

УДК 576.385.5



Г.И. Абелев



Т.Л. Эрайзер

НА ПУТИ К ПОНИМАНИЮ ПРИРОДЫ РАКА

Обзор

© 2008 г. Г.И. Абелев*, Т.Л. Эрайзер

ГУ Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина
РАМН, 115478 Москва, Каширское ш., 24; факс: (495)324-1205,
электронная почта: abelev@crc.amos.ru, eraisert@mail.ru

Поступила в редакцию 04.12.07

Обсуждаются основные проблемы происхождения рака и развития злокачественности. Рассматриваются проблемы предрака и три пути, ведущих к злокачественности: индукция предшественников опухоли, накопление генетических черт, общих для роста опухоли, и роль воспаления в индукции опухоли. Природа вирусных онкогенов и способы их действия описаны в контексте их происхождения как компонента вирусного генома. Онкогены РНК-содержащих вирусов и ДНК-содержащие опухолеродные вирусы описываются наряду с протоонкогенами, предшественниками онкогенов РНК-содержащих вирусов. Гематологические опухоли описаны как промежуточная форма между простыми опухолями, вызванными одним онкогеном, и более сложными эпителиальными опухолями. Обсуждается роль генов-супрессоров и взаимодействие нескольких онкогенов в формировании карцином, а также роль прогрессии в эволюции опухоли.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: канцерогенез, предрак, онкогены, протоонкогены, супрессоры, прогрессия, эпителиально-мезенхимальное превращение.

Злокачественная опухоль – это автономно пролиферирующий бессмертный клон клеток, непрерывно эволюционирующий в сторону независимости от контроля организма к инвазии и метастазированию.

Природа злокачественных опухолей особенно глубоко исследована в последние 50 лет. И хотя она еще далеко не понята, появилась возможность определить основные механизмы, участвующие в злокачественном росте. В 2006 г. вышла в свет монография Роберта Вайнберга «Биология рака» [1], посвященная фундаментальной онкологии. В ней сделана попытка сформулировать общие принципы злокачественного роста. Эта попытка создает основу для понимания и оценки путей исследования природы рака – для определения места своей рабо-

ты на карте продвижения к пониманию природы злокачественного роста. Настоящее собрание аналитических обзоров имеет целью осветить отдельные отрезки этой карты, не стирая ее общих контуров.

Эта статья отнюдь не изложение и совсем не рецензия на книгу Вайнберга, это лишь *некоторые соображения*, возникающие при ее чтении.

ВОЗНИКНОВЕНИЕ ОПУХОЛЕЙ И ПРОБЛЕМА ПРЕДРАКА

Моноклональность опухолей ясно показывает, что в основе злокачественного роста лежат единичные генетические события, мутации (или мутация), приводящие к стабильному отклонению клетки от нормальной программы ее развития и существования. Мутации редки и случайны. Они имеют частоту появления, но не имеют закономерного пути, определяющего их природу и физиологическое содержание. Отсюда возникло представление о непредсказуемости природы опухолей и об отсутствии закономерного пути их возникновения, т.е. закономерного *предрака*. Но патоморфология опухолей четко указывала на существование морфологически отличимого предрака. По Л.М. Шабаду, «каждый рак имеет свой предрак» [2]. Как совмес-

Принятые сокращения: ХМЛ – хронический миелоидный лейкоз, АФП – альфа-фетопроtein, ММР – мембранные металлопротеиназы, ВРМЖ – низкоонкогенный вирус рака молочных желез, ВКМ – внеклеточный матрикс, ВСП – вирус саркомы Рауса, ХЛЛ – хронический лимфобластный лейкоз, ГСА – группоспецифический антиген, ПЦР – полимеразная цепная реакция, VEGF – специфический фактор роста эндотелия сосудов, VEGF – ингибитор VEGF, LOH – loss of heterozygosity, FISH – fluorescent identified hybridization, EMT – epithelial-mesenchymal transition.

* Адресат для корреспонденции и запросов оттисков.

тить это понимание с моноклональностью опухолей? Как объяснить сходство предрака с возникающими впоследствии злокачественными клонами, что наблюдается во многих ситуациях?

Мы можем сегодня обозначить три пути возникновения и объяснения предрака. Первый путь — индукция и преимущественная пролиферация клеток-предшественников определенных опухолей; второй путь — возникновение генетических изменений, резко увеличивающих вероятность образования опухолевого клона, и третий — образование неопухоловой ткани, *стромы*, продуцирующей внеклеточный матрикс, факторы роста и факторы образования сосудистого снабжения опухолей. Эти пути детально рассмотрены Р. Вайнбергом [1].

Активация клеток-предшественников. Хроническое воспаление — достоверный предрак, что убедительно показано для гепатоцеллюлярного рака, когда инфекция вирусами гепатита В или С создает высокую вероятность возникновения рака печени у человека [3], равно как и бактериальная инфекция *Helicobacter pylori* повышает вероятность развития рака желудка человека [4]. Вероятный механизм здесь — активация клеток-предшественников опухоли — стволовых и полустволовых клеток нормальной ткани.

Стволовые, полустволовые и терминально-дифференцированные клетки. Исходной структурой для большинства органов является стволовая клетка, которая характеризуется двумя признаками: она неограниченно самовоспроизводится и способна к нескольким дискретным дифференцировкам [5–7]. Стволовые клетки никогда не исчерпываются, они очень немногочисленны и обычно находятся в *нишах*, хорошо защищенных от внешних воздействий [8]. Следующий шаг дифференцировки стволовой клетки — это *коммитированный* предшественник, или *клетка-амплификатор*, составляющая пролиферативный компартмент ткани. Клетки этого компартмента обладают частичной самовоспроизводимостью, находятся в непрерывном пролиферативном цикле и способны к ограниченному дифференцировкам. Эти клетки чувствительны к факторам регуляции — гормонам или ростовым факторам, которые регулируют их пролиферацию. Основная масса опухолевых клеток относится именно к этому «этажу».

Для большинства опухолей неизвестно, возникают ли они из собственно стволовой клетки или из коммитированного предшественника, который в результате мутаций «отрывается» от стволовой клетки и, приобретая способность к неограниченному самовоспроизведению, сам становится стволовой клеткой опухоли, утрачивающей, как правило, полностью или частично

способность к терминальной дифференцировке. Вопрос этот имеет принципиальное значение не только для понимания патогенеза опухолей, но и для их лечения [9]. Дело в том, что большинство противоопухолевых препаратов воздействует направленно на подавление энзиматических систем самовоспроизведения ДНК, т.е. на пролиферирующие клетки. Поскольку пролиферирующие клетки относятся к коммитированным предшественникам, то именно эти клетки «выбиваются» в первую очередь и создают чувствительность опухоли к радио- и химиотерапии. То же относится к подавляющему действию гормонов (например, к андрогенам при раке молочных желез). В то же время стволовые клетки нормальной ткани находятся вне цикла, локализованы в физиологически и анатомически защищенных нишах и потому менее чувствительны к радио- и химиотерапии, что и создает разрыв, позволяющий антипролиферативным воздействиям подавлять основную массу опухолевых клеток, не уничтожая полностью стволовые клетки самой опухоли [10] и нормальной ткани. Увеличение концентрации химиотерапевтических препаратов или дозы облучения ограничивается чувствительностью собственно стволовых клеток, в первую очередь, костного мозга и кишечника, наиболее близких по свойствам к пролиферативному компартменту¹.

Повышенная чувствительность опухолей к химиотерапии, облучению, ингибиторам ростовых факторов хорошо согласуется с этой точкой зрения, равно как и монодифференцировка большинства опухолей [9, 10]. Полипотентность стволовой клетки и монопотентность дифференцировки большинства опухолей свидетельствуют в пользу того, что опухоль происходит из коммитированных предшественников, как правило, монопотентных². Во всяком случае монополипотентность опухолей — надежный признак их происхождения из разных этажей клеток-предшественников. Так, при ХМЛ, генетической причиной которого является транслокация t(9; 22), ведущая к образованию нового гена *BCR-ABL* (в составе так называемой филадельфийской хромосомы), этот ген присутствует в клетках всех ветвей дифференцировки (эритроидной, лимфоидной и миелоидной), но лейкоз развивается только в миелоидной ветви, вплоть до бластного криза, захватывающего, как

¹ Современная химиотерапия ищет ингибиторы *специфического* действия онкогенов или интегрированных протоонкогенов для подавления роста опухолей [9].

