

## К 70-летию со дня рождения Михаила Ивановича Давыдова

11 октября 2017 года исполнилось 70 лет выдающемуся хирургу, академику РАН, заслуженному деятелю науки РФ, директору ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России Михаилу Ивановичу Давыдову.

М.И. Давыдов – блистательный хирург-онколог с мировым именем, известный ученый, профессор, главный внештатный онколог Минздрава России, главный онколог медицинского центра Управления делами Президента РФ, заведующий кафедрой онкологии Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова, член Европейского и Американского общества хирургов, Международного общества хирургов и Нью-Йоркской академии наук.

Михаил Иванович родился 11 октября 1947 г. в г. Конотопе Сумской области Украинской ССР, закончил Киевское Суворовское училище, затем был призван в воздушно-десантные войска. После окончания срочной службы поступил в I Московский медицинский институт им. И.М. Сеченова. Рано проснувшийся интерес к хирургии привел Михаила Ивановича на кафедру оперативной хирургии. Вся профессиональная жизнь академика М.И. Давыдова связана с Онкологическим центром им. Н.Н. Блохина. Здесь он прошел путь от ординатора до директора центра. Под руководством М.И. Давыдова Онкологический центр получил мировое признание, в его стенах проведены тысячи уникальных операций, которые и по сей день не выполняются нигде в мире. Большая часть таких операций разработана М.И. Давыдовым.



Михаил Иванович является признанным лидером не только отечественной, но и мировой онкохирургии, он входит в пятерку лучших хирургов мира, является идеологом и разработчиком многих уникальных методов оперативного лечения опухолей легкого, пищевода, желудка, средостения, автором принципиально новых методик хирургии, отличающихся оригинальностью технического выполнения, безопасностью и высокой физиологичностью. М.И. Давыдов – создатель школы торакоабдоминальной хирургии, которая и по сей день является основой для развития хирургических и комбинированных методов лечения злокачественных опухолей грудной и брюшной полостей. Под руководством М.И. Давыдова защищено 57 докторских и 50 кандидатских диссертаций. Он автор и соавтор более 900 научных работ, включая 34 монографии и 9 научно-методических фильмов, 20 изобретений и рационализаторский предложений.

Михаил Иванович – вдохновитель приоритетных направлений фундаменталь-

ных медицинских исследований в онкологии, инициатор и организатор широкой образовательной программы послеузовского образования. Академик М.И. Давыдов – действующий Президент Ассоциации онкологов России, деятельность которой направлена на улучшение методов и качества профилактики, диагностики и лечения онкозаболеваний в РФ и под эгидой которой происходят крупнейшие научные и организационные события в онкологии.

Велики заслуги Михаила Ивановича и в детской онкологии. Он не раз спасал жизни совсем маленьких пациентов НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина».

Многолетняя плодотворная научная, клиническая, организационная работа М.И. Давыдова, его огромный вклад в российскую медицинскую науку отмечены многочисленными высокими наградами. Выдающийся врач, первоклассный клиницист, высококвалифицированный хирург-онколог, новатор, широко образованный ученый и требовательный принципиальный организатор, Михаил Иванович пользуется непререкаемым авторитетом в медицинских кругах России и среди мировых экспертов онкологии. Его многолетний самоотверженный труд на благо онкологических больных, умение увлечь единомышленников личным примером беззаветного служения людям и отечественной медицинской науке, постоянная готовность оказать помощь снижали Михаилу Ивановичу профессиональный авторитет, огромное уважение коллег, сотрудников и учеников, безграничную любовь и благодарность пациентов.

# МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ИНИЦИАЦИИ, ПРОМОЦИИ И ПРОГРЕССИИ ОПУХОЛЕЙ

Н.А. Лыжко

ФГБУ «НМИЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115478 Москва, Каширское ш., 24

**Контакты:** Наталья Александровна Лыжко natalapsh@yandex.ru

Канцерогенез — процесс превращения нормальной клетки в опухолевую под влиянием мутаций, которые в ней накапливаются. Причиной возникновения опухолевых клеток является накопление ею мутации, которое происходит в результате возникновения генетической нестабильности. Процесс развития опухоли разделяют на 3 основных этапа: инициацию, промоцию и прогрессию. На этапе инициации клетка получает первый мутационный удар, который приводит к нарушению ее генетической стабильности. Чаще всего мутациям подвергаются протоонкогены, гены-супрессоры опухолевого роста, а также гены, регулирующие процесс репарации ДНК. На данном этапе происходит накопление в клетке генетических поломок, которые ведут к повышению степени ее злокачественности. На этапе промоции уже трансформированные в результате мутации клетки приобретают ряд свойств, помогающих им выжить в окружающей среде. Они перестают реагировать на сигналы, поступающие из окружающей среды, приобретают ауто- и паракринную стимуляцию сигналов пролиферации, происходят торможение процесса апоптоза, генетическая нестабильность, изменение морфологии клетки и наблюдается отсутствие репликативного старения. Клетки опухолевого клона постоянно мутируют под давлением отбора со стороны иммунной системы организма. Это ведет к качественным изменениям фенотипа опухолевых клеток, возникновению вместо одного множества опухолевых клонов. Данный этап называется опухолевой прогрессией. В результате увеличения массы опухоли ей требуется все большее количество питательных веществ. Происходит стимуляция ангиогенеза. Из-за снижения степени родства клетки к субстрату и увеличения ее подвижности возникают вторичные очаги, метастазы. Развитие опухолевого процесса захватывает все новые участки в организме. Несмотря на постоянное совершенствование методов терапии опухолей, число пациентов, которые достигают длительной ремиссии, невелико. Поэтому исследователи ищут пути для более полного и глубокого изучения патогенеза опухолей, поскольку это будет способствовать разработке эффективных подходов к терапии. В данной статье кратко описываются основные стадии развития опухоли.

**Ключевые слова:** экспрессия, протоонкоген, ген-супрессор, мутация, канцерогенез

DOI: 10.17650/1726-9784-2017-16-4-7-17

## MOLECULAR-GENETIC MECHANISMS OF INITIATION, PROMOTION AND PROGRESSION OF TUMORS

N.A. Lyzhko

N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 24 Kashirskoe Sh., Moscow 115478, Russia

Carcinogenesis — the process of turning a normal cell into a tumor cell under the influence of the mutations that accumulate in the cell. The cause of tumor cells is the accumulation of her mutation. The accumulation of cell mutations occurs as a result of the occurrence of genetic instability. The process of tumor development is divided into 3 main stages: initiation, promotion and progression. At the stage of initiation of cell receives the first mutational hit, which leads to disruption of its genetic stability. Most often, mutations are subjected to proto-oncogenes, genes-tumor suppressors, and genes governing DNA repair processes. At this stage there is an accumulation in the cell genetic damage that lead to an increase of the degree of malignancy. The next step in the transformation of cells in a tumor is promoted. This period has transformed as a result of mutations cells acquire a number of properties that help it to survive in the environment. They no longer respond to signals from the environment, acquire, auto- and paracrine stimulation signals of proliferation, the inhibition of apoptosis, genetic instability, changes in the morphology of the cells, the lack of replicative aging. Cells of tumour clone is constantly mutating under the pressure of selection by the immune system of the body. This leads to qualitative changes of the phenotype of tumor cells, the emergence is one of many tumor clones. This stage is called “tumor progression”. As a result of increasing tumor mass requires greater amount of nutrients. The stimulation of angiogenesis. By reducing the degree of affinity of the cells to the substrate and increase its mobility, there are secondary foci, metastases. The development of tumor process captures new areas in the body in Spite of the constant improvement of methods of therapy of tumors, the number of patients who achieve long-term remission is not great. So researchers are looking for ways for more complete and in-depth study of the pathogenesis of tumors, since this will facilitate the development of more effective approaches to therapy of tumors. This article briefly describes the main stages of tumor development.

