

Рак как следствие генетического мозаицизма

А. В. Лихтенштейн

НИИ канцерогенеза ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н. Н. Блохина» Минздрава России;
Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 24

Контакты: Анатолий Владимирович Лихтенштейн alicht@mail.ru

Вопреки устоявшемуся мнению о стабильной ДНК как носителе наследственной информации, в нормальной (а не только раковой) клетке геном подвержен непрерывным изменениям в результате различных воздействий: ошибок копирования (в процессе репликации), дефектов сегрегации хромосом (в митозе) и прямых химических атак (активными формами кислорода). Процесс генетической диверсификации клеток стартует в эмбриональном развитии и длится всю жизнь, порождая феномен соматического мозаицизма. Новые представления о генетическом разнообразии клеток организма заставляют в ином, чем ранее, ракурсе рассматривать проблемы этиологии, патогенеза и профилактики злокачественных новообразований.

Ключевые слова: соматический мозаицизм, рак, мутагенез, канцерогенез, профилактика рака, секвенирование генома

DOI: 10.17650/2313-805X-2017-4-2-26-35

Cancer as a result of genetic mosaicism

A. V. Likhtensteyn

Research Institute of Carcinogenesis, N. N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Ministry of Health of Russia; 24 Kashirskoe Shosse, Moscow 115478, Russia

Contrary to the generally accepted opinion about stable DNA as the carrier of hereditary information, in a normal (not just cancer) cell, this molecule is subject to the continuous changes as a result of copying errors (in the course of replication), defects of chromosome segregation (in mitosis) and direct chemical attacks (by reactive oxygen species). Genetic diversification of cells starts during embryonic development and lasts during whole life, generating a phenomenon of the somatic mosaicism. New data on genetic variety of somatic cells lead to a different, than earlier, perception of cancer etiology, pathogenesis and prevention.

Key words: somatic mosaicism, cancer, mutagenesis, carcinogenesis, cancer prevention, genome sequencing

Введение

Если верно утверждение о том, что ничто так не послужило расцвету физики, как война, то столь же верно и то, что ничто так не стимулировало развитие биологии, как рак. Беспрецедентные интеллектуальные и материальные усилия, направленные на борьбу с этой пандемией, чрезвычайно обогатили наши представления об основах жизни и устройстве живой клетки. Применительно к онкологии пришло осознание того, что «рак — болезнь генов» и что нестабильность генома — движущая сила канцерогенеза и ключевая особенность раковой клетки.

В неявной форме последнее утверждение подразумевает, что у нормальной клетки геном в основном стабилен. Однако лавина новых данных опровергает это убеждение. Оказалось, что сома¹ человека — мозаика, составленная из триллионов генетически различных клеток (едва ли среди них найдутся 2 одинаковые) [1, 2]. Причина в том, что на протяжении жизни индивида множество мутагенов воздействует на его

клетки, и это ведет к их генетической диверсификации (соматическому мозаицизму²).

Поскольку, как оказалось, нестабильность генома отнюдь не является уникальным свойством раковой клетки, но присуща в той или иной мере всем клеткам организма, ряд общепринятых положений фундаментальной онкологии подлежит пересмотру. В частности, феномен генетического мозаицизма чрезвычайно расширяет круг «подозреваемых» в участии в канцерогенезе и побуждает видеть в возникновении рака «вину» не индивидуальную, а коллективную (т. е. не клетки-одиночки, а всего клеточного сообщества).

Мозаицизм — естественное и неизбежное явление

Термин «соматический мозаицизм» означает присутствие в организме, возникшем из одной оплодотворенной яйцеклетки (зиготы), 2 и более генетически различных клеточных популяций. Мозаицизм — естественное следствие всеобщего, непрерывного и длящегося всю жизнь мутагенеза. Случайные мутации

¹Сома — совокупность всех (за исключением половых) клеток организма.

²Предмет данного обзора — феномен соматического мозаицизма, который включает лишь стохастические дефекты генома (программируемый мозаицизм половых клеток и клеток иммунной системы не рассматривается).

неизбежны при делении клеток из-за ошибок репликации, репарации и митоза. Кроме того, их могут вызывать некоторые факторы внешней среды.

Накопление дефектов «центрального процессора», каковым является генетический аппарат, не может не приводить к искажению нормальных функций клетки, включая ее взаимодействие с соседями. Подобно совершенной конструкции, приходящей со временем в негодность из-за эрозии составляющих ее элементов, многоклеточный организм вследствие мозаицизма становится подвержен различным патологическим процессам [3].

Генетический мозаицизм определяют 2 фундаментальные величины: 1) частота мутаций в делящихся клетках человека ($\sim 10^{-8} - 10^{-9}$ в расчете на пару оснований и 1 клеточное деление [4–6]³); 2) размер диплоидного генома человека (6×10^9 пар оснований). Их сочетание означает, что всякий раз, когда клетка делится, в геноме каждой из ее «дочерей» появляются от 3 до 30 мутаций [7]. Отсюда следует, что мозаицизм возникает уже при 1-м делении зиготы (ее дочерние клетки не тождественны генетически) и множится при всех последующих. На протяжении ~ 40 генераций эмбрионального развития мозаицизм возрастает настолько, что в каждой клетке новорожденного ребенка присут-

ствуют ≥ 120 мутаций (суммарно в организме $\sim 7 \times 10^{13}$) [1]. Расчеты свидетельствуют о том, что к 15 годам жизни каждая из $\sim 3,5 \times 10^{13}$ клеток человека накапливает 100–1000 точковых мутаций. И это только в кодирующих генах, составляющих 1–2 % генома [8, 9]. Структурные перестройки (делеции, инсерции, хромосомные aberrации), которые хотя и возникают реже, но функционально более значимы, чем точковые мутации, еще более увеличивают мутационное бремя пролиферирующей клетки и всего организма [1–3].

Мозаицизм — процесс динамический: мутации, возникающие на всех этапах эмбрионального и постнатального развития, с возрастом накапливаются (рис. 1). Большую роль при этом играет время их появления — чем раньше это происходит, тем большее число соматических клеток они «метят» [10]. Таким образом, можно полагать, что все клетки организма генетически уникальны и нет двух абсолютно одинаковых [1, 2]. Лишь в старости мозаицизм несколько снижается из-за истощения пула стволовых клеток.

К мозаицизму ведут мутации разного типа (см. таблицу): от мелких нуклеотидных замен (single-nucleotide variants, SNVs) до крупных перестроек генома, затрагивающих хромосомы или их фрагменты (copy-number variants, CNVs). Тип и масштаб изменений могут



Рис. 1. Развитие соматического мозаицизма на протяжении жизни индивида. Герминальные мутации (в родительских половых клетках или зиготе) «метят» все клетки новорожденного и могут быть переданы потомству. Постзиготные соматические мутации не наследуются (исчезают из популяции со смертью носителя). Чем раньше в эмбриональном развитии возникает мутация, тем шире ее «представительство» в тканях организма и, в случае онкогенного потенциала, выше риск развития онкологического заболевания. На протяжении жизни генетический мозаицизм нарастает (показано затемнением фигур, символизирующих разные периоды жизни человека) и вносит вклад в старение. (адаптировано из [2]). RIP (лат. requiescat in place) – покойся с миром.