² В некоторых, редких случаях *монопотентность* замещается *олигопотентностью*, например при остром миелоидном лейкозе, дающем смешанную дифференцировку — миелоидную и лимфоидную [11, 12].

правило, миелоидную и эритроидную дифференцировки в их ранних стадиях [11, 13]. Значит при ХМЛ ген *BCR-ABL* определяется в стволовой клетке, но реализуется только в миелоидной ветви дифференцировки, и в этом причина монопотентности ХМЛ.

Но в любом случае встает вопрос: как предшественник опухоли приобретает бессмертие? Время жизни любой клетки ограничено числом делений, которое она способна пройти (предел Хейфлика). Это происходит из-за неполной репликации ДНК в нормальном цикле деления клетки, ведущей к сокращению концов хромосом, *теломер*. (Смелая гипотеза А.М. Оловникова [14] еще в начале 1970-х гг. предшествовала возникновению и изучению этой проблемы.) Концы хромосом, защищающие их от неизбежного слипания, образуют теломеры, не несущие генетической информации, но препятствующие образованию гетеродуплексов ДНК, т.е. комплексов ДНК разных хромосом. Разрушение теломер ведет к слипанию концов хромосом и гибели клетки. Восстановление теломер и их синтез, осуществляемый ферментом *теломеразой*, ведут к приобретению клеткой неограниченного потенциала деления — бессмертия. В нормальном организме теломераза образуется лишь в стволовых эмбриональных клетках — клетках-предшественниках сперматозоидов и ооцитов, обладающих неограниченным числом делений. Когда соматические клетки исчерпывают свой пролиферативный потенциал, они гибнут — наступает *кризис*. Из кризиса выходят лишь мутанты, восстанавливающие синтез теломеразы либо сохраняющие жизнеспособность клетки с образованием гибридных хромосом, утративших теломерные участки. Таким образом, кризис проходят лишь очень немногие (единичные?) клетки, выходящие из-под зависимости от разрушения теломер — либо синтезирующие теломеразу, либо имеющие концы хромосом, не зависящие от теломер [15].

Преодоление кризиса ведет к анеуплоидии — главной причине генетической нестабильности предопухолевой и опухолевой клетки, во много раз превышающей частоту мутаций. Генетическая нестабильность создает богатый материал для прогрессии, которая начинается уже в предопухолевый период [15, 16].

Выход из кризиса, связанный с изменением набора хромосом и их структуры, не обязательно связан с малигнизацией ткани. Имеются бессмертные нормальные клеточные линии, такие, например, как 3Т3, не дающие опухоли при введении их *in vivo*, но легко и стандартно трансформируемые при введении *онкогенов* [15].

Таким образом, бессмертие является обязательным, но *не исключительным* свойством опухолевой клетки, вернее стволовой самовоспроизводящейся линии опухолевых клеток.

Монопотентность и бессмертие — сочетание признаков, типичное, но не достаточное для опухолевой клетки. Их появление — обязательный этап на пути эволюции ткани к злокачественному росту.

Из изложенного выше следует, что нормальная стволовая клетка и коммитированный предшественник по биологическим свойствам ближе всего к опухолевой стволовой клетке. Индукцию именно этих клеток при патологиях следует прежде всего рассматривать как предрак. Очень ярким примером этой ситуации является патология печени, ведущая к нарушению ее регуляции за счет репликации зрелых гепатоцитов. Отравление печени алкалоидом ретрорцином [17] или некоторыми химическими канцерогенами подавляет деление гепатоцитов или их чувствительность к стимуляторам пролиферации. Частичная гепатэктомия в условиях подавления пролиферации ведет к вспышке новообразования гепатоцитов из предшественников — так называемых овальных клеток, дающих начало юным гепатоцитам и клеткам желчных протоков [5]. Повреждение гепатоцитов дает волну продукции сывороточного опухолево-эмбрионального антигена *АФП*. Эта волна уходит в подпороговую величину по мере регенерации печени, но она коррелирует с последующим образованием гепатом. Более того, печень, отравленная алкалоидом ретрорцином, при замещении ее трансплантированной гомологичной печенью дает вспышку гепатом в пересаженной ткани [18]. Все эти данные хорошо согласуются с гипотезой возникновения опухолей печени из популяции овальных клеток — коммитированных предшественников гепатоцитов [5, 19]. Аналогичная ситуация имеет место и при раке легких [20]. Важно отметить, что одиночные мутации коммитированных предшественников при ХМЛ могут давать соответствующие опухоли [21].

Таким образом, мы можем рассматривать повреждение ткани, ведущее к пролиферации ее стволовых и полустволовых клеток, как условие, индуцирующее популяцию клеток (наиболее близких к опухолевым), обладающую очень высоким риском возникновения соответствующего клона.

Генетическая предрасположенность или генетический предрак. Опухоль, являющаяся клоном клеток со стабильными патологическими свойствами, является, скорее всего, генетически измененным клоном, результатом одной или не-

скольких мутаций. Наследственные формы рака или гемобластозов соответствуют этой точке зрения. Самым ярким примером наследственного рака является *ретинобластома* – злокачественная опухоль сетчатки глаза [22]. Эта опухоль вызывается рецессивной мутацией, передающейся от родителей. Наличие одной функциональной копии *Rb* достаточно для поддержания нормального клеточного фенотипа, однако происходящая спорадически в клетках сетчатки глаза мутация, инактивирующая второй аллель *Rb*, ведет к возникновению в раннем детстве ретинобластомы; при этом практически все случаи наследственной ретинобластомы характеризуются последовательным поражением обоих глаз [23]. Следовательно, исходная мутация определяет предрак, реализующийся в большой популяции клеток, где возникает вторая мутация.

Природа гена *Rb* в настоящее время установлена. Белковый продукт гена *Rb* контролирует продвижение клетки по циклу деления. Регуляция функции *pRb* (белка, кодируемого геном *Rb*) осуществляется путем его фосфорилирования–дефосфорилирования [22]. В неделящихся клетках (G_0) *pRb* дефосфорилирован. В G_1 он постепенно фосфорилируется и в гиперфосфорилированном состоянии пересекает «точку рестрикции», отделяющую G_1 от S-фазы – фазы синтеза ДНК. Затем *pRb* дефосфорилируется – до начала нового митотического цикла. Активность фосфорилирования определяется циклином D, взаимодействующим с митогенными сигналами. Мутации *pRb* делают этот белок независимым от митогенных сигналов, создающим непрерывное (и потому нерегулируемое) прохождение клеток сетчатки по циклу, что лежит в основе возникновения ретинобластомы.

Четкий пример роли генетических изменений показан при исследовании рака молочной железы [24]. Частота возникновения этого рака отчасти контролируется генами *BRCA 1* и *2*, частота мутаций которых коррелирует с частотой появления этого рака. Природа связи *BRCA 1* и *2* с возникновением рака молочных желез не установлена, но роль генетических факторов в возникновении этой опухоли в некоторых популяциях весьма вероятна.

Другой яркий пример роли генетических изменений в предраке – динамика гена *APC* в возникновении рака толстой кишки: выпадение функции гена *APC* ведет к резкому увеличению риска возникновения аденоматозного полипоза, на фоне которого возможно развитие клона колоректального рака [25]. Однако мутации гена *APC* самой по себе недостаточно для возникновения злокачественной опухоли. Аденоматозный полипоз создает популяцию высокого рис-

ка развития *моноклонального* рака толстого кишечника.

Ген *APC* контролирует специфическое сцепление клеток эпителия кишечника, нарушение которого необходимо для возникновения полипа, но недостаточно для возникновения клона раковой опухоли [25]³.