**Key words:** expression, proto-oncogene, gene-suppressor, mutation, carcinogenesis

### Введение

В настоящее время в условиях урбанизации жизни человека возникает все больше угроз для его здоровья. Смертность населения в России от рака занимает 2-е место после сердечно-сосудистых заболеваний. Причин, которые способствуют возникновению опухоли, множество. К ним относятся как факторы внешней среды (ультрафиолетовое облучение, ионизирующая радиация, действие канцерогенных веществ, вирусы и т.д.), так и состояние здоровья самого человека (возникновение гормонального дисбаланса, присутствие очагов хронического воспаления, наличие вредных привычек и т.д.). Однако инициирующим фактором, который запускает процесс клеточной трансформации, является возникновение в клетке генетической нестабильности. Ее следствие — появление мутаций, которые закрепляются в новых клеточных генерациях. Это приводит к дальнейшему развитию опухоли и приобретению ею все более злокачественного фенотипа. Кроме того, со стороны иммунной системы происходит отбор клонов, наиболее приспособленных к выживанию в окружающей их среде. Активная пролиферация этих клеток ведет к дальнейшему накоплению мутации и в конечном итоге к полной клеточной трансформации. Опухоль из моноклональной превращается в поликлональную, клетки изменяют свою морфологию, становятся атипичными. Далее следуют захват опухолью все новых территорий, возникновение метастаз и стимуляция ангиогенеза. Таким образом, происходит генерализация процесса, когда опухоль захватывает весь организм человека. Получение исследователями все новых данных о поведении опухолевых клеток в организме человека, изучение их свойств способствуют разработке новых методологических подходов к терапии опухолей. Это может привести к разработке новых препаратов и, следовательно, к улучшению качества жизни онкологических больных.

### Инициации опухоли

Канцерогенез — многоступенчатый процесс накопления мутаций и других генетических изменений, приводящих к нарушениям регуляции клеточного цикла, апоптоза, дифференцировки, движения и морфогенетических реакций клетки, а также контроля целостности генома. Все это, в свою очередь, обеспечивает приобретение клеткой и ее потомками ряда свойств, таких как самодостаточность в пролиферативных сигналах, повышение миграционной способности, нечувствительность к рости́нгирующим воздействиям, отсутствие репликативного старения, увеличение жизнеспособности при неблагоприятных условиях окружающей среды или внутриклеточных повреждениях, генетическая

нестабильность и др., которые детерминируют неопластическую трансформацию и дальнейшую опухолевую прогрессию. Ключевую роль в возникновении указанных свойств неопластической клетки играют нарушения функции протоонкогенов и опухолевых супрессоров [1].

К генетическим детерминантам клетки, вовлеченным в канцерогенез, можно отнести:

- протоонкогены — нормальные клеточные гены, участвующие в ключевых процессах жизнедеятельности клетки (регуляции транскрипции, роста, клеточного цикла, передачи сигнала и т.д.). В случае структурных изменений или повышения уровня экспрессии этих генов нарушается контроль нормального клеточного роста и дифференцировки, что приводит к трансформации клетки. Такие активированные протоонкогены называют онкогенами;
- гены-супрессоры (антионкогены) — гены, кодирующие ключевые регуляторные белки, потеря которых влечет за собой нарушение контроля пролиферации;
- гены-модуляторы — гены, способствующие распространению опухоли в организме, но не отвечающие за злокачественную трансформацию клетки непосредственно.

**Протоонкогены.** Известны 3 основных механизма активации протоонкогенов, которые обнаруживаются в опухолях человека.

1. Мутации в первичной структуре протоонкогена. В результате мутации в структуре гена изменяется кодирующий белок, что отражается на его свойствах. Активирующие мутации в протоонкогенах семейства *RAS* обнаруживаются в широком спектре опухолей человека. Специфические изменения в структуре *HARAS* зарегистрированы при остром лимфобластном лейкозе. Мутации *NRAS* обнаружены при Т-клеточной лимфопротиперации, хроническом миелолейкозе и остром миелобластном лейкозе.
2. Амплификация (увеличение числа копии гена в ДНК клетки). В большинстве случаев в опухолях человека в амплифицированном состоянии встречаются онкогены семейства *MYC*. В гематогенных опухолях чаще всего наблюдаются амплификация и связанное с ней повышение активности онкогена *MYB*. Белковый продукт гена *MYB* (*p57 MYB*) может взаимодействовать с двуспиральной ДНК клетки и является регулятором транскрипции ряда генов, в частности протоонкогенов [2]. Высокий уровень экспрессии протоонкогена *MYB* проявляется в незрелых

кроветворных клетках. Активность этого гена необходима для нормального гемопоэза. В дифференцированных клетках экспрессия гена *MYB* связана с пролиферацией. Умножение числа копии онкогена *MYB* зарегистрировано при остром миелобластном лейкозе, хроническом миелолейкозе, остром лимфобластном лейкозе и Т-клеточных лейкозах [3–5].

3. Перестройка ДНК клетки, затрагивающая структуру протоонкогена. Превращение протоонкогена в активированный онкоген может быть следствием структурных перестроек клеточного генома. Обмен генетическим материалом осуществляется между как гомологичными, так и негомологичными хромосомами. Как правило, этот процесс представляет собой сбалансированный реципрокный механизм (взаимный равноценный обмен фрагментами генома), но возможна и потеря ДНК в одной или обеих точках рекомбинации. В результате подобных событий структура генов (в частности, протоонкогенов), локализованных в зоне реаранжировки генома, может претерпевать драматические изменения (утрату части генетической информации, образование химерных генов, кодирующих гибридные белки, попадание в зону регуляторных элементов других генов с последующим нарушением нормальной регуляции экспрессии). Практически все упомянутые механизмы качественного изменения онкогенов в результате перестройки клеточной ДНК описаны при опухолях человека. Ярким примером специфической генной транслокации является лимфома Беркита (ЛБ). В случае эндемической формы ЛБ опухолевые клетки содержат ДНК вируса Эпштейна–Барр. При спорадических формах этого заболевания вирусный геном выявляется в 25 % случаев, хотя 75 % больных сероположительны по вирусу Эпштейна–Барр. Хромосомные перестройки в основном являются реципрокными транслокациями между хромосомами 8 и 14, но примерно в 10 % случаев наблюдаются альтернативные транслокации —  $t(2;8)$  или  $t(8;22)$  [6]. На генном уровне указанные изменения в ДНК клеток выражаются в перемещении протоонкогена *MYC*, локализованного на хромосоме 8, в область генов, кодирующих тяжелые цепи иммуноглобулинов,  $\Lambda$ -легкие цепи и  $\gamma$ -легкие цепи на хромосомах 14, 2 и 22 соответственно [7]. В большинстве исследованных

случаев основной транслокации  $t(8;14)$  происходят изменения гена *MYC*, не затрагивающие его кодирующую область: утрачиваются или нарушаются регуляторные структуры гена. Экспрессия функционального белка *MYC* является обязательным признаком клеток ЛБ [8]. Белки, кодируемые группой генов-супрессоров (*p53*, *RB*, *WAR (p21)*, *p15*, *p16* и др.), принимают непосредственное участие в процессе деления клеток, контролируя их вступление в ту или иную фазу клеточного цикла. Утрата активности таких генов в конечном счете провоцирует нерегулируемую пролиферацию клеток.