³Необходимо подчеркнуть, что такая частота мутаций характеризует нормальные клетки человека с полноценными системами репарации. Копирование ДНК не может и не должно быть абсолютно безошибочным (без мутаций невозможна была бы изменчивость клеток и, в конечном итоге, биологическая эволюция). При нарушении систем репарации, что характерно для раковых клеток, возникает часто «мутаторный» фенотип, при котором частота мутаций возрастает многократно.

Причины соматического мозаицизма

Механизм	Следствие
Точковые мутации	Точковые мутации (single-nucleotide variants, SNVs) и небольшие инсерции и делеции (indels) возникают в соматических клетках на протяжении всей жизни в результате ошибок репликации и воздействия внешних и внутренних мутагенов [11]
Активация ретротранспозонов L1 и Alu	Активация в эмбриогенезе транспозонов вызывает структурные перестройки генома (copy-number variants, CNVs) в клетках головного мозга и миокарда взрослого человека [12, 13]
Вариативность tandemных повторов	Тринуклеотидные повторы формируют участки, в которых часто происходит «проскальзывание» ДНК полимеразы при репликации ДНК. Этот вариант мозаицизма ассоциирован с неврологическими заболеваниями [14]
Негомологичное соединение концов	Возникают небольшие (1–4 пары оснований) indels [15], а также инсерции свободной ДНК митохондрий или ретротранспозонов
Неаллельная гомологичная рекомбинация	Возникающий вследствие повреждения ДНК обмен между негомологичными повторами чреват большими дефектами (инсерциями и делециями [15])
Ошибки репликации ДНК	Ошибки репликации ДНК могут разными путями вызывать как точковые мутации, так и большие перестройки генома [16]
Ошибочная гомологичная рекомбинация	Репарация двунитевых разрывов ДНК посредством гомологичной рекомбинации сопряжена с копированием последовательности интактной гомологичной хромосомы. В случае ошибки может произойти потеря гетерозиготности (copy-number-neutral allelic imbalance)
Неправильная сегрегация хромосом в митозе	Ошибки сегрегации хромосом, ведущие к анеуплоидии, происходят с частотой от 1:100 до 1:50 клеточных делений и могут быть 2 типов: нерасхождение сестринских хроматид в анафазе, в результате чего одна дочерняя клетка рождается с моносомией, а другая — с трисомией; задержка анафазы, обусловленная невозможностью одной или нескольких хромосом перейти в ядро дочерней клетки и имеющая следствием моносомию

определять различные сценарии канцерогенеза (см. ниже). Анализ геномно-фенотипических ассоциаций (genome-wide association studies) свидетельствует о том, что ~10 % дефектов генома имеют фенотипическое выражение [17]. Фенотип мутации (нейтральная, негативная или позитивная) определяет судьбу клетки: «неуспешные» клетки исчезают, «успешные» порождают клоны.

Канцерогенез: «семена» и «почва»

Если судить по морфологическим изображениям, раковый (нарушающий «правила общежития», т. е., по сути, «криминальный»⁴) очаг возникает на фоне нормальной, по всей видимости, ткани. Феномен

соматического мозаицизма обнаруживает под этим внешним благополучием истинную картину: раковая клетка возникает *всегда* в той или иной степени измененной среде («мутант среди мутантов»). Возможно, именно от степени «криминогенности» этой среды зависит, быть раку или не быть (с возрастом увеличиваются и мозаицизм ткани и частота возникновения рака, что позволяет думать об ассоциации этих процессов). Возможно также, что в степени «криминогенности» среды (т. е. в масштабе нарушений межклеточной кооперации) кроется ответ на вопрос, почему рак так редок [19, 20]. Действительно, если на популяционном уровне в пору говорить о раковой пандемии, то на клеточном — о чрезвычайной редкости раковой трансформации (лишь у части людей возникают одиночные, как правило, опухоли, при том, что в организме человека ~10–30 триллионов клеток и в каждой из них существует множество мутаций, в том числе драйверных). Видимо, проявить весь свой потенциал (породить растущую опухоль) раковая клетка может лишь при том необходимом (и редком) условии, что ее окружение этому благоприятствует. Феномен рака *in situ* явно об этом свидетельствует [20, 21].

В 1889 г. S. Paget, объясняя органную специфичность метастазирования рака молочной железы, выдвинул концепцию «семян и почвы» [22, 23]. Кажется оправданным применение этой терминологии и к первичному очагу, имея при этом в виду взаимоотношения трансформированной клетки («семя») и ее тканевого окружения («почва»). На заре онкологии приоритет в этой паре отдавали «семенам», а «почве» отводили пассивную функцию селекции наиболее адаптированных к ее условиям клонов [24, 25]. В современных представлениях, напротив, «почве» (ткани, в которой возникла опухоль) отводится важнейшая роль [26, 27]. В теории TOFT (Tissue Organization Field Theory [28]) предполагается даже, что рак — следствие дезорганизации тканевой структуры, а мутации вторичны и особого значения не имеют (последнее утверждение — без серьезных на то оснований) [29].

Впечатляющее свидетельство директивной роли «почвы» в канцерогенезе представлено в классической работе В. Mintz и К. Illmensee [30]. Показано, что клетки злокачественной тератокарциномы ведут себя по-разному в зависимости от среды их обитания: при подкожном введении вызывают смертельные опухоли, но будучи инокулированы в бластоцист беременной мыши формируют нормальный эмбрион (рис. 2). Результаты современных исследований также свидетельствуют о том, что раковый фенотип в принципе обратим [31–33].

Существуют доказательства того, что «почва» способна инициировать канцерогенез [34]. Проводниками ее влияния служат ассоциированные с опухолью макрофаги и фибробласты, миофибробласты, нейтрофилы

⁴В математической теории игр для описания поведения раковой клетки используется термин “defector” — отступник [18].