Сходная ситуация, по-видимому, имеет место при ХМЛ: транслокация *BCR-ABL* обязательно ведет к ХМЛ (см. выше), но не сразу после введения филадельфийской хромосомы в клетки человека, трансплантированные бестимусным мышам, а спустя некоторое время и только в немногочисленных клонах клеток [26]. Таким образом, транслокация *BCR-ABL* резко повышает риск возникновения ХМЛ, но не ведет непосредственно к его возникновению. И в этом случае, скорее всего, появление гена *BCR-ABL* ведет к предраку, определяющему дальнейшую программу возникновения опухоли.

Суммируя эти ситуации, можно обозначить и второй, чисто генетический путь образования предрака – формирование компонентов, необходимых для опухоли и *входящих в нее*, но недостаточных для ее индукции. К этому пути примыкает и весьма распространенный путь инактивации генов-супрессоров опухолей. Ген *p53* и родственные ему гены контролируют уход в апоптоз клеток, поврежденных внешними воздействиями, мутациями или старением [27]. Мутации этого гена помимо серьезного влияния на регуляцию клеточного цикла индуцируют уход от апоптоза многих клеток, гены которых, проходя кризис, могут приобретать бессмертие и входить в бессмертный генотип опухолевой клетки.

Совершенно неизученной остается проблема эволюции клеток-предшественников опухоли на ранних стадиях, когда они еще не обладают селективными преимуществами, но явно эволюционируют в сторону образования опухолевого клона [28].

Таким образом, многие пути эволюции генотипа образуют типичный предрак, повышая вероятность возникновения *определенных* опухолей.

Роль воспаления в образовании предрака. Последнее десятилетие в изучении роли воспаления в опухолевом росте стало «декадой предрака», хотя данные о роли хронического воспаления исследовались намного раньше [2]. Главное противоречие заключалось, во-первых, в том, что, воспаление включает в себя большие клеточные популяции, а опухоли моноклональны, во-вторых, в том, что опухолевый процесс осно-

³ Мутация *APC* ведет к активации β -катенина, активирующего кадгерин, входящий в состав межклеточных контактов.

ван на патологии единичных клеток, мутации которых *не связаны* с воспалительным процессом.

Однако обозначились три канала, по которым воспаление оказалось связанным со злокачественным ростом: это индукция пролиферации стволовых и главным образом полустволовых клеток-амплификаторов; образование *стромы* опухолей [29], создающей адекватный внеклеточный матрикс для инвазии и метастазирования, и, главное, *ангиогенез*, индукция микроциркуляции, обеспечивающей дыхание и питание опухоли и удаляющей продукты ее жизнедеятельности, и, наконец, образование ростовых факторов — цитокинов, необходимых для роста опухолей [30–34].

Индукция клеток-предшественников опухоли. Этот путь особенно выражен в печени. Зрелые гепатоциты соответствуют *коммитированным* предшественникам. Они «чувствуют» хирургическое удаление печени и путем пролиферации точно восстанавливают недостающую ее часть. Гепатэктомия можно повторять много раз, и каждое удаление будет сопровождаться волной регенерации за счет пролиферации зрелых гепатоцитов. При этом никаких признаков воспаления не наступает [5]. Следовательно, гепатоциты соответствуют клеткам-амплификаторам: они «чувствуют» потерю клеток печени, отвечают точной пролиферативной реакцией и реагируют на фактор роста печени. При этом они выполняют функции дифференцированной клетки — синтезируют белки сыворотки крови и осуществляют детоксикацию ксенобиотиков. Регенерация печени после гепатэктомии наступает сразу же после операции за счет оставшихся гепатоцитов, которые делятся синхронно в соответствии с потребностями восстановления печени. Регенерация повторяется несколько раз при повторных гепатэктомиях. Однако при хроническом отравлении печени CCl_4 или алкалоидом резорцином пролиферация гепатоцитов блокируется и печень восстанавливается за счет пролиферации клеток-предшественников гепатоцитов, которые могут дифференцироваться в гепатоциты и холангиоциты. Это так называемые *овальные* клетки, маркером которых является эмбриоспецифический белок АФП. Следовательно, в этом случае условия благоприятствуют пролиферации новообразованных предшественников опухолевых клеток. Так или иначе в печени возникает ситуация *предрака* еще до возникновения опухолевого клона. Возможно, эта ситуация создается и при двустадийном канцерогенезе, когда *инициатор* вызывает мутацию, а *промотор* способствует реализации этой мутации, превращению клеток, ее содержащих, в опухоль.

Хорошо известно онкогенное действие вирусов гепатита В и С, создающих группы высокого риска по раку печени, особенно в сочетании с печеночным ядом — афлатоксином [3]. Они имеют тот же не прямой механизм онкогенного действия — через хроническое воспаление и стимуляцию клеток-предшественников. Другими словами, здесь мы встречаемся с ситуацией *предрака*, ассоциированного с воспалением. Продукция специфических ростовых факторов — цитокинов — несомненно участвует в процессе формирования *предрака* [35], равно как и факторов образования эндотелия сосудов (*ангиогенез*) [36].

В очаге воспаления образуются и накапливаются макрофаги, обладающие множеством функций. Среди них — продукция колониестимулирующих факторов, цитокинов, стимулирующих пролиферацию фибробластов, и металлопротеиназ, разрушающих коллаген внеклеточного матрикса, основу направленного роста клеток (базальную мембрану) [37].

Для своего роста опухоль требует снабжения кислородом и питательными веществами, что достигается путем создания микроциркуляции. Гипоксия, возникающая при повреждении сети микроциркуляции, всегда имеющая место при повреждении нормальных тканей и регулярно образующаяся в опухолях, достигших размера 0,2 мм, требует для своей компенсации развития дополнительной сети кровоснабжения. Эта сеть выстраивается благодаря VEGF и VEGFR. VEGF секретируется разными тканями — нормальной соединительной тканью и эпителием, в том числе и опухолевым [38]. Нормальные ткани входят в состав опухолевой *стромы*, плотно окружающей опухоль и создающей условия для ее роста. Создание хронического воспаления, продукция цитокинов, VEGF/VEGFR, секреция MMP, разрушающих коллаген внеклеточного матрикса, — это различные проявления активности *стромы*, создающие необходимые условия опухолевого роста и потому участвующие в формировании *предрака*. Следовательно, образование опухолевой *стромы* из нормальных клеток создает необходимые условия для формирования и роста опухолей, и они могут рассматриваться как условия *предрака*.

Суммируя, можно заключить, что индукция и стимуляция клеток-предшественников опухоли, накопление генетических изменений опухолевой клеткой вместе с образованием *стромы*, способствующей опухолевому росту и необходимой для него, создают новую надежную мишень для противоопухолевой терапии — мишень, специфичную для каждой опухоли, часто выявляемую серологическими маркерами или

по патофизиологическим признакам, мишень понятную и надежную, характеризующую самое *возникновение* опухоли, а не уже сформированный опухолевый клон.

ОНКОГЕНЫ И ПРОТООНКОГЕНЫ

В начале 1970-х гг. возникло понятие «онкоген». Прежде всего термозависимая мутация онкогенного вируса, ведущая к трансформации *in vitro* только при *пермиссивной* температуре и возобновляющая нормальный рост при *непермиссивной* температуре, явно свидетельствовали о существовании онкогенной мутации [39]. Действительно, дискретность опухолеродной функции и ее четкая зависимость от температуры соответствовали представлению о термозависимой мутации *одного* гена, контролирующего синтез одного термозависимого белка. Следовательно, *один* ген был ответствен за трансформацию клеток даже высококачественной вирусной опухоли *in vivo*, такой как саркома Рауса. Интенсивные исследования опухолеродных ретровирусов выявили целое семейство онкогенов различной активности и механизма действия, начиная от ВРМЖ мышей до ВСП. Онкогены демонстрировали элементарный канцерогенез, определяемый *одним* мутантным геном [40]. Они были свойственны *только* онкорнавирусам, т.е. опухолеродным вирусам, геном которых представлен РНК. Эти вирусы с помощью обратной транскрипции строят ДНК-копию своего генома, которая встраивается в геном клетки и становится частью хромосомы. Вирусная РНК образуется на основе клеточной ДНК. Если последняя реплицируется с фрагмента ДНК, соседнего с геном, контролирующим пролиферацию, то этот ген при синтезе вирусной РНК может захватываться РНК-полимеразой и, таким образом, попадать в геном вируса. При синтезе вируса он «возвращается» в геном клетки, но уже в другое положение и выходит из-под контроля «нормальных» генов. Впервые гипотеза о захвате онкорнавирусом предшественника онкогена была абсолютно четко сформулирована А.Д. Альгштейном [41] в начале 1970-х гг., и вскоре этот захват был показан экспериментально.