**Гены-супрессоры опухолевого роста.** Если большинство измененных протоонкогенов с генетической точки зрения действуют как доминантные факторы, то гены-супрессоры опухолевого роста действуют обычно рецессивно [9–11]. Структурные и функциональные изменения в онкосупрессорах, как и в онкогенах, могут быть следствием точечных мутаций в кодирующих и регуляторных областях гена, вставок и делеций, вызывающих нарушение процесса считывания белков, изменения их конфигурации или модуляцию белковой экспрессии (образования продукта при клеточных синтезах). Потеря функции антионкогенов в опухолевых клетках происходит, как правило, в результате инактивации обеих аллелей. Но для гена *p53* потеря его функции характерна уже при инактивации только одного аллеля. Предполагается, что утрата одного аллеля в результате делеций создает возможность проявления фатальных рецессивных мутаций в оставшемся (теория Кнадсена) [12]. Герминальные (наследуемые) рецессивные мутации одного из двух аллелей антионкогена могут быть основой наследственной предрасположенности к заболеванию раком [13].

Помимо утраты функции гена в результате мутаций или делеций инактивация гена-супрессора может происходить вследствие гиперметилирования последовательности ДНК, кодирующей данный ген. Мультипатентный ген *p53* участвует в ряде важнейших процессов в жизнедеятельности клетки. Он локализован на хромосоме 17 (17p13) и кодирует фактор транскрипции, который обеспечивает продукцию и функционирование белков, контролирующих клеточное деление [14]. Индукция *p53* вызывает задержку клеточного цикла с последующей репарацией повреждений или естественную гибель клеток, препятствуя таким образом нарушению целостности генома и приобретению опухолевого фенотипа. Ген *p53* активирует транскрипцию белка *p21*, являющегося одним из ингибиторов комплексов циклинзависимых киназ (*cdk*) — регуляторов прохождения клеточного цикла. При этом *p53*



не только вовлечен в регуляцию фазы G1, но также принимает участие в регуляции фазы G2 и непосредственно митоза. В ответ на нарушение процесса удвоения ДНК в контрольной точке вхождения в фазу G2 или в ответ на нарушение образования митотического веретена в митотической точке контроля происходит индукция *p53* [14].

Характерные для опухолевых клеток миссенс-мутации приводят к резкому изменению конформации молекулы, что в значительной степени затрагивает все из вышеуказанных его активностей: происходит потеря или ослабление способности связывать и активировать гены с *p53*-респонсивными элементами, репрессировать другие специфические гены-мишени, ингибировать репликацию ДНК и стимулировать репарацию ДНК. При этом в связи с тем, что *p53* образует тетрамерные комплексы, мутации в одном аллеле гена *p53* вызывают инактивацию и продукта второго, неповрежденного аллеля. Дело в том, что коэкспрессирующиеся нормальный и мутантные белки *p53* образуют неактивные гетеромерные комплексы. Таким образом, мутантный белок ингибирует функции нормального белка *p53* по доминантно-негативному механизму [1]. Инактивация *p53* дает клеткам большие селективные преимущества в пролиферации. Нарушение функции *p53* в результате точечных мутаций, делеций, образования комплекса с другим клеточным регулятором или изменение внутриклеточной локализации приводят к утрате супрессивных свойств и стимулируют опухолевый процесс. Известно, что потеря *p53* в результате биаллельной инактивации гена ассоциируется с прогрессированием миелоидных пролиферативных заболеваний, в частности острого миелобластного лейкоза [15], и с развитием бластных кризов у 25 % больных хроническим миелолейкозом. Частые изменения как в локусе 17p13 (зоне локализации гена), так и непосредственно в структуре *p53*, фиксируются также и при миелодиспластическом синдроме и ЛБ [16, 17].

Ген ретинобластомы (*RB*) — первый из идентифицированных генов-супрессоров, открытых при генетических исследованиях ретинобластомы у детей. В норме он кодирует ядерный белок, фосфорилирование которого приводит к быстрому переходу клеток из фазы G1 в S-фазу и началу нового репликативного цикла. Инактивация или отсутствие белка *RB* может быть ассоциирована с неконтролируемым ростом опухолевых клеток [18]. Клетки млекопитающих, входящие в фазу G1 митоза, требуют постоянной стимуляции митогенами сыворотки. Однако за несколько часов до начала S-фазы такая зависимость теряется. Момент перехода клетки от митогенозависимого к митогенонезависимому состоянию является одной из точек контроля

(или рестрикции) в регуляции клеточного цикла. Пройдя точку рестрикции, клетки становятся независимыми от внешних сигналов и проходят оставшуюся часть клеточного цикла, включая митоз, если нет каких-либо значительных нарушений [18]. В моменты времени, предшествующие точке рестрикции, белок *RB* обнаруживается в клетке в гипофосфорилированном состоянии. При наличии определенных условий, позволяющих прохождение следующего раунда клеточного цикла, *RB* подвергается фосфорилированию и инактивируется, разрешая вхождение клетки в позднюю фазу G1 [18]. В конечном счете повреждение *RB* и/или его партнеров ведет к неконтролируемой пролиферации клеток. Важность гена *RB* подчеркивается и нарушением его функции при многих типах рака, в том числе при некоторых видах лейкозов.

**Мутаторными (или генами-модуляторами)** называют гены, нарушение функции которых тем или иным способом увеличивает темп возникновения мутаций и/или других генетических изменений. Следует заметить, что многие из опухолевых супрессоров являются одновременно и мутаторными генами. Инактивация таких генов столь сильно увеличивает вероятность появления различных онкогенных мутаций, что образование опухоли становится лишь делом времени. Нарушения функций рассмотренных выше белков, контролирующих апоптоз и/или клеточный цикл (*p53*, *pRb*, *p16<sup>Ink4a</sup>*, *pARF* и др.), отменяют запрет на пролиферацию клеток с различными аномалиями, в том числе и с генетическими изменениями, что увеличивает вероятность появления онкогенных клеточных клонов. Данную группу белков принято называть *gatekeepers* — «сторожа». Наряду с этим идентифицирован ряд компонентов специализированных систем распознавания и репарации повреждений ДНК, дисфункция которых также вызывает генетическую нестабильность, предопределяющую развитие новообразований. Они получили название *caretakers* — «смотрители». Эта вторая группа белков и является предметом рассмотрения данного раздела. В зависимости от типа повреждений ДНК могут активироваться 3 типа репарационных систем:

- системы репарации двунитевых разрывов ДНК;
- системы репарации неспаренных оснований (*mismatch repair*);
- системы эксцизионной репарации.

