является способность формировать взаимодействие с «микрочуждением» опухоли. Опухоли – сложные ткани, которые состоят из различных типов клеток, взаимодействующих как друг с другом, так и с нормальными клетками и формируют опухольассоциированную строму. Клетки стромы являются активными участниками канцерогенеза и вносят свой вклад в формирование и проявление отличительных признаков новообразования. Необходимо отметить, что для опухоли характерны взаимодействия не только эпителиально-стромальные клеточные, но и между опухольевыми клетками с различными генетическими свойствами, которые формируют внутриопухольевые клоны. Такого рода взаимодействия способствуют формированию и закреплению признаков злокачественности.

Изменение сигнальной системы опухольевой клетки для постоянной ее пролиферации. В неизменных тканях процессы роста и клеточный цикл контролируются, что обеспечивает необходимое количество клеток, архитектуру тканей и их функции. В норме в клетке стимуляция к делению осуществляется факторами роста, которые связываются на поверхности клетки с рецептором, имеющим внутриклеточный домен с тирозинкиназной активностью. При активации тирозинкиназного домена активируются внутриклеточные пути, которые регулируют клеточный цикл, клеточный рост и другие биологические свойства клетки.

В опухоли указанная сигнальная система нарушена и стимуляция роста и деления клеток происходит при отсутствии внешних стимулов. При этом активация клеточного деления в опухольевых клетках осуществляется различными путями. Во-первых, опухольевые клетки сами вырабатывают факторы роста и посылают сигнал к нормальным клеткам стромы для выработки различных факторов роста. Во-вторых, увеличение уровня рецепторных белков на поверхности клетки приводит ее в гиперчувствительное состояние по отношению к фактору роста. В-третьих, в результате мутаций или перестройки в генах, кодирующих рецепторы факторов роста, происходит постоянная активация тирозинкиназного домена, что запускает сигнальные системы независимо от наличия ростового фактора или при взаимодействии с неспецифическим лигандом.

Соматические мутации вносят свой вклад в активацию сигнальных систем с участием рецепторов фактора роста. Например, известно, что 40% меланом человека связаны с активирующими мутациями гена *B-RAF*, что приводит к нарушению структуры его белка; в результате регуляция осуществляется с участием *RAF* и направлена на активацию *MAP*-киназного каскада [3]. В некоторых типах опухолей выявлены мутации в гене каталитической субъединицы изоформы фосфоинозитил-3-киназы (*PI3*-киназа), что приводит к гиперактивации сигнального каскада с участием *PI3*-киназы [4].

Белок *RAS* относится к малым *GTP*-зависимым молекулам, которые активируются при образовании комплекса с молекулой *GTP* и участвуют в передаче

сигнала. Онкогенный эффект обусловлен тем, что стандартные мутации гена *RAS* изменяют структуру его белка, не допуская диссоциации этого активного комплекса. Поэтому независимо от участия лиганда и рецептора происходит активация сигнальной системы на нижестоящем уровне.

Нарушение механизмов отрицательной обратной связи широко распространены среди опухольевых клеток человека и служат важным средством, с помощью которого клетки могут получать пролиферативную независимость. Пример связан с системой активации *mTOR*-киназы, которая выполняет важную функцию, обеспечивая необходимое повышение синтеза белка при получении клеткой митогенного или антиапоптотического сигнала. В некоторых культурах опухольевых клеток активация *mTOR*-киназы приводит к ингибированию сигнала *PI3*-киназы. Таким образом, при фармакологическом ингибировании *mTOR*-киназы, например, рапамицином нарушается отрицательная обратная связь, что приводит к увеличению активности *PI3*-киназы и, следовательно, к снижению антипролиферативного эффекта ингибирования *mTOR*-киназы [5]. Кроме того, изменение или нарушение этапов, ослабляющих сигнальные системы, может способствовать развитию адаптивной резистентности по отношению к лекарствам, мишенями которых являются митогенные сигналы.