Гены клетки, встраивающиеся в геном онкорнавируса и вызывающие автономную (нерегулируемую) пролиферацию, получили название *протоонкогенов*. Очевидно, что вирусный онкоген, возникающий на основе протоонкогена, может образоваться лишь в составе онкорнавируса. И именно у кур и мышей наиболее широко распространены онкорнавирусы, вызыва-

ющие опухоли [39] и несущие онкогены, происходящие из протоонкогенов.

Распространение патогенных онкорнавирусов у кур и мышей при отсутствии у близких видов (например, у хомяков и перепелок) — паразитическое явление. При этом лейкозные онкорнавирусы, так же как вирус бычьего лейкоза BLV, вирусы лейкоза кошек FeLV и человека HTLV-I [42], имеют другую природу и не содержат клеточных протоонкогенов [42].

Широкое распространение инфекционных онкорнавирусов, практически абсолютное, было установлено для кур и мышей [39]. Было показано, что у кур вирус птичьего лейкоза ALV служит вирусом-помощником для онкорнавирусов [39].

У мышей впервые было обнаружено, что вирус рака молочных желез ведет себя как собственный ген, наследуемый по менделевской схеме, т.е. как эндогенный вирус [43].

Нами было установлено, что *все* мыши на всех стадиях онтогенеза являются носителями ГСА лейкозных вирусов, наиболее близкого по происхождению ГСА вируса лейкоза Гросса [39].

Таким образом, онкоген РНК-содержащих вирусов животных — мышей и птиц (см. ниже) — это клеточный ген (протоонкоген), включившийся в интегрированный с геномом клетки онкорнавирус [40, 44]. Очевидно, что онкоген онкорнавирусов — это *единственный* ген, присутствующий *только* в РНК-содержащих опухолеродных вирусах.

Другой механизм активации клеточных протоонкогенов установлен для низкоонкогенных медленно действующих онкорнавирусов. Это инсерционный онкогенез, при котором геном онкорнавируса встраивается рядом с протоонкогеном, активируя его. В этом случае протоонкоген проявляется как вирусный онкоген, не входя в состав вирусного генома. Такой механизм действия характерен для ВРМЖ мышей [40].

ДНК-Содержащий вирус, вызывающий опухоль, не может захватить протоонкоген и не содержит классических онкогенов. Гены, ответственные за опухоли, индуцируемые ДНК-содержащими вирусами, имеют другой механизм действия и другое происхождение (см. ниже). Их опухолеродная активность не определяется клеточным протоонкогеном, включенным в структуру вируса.

Онкогены входят в структуру онкогенного онкорнавируса и при ее сравнении со структурой исходного (неонкогенного) вируса могут быть идентифицированы и охарактеризованы. Таким путем были установлены основные группы вирусных онкогенов (*SRC, RAS, ABL, MYC, SIS*) и было показано, что они находятся на раз-

ных этажах сигнальных путей, от специфического рецептора ростового сигнала, как, например, *PDGF* (онкоген *SIS*), до онкогенов, действующих внутриклеточно (*RAS*, *SRC*) или в ядре (*MYC*), где в качестве транскрипционных факторов активируют группу специфических генов [44]. Специфичность сигнала определяется тем, что каждое предыдущее звено сигнального пути, активируясь своими лигандами, меняет свою конформацию так, что у него выявляется фосфорилирующая активность и оно передает сигнал — фосфорилирование — вдоль по цепи вплоть до активации специфического транскрипционного фактора, взаимодействующего с хроматином ядра. Таким образом, вирусный онкоген, находясь в цепи передачи сигнала и не нуждаясь в исходном лиганде — ростовом факторе или гормоне, генерирует митогенные сигналы, идущие в ядро, и определяет тем самым автономную пролиферацию клетки. При этом сигналы, идущие от онкогенов, *доминантны*. Они не требуют гомозиготности, так как вирусный онкоген не регулируется нормальным геномом, частью которого он не является. При этом, естественно, надо иметь в виду, что передача митогенного сигнала от онкогена в ядро включает в себя многие промежуточные этапы и пересекается с другими путями передачи сигналов. Но мы хотели бы подчеркнуть здесь роль *единичного доминантного сигнала*, стоящего на вершине генерации митогенных импульсов [45].

ДНК-Содержащие опухолеродные вирусы имеют иной механизм действия. Их геном, точнее отдельные гены, входящие в геном, и продукты этих генов, такие как LT-антиген (большой T-антиген) онкогенного паповавируса, соединяясь с клеточным белком, подавляющим пролиферацию клетки и участвующим в регуляции пролиферации, инактивирует его и создает тем самым автономную нерегулируемую пролиферацию. Гены-мишени, определяющие синтез соответствующих белков, получили название *генов-супрессоров* опухолевого роста, а открыты они были при изучении онкогенной активности ДНК-содержащих вирусов [46, 47]. Такой механизм был установлен для *паповавирусов* (папилломы, полиомы, SV40) и *аденовирусов*. Очевидно, что он совсем другой, чем у онкорнавирусов.

Вирусный онкоген функционирует как *доминантный* ген и, как правило, не требует для своего функционирования независимой активности других регуляторных генов.

Подводя итог анализа действия онкогенных вирусов, мы видим, что их опухолеродная активность сводится к созданию *автономной непрерывной пролиферации* клеток — основному признаку опухолевого роста.

Дальнейшая эволюция опухоли — результат отбора из генетически гетерогенной популяции клеток, ведущего к инвазии и метастазированию.

Клетки, пролиферирующие под действием вирусного онкогена, так же как и нормальные, исчерпывают свой пролиферативный потенциал и вступают в кризис, а те, которые проходят кризис, приобретают бессмертие и, как правило, увеличивают свою генетическую гетерогенность, являясь уже вполне злокачественными. Однако опухоли, вызванные вирусными онкогенами, — это простейшие опухоли, определяемые *трансфекцией* одного доминантного онкогена, например *SRC*, *MYC* или *ABL*.

Включение протоонкогена в состав онкорнавируса и инсерционный мутагенез — не единственный путь активации этого гена. Другой путь — амплификация протоонкогенов, приводящая к их нерегулируемой активации. Этот путь встречается редко (классический пример — детская нейробластома). Гораздо более распространенный путь — транслокация протоонкогена под активно экспрессирующийся в данной ткани ген и образование химерных генов. Этот путь несколько ближе к предыдущему в том смысле, что онкоген активируется здесь непосредственно, без участия промежуточных компонентов. Активированный онкоген экспрессируется прямо, он всегда доминантен. Особенно четко все это выражено в лейкозах, где клетки ведут себя более независимо одна от другой и где клеточные взаимодействия не играют столь большой роли, как в эпителиальных опухолях. Кроме того, при лейкозах гораздо реже и меньше сказывается многокомпонентный канцерогенез.