Ключевую роль в интеграции сигналов от поврежденной ДНК и их дальнейшей передаче к разнообразным эффекторам играют специфические протеинкиназы *ATM* (*ataxia-telangiectasia mutated*), *ATR* (*ATM related*), *NBS1*, *CHK1* и *CHK2* (чекпойнткиназы 1 и 2). Белок *ATM*, имеющий структурное сходство

с фосфатидилинозит-3-киназой (PI3K), накапливается в местах повреждений и приобретает киназную активность, связывая фосфорилированные белки хроматина (H2AX и др.) и белки — сенсоры нарушений структуры ДНК. При этом ATM активируется в ответ на возникновение двунитевых разрывов ДНК (вызываются гамма-облучением, ингибиторами топоизомераз и т.д.), тогда как другие нарушения структуры ДНК (например, сшивки оснований, вызываемые ультрафиолетовым облучением, или повреждения, индуцируемые алкилирующими соединениями) не активируют ATM. В этих случаях, как и при ингибировании синтеза ДНК, наблюдается функциональная активация гомолога ATM, белка ATR. Активированные формы ATM и ATR фосфорилируют ряд своих мишеней, в частности *p53*, Mre11, NBS1, CHK1, CHK2 и *BRCA1*. Для фосфорилирования CHK2 необходимо предварительное фосфорилирование белков комплекса Mre11/NBS1/Rad50, который, локализуясь в местах повреждений, рекрутирует к ним различные молекулы, в том числе CHK2, BRCA1, E2F и PCNA (привлечение PCNA вызывает переключение с репликативного синтеза ДНК на репарационный и остановку клеточного цикла в S-фазе; к блокированию входа и продвижению по S-фазе ведет также подавление функции E2F). Фосфорилированные CHK1 и CHK2, в свою очередь, фосфорилируют и инактивируют белки семейства Cdc25, что вызывает подавление активности регулируемых ими циклинзависимых киназ и быструю остановку клеточного цикла в фазе G1 (если Cdc25A не активирует Cdk2) или G2 (когда Cdc25C не активирует Cdc2). Кроме того, CHK1 и CHK2 амплифицируют сигналы к *p53* и *BRCA1*, что способствует длительной задержке в фазе G1 или G2 и, кроме того, активизирует системы репарации ДНК.

Онкогенный потенциал мутаций *ATM* связан, очевидно, с нарушениями реакций клетки на повреждения ДНК и возникающей в связи с этим генетической нестабильностью. Потенциальным онкогенным эффектом обладают, по-видимому, и нарушения функции белка ATR. Гетерозиготный нокаут гена *ATR* у мышей приводит к увеличению частоты возникновения лимфосарком, фибросарком, рака печени и яичника (инактивация обеих аллелей гена *ATR* в отличие от гомозиготного нокаута гена *ATM* вызывает внутриутробную гибель). Наследственной предрасположенности к развитию каких-либо новообразований, связанной с врожденными мутациями *ATR*, у людей пока не выявлено, но соматические мутации этого гена нередко обнаруживают в клетках некоторых опухолей, в частности рака желудка.

Увеличение риска развития новообразований наблюдается и при врожденных мутациях CHK2. Оказалось, что у части пациентов с клиническими

проявлениями синдрома Ли—Фраумени, но не имеющих мутаций *p53*, выявляют терминальные гетерозиготные мутации гена *CHK2*. Этот факт свидетельствует о ключевой роли нарушений сигнального пути *CHK2—p53*, контролирующего реакции клетки на повреждения ДНК, в возникновении сильной предрасположенности к развитию различных новообразований. Соматические инактивирующие мутации CHK2 и CHK1 обнаруживаются в части случаев наиболее распространенных опухолей: рака легкого, толстой кишки, матки и др. [1].

Таким образом, наряду с активацией онкогенов, нарушения работы генов-супрессоров опухоли являются решающими в инициации опухолевых процессов, влияя на прохождение клеточного цикла, регулируя дифференцировку и запрограммированную гибель клеток, т.е. естественный процесс их отмирания (апоптоз).

### Промоция опухоли

В процессе трансформации нормальной клетки в опухолевую она приобретает ряд новых свойств, которые дают ей селективные преимущества для выживания. Во-первых, это пониженная потребность во внешних сигналах для инициации и поддержания клеточной пролиферации — **самодостаточность в пролиферативных сигналах**. Связывание ростовых факторов со своими рецепторами инициирует передачу сигналов внутри клетки, приводящую к репликации ДНК и делению клетки. Такая пониженная потребность в растворимых ростовых факторах достигается изменениями в системах внутриклеточной сигнализации, которые либо вызывают секрецию необходимых факторов роста самими трансформированными клетками, либо резко увеличивают количество рецепторов для необходимых факторов роста, либо запускают в отсутствие ростового фактора каскад событий, аналогичный тому, который в норме инициируется связыванием ростового фактора со своим рецептором.

Другим важнейшим приобретенным свойством неопластических клеток является их **пониженная чувствительность к ростиингибирующим сигналам**. Такие сигналы генерируются как секретируемыми растворимыми факторами (цитокинами), так и взаимодействиями клеток с внеклеточным матриксом и друг с другом. «Мотором» клеточного цикла является активация последовательно сменяющих друг друга циклинзависимых киназ. Каждая из циклинзависимых киназ представляет собой холоферментный комплекс, состоящий из собственно каталитической субъединицы (cdk) и регуляторной субъединицы — циклина. Связывание с циклином увеличивает киназную активность cdk и, кроме того, определяет их локализацию и субстратную специфичность.

Уровень экспрессии каждого из циклинов и в меньшей степени cdk направленно изменяется в определенные фазы клеточного цикла, и активность cdk регулируется изменениями фосфорилирования их определенных аминокислотных остатков (за такую регуляцию ответственны фосфатазы Cdc25 и протеинкиназы САК, Weel) и связыванием с так называемыми SKI – ингибиторами cdk. Представители семейства Cip/Kip (p21<sup>WAF1/CIP1</sup>, p27<sup>KIP1</sup> и p57<sup>KIP2</sup>) ингибируют различные комплексы cdk2, ответственные за вход и продвижение по S-фазе. С другой стороны, они не ингибируют, а даже активируют комплексы циклин D/cdk4(6), оперирующие в ранней фазе G1. Члены семейства Ink4 (p16<sup>Ink4a</sup>, p15<sup>Ink4b</sup>, p18<sup>Ink4c</sup>, p19<sup>Ink4d</sup>) непосредственно взаимодействуют с cdk4(6). При этом, связывая cdk4(6), находящиеся в составе активных комплексов с циклином D и белками Cip/Kip, они вытесняют белки Cip/Kip, направляя их на связывание с cdk2. Поэтому повышение активности белков Ink4, в частности опухолевого супрессора p16<sup>Ink4a</sup>, вызывает как прямое ингибирование активности комплексов циклин D/cdk4(6), так и не прямое блокирование комплексов циклин E/cdk2 и циклин A/cdk2. Для опухолевых клеток характерны генетические изменения, вызывающие, с одной стороны, перманентную стимуляцию сигнальных путей, активирующих cdk4(6) и cdk2, с другой – нарушения в путях передачи сигналов, опосредующих активацию чекпойнтов в ответ на ростингибирующие сигналы. Первый тип изменений возникает в основном в результате активирующих мутаций так называемых протоонкогенов – нормальных компонентов путей передачи различных митогенных сигналов – и приводит к самодостаточности в пролиферативных сигналах, т.е. к способности неопластической клетки постоянно генерировать внутри себя сигналы к размножению, в норме исходящие от внешних стимулов.