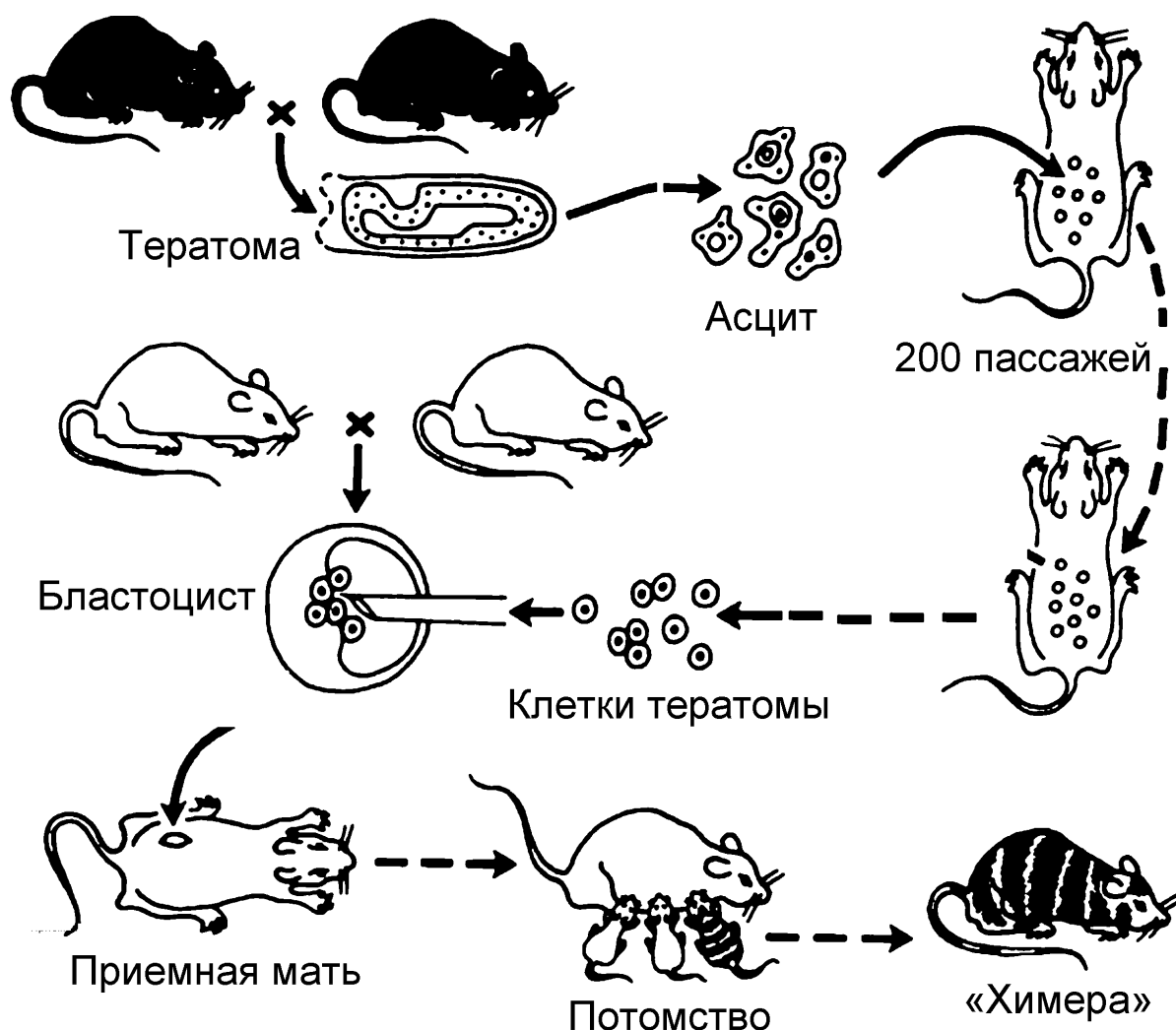


Рис. 2. Влияние нормального окружения на опухолевый фенотип. В ходе 8-летнего эксперимента асцитная тератокарцинома черных мышей была проведена через 200 пассажей (животные погибали через 3–4 нед), после чего 5 опухолевых клеток были инокулированы в бластоцист, введенный затем в матку псевдобеременной белой мыши. Полосатая шкурка новорожденных мышей и изоферментный состав их внутренних органов доказывают полноценное участие клеток тератокарциномы в нормальном эмбриональном развитии. Мыши-«химеры» давали здоровое потомство (адаптировано из [30])

и адипоциты [35–38], а действующими агентами — цитокины и хемокины (в частности, TGF- β , NF- κ B, TNF- α) [39], экзосомы и микроРНК [40, 41]. Мутации в клетках опухолевой стромы обнаружены на самых ранних стадиях канцерогенеза, причем «дестабилизированная» строма усиливает генетическую нестабильность в близлежащем эпителии с его последующей трансформацией и переходом в рак [42–45]. Побуждать к канцерогенезу своих нормальных соседей могут также стареющие клетки, которые, как оказалось, посредством своего секрета и паракринной регуляции индуцируют воспаление и злокачественный рост [46, 47].

Мозаицизм привносит в картину новый элемент, а именно неоднородность тканевой структуры. Об этом свидетельствует сам факт обнаружения данного феномена. Действительно, хотя теоретическое предполо-

жение о генетической уникальности каждой клетки организма [1, 2] подкрепляется результатами глубокого секвенирования тканевой ДНК и полногеномного секвенирования одиночных клеток [5, 6, 48–51], формально доказать его прямым экспериментом невозможно: как бы ни были высокопроизводительны существующие технологии, они не способны (и, возможно, никогда не будут способны) секвенировать геном каждой из триллионов клеток человеческого организма. Отсюда следует, что в феномене мозаицизма нам видна лишь «верхушка айсберга», а именно гетерогенность не отдельных клеток, а клеточных клонов: самое «ультраглубокое»⁵ секвенирование способно зарегистрировать лишь тот генетический вариант, который присущ многим клеткам и превышает фон, формируемый слабыми одиночными сигналами [52].

⁵Глубина секвенирования — среднее число прочтений данного нуклеотида в исследуемой последовательности ДНК.

Таким образом, констатация существования соматического мозаицизма — одновременно свидетельство того, что за внешней (морфологической) однородностью нормальной ткани скрывается ее клональная гетерогенность («ячеистость»). Порождаемая генетическим мозаицизмом комбинаторика случайных клеточных мутаций приводит, по-видимому, к всевозможным девиантным (не предусмотренным нормальным геномом) межклеточным взаимодействиям [53, 54] и, тем самым, к множеству различных сочетаний «семян» и «почвы». Расшатывая строго упорядоченную структуру ткани и формируя ее «ячеистость», мозаицизм создает к тому же возможность появления той уникально «комплементарной» пары («семени» и «почвы»), которая способна расти, эволюционировать и создавать опухоль [26]. Вероятно, именно из-за отсутствия в большинстве случаев такой «комплементарности» очаги клональной клеточной экспансии останавливаются на разных стадиях развития, порождая лишь абортивные и «дремлющие» *in situ*-формы [20, 21, 55].

Сценарии канцерогенеза

Участие мозаицизма начинают подозревать также в процессах (в частности, в воспалительных реакциях и при атеросклерозе [2]), в которых генетической составляющей прежде не предполагали. Что касается рака, роль мозаицизма в его возникновении несомненна (см. таблицу). Так, генетические дефекты, ассоциированные с клеточной трансформацией, очень часто обнаруживают в геноме внешне нормальных клеток. Мутации *NOTCH1*, *NOTCH2*, *NOTCH3* и *TP53* найдены в 18–32 % нормальных клеток кожи (плотность «драйверных» мутаций ~140/см²), что свидетельствует о клональной экспансии частично трансформированных клеток задолго до клинических проявлений. В облученной солнечным светом, но внешне неизменной коже постоянно находят мутации *FGFR3*, *HRAS* и *KRAS*, а также большие структурные перестройки [56]. В сперматогониях пожилых мужчин часто встречаются мутации *FGFR2*, *FGFR3* и *HRAS* [57]. В организме каждого здорового новорожденного есть, по крайней мере, 1 клон клеток с онкогенной мутацией; многие солидные опухоли инициированы, по-видимому, еще на стадии эмбриона [1]. Особо велика роль первой «драйверной» мутации [58].