Гемобласты. Переходя от опухолей, вызванных онкорнавирусами, к опухолям, спонтанным или вызванным вирусами, не являющимися посредниками в передаче протоонкогена, мы обратимся прежде всего к гемобластам — опухолям гемопоэтической системы. Эти опухоли, с нашей точки зрения, наиболее близки к опухолям, вызываемым онкорнавирусами, «переносчиками протоонкогена». Они вызываются *одним* онкогеном, протоонкогеном (т.е. собственным геном), активированным транслокацией под промотор физиологически активного гена, или мутацией *одного* протоонкогена. Они в большинстве случаев (если не во всех) доминантны, хотя бы потому, что все известные случаи проявления этих онкогенов доминантны или кодоминантны, например, BCR (B-клеточный, т.е. иммуноглобулиновый рецептор) — ABL или IgG-MYC. Во всяком случае транслокации, ведущие к наиболее распространенным лейкозам и лимфомам, определяемые обычными или высокочувствительными методами, такими как FISH

или ПЦР, обнаруживают транслокацию только в одной хромосоме при нормальной морфологии парной хромосомы [48]. Доминантность онкогенного действия активированного протоонкогена очевидна. Это создает принципиальное различие карцином и гемобластозов человека. Если в индукции карцином человека *всегда* или в подавляющем большинстве случаев задействованы гены-супрессоры опухолей, *обычно рецессивные*, и сочетание онкогенного эффекта нескольких протоонкогенов, то в случае гемобластозов — *один* активированный протоонкоген доминантного действия, требующий участия дополнительных генов только для усиления эффекта, как правило, при прогрессии опухолей. Они не требуют добавочных онкогенов собственно для злокачественной трансформации. Лейкоз инвазивен согласно своей нормальной природе и способен к метастазированию в нормальную ткань без добавочных механизмов индукции сосудов — они образуются при нормальной дифференцировке кроветворения в «эксплантатах». Путь гемобластозов к злокачественности гораздо короче и проще, чем путь карцином; неудивительно поэтому, что последние, как правило, требуют взаимодействия *нескольких* независимых онкогенов [49].

Активация протоонкогенов транслокацией очень широко представлена в гемобластозах. Классический пример — транслокации гена *ABL* под промотор гена *BCR* (филадельфийская хромосома) при хроническом миелолейкозе. Правда, при гемобластозах не вполне ясно, как, когда и в популяции каких клеток наступает кризис. Может быть, переход в бластный кризис после длительного (4–5 лет) хронического периода при ХМЛ и есть результат естественного перехода в кризис пролиферации миелоидных коммитированных или собственно стволовых кроветворных клеток. Во всяком случае трансфекция клеток ХМЛ конструктами, содержащими активированный ген собственно стволовой клетки, приводит к острому лейкозу — аналогу бластного криза [12].

Очевидно, что гемобластозы более элементарные системы, чем карциномы, где среди определяющих факторов присутствуют прямые межклеточные взаимодействия (не через цитокины), прямые взаимодействия с внеклеточным матриксом и приобретение инвазии и метастазирования через механизм отбора на автономность, составляющего сущность прогрессии. К этому следует добавить и еще одно принципиальное отличие — сохранение гемобластомами нормального фенотипа клетки-предшественницы как необходимого механизма, участвующего в активации протоонкогена [11, 50].

Все это необычайно сближает гемобластозы с клетками-предшественниками и делает процесс их малигнизации особенно четким и рельефным, поддающимся экспериментальному анализу.

Мы уже отмечали, что инвазия и метастазирование в случае гемобластозов — это, скорее, сохранение нормальных признаков гемопоэтической ткани, чем новые, приобретенные ее свойства, как это имеет место в системе карцином. Действительно, кроветворные клетки после их созревания не связаны одна с другой прямыми контактами; они способны проникать в нормальные ткани (это их естественные свойства), как в случае лимфоцитов, нейтрофилов, макрофагов или НК-клеток. Они не требуют образования специфической сети микроциркуляции, и их клонообразование не подавляется нормальным микроокружением. Их численность в циркуляции «чувствуют» костно-мозговые предшественники, а в случае гемобластозов эта «чувствительность» должна утрачиваться опухолевыми (но не нормальными) предшественниками. В этом, вероятно, причина подавления нормального кроветворения при лейкозе — главного признака прогрессии при гемобластозах. И это еще раз подчеркивает «элементарность» гемобластозов и их принципиальное отличие от карцином. Очень серьезным отличием гемобластозов от карцином является их дифференцировочная характеристика. В то время как карциномы могут в разной степени утрачивать признаки своей тканевой дифференцировки, гемобластозы до деталей сохраняют свою дифференцировку вплоть до стадии трансформации. Трансформация как бы соответствует «замораживанию» дифференцировки, что лежит в основе тонкой классификации гемобластозов и определения их происхождения. Это происходит из-за того, что подавляющее большинство гемобластозов происходит благодаря хромосомным транслокациям, когда в качестве «активирующего» гена выступает ген, активно экспрессирующийся в данной ткани (например, *BCR*), а блок дифференцировки определяется неродственным «активируемым» геном, расположенным на фрагменте транслоцируемой хромосомы (например, *ABL*). Этот неродственный ген выступает в качестве «онкогена», блокирующего дифференцировку и определяющего патологическую автономную пролиферацию. Он *единичен* и *доминантен*, т.е. ведет себя как онкоген. Дополнительные мутации могут усиливать или ускорять его действия, но не являются компонентами его собственно онкогенного эффекта. Так, ХМЛ может быть индуцирован у мышей геном *BCR-ABL* [25], а трансфекция коммитиро-

ванных гемопоэтических предшественников геном стволовых кроветворных клеток ведет к индукции острого лимфатического лейкоза у мышей [12]. Это еще раз подчеркивает сходство гемобластозов с вирусными опухолями, вызванными онкорнавирусами, несущими онкоген.

Большинство В-клеточных гемобластозов возникает на основе транслокаций различных клеточных генов под промотор иммуноглобулиновых генов (IgH, Igk или Igλ) или близкородственных им генов В-клеточных рецепторов (BCR) [51]. Эти транслокации «используют» механизмы генетической рекомбинации, широко представленные при сборке V, D и J-участков H- и L-цепей молекулы Ig и даже гипермутаций, возникающих при переключении классов Ig при формировании клеток памяти. Близость механизмов нормальной дифференцировки и дифференцировки, ведущей к гемобластозам в этой системе, поразительна.

Важно подчеркнуть, что многие Т-клеточные гемобластозы также возникают вследствие транслокаций под промотор Т-клеточного рецептора [6, 50].

ГЕНЫ-СУПРЕССОРЫ ОПУХОЛЕВОГО РОСТА: РОЛЬ В ПРОИСХОЖДЕНИИ КАРЦИНОМ

Первым четким примером гена, контролирующего канцерогенез, была ретинобластома человека. Ген *Rb* — наиболее четкий, генетически определенный ген супрессорного действия. В чем выражается его супрессорный эффект? Изучение молекулярного механизма его действия показало, что он подавляет, а его мутация (в гомозиготном состоянии) позволяет клетке выйти в G₁/S-фазу, т.е. стимулирует ее пролиферацию. Преодоление барьера G₁/S становится неконтролируемым, не требующим специфического сигнала, и клетка выходит на автономный режим [21]. Кроме того, нормальная клетка «тормозит» прохождение цикла через барьер G₁/S и тем самым выполняет супрессорную функцию. Мутация *Rb* создает автономную пролиферацию эпителия — главную составляющую опухолевого роста. Все остальные особенности опухоли, лежащие в основе прогрессии, могут возникнуть (или не возникнуть) как вторичные, не определяемые непосредственно геном *Rb*. В этом отношении функции *Rb* ограничены достаточно четко. Его подавление в гомозиготе является типичным для опухолей человека.

Другой, параллельно работающий и наиболее универсальный ген-супрессор — ген *p53* [26, 52]. Основная функция гена *p53* — выбраковыва-

ние клеток с поврежденной системой репликации ДНК. Клетки с поврежденной ДНК образуют комплекс белка *p53* с ДНК, ставящий клетки на путь апоптоза. Вторая функция *p53* — торможение пролиферации при прохождении блока G₀/G₁S. На этой стадии *p53* выступает собственно как антионкоген. Инактивация *p53* ведет к выживанию опухолевых и предопухолевых клеток и тем самым к выживанию опухолевого клона.

Особенностью системы *p53* является ее специфическая чувствительность к стрессовым воздействиям: стрессы ведут к синтезу семейства белков, взаимодействующих с модифицированными стрессом пептидами, и их протеолизу в протеосомах (убиквитинированию).