Инактивация чекпойнтов, обеспечивающая нечувствительность к ростингибирующим сигналам и **генетическую нестабильность**, чаще всего обусловлена дисфункцией опухолевых супрессоров, к которым относятся и некоторые из SKI. Генетическая нестабильность – увеличение вероятности возникновения и закрепления в ряду клеточных поколений разнообразных изменений генома. Значение этого признака для образования злокачественной опухоли связано с тем, что именно генетическая нестабильность вместе с постоянно идущим отбором обеспечивают накопление в одной клетке сразу нескольких мутаций в онкогенах, опухолевых супрессорах и других генах, придающих клетке совокупность необходимых для образования опухоли свойств. Генетическая нестабильность популяций опухолевых клеток складывается из 4 основных типов нарушений: 1) уменьшения точности воспроизведения генетиче-

ской информации, а именно понижения точности репликации ДНК и сегрегации хромосом во время митоза; 2) нарушений в системах репарации повреждений ДНК или ошибок, возникших при ее репликации; 3) ослабления функции чекпойнтов клеточного цикла, активируемых в ответ на повреждения структуры ДНК или веретена деления в митотической клетке, в результате чего клетка, несмотря на разрывы ДНК или изменения числа хромосом, продолжает делиться и умножать число аномальных потомков; 4) ослабления индукции апоптоза, вследствие чего делящиеся клетки с генетическими нарушениями не погибают, а выживают.

Понижение точности репликации ДНК в неопластических клетках связано с повышением синтеза и активности в них так называемых низкоточных полимераз, в частности ДНК-полимеразы-β, которая в норме используется лишь для быстрой репарации массивных повреждений ДНК (основную роль в воспроизводстве ДНК играет высокоточная ДНК-полимераза-δ).

Повышение содержания низкоточных ДНК-полимераз-β, -ε и др. может быть вызвано экспрессией ряда онкогенов, например *BCR/ABL* и *RAS*. Нарушения правильной сегрегации хромосом во время митоза могут происходить вследствие изменения числа и структуры centrosom или центров организации микротрубочек: в опухолевых клетках нередко обнаруживается >2 centrosom, что ведет к многополярным митозам и возникновению анеуплоидных вариантов с неправильным числом хромосом. К увеличению числа centrosom в клетке приводит активация онкогена *RAS* и инактивация опухолевых супрессоров *p53*, *APC* или *BRCA1*.

С изменениями регуляции клеточного цикла связаны и **нарушения дифференцировки** неопластических клеток. Реализация большинства дифференцировочных программ требует выхода клетки из митотического цикла в стадию покоя (G0). Перманентная стимуляция размножения клеток и нечувствительность к действию ростингибирующих цитокинов, являющихся одновременно индукторами дифференцировки (таких как TGF-β), нередко приводят к блокированию или извращению процессов дифференцировки.

**Апоптоз** вызывается как физиологическими сигналами: экспрессией специальных киллерных цитокинов, изменениями гормонального статуса (циклическое ремоделирование эндометрия матки, возрастная инволюция тимуса и др.), так и нефизиологическими внутриклеточными повреждениями или неблагоприятными условиями: нехваткой факторов роста, повреждениями ДНК, гипоксией и т.д. В регуляции апоптоза выделяют 2 основные фазы: индукции (принятия решения) и экзекуции

(исполнения приговора). Последняя осуществляется путем активации каспаз — семейства цистеиновых протеиназ, расщепляющих свои субстраты по остаткам аспартаговой кислоты.

Существуют 2 принципиально разных сигнальных пути, приводящих к активации эффекторных каспаз 3, 6 и 7. Один из них инициируется связыванием специфических киллерных лигандов (Fas-лиганд, TNF- $\alpha$  (фактор некроза опухоли  $\alpha$ ) и др.) со своими рецепторами, так называемыми рецепторами смерти, что вызывает рекрутирование к ним адаптерных белков и прокаспаз, в частности прокаспазы 8. Агрегация молекул прокаспазы достаточна, чтобы инициировать их аутопроцессирование (расщепление) и образование активных форм каспазы 8, которая, в свою очередь, процессирует до активных форм эффекторные каспазы. При альтернативном пути индукции апоптоза ключевую роль играют митохондрии, поэтому его называют митохондриальным путем. Для опухолевых клеток характерны генетические изменения, ведущие к ослаблению обоих путей индукции апоптоза. Так, в них закономерно обнаруживаются: 1) потеря экспрессии на поверхности клетки рецептора смерти Fas; 2) нарушения проведения апоптогенного сигнала к митохондриям (например, при инактивации опухолевых супрессоров *p53* и *PTEN*); 3) ингибирование проницаемости митохондриальной мембраны для цитохрома C и AIF вследствие изменений экспрессии белков семейства bcl-2; 4) блокирование активации эффекторных каспаз (например, при потере экспрессии белка APAF-1 в результате метилирования его гена); 5) резкое уменьшение времени жизни каспаз ввиду их связывания с белками IAP (inhibitors of apoptosis), экспрессия которых повышается в результате активации протоонкогенов *RAS*, *PKB/Akt* или инактивации опухолевого супрессора *PTEN* [1].

Для образования из одной клетки-родоначальницы сначала опухоли, а затем метастаз требуется огромное число клеточных делений. При этом хорошо известно, что существует механизм, ограничивающий число делений большинства нормальных клеток (заведомое исключение составляют стволовые клетки). Так, в культурах *in vitro* фибробласты и эпителиальные клетки человека после 50–60 делений (число Хейфлика) необратимо останавливаются в фазе G1 или G2 клеточного цикла (этот феномен получил название репликативного старения). В основе работы такого счетно-ограничительного механизма лежит прогрессивное уменьшение длины теломера в результате неполной репликации концевых участков хромосом в каждом из митотических циклов. По существующим представлениям остановка клеточного цикла обусловлена образованием липких концов хромосом, что вызывает их соединение

и запуск реакций, аналогичных наблюдаемым при действии ДНК-повреждающих агентов. Однако в клетках с активной теломеразой — ферментом, осуществляющим элонгацию *de novo* теломерных повторов ДНК, или при активизации других так называемых альтернативных механизмов удлинения теломер, основанных, в частности, на нерцепиционной рекомбинации их участков, может происходить отмена ограничения на число делений — **иммортализация** (приобретение бессмертия). Об этом свидетельствуют 2 группы фактов: 1) в отличие от нормальных тканей человека в клетках большинства опухолей, как и в стволовых клетках, теломераза активна; 2) трансдукция векторов, экспрессирующих каталитическую субъединицу теломеразы (TERT), увеличивает продолжительность жизни нормальных человеческих клеток некоторых линий по крайней мере еще на 20 делений [19].