Уклонение опухольевой клетки от супрессии опухольевого роста. В опухольевых клетках существуют механизмы, которые позволяют игнорировать системы подавления клеточной пролиферации, многие из которых зависят от генов-супрессоров опухоли. Гены-супрессоры опухольевого роста ограничивают рост и пролиферацию клетки. Два основных опухольевых супрессора кодируют *RB1*- и *TP53*-белки. Белок *RB1* интегрирует сигналы из внеклеточных и внутриклеточных источников и блокирует цикл роста и деления клеток [6]. В клетках с дефектами функции *RB* наблюдается устойчивая клеточная пролиферация. Ген *TP53* контролирует сигналы, поступающие в клетку при стрессовых ситуациях; если уровень повреждения генома чрезмерный или уровень глюкозы или кислорода ниже оптимального, то *TP53* блокирует клеточный цикл, пока указанные показатели внутри клетки не нормализуются. При значительных или необратимых нарушениях внутриклеточных систем *TP53* может запускать апоптоз.

Многочисленные исследования показали, что в культуре с высокой плотностью нормальных клеток работают контактные механизмы подавления клеточной пролиферации, ограничивая рост клеток. Один из механизмов контактного ингибирования связан с действием гена-супрессора опухолей *NF2*, его повреждение приводит к развитию нейрофибром у человека. Продукт гена *NF2* – белок мерлин, локализованный в цитоплазме, регулирует контактное ингибирование, связывая адгезивные молекулы поверхности клетки, например, *E*-кадгерина. В присутствии мерлина усиливается кадхеринопосредованное взаимодействие между клетками; мерлин также ограничивает действие мито-

генного сигнала EGF [7]. Другой механизм контактного ингибирования связан с эпителиальным полярным белком LKB1, который способствует сохранению эпителиальной структуры и поддерживает целостность ткани. При ингибировании экспрессии гена-супрессора *LKB1* целостность эпителиального слоя нарушается, а разрозненные эпителиальные клетки становятся мишенями *Мус*-индуцированной трансформации, увеличенная экспрессия LKB1 снижает митогенный эффект онкогена *Мус* [8]. Очевидно, что механизмы, подобные указанным, позволяют клеткам создавать и поддерживать сложную архитектуру тканей.

Противостояние опухолевой клетки клеточной смерти. Исследования последних десятилетий позволили утверждать, что программируемая клеточная смерть (апоптоз) служит естественным барьером для развития опухоли. При изучении систем, контролирующей апоптоз, было показано, что он запускается в ответ на различные физиологические стрессы, которые клетки испытывают при канцерогенезе или в результате противоопухолевой терапии.

Регуляция апоптоза имеет 2 уровня: верхний включает непосредственно регуляторы апоптоза, нижний – эффекторные компоненты [9]. Регуляторы, в свою очередь, можно разделить на 2 большие группы. Одна группа, внешняя, осуществляет прием и передачу внеклеточных сигналов, индуцирующих апоптоз (например, Fas-лиганд/Fas-рецептор). Вторая группа, внутренняя, распознает и интегрирует сигналы внутриклеточного происхождения. В результате действия этих групп каспазы 8 и 9 запускают каскад протеолиза с вовлечением эффекторных каспаз, участие которых необходимо на конечном этапе апоптоза. Конечные продукты распада клетки поглощаются соседними клетками и специальными фагоцитарными клетками.

Механизм, запускающий апоптоз, контролируется равновесием между проапоптотическими и антиапоптотическими регуляторными белками, составляющими семейство Bcl-2 [9]. Белок Bcl-2 и родственные белки (Bcl-xL, Bcl-w, Mcl-1, A1) являются ингибиторами апоптоза и подавляют активность 2 проапоптотических белков – Bax и Bak, непосредственно связываясь с ними. Белки Bax и Bak встроены в наружную мембрану митохондрий.

При диссоциации из комплекса с антиапоптотическими белками свободные Bax и Bak нарушают целостность наружных мембран митохондрий. Это приводит к высвобождению из мембраны проапоптотических сигнальных белков, наиболее важный из которых – цитохром С. Свободный цитохром С активирует каспазы, которые действуют специфически как пептидазы, что приводит к множеству внутриклеточных изменений, связанных с программой апоптоза.

Опухолевые клетки используют разные возможности для ограничения или обхода апоптоза. Наиболее часто ингибируется функция TP53, что устраняет этот критический фактор из схемы индуцированного апоптоза. Кроме того, опухоли могут увеличивать экспрессию антиапоптотических регуляторов

(Bcl-2, Bcl-xL) и сигналов выживания (IGF-I, IGF-II), снижать уровень проапоптотических факторов (Bax, Bim, Puma) или даже ингибировать апоптоз, который стимулируется внешним лигандом.