Секвенирование «ракового» генома позволяет построить «генеалогическое древо» опухоли и получить представление о ее клональной эволюции. Главное открытие этого направления состоит в том, что сценарий многостадийного канцерогенеза, считавшийся до последнего времени единственно возможным, таковым не является. Установлено существование, по крайней мере, 2 альтернативных путей обретения клеткой опухолевого фенотипа.

Многостадийный канцерогенез, по аналогии с теорией Дарвина, обусловлен последовательными циклами мутации — селекции. В результате длительного

(на протяжении десятилетий) накопления мелких дефектов (мутаций, делеций, инсерций) нормальная клетка превращается в раковую (рис. 3). Поступательный характер процесса проявляется в характерных и предшествующих опухоли гистологических изменениях (предрак) [59]. Ранняя теория предполагала при этом линейный характер эволюции, т. е. вытеснение менее приспособленных клонов наиболее «продвинутым», и следовательно, гомогенность опухоли на последовательных этапах ее развития [25]. Однако оказалось, что опухолевые клоны чаще претерпевают не «линейную», но «ветвящуюся» (branched) эволюцию [60, 61] и что большинство опухолей клонально гетерогенны [62]. Последнее является, видимо, главным препятствием для успешной терапии рака.

Теория Дарвина (эволюционный «градуализм») в середине прошлого века была подвергнута пересмотру, поскольку палеонтологические исследования не обнаружили переходных форм между отдельными видами. Появилась концепция прерывистого равновесия (punctuated equilibrium), согласно которой биологическое развитие может происходить скачками (квантами), перемежающимися длительными периодами покоя [63, 64]. С некоторым запозданием такая же смена парадигм произошла и в фундаментальной онкологии [65–71]. Так, полногеномное секвенирование «раковых» геномов обнаруживает наряду с «медленным» сценарием (в русле концепции многостадийного канцерогенеза) еще и «быстрый» (в соответствии с концепцией прерывистого равновесия) (см. рис. 3).

Если «медленный» сценарий (генетический градуализм) реализуется на протяжении многих лет посредством накопления мелких дефектов, то «быстрый» (генетический пунктуализм) является следствием одномоментных клеточных катастроф, возникающих из-за сбоев в процессах репликации, транскрипции и митоза. Они приводят к анеуплоидии (структурным перестройкам генома, вариациям числа хромосом или их фрагментов) [72]. Так, укороченные теломеры порождают циклы слияний и разрывов хромосом (breakage–fusion–bridge cycles) [72, 73], ошибки сегрегации хромосом — хромотрипсис (расщепление хромосомы или ее части на множество фрагментов с последующим их случайным соединением) [74, 75], двунитевые разрывы ДНК в участках активной транскрипции — хромоплексию (внутри- и межхромосомные перестройки, затрагивающие несколько хромосом) [67, 76], aberrантно активированные противовирусные цитозиндеаминазы семейства APOBEC — категис (кластеры точковых мутаций C→T) [72, 77]. Одномоментные катастрофы обычно завершаются гибелью клетки. Однако случайно выжившая клетка, «прыжком» преодолевшая последовательные стадии трансформации, на что обычно уходят многие годы, способна в короткие сроки породить опухоль.

Кроме упомянутых существует еще недарвиновский сценарий «большого взрыва» (“big bang”),

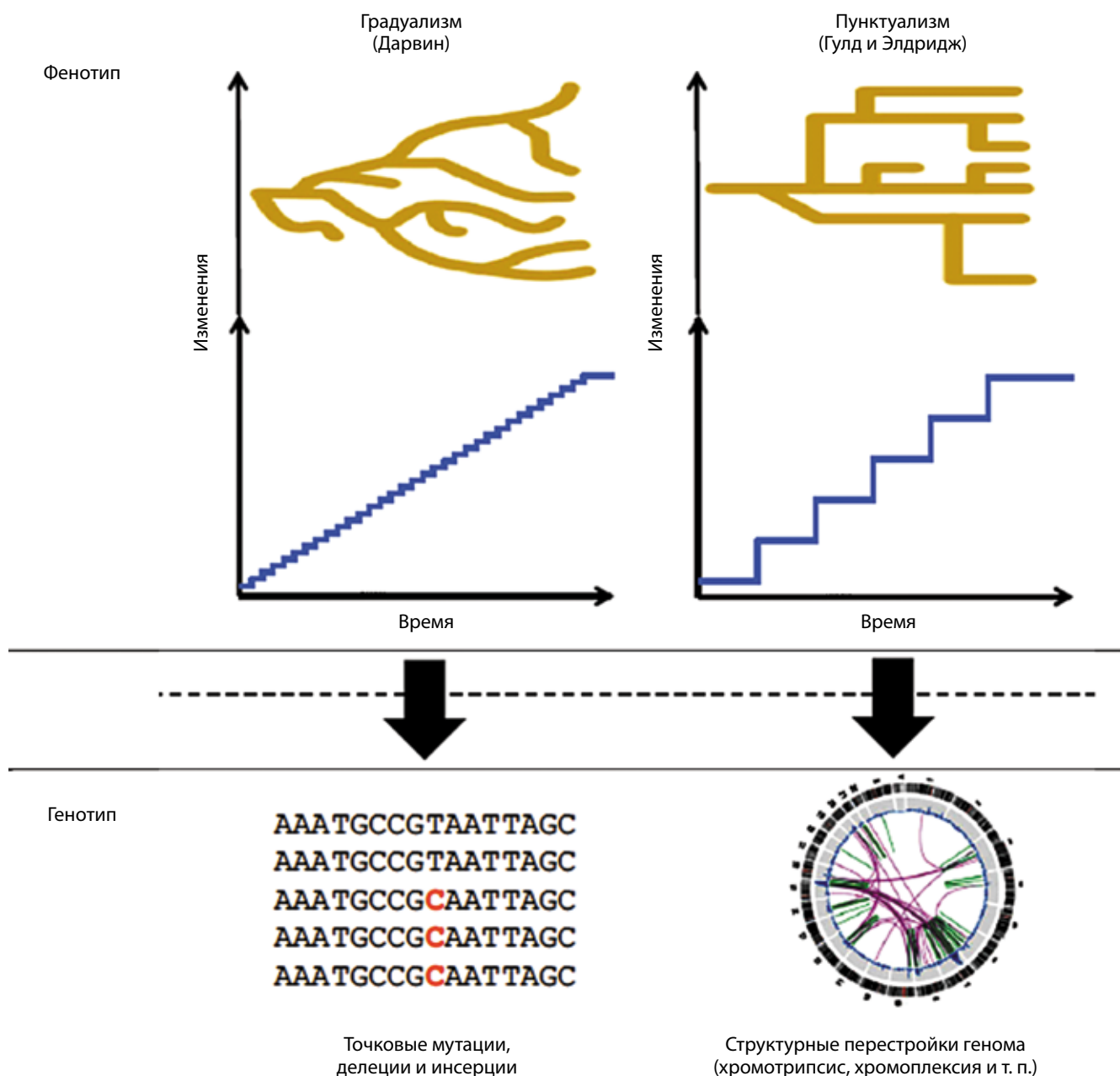


Рис. 3. Генотипическая и фенотипическая эволюция опухолевых клонов по Дарвину (многостадийный канцерогенез) и S.J. Gould, N. Eldredge (перывистое равновесие) (адаптировано из [66])