Важнейшим свойством опухолевых клеток являются **изменения морфологии и движения**. В основе морфологических нарушений лежат взаимосвязанные между собой изменения цитоскелета, адгезионных взаимодействий клеток друг с другом и с внеклеточным матриксом. Они выражаются в нарушении формирования фокальных контактов и ухудшении прикрепления клеток к внеклеточному матриксу, дезорганизации системы актиновых микрофиламентов, что приводит к изменениям активности псевдоподий и подвижности клеток. Необходимо подчеркнуть, что именно эти нарушения вместе с некоторыми другими свойствами, в частности способностью секретировать протеолитические энзимы, определяют приобретение неопластическими клетками 2 свойств, лежащих в основе злокачественного роста: **способности к инвазии**, т.е. проникновению в окружающие здоровые ткани, и сопряженной с ней **способности к метастазированию** — образованию вторичных очагов опухолевого роста [1]. В основе биохимических особенностей опухолевой ткани лежат изменения генетической регуляции клетки. Как правило, репрессируется выработка ферментов и белков, позволяющих клетке выполнять специализированную функцию, и активируются путем дерепрессии ферменты, которые обеспечивают клеточное деление. Важной биохимической особенностью опухолевой клетки является активизация синтеза нуклеиновых кислот. В опухолевых клетках, по сравнению с нормальными, меняется набор ДНК-полимераз. В опухолевых клетках качественно и количественно меняется синтез белков. К белкам, синтез которых в опухолевых клетках резко увеличивается, относятся белки митотического аппарата, в том числе крупномолекулярный белок митотического веретена. Меняется метаболизм белков. Снижается способность опухолевых клеток



к переаминированию и дезаминированию аминокислот, иногда не образуются некоторые ферменты, участвующие в обмене аминокислот. В большинстве опухолей увеличиваются захват аминокислот из крови и синтез белка. Катаболизм белка снижается настолько, что даже в голодающем организме белок опухоли не принимает участия в общем обмене. В злокачественных образованиях нередко значительно увеличена скорость гликолиза. В них происходит аэробный гликолиз, т. е. распад углеводов до пирувата и превращение его в молочную кислоту в присутствии кислорода (отрицательный эффект Пастера). В опухолях также изменяется окисление (тканевое дыхание). В основном имеется тенденция к снижению интенсивности дыхания пропорционально степени дедифференцировки клеток [20].

### Прогрессия опухоли

В процессе прогрессии опухолевая клетка изменяется качественно, приобретает новый фенотип. Причиной этого является активный мутационный процесс вследствие генетической нестабильности, который в ней постоянно происходит. Опухоль из моноклонального образования превращается в поликлональные, т. е. в ней одновременно существует множество клонов с различными наборами мутации. Под давлением отбора со стороны организма и его иммунной системы происходит постоянная выборка тех клонов опухолевых клеток, которые наиболее приспособлены к выживанию во «враждебной окружающей среде». Иммунная система противодействует развитию опухоли за счет активации натуральных киллеров и цитотоксических Т-лимфоцитов, которые способны непосредственно убивать трансформированные клетки. Также помощниками в борьбе с опухолью являются антигенпрезентирующие клетки — макрофаги и дендритные клетки, которые помогают иммунным клеткам распознать своего «врага», раковую клетку. В то же время опухоль со своей стороны противодействует иммунной системе и защищается от «нападения». Она стимулирует выброс проопухолевого цитокина TGF- $\beta$  (трансформирующий фактор роста  $\beta$ ), индуцирует активацию Т-регуляторных клеток, защищает опухолевые клетки от распознавания за счет снижения антигенной нагрузки и уровня экспрессии генов МНС (major histocompatibility complex, главный комплекс гистосовместимости) класса I, использует различные механизмы, таким образом приводя к созданию проопухолевого микроокружения, которое подавляет развитие иммунной реакции.

Согласно теории иммунного надзора раковые клетки постоянно редактируют и модулируют противоопухолевый иммунный ответ хозяина, который формируется иммуногенностью опухоли и клональ-

ным отбором. Во время этого процесса баланс между противоопухолевым и способствующим росту опухоли иммунитетом может быть наклонен в пользу роста опухоли. До того как злокачественное образование подвергается иммунному бегству, оно может поддерживаться в «равновесии» между его ростом и разрушением, что объясняет десятилетия покоя опухоли [21]. Предполагается, что для изменения баланса в свою пользу раковая клетка редактирует репертуар опухолевых антигенов к снижению иммуногенности и преобразует микроокружение опухоли, которое становится иммуносупрессивным [22].

Растущая масса опухолевых клеток требует все большего количества питательных веществ, происходит стимуляция неоангиогенеза. Неоангиогенез — формирование сети капилляров из эндотелиальных клеток, выстилающих мелкие венулы, — необходимое условие для дальнейшего роста опухолевого узелка, достигшего в диаметре 2–4 мм. Приобретение неопластическими клетками способности стимулировать пролиферацию и миграцию эндотелиальных клеток связано, очевидно, с 2 основными процессами: прекращением секреции ими факторов, ингибирующих ангиогенез (тромбоспондины и др.), и увеличением продукции цитокинов (факторов роста для эндотелиоцитов), сопровождающимся повышением секреции и/или активности протеаз, обеспечивающих протеолиз внеклеточного матрикса и инвазию эндотелиоцитов в ткани новообразования. Ключевую роль в возникновении ангиогенного фенотипа неопластических клеток играет инактивация функции опухолевого супрессора p53, контролирующего экспрессию некоторых ингибиторов и стимуляторов ангиогенеза [19].

Увеличение степени подвижности раковых клеток, независимость их роста от субстрата ведут к дальнейшей прогрессии опухоли и развитию вторичных очагов, метастаз. С клинической точки зрения метастазирование является наиболее важным аспектом туморогенеза, поскольку >90 % смертности от рака вызвано метастазами. Результаты недавних исследований однозначно показывают, что метастазы требуют тесного сотрудничества с опухолевыми и иммунными клетками, а также с клетками, стимулируемыми воспалением и стромальными элементами. Процесс метастазирования может быть грубо разделен на 4 основных этапа. Первый представлен эпителиально-мезенхимальным переходом, при котором раковые клетки приобретают характеристики фибробластов, повышающие их подвижность и позволяющие им проникать в эпителиальную выстилку/базальные мембраны и достигать эфферентных кровеносных или лимфатических сосудов [23]. Потеря экспрессии Е-кадгерина предполагается как ключевое событие в эпителиально-мезенхимальном

переходе. На 2-м этапе опухолевые клетки проникают в кровеносные и лимфатические сосуды. Воспаление может содействовать этому через продукцию медиаторов, которые увеличивают проницаемость сосудов. На 3-м этапе клетки, инициирующие метастазы, выживают и путешествуют по всей циркуляции. Было подсчитано, что только около 0,01 % раковых клеток, которые попадают в циркуляцию, выживут и дадут начало развитию микрометастазов [22, 24]. Далее интегрина опосредованная остановка позволяет осуществиться выходу из сосудов в ткани циркулирующих опухолевых клеток. На 4-м этапе единичные метастатические предшественники взаимодействуют с иммунными клетками, клетками, стимулируемыми воспалением и стромальными клетками, и начинают размножаться [22, 25]. Некоторые из этих клеток уже могут быть направлены в частично трансформированную нишу в ответ на опухоль, образуемую воспалительными сигналами, до появления инициирующих метастазы раковых клеток [22, 26]. Одним из этих воспалительных сигналов является внеклеточный компонент матрикса версикан, который ведет к активации макрофагов и производству содействующего метастазам цитокина TNF- $\alpha$  [22, 27]. TGF- $\beta$  – противовоспалительный цитокин, продуцируемый опухолевыми, миелиоидными клетками и Т-лимфоцитами. TGF- $\beta$ -сигналы являются важными регуляторами эпителиально-мезенхимального перехода и метастазирования, повышенный уровень TGF- $\beta$  часто ассоциируется с плохим прогнозом [28]. Однако TGF- $\beta$  также подавляет пролиферацию эпителиальных клеток и начальный рост опухоли, в результате чего некоторые злокачественные образования приобретают инактивирующие мутации в TGF- $\beta$ -сигнальных компонентах [22, 28]. Несмотря на дефекты в TGF- $\beta$ -сигналах, такие опухоли все еще могут метастазировать. Эти противоположные эффекты TGF- $\beta$  на различных стадиях развития опухоли ждут механистического объяснения. Проникновение раковых клеток требует обширного протеолиза внеклеточного матрикса на фронте инвазии. Стимулируемые воспалением клетки являются важными источниками протеаз, которые разрушают внеклеточный матрикс. Когда метастатические клетки входят в циркуляцию, они должны выжить во взвешенном состоянии и сопротивляться индуцированной разьединением гибели или апоптозу. Выживание циркулирующих опухолевых клеток подвергается воздействию воспалительных медиаторов, высвобождаемых иммунными клетками в ответ на происходящие в опухоли стимулы или полученные от патогенов раздражители [27, 29]. Некоторые из этих эффектов зависят от активации *NF- $\kappa$ B* в любых воспалительных или опухолевых клетках. Множество цитокинов, присутствующих