Приобретение опухолевой клеткой свойств, увеличивающих время жизни. Опухолевым клеткам необходим неограниченный потенциал репликации для получения адекватного количества клеток, формирующих макроскопическое опухолевое поле. Это свойство резко отличает их от нормальных клеток в организме с ограничением числа циклов деления.

Теломеры являются ДНК-структурами, которые защищают концы хромосом и связаны со способностью клетки к неограниченной репликации [10]. В обычных клетках теломеры укорачиваются с каждым делением, в результате чего теряется способность защищать концы хромосом от соединения друг с другом. Такое соединение создает нестабильные перестроенные хромосомы, в результате происходит дестабилизация кариотипа, угрожающая жизнеспособности клетки. Длина теломер в клетке определяет количество поколений ее потомства, прежде чем произойдет разрушение теломер, и будут утрачены их защитные функции. Теломераза – специфическая ДНК-полимераза, которая добавляет теломерные повторы на концы хромосомы. Функция этого белка почти отсутствует в обычных клетках, но его экспрессия повышена в большинстве (примерно в 90%) бессмертных клеток, включая опухолевые клетки человека. Теломераза удлинит теломерную ДНК, чем противостоит разрушению теломер.

Физиологическое старение и апоптоз обуславливают противоопухолевую защиту клеток. Такая программа генетически заложена в клетки и работает, чтобы препятствовать росту неопластических клонов. Возможное бессмертие клеток, которые формируют опухоль, объясняется их способностью поддерживать определенную длину теломерной ДНК, что позволяет избегать физиологического старения или апоптоза. Сокращение длины теломер рассматривается как часовая механизм, который ограничивает репликативный потенциал нормальных клеток и нарушается в клетках опухоли.

Исследования теломеразы позволили предполагать, что основная функция фермента состоит в удлинении и сохранении теломерной ДНК. Однако в последние годы стало ясно, что теломераза необходима для пролиферации клетки. При исследованиях на мышах и в культурах клеток обнаружена дополнительная роль теломеразы, в частности, ее белковой субъединицы TERT, которая может быть кофактором комплекса β -катенин/фактор транскрипции LEF, усиливая сигналы Wnt-пути [11]. Теломераза, помимо действия на теломеры, повышает пролиферацию клеток и (или) устойчивость к апоптозу, участвует в исправлении повреждений ДНК и в реакции РНК-зависимой РНК-полимеразы.

Индукция опухолевой клеткой ангиогенеза. Опухолям, как и нормальным тканям, для жизни необходи-

мы питательные вещества и кислород, а также удаление продуктов метаболизма и углекислого газа. Этим потребностям отвечает неоваскуляризация — образование сети новых кровеносных сосудов в опухоли. При прогрессии опухоли ангиогенез активирован, стимулируя к образованию новых сосудов, что помогает поддерживать рост новообразования. Известны ключевые индукторы и ингибиторы ангиогенеза — эндотелиальный фактор роста сосудов (VEGF-A) и тромбоспондин (TSP-1). Ген *VEGF-A* кодирует лиганды, которые регулируют рост новых кровеносных сосудов в норме и при патологических состояниях. Сигнальная молекула VEGF взаимодействует с 3 тирозинкиназными рецепторами (VEGFR-1, -2, -3). Экспрессия гена VEGF-A может повышаться как при гипоксии, так и при действии онкогенов [12]. При опухолевой неоваскуляризации отмечаются ранний рост капилляров, изогнутость и избыточное ветвление сосудов, их рыхлость, деформация и увеличение, неустойчивый кровоток, микрокровоотечения, необычный уровень пролиферации эндотелиальных клеток и их апоптоз. При гистологическом анализе предопухолевых, неинвазивных повреждений, включая дисплазии, а также при карциномах *in situ* обнаруживают раннее нарушение ангиогенеза [13].