не предполагающий селекции и эволюции клонов [78]. Анализ 349 биоптатов из 15 опухолей толстой кишки показал, что главные события происходят в самом начале развития опухоли (в очаге из 10^4 – 10^5 клеток объемом $\leq 0,1$ мм³). Все клоны, изначально присутствующие в опухоли, по мере ее роста увеличиваются в размерах параллельно, т. е. без изменения количественных соотношений. По-видимому, такому сценарию следуют относительно немногие опухоли. Предполагается, что у опухолевого клона есть альтернатива: быть «лучшим» или «первым» [79]. Выбор зависит от обстоятельств. «Лучший» побеждает в условиях сильной конкуренции и селективного давления со стороны окружения (например, в опухоли, растущей в толще

органа и испытывающей пространственные ограничения). Напротив, в отсутствие конкуренции и пространственных ограничений (как в опухоли, растущей в просвет полого органа) доминирует «первый»: все клоны растут беспрепятственно, но у первого из них есть преимущество во времени и следовательно, в размере. Возможно, в реальности имеет место сочетание разных сценариев.

Профилактика рака: возможности и перспективы

Идея профилактики рака возникла под влиянием ранних исследований, искавших и находивших этиологические факторы исключительно во внешней среде.

Если рак — инфекционное заболевание (см. вирусогенетическую теорию Л.А. Зильбера [80]), то естественно предположить, что устранение онкогенных вирусов из среды обитания человека предотвратит (сделает невозможным) возникновение рака также, как устранение малярийного плазмодия предотвращает малярию. Аналогичная логика применима и в отношении окружающих человека химических канцерогенов — главной, по мнению Л.М. Шабада, причины рака [81].

Многое изменилось за последние 50 лет. Оказалось, во-первых, что канцерогеном является любой генотоксический фактор (не только онкогенные вирусы и химические канцерогены, но и ультрафиолетовое облучение, ионизирующая радиация, хроническое воспаление, бактериальная инфекция). Во-вторых, широкое применение секвенирования следующего поколения (Next Generation Sequencing, NGS) показало, что постоянно действующий и мощный генератор мутаций — внутренняя среда организма (см. таблицу и раздел «Мозаицизм — естественное и неизбежное явление»). В-третьих, анализ эпидемиологических, генетических и биохимических данных не подтверждает популярную ранее гипотезу о том, что факторы внешней среды вносят существенный вклад в мутагенез человека [82, 83]. Накапливаются сведения о превалировании «внутреннего» источника над «внешним» [11, 58, 84, 85]. Именно внутренняя среда, по имеющимся данным, генерирует большинство мутаций, тогда как внешние факторы, в случае их присутствия, вносят лишь дополнительный вклад в процесс трансформации и ускоряют его.

Открытие мозаицизма как естественного феномена еще более ограничивает роль профилактики как главного средства противораковой борьбы. Действительно, одно дело — небольшое число внешних факторов, в отношении которых вполне реальны превентивные меры, и принципиально иное — обилие внутренних процессов, далеко до конца не исследованных и не поддающихся контролю. Хотя ни в одной из приведенных выше работ реальность мутагенов внешней среды не ставилась под сомнение (речь шла лишь о неоправданном завышении их удельного веса), происходящая смена парадигм воспринята многими исследователями как ущемление профилактического направления, что привело к беспрецедентной по накалу полемике [83, 84–107].

Сегодня ясно, что у мутагенеза есть 2 составляющие: постоянная и переменная. Первая обусловлена неотменяемыми и постоянно действующими внутренними процессами (если судить по масштабу мозаицизма, она количественно доминирует), 2-я — непостоянными и варьирующими по степени интенсивности факторами внешней среды (их устранение может снизить мутагенную «нагрузку» на организм, замедлить канцерогенез и отсрочить развитие рака, но никак не предотвратить его) [83]. Здесь уместна аналогия со старением — родственным раку феноменом [108–110]:

исключение неблагоприятных внешних факторов может замедлить этот процесс (что удавалось многим), но вовсе отменить старение не удалось никому.

Профилактика рака, состоящая в снижении (насколько это возможно) мутагенной нагрузки на организм, безусловно, важна, необходима и может быть весьма эффективной в отношении определенных групп риска. Вместе с тем необходимо признать, что справиться с пандемией рака она не способна: показатели онкологической заболеваемости, несмотря на все профилактические усилия, не обнаруживают на протяжении многих десятилетий сколько-нибудь устойчивой тенденции к снижению [111, 112]. При сохранении в будущем наблюдаемых сегодня мировых тенденций можно предвидеть рост общей онкологической заболеваемости с 12,7 млн новых случаев в 2008 г. до 22,2 млн в 2030 г. [113].

Более эффективной может оказаться профилактика рака, ориентированная на внутреннюю среду организма (chemoprevention) [35]. Ее стратегия — предотвращение хронического воспаления, ожирения, неоангиогенеза и тканевой гипоксии; ее мишени — элементы стромы (макрофаги, нейтрофилы, гранулоциты, лимфоциты, эндотелиоциты, фибробласты) и регуляторные молекулы (в частности, NF- κ B и HIF-1). Положительными примерами хемопрофилактики служат статины и метформин, снижающие риск возникновения ряда опухолей, и нестероидные противовоспалительные препараты, уменьшающие риск развития рака толстой кишки и молочных желез. Сегодня проходят испытания многие другие перспективные препараты.

Заключение

Длительное время считалось, что движущей силой канцерогенеза является трансформированная клетка-одиночка: преодолевая сопротивление нормальной среды, она размножается, эволюционирует, порождает клоны и колонизирует организм. Открытия последнего времени (в частности феномена мозаицизма) позволяют предположить, что значительная, если не основная, доля «вины» за канцерогенез лежит на «криминальной» тканевой среде, порождающей раковую клетку и благоприятствующей ее развитию.

Помимо теоретических, новые знания имеют практический аспект.

Они позволяют, во-первых, определять приоритеты и принимать обоснованные решения относительно стратегии противораковой борьбы [11, 85, 98].