в микроокружении опухоли, в том числе TNF- $\alpha$ , интерлейкин 6 и эпирегулин, способствует выживанию циркулирующих метастатических источников [22, 30]. В дополнение к *NF- $\kappa$ B* и активации *STAT3* некоторые из этих цитокинов могут физически связывать опухолевые клетки с TAMs (tumor-associated macrophages, связанные с опухолью макрофаги), позволяя им путешествовать вместе по всей кровеносной системе [31]. С другой стороны, единичные метастатические клетки, которые длительно не присутствуют в иммуносупрессивной окружающей среде, могут быть направлены снова на иммунный надзор. В самом деле, в некоторых случаях инфильтрация опухолей активированными Т-клетками снижает скорость метастазирования [22, 32, 33]. Взаимодействие циркулирующих опухолевых клеток с тромбоцитами или макрофагами может защитить их от смерти, опосредованной NK-клетками (natural killer, натуральными киллерами), тем самым преодолевая иммунный надзор [34]. Путешествие циркулирующих метастатических источников прекращается после интегринзависимой остановки на эндотелии, а затем выхода клеток из полости сосуда. Некоторые провоспалительные цитокины, уровень которых повышается в кровообращении больных раком, усиливают экспрессию молекул адгезии на эндотелии или органах-мишенях и тем самым увеличивают вероятность прикрепления метастатических клеток [22, 35].

### Заключение

Хотелось бы отметить, что в настоящее время факторами риска развития онкологических заболеваний являются как условия жизни индивидуума (характер питания, употребление алкоголя, курение и т.д.), так и изменения, происходящие в окружающем его мире. К ним относят физические (ультрафиолетовое облучение, ионизирующая радиация) и биологические (вирусы) факторы, а также химические вещества (канцерогены). Из-за воздействия на организм человека всей совокупности вышеперечисленных факторов (в различных сочетаниях) его клетки могут подвергаться опухолевой трансформации в результате возникновения генетической нестабильности, которая приводит к мутациям. Процесс развития опухоли разделяют на 3 основных этапа: инициацию, промоцию и прогрессию.

На этапе инициации опухолевого процесса мутации чаще всего происходят в генах-супрессорах опухолевого роста, протоонкогенах и генах, ответственных за репликацию и репарацию генома клетки. Протоонкогены – нормальные гены клетки, которые отвечают за важнейшие процессы жизнедеятельности, такие как пролиферация, дифференцировка и др. В процессе активации они превращаются в онкогены. Активация протоонкогенов

происходит в результате: 1) мутаций в первичной структуре гена; 2) амплификации гена; 3) изменений в ДНК клетки, которые приводят к нарушениям структуры протоонкогена. В процессе инициации опухоли происходит инактивация генов-супрессоров опухолевого роста. Например, инактивация гена-супрессора *p53* ведет к значительному снижению апоптоза.

Также необходимо отметить мутации, которые могут возникнуть в генах, контролирующих процессы репликации и репарации ДНК. Это ведет к накоплению ошибок в процессе клеточного деления в дочерних клетках, возникновению мутаций. Так, соматические мутации *СНК1* и *СНК2* обнаруживают при раке легкого, толстой кишки и матки.

Этап промоции опухоли характеризуется следующими событиями. Трансформированная раковая клетка приобретает новые свойства, которые помогают ей выжить. Клетка приобретает способность к автономному росту, независимо от субстрата. Начинается процесс непрерывной ауто- и паракринной стимуляции ее ростовыми факторами, которые она сама и производит, а также рецепторов к этим факторам. Сигналы, поступающие из внешней среды, блокируются, и клетки начинают активно пролиферировать. Значительно подавлен процесс апоптоза. Клетка становится генетически нестабильной и склонной к накоплению мутаций. Происходят активация фермента теломеразы и иммортализация клеток. В результате опухолевой трансформации клетки на этапе промоции приобретают способность к инвазии и метастазированию. В раковой клетке изменяется ее биохимический профиль. Активируется синтез нуклеиновых кислот, процесс аэробного гликолиза. Работа рибосомного аппарата клетки направлена на синтез белков, участвующих в митозе, в том числе белка митотического веретена.

Далее клетки вступают в 3-й этап, опухолевую прогрессию, в котором они приобретают новый фенотип. Опухолевые клетки теряют часть своих дифференцировочных антигенов, что придает им селективные преимущества и помогает выжить. Благодаря постоянному процессу мутагенеза под давлением отбора со стороны иммунной системы возникают все новые клоны раковых клеток, опухоль становится поликлональной. На этапе опухолевой прогрессии

клетки претерпевают эпителиально-мезенхимальный переход, который придает им фибробластоподобные свойства. Такие изменения соответствуют I стадии метастазирования. Далее клетки под действием ряда мотогенных факторов начинают проникать через стенки эндотелия в полость кровеносных и лимфатических сосудов — II стадия метастазирования. Под влиянием тока жидкости клетки разносятся по всему организму. Несмотря на попытки уничтожить раковые клетки, которые предпринимаются со стороны иммунной системы, части из них удается выжить. За счет интегринопосредованной остановки опухолевые клетки прикрепляются к поверхности эндотелиоцитов. Далее следует их выход из полости сосуда в окружающие ткани. Здесь появляются вторичные очаги активно пролиферирующих клеток, метастазы. Это соответствует III и IV стадиям метастазирования. Возникновение метастаз говорит о генерализации процесса развития опухоли. Для активного роста раковым клеткам во вторичных очагах необходимо получать достаточное количество питательных веществ. Поэтому клетки синтезируют ряд ангиогенных факторов, что ведет к развитию новых сосудов, которые врастают в опухоль. К сожалению, работа иммунной системы в борьбе со злокачественным образованием оказывается недостаточно эффективной. Опухолевые клетки искусно маскируются, и иммунная система не в состоянии их все обнаружить. Кроме того, они способствуют выработке проопухолевого цитокина TGF- $\beta$ , индуцируют активацию Т-регуляторных клеток, таким образом подавляя иммунитет.

