

ФГБУ НИИ
онкологии
им. Н.Н. Петрова
Минздравсоцразвития
России,
Санкт-Петербург

ФУНДАМЕНТАЛЬНАЯ ОНКОЛОГИЯ В 2011 ГОДУ: ОБЗОР НАИБОЛЕЕ ИНТЕРЕСНЫХ ОТКРЫТИЙ

Е.Н. Имянитов

*«Нет ничего
удивительного, что
в 2011 г. все ведущие
научные журналы
посвятили 40-летию
«войны с раком»
специальные серии
обзоров и редакторских
заметок».*

Юбилей «войны с раком»

Практически все специалисты, занимающиеся историей науки, считают 1971 год поворотным в истории онкологии. Именно в 1971 году Президент США Ричард Никсон (Richard Nixon, 1913-1994; рис. 1) дал старт Национальной противораковой программе (National Cancer Act), подразумевающей целый комплекс мер по борьбе с этим заболеванием. Существенно, что по инициативе администрации Президента Никсона фундаментальные исследования механизмов злокачественной трансформации получили приоритетную поддержку, выражающуюся в т.ч. и в многократном увеличении финансирования экспериментальной онкологии. Национальная противораковая программа США внесла беспрецедентный вклад в развитие биомедицинской науки. В 1970-х гг. произошла настоящая революция в молекулярной биологии, приведшая к разработке принципиально новых методов анализа нуклеотидных последовательностей, открытию онкогенов, формированию современной биотехнологии и т.д. В научно-популярной литературе прошедшие четыре десятилетия часто описываются как «война с раком» или «крестовый поход против рака». Хотя следует признать, что реальные достижения учёных оказались несколько скромнее по сравнению с ожиданиями 40-летней давности, сам факт кардинального прогресса в фундаментальной и практической онкологии не вызывает никаких сомнений. Действительно, за прошедшие четыре десятилетия были установлены обязательные компоненты трансформированного фенотипа (см. следующий раздел), выявлены мутации, лежащие в основе ракового перерождения клеток, разработаны и внедрены десятки принципиально новых противоопухолевых препаратов, значительно усовершен-

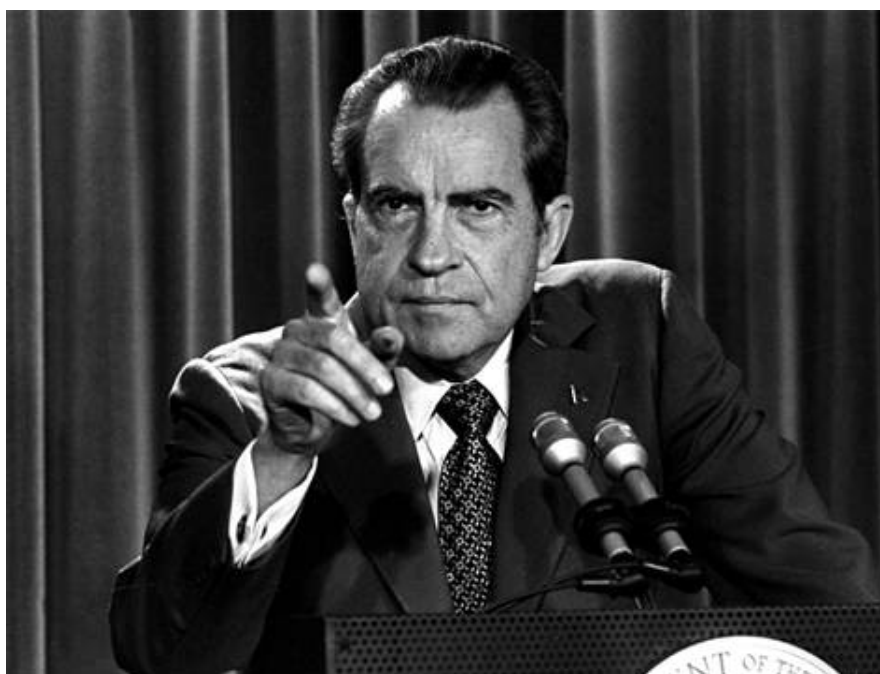


Рис. 1. Ричард Никсон (1913–1994)

ствованы методы диагностики опухолей и т.д., и т.п. Нет ничего удивительного, что в 2011 г. все ведущие научные журналы посвятили 40-летию «войны с раком» специальные серии обзоров и редакторских заметок [1, 5, 7, 9, 11, 13, 17, 19].