Торможение и подавление апоптоза приводит к массивированному вступлению клеточной популяции в кризис и увеличению аномальных митозов, что резко увеличивает клеточную гетерогенность с последующим отбором автономных вариантов. Таким образом, инактивация нормальной функции *p53* ведет к усилению прогрессии и тем самым к стимуляции канцерогенеза.

Именно в этой функции *p53* выступает как антагонист ядерного трансфактора — онкогена *MYC* [26]. К семейству *p53* примыкают белки, контролирующие вступление клетки в цикл, сходные по функции и генетическому контролю. Инактивация этого семейства — обычный рецессивный компонент эпителиальных опухолей человека, приблизительно в 5 раз превышающий частоту участия протоонкогенов.

Обычная инактивация генов-супрессоров опухолей — утрата генетической гетерозиготности, или ЛОН, т.е. утрата участка хромосомы, несущей соответствующий ген, контролирующей генетические аномалии при патологических митозах [46]. Таким образом, и эта система, как и *Rb*, при своей инактивации ведет к автономной пролиферации как основному компоненту и к увеличению генетической гетерогенности как необходимому условию последующей прогрессии.

Мы хотели бы еще раз подчеркнуть особенности генов-супрессоров опухолей и их роль в канцерогенезе:

во-первых, для проявления этих генов, в отличие от проявления онкогенов, необходима гомозиготность для осуществления их функции. Утрата гена, наступающая при ЛОН, дает такой же эффект, что и гомозиготность;

во-вторых, гены-супрессоры *подавляют* в некоторых случаях действие онкогенов и отправляют клетку, несущую онкоген, в апоптоз или подавляют пролиферацию, вызванную онкогеном;

в-третьих, мутантные гены-супрессоры канцерогенеза участвуют в канцерогенезе (эпителиальном) в большем числе случаев, чем онкогены;

в-четвертых, канцерогенез у человека, как правило, включает подавление генов-супрессоров;

в-пятых, роль генов-супрессоров в возникновении гемобластозов существенно меньше таковой в карциномах. Можно думать, что некоторые гемобластозы возникают *только* при активации онкогенов.

ПРОГРЕССИЯ ОПУХОЛЕЙ

Предрак и трансформация ведут к возникновению основного элемента злокачественного роста — автономной пролиферации и бессмертию клеток. Но это еще не злокачественная опухоль, пока ткань не выходит за пределы собственной территории или не подавляет развития своих нормальных генов. Собственно злокачественность — инвазия и метастазирование, равно как и утрата дифференцировки, — возникает в процессе эволюции опухоли или ее *прогрессии*. Прогрессия, по-видимому, протекает по-разному для гемобластозов и карцином.

Гемобластозы. Прогрессия в системе гемобластозов ведет к бластному кризу и к подавлению нормального кроветворения, механизмы которого рассмотрены выше.

Бластный криз равнозначен или почти равнозначен мутационному переходу из хронической фазы заболевания в фазу *острого лейкоза* с утратой дифференцировки, накоплением незрелых форм в костном мозге и в жидкой части крови, форм, бурно пролиферирующих и близких к стволовым кроветворным клеткам, имеющим мембранный антиген *CD34*. Переход к бластному кризу особенно демонстративен в эволюции ХМЛ и ХЛЛ.

Карциномы. Поскольку гены-супрессоры опухолей, относящиеся к семейству *p53*, наиболее типичны для канцерогенеза эпителиальных опухолей, а основная функция *p53* — отправка в апоптоз клеток, экспрессирующих мутантные гены, то накопление генетической гетерогенности — наиболее естественная особенность карцином. Генетическая гетерогенность — основа естественного отбора на автономность и усиление автономности, которые происходят в популяции опухолевых клеток и создают динамичность опухолей. Инактивация *p53* и родственных ему супрессоров апоптоза, а также прохождение опухолевой популяции через кризис являются мощным источником цитогенетической гетерогенности — нарушения баланса хромосом

и разнообразных хромосомных aberrаций [15]. Эти факторы достаточно ярко выражены в опухолях.

Ранее мы рассматривали опухоли, вызванные одним онкогеном онкорнавирусом, или гемобластозы невирусного происхождения, также индуцированные одним онкогеном, активированным или возникшим в результате хромосомной транслокации.

Отличительным признаком карцином является многокомпонентный канцерогенез, в который вовлекается несколько разных онкогенов. Они включаются, по-видимому, в разные периоды развития опухоли и определяют либо разные стадии опухолевой прогрессии (начиная с предрака), либо разные стадии злокачественности — полипы, карциномы *in situ*, инвазивный рак и рак метастатический. Множественность онкогенных эффектов, равно как и участие нескольких онкогенов, определяет разные пути и разный результат прогрессии опухолей. Множественные формы колоректальной карциномы [24] и карциномы молочной железы [49] являются характерными признаками такого разнообразия путей прогрессии.

Очень важным, если не ведущим, фактором прогрессии является строма опухолей, состоящая из фибробластов, ассоциированных с опухолью, эндотелия сосудов, клеточных элементов воспаления и основного бесструктурного вещества соединительной ткани. Фибробласты продуцируют основное вещество, в которое заключена опухоль, — коллаген IV типа и ламинин базальной мембраны, на которую «опираются» клетки опухолевого эпителия и которая отделяет эпителий от других тканей. Базальная мембрана входит в состав ВКМ и в основном определяет поляризацию клеток эпителия — важнейший признак его дифференцировки. Клетка нормального эпителия «чувствует» базальную мембрану с помощью специальных трансмембранных рецепторов, интегринов. Интегрины с помощью своего внеклеточного домена взаимодействуют с базальной мембраной и фибронектином, входящим в состав ВКМ, и передают специфический сигнал внутрь клетки [53]. Пока «работают» интегрины, клетки опухоли сохраняют свое эпителиальное поведение и морфологию. Утрата интегринов в процессе отбора на автономность и происходящее на ранних стадиях прогрессии разрушение *кадгерина*, генетический блок его синтеза [54] или эпигенетический блок промотора, ведущий к остановке синтеза кадгерина, или разрушение металлопротеиназами, ассоциированными с опухолью и продуцируемыми ее стромой, ведут к распаду межклеточных контактов. Эти контакты создают ткань.

Их разрушение ведет к дезорганизации ткани. Организованная ткань сдерживает автономную пролиферацию опухоли, поэтому отбор на автономность работает против эпителиальной организации ткани. Эпителиальная организация ткани поддерживается контактами клетки с матриксом — разрушение такого взаимодействия или по причине инактивации интегринов, или из-за разрушения бесструктурного вещества ВКМ металлопротеиназами ведет к утрате поляризации опухолевой клетки. При этом ингибируется *HNF4* — мастер-ген, контролирующий трансфакторы дифференцировки печени [54–57].

Таким образом, события при прогрессии опухолей ведут к разрушению структуры эпителиальной ткани и к утрате полярной морфологии клеток эпителиальной опухоли [55, 58].

Ведущим событием в утрате опухолью дифференцировочного фенотипа является, по нашему мнению, нарушение взаимодействия эпителиальной опухолевой клетки с внеклеточным матриксом — базальной мембраной и бесструктурным межклеточным веществом, собственно ВКМ.

Эволюция опухолевой стромы в значительной мере ответственна за описанные события. Продукция стромой металлопротеиназ ведет к разрушению базальной мембраны и коллагеновых компонентов ВКМ. Разрушение базальной мембраны при сохранении бесструктурного вещества ВКМ является основным условием инвазии, при котором опухолевые клетки, сохраняющие связь с основной популяцией, распространяются за пределы базальной мембраны и внедряются на территории других тканей.

Метастазирование, с одной стороны, продолжающее инвазию далеко за пределы исходной ткани, с другой — опирающееся на систему микроциркуляции, также во многом зависит от стромы, и не только благодаря нарушению базальной мембраны. Опухоль не может расти без снабжения кислородом и питательными веществами. Гипоксия, возникающая в районе (микрорайоне!) развития опухоли и метастаза, нарушает в самой опухолевой ткани, равно как и в строме (!), продукцию VEGF — фактора роста сосудов, стимулирующего образование системы микроциркуляции. Индукция размножения клеток эндотелия сосудов — необходимый элемент образования кровеносных капилляров, а капиллярная сеть — результат активности опухолевой стромы в большей мере, чем самих опухолевых клеток.