Отметим, что детальное изучение процесса перерождения клетки и развития опухоли совершенно необходимо для разработки новых препаратов и терапии онкологических заболеваний. В настоящее время разрабатывают лекарства, которые будут действовать исключительно на опухолевые клетки, так называемая таргетная терапия. Она уже показала свою эффективность, особенно в сочетании с классической химиотерапией, иммунотерапией. Хотелось бы надеется, что дальнейшие исследования в области изучения поведения опухолевой клетки и ее взаимодействий с организмом будут способствовать разработке более эффективных препаратов и методов лечения больных.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Копнин Б.П. Основные свойства неопластической клетки и базовые механизмы их возникновения. В кн.: Канцерогенез. Под. ред. Д.Г. Заридзе. М.: Медицина, 2004. С. 86–94, 97–101, 134, 150–152.
2. Alitaio K., Schwab M. Oncogene amplification in tumor cells. *Adv Cancer Res* 1986;47:235–81. PMID: 3022564.
3. Melani C., Rivoltini L., Parmiani G. et al. Inhibition of proliferation by c-myc antisense oligodeoxynucleotides in colon

- adenocarcinoma cell lines that express c-myc. *Cancer Res* 1991;51(11):2897–901. PMID: 2032228.
4. Sullivan N.F., Willis A.E., Moore J.P. et al. High levels of the c-myc protein in cell lines of Bloom's syndrome origin. *Oncogene* 1989;4(12):1509–11. PMID: 2687770.
  5. Tesch H., Michels M., Jucker M. et al. Heterogeneous expression of c-myc protein in human leukemia detected by simultaneous two color flow cytometric analysis. *Leukemia Res* 1992;16(3):265–74. PMID: 1560675.
  6. Weiss R.A., Schulz T.F. Transforming properties of the HTLV-I tax gene. *Cancer Cells* 1990;2(8–9):281–3. PMID: 2223390.
  7. Croce C.M. Role of chromosome translocations in human neoplasia. *Cell* 1987;49(2):155–6. PMID: 3494520.
  8. Татосян А.Г., Зуева Э.Ш. Механизмы активации онкогенов. В кн.: Клиническая онкогематология. Руководство для врачей. Под ред. М.А. Волковой. М.: Медицина, 2001. 576 с.
  9. Levine A.J. The genetic origins of neoplasia. *JAMA* 1995;273(7):592. PMID: 7837394.
  10. Sherr C.J. Tumor surveillance via the ARF-p53 pathway. *Cenosis Dev* 1998;12(19):2984–92. PMID: 9765200.
  11. Kinzler K.W., Vogelstein B. Cancer therapy meets p53. *N Engl J Med* 1994;331(1):49–50. DOI: 10.1056/NEJM199407073310113. PMID: 8202105.
  12. Knudsen A.G., Strong L.C., Anderson D.E. Heredity and cancer in man. *Prog Med Genet* 1973;9:113–58. PMID: 4351406.
  13. Levine A.J. The tumor suppressor genes. *Ann Rev Biochem* 1993;62:623–51. DOI: 10.1146/annurev.bi.62.070193.003203. PMID: 8394683.
  14. Ko L.J., Prives K. p53: puzzle and paradigm. *Genes Dev* 1996;10(9):1054–72. PMID: 8654922.
  15. Sourvinos G., Tsatsanis C., Spandidos D.A. Mechanisms of retrovirus-induced oncogenesis. *Folia Biol (Praha)* 2000;46(6):226–32. PMID: 11140855.
  16. Singerland J.M., Minden M.D., Benchimol S. Mutation of the p53 gene in human acute myelogenous leukemia. *Blood* 1991;77(7):1500–7. PMID: 2009369.
  17. Sankar M., Tanaka K., Kumaralev T.S. et al. Identification of a commonly deleted region at 17p13.3 in leukemia and lymphoma associated with 17p abnormality. *Leukemia* 1998;12(4):510–6. PMID: 9557609.
  18. Weinberg R.A. The retinoblastoma protein and cell cycle control. *Cell* 1995;81(3):323–30. PMID: 7736585.
  19. Антоненкова Н.Н., Аверкин Ю.И., Белоцерковский И.В. и др. Канцерогенез. В кн.: Онкология. Под ред. И.В. Залуцкого. Минск: Вышэйшая школа, 2007. С. 45–46.
  20. Горбань В.А. Особенности опухолевой ткани. В кн.: Ю.В. Быць, Г.М. Бутенко, А.И. Гоженко и др. Патологическая анатомия. Киев: ВСИ «Медицина», 2015. С. 388.
  21. Koebel C.M., Vermi W., Swann J.B. et al. Adaptive immunity maintains occult cancer in an equilibrium state. *Nature* 2007;450(7171):903–7. DOI: 10.1038/nature06309. PMID: 18026089.
  22. Grivnenkov S.I., Gretchen F.R., Karin M. Immunity, inflammation, and cancer. *Cell* 2010;140(6):883–99. DOI: 10.1016/j.cell.2010.01.025. PMID: 20303878.
  23. Kalluri R., Weinberg R.A. The basics of epithelial-mesenchymal transition. *J Clin Invest* 2009;119(6):1420–8. DOI: 10.1172/JCI39104. PMID: 19487818.
  24. Joyce J.A., Pollard J.W. Microenvironmental regulation of metastasis. *Nat Rev Cancer* 2009;9(4):239–52. DOI: 10.1038/nrc2618. PMID: 19279573.
  25. 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. DOI: 10.1038/nrc2620. PMID: 19262571.
  26. Kaplan R.N., Riba R.D., Zacharoulis S. et al. VEGFR1-positive haematopoietic bone marrow progenitors initiate the pre-metastatic niche. *Nature* 2005;438(7069):820–7. DOI: 10.1038/nature04186. PMID: 16341007.
  27. Kim S., Takahashi H., Lin W.W. et al. Carcinoma-produced factors activate myeloid cells through TLR2 to stimulate metastasis. *Nature* 2009;457(7225):102–6. DOI: 10.1038/nature07623. PMID: 19122641.
  28. Yang J., Weinberg R.A. Epithelial-mesenchymal transition: at the crossroads of development and tumor metastasis. *Dev Cell* 2008;14(6):818–29. DOI: 10.1016/j.devcel.2008.05.009. PMID: 18539112.
  29. Luo J.L., Maeda S., Hsu L.C. et al. Inhibition of NF- $\kappa$ B in cancer cells converts inflammation-induced tumor growth mediated by TNF- $\alpha$  to TRAIL-mediated tumor regression. *Cancer Cell* 2004;6(3):297–305. DOI: 10.1016/j.ccr.2004.08.012. PMID: 15380520.
  30. Nguyen D.X., Bos P.D., Massague J. Metastasis: from dissemination to organ-specific colonization. *Nat Rev Cancer* 2009;9(4):274–28. DOI: 10.1038/nrc2622. PMID: 19308067.
  31. Condeelis J., Pollard J.W. Macrophages: obligate partners for tumor cell migration, invasion, and metastasis. *Cell* 2006;124(2):263–6. DOI: 10.1016/j.cell.2006.01.007. PMID: 16439202.
  32. Galon J., Costes A., Sanchez-Cabo F. et al. Type, density, and location of immune cells within human colorectal tumors predict clinical outcome. *Science* 2006;313(5795):1960–4. DOI: 10.1126/science.1129139. PMID: 17008531.
  33. Pages F., Berger A., Camus M. et al. Effector memory T cells, early metastasis, and survival in colorectal cancer. *N Engl J Med* 2005;353(25):2654–66. DOI: 10.1056/NEJMoa051424. PMID: 16371631.
  34. Palumbo J.S., Talmage K.E., Massari J.V. et al. Tumor cell-associated tissue factor and circulating hemostatic factors cooperate to increase metastatic potential through natural killer cell-dependent and -independent mechanisms. *Blood* 2007;110(1):133–41. DOI: 10.1182/blood-2007-01-065995. PMID: 17371949.
  35. Mantovani A., Allavena P., Sica A., Balkwill F. Cancer-related inflammation. *Nature* 2008;454(7203):436–44. DOI: 10.1038/nature07205. PMID: 18650914.