Новые характеристики злокачественного фенотипа

На протяжении всей истории существования теоретической онкологии учёные пытались сформулировать, какие конкретные признаки отличают опухолевые клетки и ткани от их нормальных предшественников. Прогресс в данной области, представляющей основу для разработки направлений противоопухолевой терапии, затруднялся огромным биологическим разнообразием проявления новообразований. Тем не менее, на рубеже XX и XXI вв. удалось выделить и классифицировать несколько чётких, подкреплённых молекулярно-генетическими данными тенденций. Наиболее ясное обобщение этих признаков было представлено в работе Дугласа Ханахана (Douglas Hanahan) и Роберта Вайнберга (Robert Weinberg), появившейся на страницах первого номера журнала Cell за 2000 г. [10]. Нет ничего удивительного, что этот обзор в течение первых 10 лет своего существования был процитирован в научной литературе около 10000 раз! Что считалось обязательными характеристиками злокачественного фенотипа 10 лет назад?

Самодостаточность в отношении сигналов пролиферации. Клетки, формирующие многоклеточный организм, по-видимому, не имеют «встроенной» программы к делению. Иными словами, нормальная клетка никогда не делится сама по себе; для запуска пролиферативной программы необходим сигнал извне, доставляемый эндокринной системой (гормоны), паракринными механизмами (тканевые факторы роста), или через синаптические окончания нейронов (нейротрофика). Трансформированная клетка генерирует подобные сигналы самостоятельно, вне зависимости от потребностей организма, что и приводит к безостановочному делению опухолевого клона.

Потеря чувствительности к сигналам, сдерживающим процесс пролиферации. Все многоклеточные представители живой природы выработали в процессе эволюции несколько уровней защитных систем, препятствующих несанкционированному накоплению клеток. В случае появления нежелательной популяции клеток организм-хозяин может продуцировать сдерживающие антипролиферативные сигналы. Трансформированные клетки, в отличие от нормальных, утратили способность к восприятию таких сигналов.

Замедление процессов программируемой клеточной гибели. Нормальные клетки могут распознавать собственные повреждения ДНК и другие биохимические изменения, представляющие угрозу с точки зрения злокачественной трансформации. При появлении подобных нарушений запускается «суицидная» программа, приводящая к самоуничтожению потенциально опасных клеток. Рако-

вые клетки, в отличие от нормальных, утратили способность к самоэлиминации, что позволяет им сохранять жизнеспособность несмотря на наличие повреждений ДНК и ассоциированных с гиперпролиферацией стрессовых условий существования.

Неограниченный репликативный потенциал клеток (преодоление «лимита Хэйфлика»). Примерно полвека назад американский учёный Леонард Хэйфлик (Leonard Hayflick) установил, что нормальные клетки могут делиться не более 100-150 раз, после чего весь клон (т.е. исходная клетка и её потомки, обладающие соответственно меньшим резервом возможных делений) утрачивает возможность к самовоспроизведению. Преодоление лимита Хэйфлика является необходимым условием злокачественной трансформации; демонстрацией этого свойства является тот факт, что в лабораторных условиях только опухолевые клетки могут подвергаться многолетнему культивированию, в то время как долгосрочные культуры нормальных клеток получить не удаётся.

Инвазия и метастазирование. Эти особенности злокачественной трансформации почти всегда упоминаются в качестве ключевых компонентов злокачественного опухолевого роста. Под инвазией подразумевается способность растущей опухолевой массы нарушать целостность окружающих анатомических пространств и прорастать в соседние органы и ткани. Метастазирование представляется несколько более комплексным процессом: оно включает способность трансформированных клеток отщепляться от первичного очага, сохранять жизнеспособность в процессе передвижения по кровотоку или лимфотоку и, главное, фиксироваться и образовывать очаги опухолевого роста в различных органах и тканях.

Геномная нестабильность. Для опухолевой клетки характерно ускоренное накопление мутаций, что, по крайней мере, отчасти связано со снижением эффективности процессов репарации ДНК. Подобная особенность приводит к чрезвычайной биологической пластичности новообразований, которые способны быстро приспосабливаться к изменяющимся условиям метаболизма и разнообразным лечебным воздействиям.