Таким образом, опухолевая строма обеспечивает существование самой опухоли и определяет пределы ее распространения в организме, равно как и развитие ее отдаленных микрооча-

гов. Есть данные, или пока гипотезы, что динамика длительного сохранения и возобновления роста микрометастазов определяется динамикой микроциркуляционной сети, снабжающей кислородом и питательными веществами эти микроочаги опухоли. И этим еще не ограничивается роль стромы в развитии опухоли. Образование некроза и развитие локального воспаления ведет к накоплению лимфоцитов, нейтрофилов и макрофагов, активно синтезирующих медиаторы воспаления. Эти медиаторы включают в себя целое семейство веществ, усиливающих само воспаление (система комплемента), активирующих функцию макрофагов (фактор некроза опухоли), и ростстимулирующие факторы (цитокины), которые оказывают стимулирующее влияние и на рост самой опухоли.

Накопление в опухоли факторов естественной резистентности — макрофагов, нормальных киллеров и Т-лимфоцитов, осуществляющих специфический контроль роста опухолей, создает противоположный эффект и усиливает естественный отбор клеток, не чувствительных или противостоящих иммунологическому контролю опухолевого роста, и обеспечивает тем самым дальнейшую эволюцию (прогрессию) системы.

И наконец, происходит эволюция карциномы в сторону отхода от контроля эпителиальной структуры, зависящего от таких свойств эпителия, как наличие базальной мембраны. Утрата характерных черт эпителия (структуры ткани, клеточных взаимодействий, контроля специфическими факторами роста, приобретение подвижности и морфологии фибробластов) — это так называемое ЕМТ, *эпителиально-мезенхимальное превращение* [59].

ЕМТ свойственно нормальному эпителию в процессе развития, особенно раннего, например при гастрюляции, когда эпителий приобретает подвижность и активно внедряется в подлежащие слои. ЕМТ имеет место при временных повреждениях ткани, при этом эпителиальные клетки теряют полярность, прекращают синтез кадхеринов, образуют виментин и фибронектин и одновременно с этим приобретают подвижность. Они прекращают синтез клеточных ядерных трансфакторов и образование антигенов, характерных для эпителиальных тканей. Эпителиальные клетки становятся типичными фибробластами. ЕМТ, по-видимому, лежит в основе инвазии и метастазирования: клетки эпителиальной опухоли становятся подвижными и приобретают способность расселяться по разным территориям организма. При этом очень существенно, что клетки претерпевают *физиологическое*, а не *генетическое* превращение, так как

EMT *обратимо*. Метастазы, возникшие на основе EMT, могут приобретать морфологию исходной опухоли, а эпителий в краевых районах раны может приобретать фибробластные свойства. Индукция EMT имеет место при взаимодействии опухолей, экспрессирующих онкоген *Ras* и TGF β . Но так или иначе EMT выглядит как заключительный этап прогрессии эпителиальной опухоли, когда опухоль теряет эпителиальные признаки (полярность клеток, специфические клеточные контакты, характерную морфологию и тканеспецифическую антигенную структуру) и одновременно приобретает черты фибробластов (экспрессию виментина, подвижность, независимость от территории роста).

Можно думать, что понимание этого процесса и факторов, в нем участвующих, создадут основу для рациональной терапии инвазии и метастазирования — главных свойств злокачественности. При этом непонятно, что будет дальше. Ведь прогрессия должна быть бесконечна, а EMT как бы завершает ее.

Рассмотренные в настоящей статье особенности опухолей позволяют представить общие контуры событий через различные формы предрака, образование онкорнавирусов, несущих онкогены, и опухолеродную активность онкогенов.

Далее следует активация онкогенов посредством транслокации протоонкогенов под активно работающий ген — общий механизм образования гемобластозов, объединяющий их с опухолями, вызванными онкорнавирусами. Гемобластозы — переходная форма от опухоли мышей и птиц к опухолям человека. В возникновении карцином обязательно участвуют гены-супрессоры опухолевого роста и, как правило, имеет место многокомпонентный канцерогенез на основе *нескольких* активированных онкогенов, последовательно включающихся в этот процесс.

И наконец, возможен новый, более широкий взгляд на прогрессию опухолей, включающую в себя в качестве начала стадию предрака, а

в заключение — эпителиально-мезенхимальный переход, основу инвазии и метастазирования. Это ставит ряд новых исследовательских проблем, таких как определение механизмов трансформации мезенхимальных опухолей (сарком) и их места в ряду опухолей, вызванных вирусными онкогенами, гемобластозов и карцином человека. Какова роль генов-супрессоров в этих опухолях?

В возникновении карцином человека обязательно участвуют гены-супрессоры опухолей, а также гены, принимающие участие в появлении предрака. Возникновение карцином неотделимо от прогрессии, начинающейся с активации факторов предрака, например с пролиферации клеток-предшественников опухолей или генетических изменений, характерных для опухоли, которые обязательно включают инактивацию генов-супрессоров, в частности, путем LOH и активацию не менее двух протоонкогенов. Инактивация генов-супрессоров, во-первых, снимает блок с контроля пролиферации и, во-вторых, подавляя апоптоз, способствует накоплению мутантов, т.е. увеличивает генетическую гетерогенность опухоли — обязательный материал для прогрессии в сторону злокачественности.

Естественно, что в фундаментальной картине канцерогенеза имеются обширные белые пятна. К ним относятся: механизм нормализации опухолевых клеток нормальным микроокружением [60]; наличие *временного* промежутка между введением онкогена в клетки и его эффектом.

Это лишь немногие вопросы для будущего изучения канцерогенеза.

Мы искренне благодарим О.А. Сальникову за тщательную работу над рукописью.

Работа выполнена при финансовой поддержке грантом «Ведущие научные школы» (НШ-5177.2008.4) и РФФИ (гранты 05-04-49714а и 08-04-00400а).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Weinberg, R. (2006) *The Biology of Cancer*, Garland Science, pp. 1–796.
- Шабал Л.М. (1967) *Предрак в экспериментально-морфологическом аспекте*, Медицина, Москва, с. 1–384.
- IARC Monographs on the Evaluations of Carcinogenic Risks for Humans* (1995), vol. 53, IARC Lion, France.
- The EUROGAST Study Group (1993) *Lancet*, **341**, 1359–1362.
- Абелев Г.И. (1979) В кн. *Опухолевый рост как проблема биологии развития* (под ред. В.И. Гельштейн), Наука, Москва, с. 148–173.
- Tenen, D.G. (2003) *Nat. Rev. Cancer*, **3**, 89–101.
- Huntly, B.J.P., and Gilliland, G. (2005) *Nat. Rev.*, **5**, 311–321.
- Moore, K.A., and Lemischka, I.R. (2006) *Science*, **311**, 1880–1885.