Во-вторых, они дают возможность прогнозировать течение заболевания и чувствительность к противоопухолевой терапии. В частности, геномное профилирование позволило установить, что «быстрый» сценарий канцерогенеза, по которому развиваются многие опухоли [114, 115], имеет обычно неблагоприятный прогноз [69], но при низком уровне анеуплоидии и большом числе несинонимичных точковых мутаций (порождающих неоантигены) иммунотерапия посредством

блокады контрольных точек иммунитета PD-1 и CTLA-4 может быть весьма эффективной [116–118].

В-третьих, феномен мозаицизма побуждает вводить в геномное профилирование и мутационное сканирование количественные показатели. Дело в том, что, с одной стороны, очевидна необходимость всемерно повышать чувствительность методов анализа, поскольку раковые клоны, отличающиеся особо высокой злокачественностью (например резистентностью к терапии), могут быть поначалу очень малы. Однако с другой

стороны, искомая чувствительность не должна превышать разумные пределы, поскольку из-за естественного мозаицизма возможны ложноположительные результаты, т. е. выявление мутаций, не имеющих клинического значения (в образце тканевой ДНК массой ~0,5 мкг можно найти мутацию практически любого гена).

В заключение можно выразить надежду на то, что уже в не столь отдаленном будущем громадное количество научных знаний перейдет в более высокое качество практической онкологии.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Fernandez L.C., Torres M., Real F.X. Somatic mosaicism: on the road to cancer. *Nat Rev Cancer* 2016;16(1):43–55.
- Forsberg L.A., Gisselsson D., Dumanski J.P. Mosaicism in health and disease – clones picking up speed. *Nat Rev Genet* 2017;18(2):128–42.
- Collins R.L., Brand H., Redin C.E. et al. Defining the diverse spectrum of inversions, complex structural variation, and chromothripsis in the morbid human genome. *Genome Biol* 2017;18(1):1–21.
- McCulloch S. D., Kunkel T.A. The fidelity of DNA synthesis by eukaryotic replicative and translesion synthesis polymerases. *Cell Res* 2008;18(1):148–61.
- Lynch M. Rate, molecular spectrum, and consequences of human mutation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2010;107(3):961–8.
- Lynch M. Evolution of the mutation rate. *Trends Genet* 2010;26(8):345–52.
- Ju Y.S., Martincorena I., Gerstung M. et al. Somatic mutations reveal asymmetric cellular dynamics in the early human embryo. *Nature* 2017;543(7647):714–8.
- Sender R., Fuchs S., Milo R. Revised estimates for the number of human and bacteria cells in the body. *PLoS Biology* 2016;14(8):e1002533.
- Bianconi E., Piovesan A., Facchin F. et al. An estimation of the number of cells in the human body. *Ann Hum Biol* 2013;40(6):463–71.
- Frank S.A., Nowak M.A. Cell biology: developmental predisposition to cancer. *Nature* 2003;422(6931):494.
- Tomasetti C., Vogelstein B. Cancer etiology. Variation in cancer risk among tissues can be explained by the number of stem cell divisions. *Science* 2015;347(6217):78–81.
- Kurnosov A.A., Ustyugova S.V., Nazarov V.I. et al. The evidence for increased L1 activity in the site of human adult brain neurogenesis. *PLoS One* 2015;10(2):e0117854.
- Coufal N.G., Garcia-Perez J.L., Peng G.E. et al. L1 retrotransposition in human neural progenitor cells. *Nature* 2009;460(7259):1127–31.
- Gonitel R., Moffitt H., Sathasivam K. et al. DNA instability in postmitotic neurons. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008;105(9):3467–72.
- Lieber M.R., Gu J., Lu H. et al. Nonhomologous DNA end joining (NHEJ) and chromosomal translocations in humans. *Subcell Biochem* 2010;50:279–96.
- Hastings P.J., Lupski J.R., Rosenberg S.M., Ira G. Mechanisms of change in gene copy number. *Nat Rev Genet* 2009;10(8):551–64.
- Leslie R., O'Donnell C.J., Johnson A.D. GRASP: analysis of genotype-phenotype results from 1390 genome-wide association studies and corresponding open access database. *Bioinformatics* 2014;30(12):185–94.
- Nowak M.A. Five rules for the evolution of cooperation. *Science* 2006;314(5805):1560–3.
- Bissell M.J., Hines W.C. Why don't we get more cancer? A proposed role of the microenvironment in restraining cancer progression. *Nat Med* 2011;17(3):320–9.
- Greaves M. Does everyone develop covert cancer? *Nat Rev Cancer* 2014;14(4):209–10.
- Folkman J., Kalluri R. Cancer without disease. *Nature* 2004;427(6977):787.
- Paget S. The distribution of secondary growths in cancer of the breast. *Lancet* 1889;133:571–3.
- Gupta G.P., Massague J. Cancer metastasis: building a framework. *Cell* 2006;127(4):679–95.
- Armitage P., Doll R. The age distribution of cancer and a multi-stage theory of carcinogenesis. *Br J Cancer* 1954;8:1–12.
- Nowell P.C. The clonal evolution of tumor cell populations. *Science* 1976;194(4260):23–8.
- Hanahan D., Coussens L.M. Accessories to the crime: functions of cells recruited to the tumor microenvironment. *Cancer Cell* 2012;21(3):309–22.
- DeClerck Y.A., Pienta K.J., Woodhouse E.C. et al. The tumor microenvironment at a turning point knowledge gained over the last decade, and challenges and opportunities ahead: a white paper from the NCI TME Network. *Cancer Res* 2017;77(5):1051–9.
- Sonnenschein C., Soto A.M., Rangarajan A. et al. Competing views on cancer. *J Biosci* 2014;39(2):281–302.
- Sonnenschein C., Soto A.M. The aging of the 2000 and 2011 Hallmarks of Cancer reviews: a critique. *J Biosci* 2013;38(3):651–63.
- Mintz B., Iltis K. Normal genetically mosaic mice produced from malignant teratocarcinoma cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 1975;72(9):3585–9.
- Shachaf C.M., Kopelman A.M., Arvanitis C. et al. MYC inactivation uncovers pluripotent differentiation and tumour dormancy in hepatocellular cancer. *Nature* 2004;431(7012):1112–7.
- Hendrix M.J., Seftor E.A., Seftor R.E. et al. Reprogramming metastatic tumour cells with embryonic microenvironments. *Nat Rev Cancer* 2007;7(4):246–55.
- Telerman A., Amson R. The molecular programme of tumour reversion: the steps beyond malignant transformation. *Nat Rev Cancer* 2009;9(3):206–16.
- Maffini M.V., Soto A.M., Calabro J.M. et al. The stroma as a crucial target in rat mammary gland carcinogenesis. *J Cell Sci* 2004;117(Pt 8):1495–502.
- Albini A., Sporn M.B. The tumour microenvironment as a target for chemoprevention. *Nat Rev Cancer* 2007;7(2):139–47.
- Bhowmick N.A., Chytil A., Plith D. et al. TGF- β signaling in fibroblasts modulates the oncogenic potential of adjacent epithelia. *Science* 2004;303(5659):848–51.
- Olumi A.F., Grossfeld G.D., Hayward S.W. et al. Carcinoma-associated fibroblasts direct tumor progression of initiated human prostatic epithelium. *Cancer Res* 1999;59(19):5002–11.
- Hayward S.W., Wang Y., Cao M. et al. Malignant transformation in a nontumorigenic human prostatic epithelial cell line. *Cancer Res* 2001;61(22):8135–42.
- Witz I.P. Yin-yang activities and vicious cycles in the tumor microenvironment. *Cancer Research* 2008;68(1):9–13.