Клетки иммунной системы, макрофаги, нейтрофилы, тучные клетки и предшественники миелоидных клеток инфильтрируют предопухолевые образования и прогрессирующие опухоли и располагаются на границе этих поражений. Окружающие опухоль воспалительные клетки запускают ангиогенез в тканях, ранее находившихся в покое, а также поддерживают постоянный ангиогенез, связанный с ростом опухоли, чем способствуют локальной инвазии. Кроме того, они могут способствовать защите сосудистой сети от действия лекарств, мишенью которых являются эндотелиальные клетки [14].

Активация опухолевой клеткой инвазии и метастазирования. Такие изменения возникают при потере клетками опухоли E-кадгерина — ключевой молекулы клеточной адгезии, которая формирует плотные контакты между эпителиальными клетками, что обуславливает образование слоев и неподвижность клеток внутри этих слоев. Повышенная экспрессия E-кадгерина является антагонистом инвазии и метастазирования, в то время как снижение его экспрессии в опухолях способствует приобретению этих фенотипов, что убедительно доказывает роль E-кадгерина как ключевого супрессора инвазии и метастазирования [15]. В высокоагрессивных опухолях изменяется экспрессия генов, кодирующих молекулы адгезии между клетками, а также между клетками и внеклеточным матриксом. Многоступенчатый процесс инвазии и метастазирования представляет собой последовательность отдельных этапов. Сначала происходят биологические изменения, связанные с локальной инвазией. Затем следует инвазия опухолевых клеток в соседние кровеносные и лимфатические сосуды. После переноса клеток лимфатической и

кровеносной системой в отдаленные районы происходит выход опухолевых клеток из сосудов в паренхиму удаленных тканей (экстравазация) и формирование микрометастазов. И, наконец, начинается рост микрометастазов в макроскопические опухоли; эта последняя стадия называется колонизацией.

Основным регулятором инвазии и метастазирования считается механизм эпителиально-мезенхимального перехода (ЭМП) [16]. ЭМП и родственные процессы миграции регулирует ряд совместно действующих транскрипционных факторов (Snail, Slug, Twist, Zeb1/2), которые экспрессируются в злокачественных опухолях различных типов. Некоторые из этих транскрипционных факторов могут прямо подавлять экспрессию гена E-кадгерина. Взаимосвязь между злокачественными клетками и клетками стромы обуславливает приобретение способности к инвазивному росту и метастазированию. Мезенхимальные стволовые клетки, присутствующие в строме опухоли, могут секретировать CCL5/RANTES в ответ на сигналы клеток опухоли, а CCL5, в свою очередь, действует на раковые клетки, стимулируя инвазивное их поведение. Макрофаги периферии опухоли могут способствовать локальной инвазии, активируя металлопротеиназы и цистеинкатепсиновые протеазы, ферменты, разрушающие внеклеточный матрикс [17]. Ассоциированные с опухолью макрофаги обеспечивают клетки молочной железы EGF, а те, в свою очередь, стимулируют макрофаги. Такое взаимодействие опухолевых клеток и макрофагов обуславливает попадание клеток опухоли в циркулирующую систему и их последующую метастатическую диссеминацию [17].

Клетки, диссеминированные из первичной опухоли в отдаленную ткань и не получающие больше поддержку от активированной стромы, могут переходить в неинвазивное состояние. Клетки карциномы, которые подверглись воздействию ЭМП в начальной стадии инвазии и метастатической диссеминации, могут претерпевать обратный процесс, который назван мезенхимально-эпителиальным переходом (МЭП). Это приводит к образованию новых колоний опухолевых клеток со свойствами, сходными с таковыми клеток первичной опухоли, которые не подвергались действию ЭМП [17].

Процессы метастатической колонизации. Процесс метастазирования можно разделить на 2 основные фазы: диссеминация клеток от первичной опухоли к отдаленным тканям и адаптация этих клеток к микроокружению чужой ткани, результатом чего становится рост микрометастазов в макроскопические опухоли. Колонизация клеток не всегда связана с диссеминацией, о чем свидетельствует наличие у пациентов множественных микрометастазов, которые успешно диссеминированы, но никогда не прогрессируют в макроскопические метастатические опухоли. При некоторых типах рака первичная опухоль может постоянно секретировать факторы супрессии, которые переводят такие микрометастазы в состояние покоя. Для таких опухолей метастазы могут активироваться через деся-