9. Weinberg, R. (2006) *The Biology of Cancer, Ch. 16. The Rational Treatment of Cancer*, Garland Science, pp. 725–795.
10. Dean, M., Fojo T., and Bates, S. (2005) *Nat. Rev. Cancer*, **5**, 275–284.
11. Абелев Г.И. (2007) В кн. *Клиническая онкогематология* (под ред. Волковой М.А.), 2-е изд., с. 167–176.
12. Daser, A., and Rabbitts, T. (2004) *Genes Dev.*, **18**, 965–974.
13. Tenen, D.G., Hromas, R., Licht, J.D., and Zany, D.-E. (1997) *Blood*, **90**, 489–519.
14. Оловников А.М. (1971) *ДАН СССР*, **201**, 1496–1499.
15. Weinberg, R. (2006) *The Biology of Cancer, Ch. 10. Eternal life: Cell Immortalization*, Garland Science, pp. 357–398.
16. Duesberg, P., Fabarius, A., and Hehlmann, R. (2004) *Life*, **56**, 65–81.
17. Laconi, S., Pillai, S., Porcu, P.P., Shafritz, D.A., Pani, P., and Laconi, E. (2001) *Am. J. Pathol.*, **158**, 771–777.
18. Laconi, S., Pani, P., Pillai, S., Pasciu, D., Sarma, D.S.R., and Laconi, E. (2001) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **98**, 7807–7811.
19. Sell, S., Hunt, J.M., Knoll, B.J., and Dunsford, H.A. (1987) *Adv. Cancer Res.*, **48**, pp. 37–111.
20. Greenberg, A.K., Yee, H., and Rom, W.N. (2002) *Respir. Res.*, **3**, 20–30.
21. Cozzio, A., Passegue, E., Ayton, P.M., Karsunky, H., Cleary, M.L., and Weissman, I.L. (2003) *Genes Dev.*, **17**, 3029–3035.
22. Weinberg, R. (2006) *The Biology of Cancer, Ch. 8. Rb and Control of Cell Cycle Clock*, Garland Science, pp. 255–306.
23. Knudson, A.G. (1971) *Proc. Natl. Acad. Sci.*, **68**, 820–823.
24. Calderon-Margalit, R., and Paltiel, O. (2004) *Int. J. Cancer*, **112**, 357–364.
25. Vogelstein, B., Fearon, E.R., Hamilton, S.R., Kern, S.E., Preisinger, A.C., Leppert, M., Nakamura, Y., White, R., Smits, A.M., and Bos, J.L.N. (1988) *Engl. J. Med.*, **319**, 525–532.
26. Daley, G.Q., van Etten, R.A., and Baltimore, D. (1990) *Science*, **247**, 824–830.
27. Weinberg, R. (2006) *The Biology of Cancer, Ch. 9. P53 and Apoptosis: Master Guard and Executor*, Garland Science, 307–356.
28. Kern, S.E. (1993) *J. Natl. Cancer Inst.*, **85**, 1020–1021.
29. Bhowmick, N.A., and Moses, H.L. (2005) *Current Opinion in Genetic & Development*, **15**, 97–101.
30. Hussain, S.P., and Harris, C.C. (2007) *Int. J. Cancer*, **121**, 2373–2380.
31. Mueller, M.M., and Fusenig, N.E. (2004) *Nat. Rev. Cancer*, **4**, 839–849.
32. Federico, A., Morgillo, F., Tuccillo, C., Ciardiello, F., and Loguercio, C. (2007) *Int. J. Cancer*, **121**, 2381–2386.
33. Недоспасов С.А., Купраш Д.В. (2004) В кн. *Канцерогенез* (под ред. Заридзе Д.Г.), Медицина, Москва, с. 158–168.
34. Li, Q., Withoff, S., and Verma, I.M. (2005) *Trends Immunol.*, **26**, 318–325.
35. Заридзе Д.Г. (2004) В кн.: *Канцерогенез* (под ред. Заридзе Д.Г.), Медицина, Москва, с. 29–85.
36. Карамышева А.Ф. (2004) В кн. *Канцерогенез* (под ред. Заридзе Д.Г.), Медицина, Москва, с. 429–447.
37. Weinberg, R. (2006) *The Biology of Cancer, Ch. 13. Dialogue Replaces Monologue: Heterotypic Interactions and the Biology of Angiogenesis*, Garland Science, pp. 527–587.
38. Stetler-Stevenson, W., and Yu, A.E. (2001) *Semin. Cancer Biol.*, **11**, 143–152.
39. Зильбер Л.А., Ирлин И.С., Киселев Ф.Л. (1975) *Эволюция вирусогенетической теории возникновения опухолей. Гл. 8 Эндогенные вирусы и «нормальная» терапия*, Наука, Москва, с. 242–310
40. Weinberg, R. (2006) *The Biology of Cancer, Ch. 3. Tumor Viruses*, Garland Science, pp. 57–90.
41. Альтштейн А.Д. (1973) *Журн. Всесоюз. хим. об-ва им. Менделеева*, **18**, 631–636.
42. Weiss, R., Teich, N., Varmus, H., and Coffin, J. (eds) (1982) *RNA tumor viruses*, Cold Spring Harbor, N.Y., pp. 1–396.
43. Bentvelzen, P. (1968) in *Genetical Controls of the Vertical Transmission of the Muhlbock Mammary Tumor Virus in the GR Mouse Strain.*, Hollandia Publ. Co., Amsterdam, p. 1.
44. Татосян А.Г. (2004) В кн. *Канцерогенез* (под ред. Заридзе Д.Г.), Медицина, Москва, с. 103–124.
45. Weinberg, R. (2006) *The Biology of Cancer, Ch. 4. Cellular Oncogenesis*, Garland Science, pp. 91–118.
46. Weinberg, R. (2006) *The Biology of Cancer, Ch. 7. Tumor Suppressor Genes*, Garland Science, pp. 209–254.
47. Альтштейн А.Д. (2004) В кн.: *Канцерогенез* (под ред. Заридзе Д.Г.), Медицина, Москва, с. 251–274.
48. Флейшман Е.В. (2007) В кн. *Клиническая онкогематология* (под ред. Волковой М.А.), 2-е изд., Москва, Медицина, с. 370–408.
49. Hanahan, D., and Weinberg, R.A. (2000) *Cell*, **100**, 57–70.
50. Hallek, M., Bergsagel, P.L., and Anderson, K.C. (1998) *Blood*, **91**, 3–21.
51. Kuppers, R. (2005) *Nat. Rev. Cancer*, **5**, 251–262.
52. Копнин Б.П. (2004) В кн. *Энциклопедия клинической онкологии* (под ред. Давыдова М.И.), РЛС-Пресс, Москва, с. 34–53.
53. Schwartz, M.A. (1997) *J. Cell Biol.*, **139**, 575–578.
54. Ruoslahti, E. (1999) *Adv. Cancer Res.*, **76**, 1–20.
55. Schmeichel, K.L., and Bissell, M.J. (2003). *J. Cell Sci.*, **116**, 2377–2388.
56. Bissell, M.J., Radisky, D.C., Rizki, A., Weaver, V.M., and Petersen, O.W. (2002) *Differentiation*, **70**, 537–546.
57. Radisky, D., and Bissel, M.J. (2004) *Science*, **303**, 775–777.
58. Abelev, G.I., and Lazarevich, N.L (2006) *Adv. Cancer Res.*, **95**, 61–113.
59. Thiery, J.P. (2002) *Nat. Rev. Cancer*, **2**, 442–454.
60. Javaherian, A., Vaccariello, M., Fusenig, N.F., and Garlick, J.A. (1998) *Cancer Res.*, **58**, 2200–2208.

**ON THE PATH TO UNDERSTANDING
THE NATURE OF CANCER****G. I. Abelev, T. L. Eraiser**

*N. N. Blokhin Russian Cancer Research Center,
Russian Academy of Medical Sciences, Kashirskoye sh. 24,
Moscow 115478, Russia; fax: (495)324-1205,
E-mail: abelev@crc.umos.ru, eraisert@mail.ru*

Received December 4, 2007

In this essay the general problems of cancer origin and development of malignancy are presented. The problems of cancer prehistory are considered. Three ways leading to cancer are discussed: induction of tumor precursors, accumulation of genetic traits common for tumor growths, and the role of inflammation in tumor induction. The nature of viral oncogenes and mode of their action are proposed in context of their origin as a component of viral genome. The viral oncogenes of RNA- and DNA-containing tumor viruses are described together with cellular proto-oncogene – the oncogene progenitor of RNA-containing tumor viruses. Hematological malignancies are discussed as the intermediate form between simple one-oncogene-induced tumors and more complicated epithelial malignancy. The role of tumor suppressor genes and multi-gene carcinogenesis in formation of carcinomas are presented. The article also discusses development and results of tumor progression in the evolution of malignancy.

Key words: carcinogenesis, precancer, oncogene, protooncogene, suppressors, progression, epithelial–mesenchymal transition