Активация ангиогенеза. Целый ряд экспериментальных данных свидетельствует о том, что опухолевые клетки могут сформировать клинически распознаваемое новообразование лишь в том случае, если они продуцируют факторы неоангиогенеза. Таким образом, формирование сосудистой сети опухоли происходит не само по себе, а за счёт активных, управляемых трансформированными клетками биологических процессов.

В 2011 г. Дуглас Ханахан и Роберт Вайнберг выпустили продолжение своей исторической статьи [11]. По их мнению, за прошедшее десятилетие интенсивных исследований список обязательных характеристик опухолевого фенотипа пополнился несколькими новыми пунктами:

Адаптация стромальных компонентов к потребностям опухолевого роста. Длительное время предполагалось, что элементы стромы образуют лишь пассивный каркас для размножающихся опухолевых клеток. Сенсационные открытия последних лет установили, что подобное утверждение далеко от истины. Многочисленные факты свидетельствуют, что стромальные компоненты опухолей заметно отличаются от таковых в нормальных тканях; некоторые исследователи даже настаивают на том, что фибробласты, инфильтрирующие эпителиальные новообразования, содержат соматические мутации, отличные от таковых в опухолевых клетках и необходимые для жизнедеятельности злокачественного новообразования. Продемонстрированы многочисленные случаи симбиоза трансформированных клеток и окружающих их фибробластов. В частности, независимость малигнизированного эпителия от внешних пролиферативных сигналов может обеспечиваться не аутокринной стимуляцией как таковой, а секрецией факторов роста фибробластами, населяющими опухоль. В свою очередь, эпителиальные клетки секретируют целый спектр биологически активных веществ, регулирующих адаптацию стромальных элементов к потребностям опухолевого роста.

Воспаление. Самые первые «теории рака», сформулированные ещё на рубеже XIX–XX вв., непременно включали попытки объяснить феномен злокачественной трансформации явлениями воспалительного характера. Действительно, воспалительные процессы зачастую сопровождаются выбросом различных биомолекул, стимулирующих пролиферацию клеток. Современные представления о механизмах рака предполагают, что воспаление практически всегда предшествует и/или сопутствует опухолевому росту, создавая благоприятную среду для увеличения клеточной массы. Воспалительные явления могут вызываться как внешними неблагоприятными воздействиями (например, влиянием инфекционных, химических или физических агентов), так и отражать неудачные противоопухолевые реакции со стороны иммунной системы.

Ускользание от иммунного надзора. «Иммунная теория» рака длительное время оставалась одной из самых популярных концепций теоретической онкологии. Сторонники подобных воззрений полагают, что в многоклеточном организме регулярно формируется великое множество трансформированных клеток, однако последние эффективно распознаются и устраняются системой иммунного надзора. Эти представления не в полной мере согласуются с клиническими наблюдениями: в частности, тяжёлые иммунодефицитные состояния действительно сопровождаются существенным увеличением риска отдельных категорий злокачественных патологий, но спектр этих новообразований ограничивается относительно редкими заболеваниями – некоторыми неоплазмами вирусной этиологии или опухолями соединительной ткани. Тем не менее, принято считать, что селекция «успешного» трансформированного клона предусматривает отбор тех опухоль-инициирующих соматических мутаций, которые в

наименьшей степени изменяют антигенный репертуар клетки. Не исключено, что некоторые опухоли обладают способностью к активной продукции цитокинов, угнетающих местные иммунные реакции.

Аэробный гликолиз. Процессы оксидативного фосфорилирования являются основным источником энергии для тех клеток и тканей, которые находятся в условиях полноценной оксигенации. В случае недостатка кислорода метаболический распад глюкозы осуществляется без участия митохондрий, посредством быстрого, но относительно малоэффективного процесса – гликолиза. Великий немецкий биохимик Отто Варбург (Otto Warburg, 1883–1970; рис. 2) в середине XX века произвёл серию исторических экспериментов, в которых обнаружилось новое, необычное свойство опухолей: оказалось, что трансформированные клетки разлагают глюкозу по гликолитическому пути даже в том случае, если они находятся в условиях беспрепятственного доступа к кислороду. Предполагается, что аэробный гликолиз может предоставлять некоторые преимущества для злокачественного роста, т.к. он позволяет осуществлять более эффективный синтез необходимых для формирования новых клеток макромолекул и органелл.

Разумеется, представления об обязательных характеристиках трансформированного фенотипа не являются догмой – напротив, они постоянно пополняются новы-



Рис. 2. Отто Варбург (1883–1970)