тилетия после хирургического удаления или фармакологического разрушения первичной опухоли. Рост таких метастатических опухолей, очевидно, активизируется после преодоления множества проблем, связанных с колонизацией ткани. У микрометастазов могут отсутствовать специфические признаки, которые необходимы для интенсивного роста, как и способность к активации ангиогенеза [18]. Если изменяется тканевое микроокружение и повышается доступ питательных веществ, клетки могут выходить из этого состояния и возобновлять активный рост и пролиферацию [19]. Состояние покоя для микрометастазов может быть связано с антиростовыми сигналами, которые вырабатываются внеклеточным матриксом нормальных тканей и при супрессорном действии иммунной системы [18]. Остается неясным, на каком этапе у опухолевых клеток развивается способность к колонизации чужеродных тканей для превращения их в макроскопические опухоли. Одна из широко обсуждаемых в последнее время — гипотеза метастатической ниши. Предполагается, что часть диссеминированных клеток, попадая в другую ткань, способна сформировать метастатическую нишу, которая затем послужит источником колонизации. Однако не все опухолевые клетки способны к формированию подобной ниши, поэтому не все диссеминированные клетки могут образовывать макрометастазы [20]. Показано, что клетки в метастатических колониях могут диссеминировать как в новые участки тела, так и возвращаться в первичные опухоли. Такое повторное обсеменение показано для метастазов рака поджелудочной железы человека. Следовательно, для колонизации почти наверняка требуется образование соответствующего микроокружения опухоли, которое состоит из стромальных клеток.

Генетическая нестабильность опухолевых клеток. Приобретение перечисленных признаков опухоли зависит от изменений в геноме неопластических клеток. Определенные мутантные генотипы предоставляют выборочные преимущества субклонам опухолевых клеток, способствуют их росту и доминированию среди других субклонов. Соответственно, многоступенчатую прогрессию опухоли можно представить как следствие клональных экспансий, каждая из которых запускается случайным образом, в результате полученной мутации. Наследуемые фенотипы (например, инактивация генов супрессоров опухоли) могут появляться и через эпигенетические механизмы, такие как метилирование ДНК и модификации гистонов [21]. Частота спонтанных мутаций в каждом поколении клеток обычно очень низкая, для обеспечения канцерогенеза необходимо повышение частоты мутаций в злокачественных клетках [19]. Это достигается при нарушении системы контроля, которая в норме отвечает за целостность генома и стимулирует генетически поврежденные клетки к физиологическому старению и апоптозу [22]. При этом роль гена-супрессора *TP53* считается центральной (из-за этого он назван «стражем генома»). Известен ряд генов, отвечающих за стабильность ДНК, функции которых довольно разнообраз-

ны: обнаружение повреждений ДНК и активация системы репарации; непосредственное восстановление поврежденной ДНК; инактивация или блокирование мутагенных молекул до повреждения ДНК. Эти гены ведут себя как гены-супрессоры опухоли, они теряют свои функции по мере прогрессии опухоли в результате инактивирующих мутаций или эпигенетической репрессии. Повторяющиеся генетические изменения в определенном типе опухоли могут указывать на роль конкретных мутаций в опухолевом патогенезе.

Воспаление, стимулирующее опухоль. С появлением маркеров для точной идентификации различных типов клеток иммунной системы стало ясно, что почти каждое неопластическое образование содержит иммунные клетки. Их плотность различна — от едва различимой инфильтрации до крупного воспаления. Полагали, что иммунная система воздействует на опухоль с целью ее удаления, имеется ряд данных, которые указывают на противоопухолевый ответ. Однако сегодня исследование связей между воспалением и канцерогенезом убедительно показало, что иммунные клетки стимулируют неопластическую прогрессию [17]. Воспаление активирует факторы выживания, проангиогенные факторы, ферменты, модифицирующие клеточный матрикс и способствующие ангиогенезу, инвазии и метастазированию, а также индуктивные сигналы, которые активируют ЭМП. Воспаление обнаруживается на ранних стадиях неопластической прогрессии и, очевидно, способствует трансформации новообразования в полноценный рак [17]. Воспалительные клетки могут выделять активные формы кислорода, которые являются сильными мутагенами для близлежащих клеток, ускоряющими их генетическую трансформацию в состоянии повышенной злокачественности.