40. Rak J. Extracellular vesicles — biomarkers and effectors of the cellular interactome in cancer. *Front Pharmacol* 2013;4:21.
41. Zhang L., Zhang S., Yao J. et al. Microenvironment-induced PTEN loss by exosomal microRNA primes brain metastasis outgrowth. *Nature* 2015;527(7576):100–4.
42. Bindra R.S., Glazer P.M. Genetic instability and the tumor microenvironment: towards the concept of microenvironment-induced mutagenesis. *Mutat Res* 2005;569(1–2):75–85.
43. Ishiguro K., Yoshida T., Yagishita H. et al. Epithelial and stromal genetic instability contributes to genesis of colorectal adenomas. *Gut* 2006;55(5):695–702.
44. Kim B.G., Li C., Qiao W. et al. Smad4 signalling in T cells is required for suppression of gastrointestinal cancer. *Nature* 2006;441(7096):1015–9.
45. Weber F., Shen L., Fukino K. et al. Total-genome analysis of BRCA1/2-related invasive carcinomas of the breast identifies tumor stroma as potential landscaper for neoplastic initiation. *Am J Hum Genet* 2006;78(6):961–72.
46. Parrinello S., Coppe J.P., Krtolica A., Campisi J. Stromal-epithelial interactions in aging and cancer: senescent fibroblasts alter epithelial cell differentiation. *J Cell Sci* 2005;118(Pt 3):485–96.
47. Coppe J.P., Patil C.K., Rodier F. et al. Senescence-associated secretory phenotypes reveal cell-nonautonomous functions of oncogenic RAS and the p53 tumor suppressor. *PLoS Biol* 2008;6(12):2853–68.
48. Abyzov A., Mariani J., Palejev D. et al. Somatic copy number mosaicism in human skin revealed by induced pluripotent stem cells. *Nature* 2012;492(7429):438–42.
49. Cai X., Evrony G.D., Lehmann H.S. et al. Single-cell, genome-wide sequencing identifies clonal somatic copy-number variation in the human brain. *Cell Rep* 2014;8(5):1280–9.
50. Lodato M.A., Woodworth M.B., Lee S. et al. Somatic mutation in single human neurons tracks developmental and transcriptional history. *Science* 2015;350(6256):94–8.
51. Taylor T.H., Gitlin S.A., Patrick J.L. et al. The origin, mechanisms, incidence and clinical consequences of chromosomal mosaicism in humans. *Hum Reprod Update* 2014;20(4):571–81.
52. Sims D., Sudbery I., Iltott N.E. et al. Sequencing depth and coverage: key considerations in genomic analyses. *Nat Rev Genet* 2014;15(2):121–32.
53. Moreno E., Rhiner C. Darwin's multicellularity: from neurotrophic theories and cell competition to fitness fingerprints. *Curr Opin Cell Biol* 2014;31:16–22.
54. Burrell R.A., McGranahan N., Bartek J. et al. The causes and consequences of genetic heterogeneity in cancer evolution. *Nature* 2013;501(7467):338–45.
55. Ghajar C.M., Peinado H., Mori H. et al. The perivascular niche regulates breast tumour dormancy. *Nat Cell Biol* 2013;15(7):807–17.
56. Martincorena I., Roshan A., Gerstung M. et al. Tumor evolution. High burden and pervasive positive selection of somatic mutations in normal human skin. *Science* 2015;348(6237):880–6.
57. Goriely A., Hansen R.M., Taylor I.B. et al. Activating mutations in FGFR3 and HRAS reveal a shared genetic origin for congenital disorders and testicular tumors. *Nat Genet* 2009;41(11):1247–52.
58. Hao D., Wang L., Di L.J. Distinct mutation accumulation rates among tissues determine the variation in cancer risk. *Sci Rep* 2016;6:19458.
59. Шабад Л.М. Некоторые общие сопоставления и закономерности развития предраковых изменений. В кн.: Предрак в экспериментально-морфологическом аспекте. М.: Медицина, 1967. С. 352–373. [Shabad L.M. Some common comparisons and patterns of development of precancerous changes. In book: Predak in the experimental-morphological aspect. Moscow: Meditsina, 1967. Pp. 352–373. (In Russ.).]
60. Fisher R., Pusztai L., Swanton C. Cancer heterogeneity: implications for targeted therapeutics. *Br J Cancer* 2013;108(3):479–85.
61. Swanton C. Intratumor heterogeneity: evolution through space and time. *Cancer Research* 2012;72(19):4875–82.
62. Gerlinger M., Rowan A.J., Horswell S. et al. Intratumor heterogeneity and branched evolution revealed by multiregion sequencing. *N Engl J Med* 2012;366(10):883–92.
63. Gould S.J., Eldredge N. Punctuated equilibrium comes of age. *Nature* 1993;366(6452):223–7.
64. Eldredge N., Gould S.J. On punctuated equilibria. *Science* 1997;276(5311):338–41.
65. Stepanenko A.A., Kavsan V.M. Evolutionary karyotypic theory of cancer versus conventional cancer gene mutation theory. *Biopolymer Cell* 2012;28:267–80.
66. Sato F., Saji S., Toi M. Genomic tumor evolution of breast cancer. *Breast Cancer* 2016;23(1):4–11.
67. Baca S.C., Prandi D., Lawrence M.S. et al. Punctuated evolution of prostate cancer genomes. *Cell* 2013;153(3):666–77.
68. Kim T.M., Xi R., Luquette L.J. et al. Functional genomic analysis of chromosomal aberrations in a compendium of 8000 cancer genomes. *Genome Res* 2013;23(2):217–27.
69. Kloosterman W.P., Koster J., Moleenaar J.J. Prevalence and clinical implications of chromothripsis in cancer genomes. *Curr Opin Oncol* 2014;26(1):64–72.
70. Cross W.C., Graham T.A., Wright N.A. New paradigms in clonal evolution: punctuated equilibrium in cancer. *J Pathol* 2016;240(2):126–36.
71. Graham T.A., Sottoriva A. Measuring cancer evolution from the genome. *J Pathol* 2017;241(2):183–91.
72. Martincorena I., Campbell P.J. Somatic mutation in cancer and normal cells. *Science* 2015;349(6255):1483–9.
73. Bunting S.F., Nussenzweig A. End-joining, translocations and cancer. *Nat Rev Cancer* 2013;13(7):443–54.
74. Forment J.V., Kaidi A., Jackson S.P. Chromothripsis and cancer: causes and consequences of chromosome shattering. *Nat Rev Cancer* 2012;12(10):663–70.
75. Stephens P.J., Greenman C.D., Fu B. et al. Massive genomic rearrangement acquired in a single catastrophic event during cancer development. *Cell* 2011;144(1):27–40.
76. Shen M.M. Chromoplexy: a new category of complex rearrangements in the cancer genome. *Cancer Cell* 2013;23(5):567–9.
77. Swanton C., McGranahan N., Starrett G.J. et al. APOBEC enzymes: mutagenic fuel for cancer evolution and heterogeneity. *Cancer Discov* 2015;5(7):704–12.
78. Sottoriva A., Kang H., Ma Z. et al. A Big Bang model of human colorectal tumor growth. *Nat Genet* 2015;47(3):209–16.
79. Robertson-Tessi M., Anderson A.R. Big Bang and context-driven collapse. *Nat Genet* 2015;47(3):196–7.
80. Zilber L.A. On the interaction between tumor viruses and cells: a virogenetic concept of tumorigenesis. *J Natl Cancer Inst* 1961;26:1311–9.
81. Shabad L.M. Studies in the USSR on the distribution, circulation, and fate of carcinogenic hydrocarbons in the human environment and the role of their deposition in tissues in carcinogenesis: a review. *Cancer Res* 1967;27(6):1132–7.
82. Thilly W.G. Have environmental mutagens caused oncomutations in people? *Nat Genet* 2003;34(3):255–9.
83. Lichtenstein A.V. Cancer: bad luck or punishment? *Biochemistry (Moscow)* 2017;82(1):75–80.
84. Tomasetti C., Vogelstein B. Musings on the theory that variation in cancer risk among tissues can be explained by the number of divisions of normal stem cells. *arXiv:1501.05035* 2015.
85. Tomasetti C., Li L., Vogelstein B. Stem cell divisions, somatic mutations, cancer etiology, and cancer prevention. *Science* 2017;355(6331):1330–4.
86. Tomasetti C., Vogelstein B. Cancer risk: role of environment-response. *Science* 2015;347(6223):729–31.
87. Ashford N.A., Bauman P., Brown H.S. et al. Cancer risk: role of environment. *Science* 2015;347(6223):727.
88. Albini A., Cavuto S., Apolone G., Noonan D.M. Strategies to prevent “bad luck” in cancer. *J Natl Cancer Inst* 2015;107(10):1–7.