Перепрограммирование энергетического метаболизма. При хронической и часто неконтролируемой пролиферации клеток происходит перестройка энергетического метаболизма для питания клеток в процессе роста и деления. В аэробных условиях нормальные клетки превращают глюкозу вначале в пируват в ходе гликолиза, потом, в митохондриях, пируват — в углекислый газ. В анаэробных условиях гликолизу отдается предпочтение, и в митохондрии поступает недостаточно пирувата. О. Варбург первым описал аномальные характеристики энергетического метаболизма опухолевых клеток. Он отметил, что даже в присутствии кислорода опухолевые клетки изменяют метаболизм глюкозы и выработка ими энергии ограничивается в основном гликолизом, что приводит к состоянию клеток, называемому аэробным гликолизом. Показано, что снабжение энергией в результате гликолиза связано с активацией онкогенов *RAS*, *MYC* и мутацией в гене-супрессоре *TP53*, что приводит к уклонению клетки от цитостатического контроля и ослаблению апоптоза. Условия гипоксии, имеющиеся внутри многих опухолей, усиливают преимущество гликолиза. В ответ на гипоксию система повышает уровень переносчиков глюкозы и многих ферментов гликолитического пути [23]. Кроме того, гипоксия и активация онкогена *Ras*

могут независимо повышать уровень транскрипционных факторов, индуцированных гипоксией, HIF1 α и HIF2 α , которые, в свою очередь, усиливают гликолиз [24]. Доказано, что изменение энергетического метаболизма широко распространено в опухолях.

Уклонение от разрушения иммунной системой. По теории иммунного контроля предполагается, что клетки и ткани постоянно тестируются иммунной системой; такой контроль позволяет распознавать и устранять большинство зарождающихся опухолевых клеток. Роль иммунного контроля опухолей подтверждается увеличением частоты некоторых типов рака у лиц с нарушениями иммунной системы. В последние годы появляется все больше данных, полученных как в эксперименте на генетически модифицированных животных, так и из клинической эпидемиологии, которые позволяют предположить, что иммунная система является значительным барьером для формирования и прогрессирования опухолей, по крайней мере, для некоторых форм рака, не индуцированных вирусами. В частности, недостатки в развитии функций цитотоксических Т-лимфоцитов CD8⁺ (CTL), хелперных Т-клеток (CD4⁺Th1) или клеток натуральных киллеров (NK) приводили к заметному повышению опухолей в каждом случае. Более того, экспериментальные животные с комбинированным иммунным дефицитом по Т- и NK-клеткам были еще более восприимчивы к развитию рака. На самом деле обсуждение иммунологии рака сводится к упрощенному иммунологическому взаимодействию опухоль—хозяин, поскольку высокоиммуногенные раковые