89. Song M., Giovannucci E.L. Cancer risk: many factors contribute. *Science* 2015;347(6223):728–9.
90. Tarabichi M., Detours V. Comment on “Variation in cancer risk among tissues can be explained by the number of stem cell divisions”. *bioRxiv* 2015. DOI: <http://dx.doi.org/10.1101/024497>.
91. Potter J.D., Prentice R.L. Cancer risk: tumors excluded. *Science* 2015;347(6223):727.
92. Gotay C., Dummer T., Spinelli J. Cancer risk: prevention is crucial. *Science* 2015;347(6223):728.
93. Couzin-Frankel J. Biomedicine. The bad luck of cancer. *Science* 2015;347(6217):12.
94. Rozhok A.I., Wahl G.M., DeGregori J. A critical examination of the “bad luck” explanation of cancer risk. *Cancer Prev Res(Phila)* 2015;8:762–4.
95. Ledford H. Cancer studies clash over mechanisms of malignancy. *Nature* 2015;528(7582):317.
96. Couzin-Frankel J. Science communication. Backlash greets “bad luck” cancer study and coverage. *Science* 2015;347(6219):224.
97. O’Callaghan M. Cancer risk: accuracy of literature. *Science* 2015;347(6223):729.
98. Wu S., Powers S., Zhu W. et al. Substantial contribution of extrinsic risk factors to cancer development. *Nature* 2016;529(7584):43–7.
99. Alderton G.K. Cancer risk: debating the odds. *Nat Rev Cancer* 2016;16(2):68.
100. Blokzijl F., de Ligt J., Jager M. et al. Tissue-specific mutation accumulation in human adult stem cells during life. *Nature* 2016;538(7624):260–4.
101. Zhu L., Finkelstein D., Gao C. et al. Multi-organ mapping of cancer risk. *Cell* 2016;166(5):1132–46.
102. Alekseenko I.V., Kuzmich A.I., Pleshkan V.V. et al. The cause of cancer mutations: improvable bad life or inevitable stochastic replication errors? *Mol Biol (Mosk)* 2016;50(6):906–21.
103. Nowak M.A., Waclaw B. Genes, environment, and “bad luck”. *Science* 2017;355(6331):1266–7.
104. Manskikh V.N. Do external or internal factors lead to tumor development? It is still unknown. *Biochemistry (Mosc)* 2017;82(1):81–5.
105. Lichtenstein A.V. Response to comments by V.N. Manskikh: “Do external or internal factors lead to tumor development? It is still unknown”. *Biochemistry (Mosc)* 2017;82(1):86–7.
106. Manskikh V.N. Remark to response of A.V. Lichtenstein. *Biochemistry (Mosc)* 2017;82(1):88–9.
107. Zhao A.H. Stem cells, environment, and cancer risk. *Stem Cell Investig* 2015;2:24.
108. Campisi J. Aging and cancer: the double-edged sword of replicative senescence. *J Am Geriatr Soc* 1997;45(4):482–8.
109. Campisi J. Cancer and ageing: rival demons? *Nat Rev Cancer* 2003;3(5):339–49.
110. Campisi J. Senescent cells, tumor suppression, and organismal aging: good citizens, bad neighbors. *Cell* 2005;120(4):513–22.
111. Siegel R., Ma J., Zou Z., Jemal A. Cancer statistics, 2014. *CA Cancer J Clin* 2014;64(1):9–29.
112. Siegel R.L., Miller K.D., Jemal A. Cancer statistics, 2017. *CA Cancer J Clin* 2017;67(1):7–30.
113. Bray F., Jemal A., Grey N. et al. Global cancer transitions according to the Human Development Index(2008–2030): a population-based study. *Lancet Oncol* 2012;13(8):790–801.
114. Nones K., Waddell N., Wayte N. et al. Genomic catastrophes frequently arise in esophageal adenocarcinoma and drive tumorigenesis. *Nat Commun* 2014;5:5224.
115. Notta F., Chan-Seng-Yue M., Lemire M. et al. A renewed model of pancreatic cancer evolution based on genomic rearrangement patterns. *Nature* 2016;538(7625):378–82.
116. Davoli T., Uno H., Wooten E.C., Elledge S.J. Tumor aneuploidy correlates with markers of immune evasion and with reduced response to immunotherapy. *Science* 2017;355(6322):1–16.
117. Zanetti M. Chromosomal chaos silences immune surveillance. *Science* 2017;355(6322):249–50.
118. Zhao X., Subramanian S. Intrinsic resistance of solid tumors to immune checkpoint blockade therapy. *Cancer Res* 2017;77(4):817–22.