клетки могут успешно уклоняться от иммунного разрушения, блокируя компоненты иммунной системы, предназначенные для их уничтожения. Например, раковые клетки могут парализовать инфильтрацию CTL и NK-клеток, вырабатывая TGF- β или другие факторы иммуносупрессии [25]. Более тонкие механизмы действуют при активации воспалительных клеток — активных иммуносупрессоров, к которым относятся регуляторные Т-клетки и клетки-супрессоры миелоидного происхождения. И те, и другие могут супрессировать действие цитотоксических лимфоцитов [26]. Приведенные доказательства того, что противоопухолевый иммунитет является барьером для формирования опухоли и ее прогрессии у людей, дают основание полагать, что уклонение от иммунного действия является еще одним отличительным признаком опухолей.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Приведенный перечень основных и дополнительных признаков опухолевого роста не является окончательным. Достижения молекулярной онкологии последних лет позволяют выявить и оценить эти механизмы, но многое еще остается неясным. Понятно, что в основе злокачественной трансформации клетки лежат генетические и эпигенетические изменения генома, которые детерминируют изменение процессов жизнедеятельности в клетке. Однако открытие в последнее время новых эпигенетических регуляторов экспрессии генов в неизменной и опухолевой клетке позволят говорить о появлении новых механизмов злокачественной трансформации клетки.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Hanahan D., Weinberg R.A. The hallmarks of cancer: the next generation. *Cell*. 2011; 144 (4): 646–74.
- Кушлинский Н.Е., Немцова М.В. Молекулярные механизмы опухолевого роста. *Патогенез*. 2014; 12 (1): 5–15. (Kushlinski N.E., Nemtsova M.V. Molecular mechanisms of tumor growth. *Pathogenesis*. 2014; 12 (1): 5–15 (in Russian))
- Davies M.A., Samuels Y. Analysis of the genome to personalize therapy for melanoma. *Oncogene*. 2010; 29 (41): 5545–55.
- Jiang B.H., Liu L.Z. PI3K/PTEN signaling in angiogenesis and tumorigenesis. *Adv. Cancer Res*. 2009; 102: 19–65.
- Sudarsanam S., Johnson D.E. Functional consequences of mTOR inhibition. *Curr. Opin. Drug Discov. Devel*. 2010; 13 (1): 31–40.
- Burkhardt D.L., Sage J. Cellular mechanisms of tumour suppression by the retinoblastoma gene. *Nat. Rev. Cancer*. 2008; 8 (9): 671–82.
- Curto M., Cole B.K., Lallemand D. et al. Contact-dependent inhibition of EGFR signaling by Nf2/Merlin. *J. Cell Biol*. 2007; 177 (5): 893–903.
- Partanen J.I., Nieminen A.I., Klefstrom J. 3D view to tumor suppression: Lkb1, polarity and the arrest of oncogenic c-Myc. *Cell Cycle*. 2009; 8 (5): 716–24.
- Adams J.M., Cory S. The Bcl-2 apoptotic switch in cancer development and therapy. *Oncogene*. 2007; 26 (9): 1324–37.
- Blasco M.A. Telomeres and human disease: ageing, cancer and beyond. *Nat. Rev. Genet*. 2005; 6 (8): 611–22.
- Park J.I., Venteicher A.S., Hong J.Y. et al. Telomerase modulates Wnt signalling by association with target gene chromatin. *Nature*. 2009; 460 (7251): 66–72.
- Ferrara N. Vascular endothelial growth factor. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol*. 2009; 29 (6): 789–91.
- Raica M., Cimpian A.M., Ribatti D. Angiogenesis in pre-malignant conditions. *Eur. J. Cancer*. 2009; 45 (11): 1924–34.
- Ferrara N. Pathways mediating VEGF-independent tumor angiogenesis. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2010; 21 (1): 21–6.
- Berx G., van Roy F. Involvement of members of the cadherin superfamily in cancer. *Cold Spring. Harb. Perspect. Biol*. 2009; 1 (6): a003129.
- Polyak K., Weinberg R.A. Transitions between epithelial and mesenchymal states: acquisition of malignant and stem cell traits. *Nat. Rev. Cancer*. 2009; 9 (4): 265–73.
- Qian B.Z., Pollard J.W. Macrophage diversity enhances tumor progression and metastasis. *Cell*. 2010; 141 (1): 39–51.
- Aguirre-Ghiso J.A. Models, mechanisms and clinical evidence for cancer dormancy. *Nat. Rev. Cancer*. 2007; 7 (11): 834–46.
- Kenific C.M., Thorburn A., Debnath J. Autophagy and metastasis: another double-edged sword. *Curr. Opin. Cell Biol*. 2010; 22 (2): 241–5.
- Sleeman J.P. The metastatic niche and stromal progression. *Cancer Metastasis Rev*. 2012; 31 (3-4): 429–40.
- Berdasco M., Esteller M. Aberrant epigenetic landscape in cancer: how cellular identity goes awry. *Dev. Cell*. 2010; 19 (5): 698–711.
- Jackson S.P., Bartek J. The DNA-damage response in human biology and disease. *Nature*. 2009; 461 (7267): 1071–8.
- Jones R.G., Thompson C.B. Tumor suppressors and cell metabolism: a recipe for cancer growth. *Genes Dev*. 2009; 23 (5): 537–48.
- Semenza G.L. Tumor metabolism: cancer cells give and take lactate. *J. Clin. Invest*. 2008; 118 (12): 3835–7.
- Yang L., Pang Y., Moses H.L. TGF-beta and immune cells: an important regulatory axis in the tumor microenvironment and progression. *Trends Immunol*. 2010; 31 (6): 220–7.
- Mougiakakos D., Choudhury A., Lladser A. et al. Regulatory T cells in cancer. *Adv. Cancer Res*. 2010; 107: 57–117.

Поступила 27 января 2015 г.