

МАРИЯ КОНДРАТОВА

# КРИВОЕ

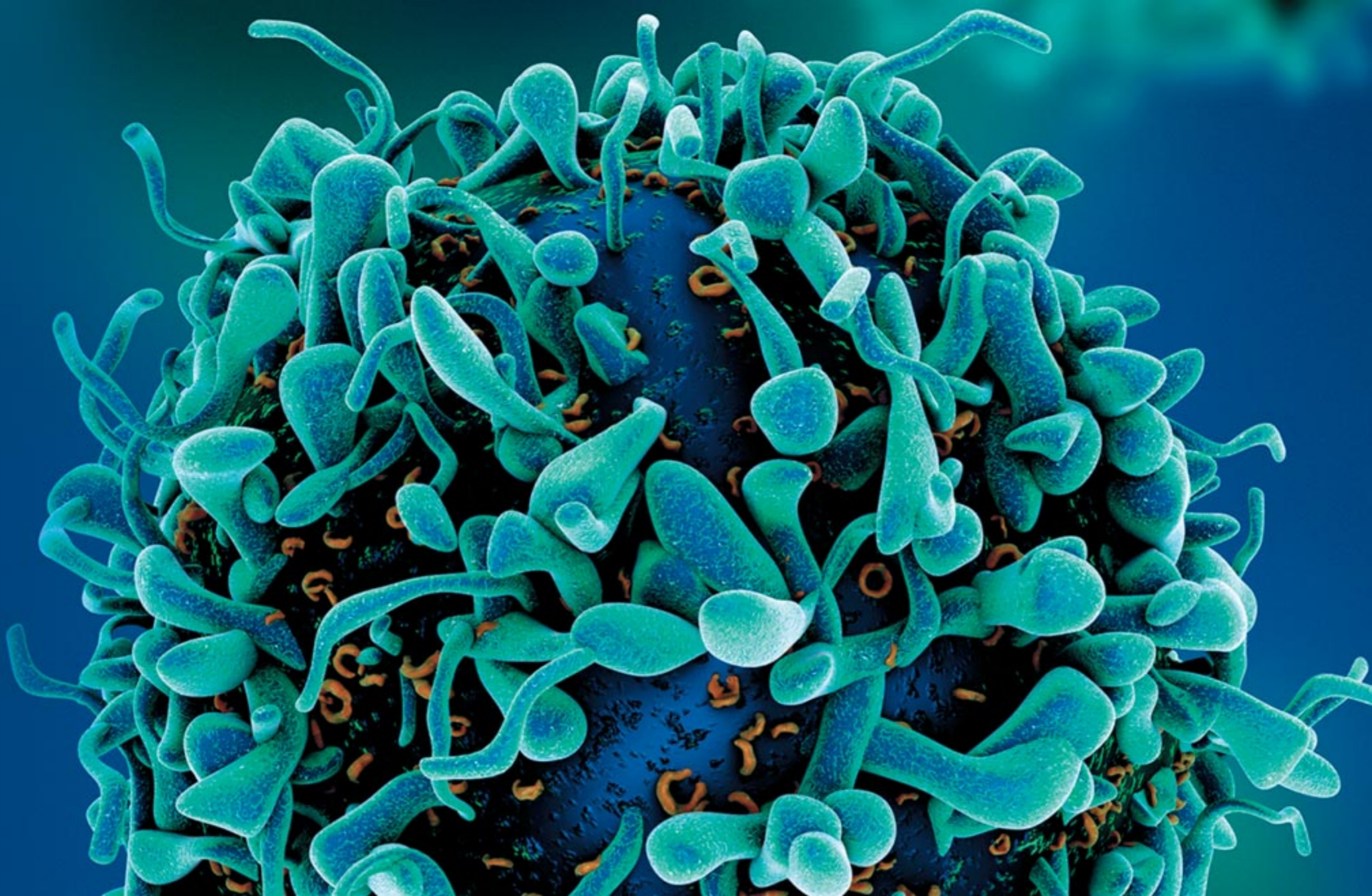
Главные мифы о раке,

# ЗЕРКАЛО

и что современная наука

# ЖИЗНИ

думает о них





Вы смогли скачать эту книгу бесплатно на законных основаниях благодаря проекту «[Дигитека](#)». [Дигитека](#) — это цифровая коллекция лучших научно-популярных книг по самым важным темам — о том, как устроены мы сами и окружающий нас мир. Дигитека создается командой научно-просветительской программы «[Всенаука](#)». Чтобы сделать умные книги доступными для всех и при этом достойно вознаградить авторов и издателей, «Всенаука» организовала всенародный сбор средств.

Мы от всего сердца благодарим всех, кто помог освободить лучшие научно-популярные книги из оков рынка! Наша особая благодарность — тем, кто сделал самые значительные пожертвования (имена указаны в порядке поступления вкладов):

Дмитрий Зимин  
Зинаида Стаина  
Алексей Сейкин  
Николай Кочкин  
Роман Гольд  
Максим Кузьмич  
Арсений Лозбень  
Михаил Бурцев  
Ислам Курсаев  
Артем Шевченко  
Евгений Шевелев  
Александр Анисимов  
Андрей Савченко  
Олег Загорулько  
Роман Мойсеев  
Евдоким Шевелев

Мы также от имени всех читателей благодарим за финансовую и организационную помощь:

Российскую государственную библиотеку  
Компанию «Яндекс»  
Фонд поддержки культурных и образовательных проектов «Русский глобус».

*Этот экземпляр книги предназначен только для вашего личного использования. Его распространение, в том числе для извлечения коммерческой выгоды, не допускается.*

МАРИЯ КОНДРАТОВА

**КРИВОЕ**

Главные мифы о раке,

**ЗЕРКАЛО**

и что современная наука

**ЖИЗНИ**

думает о них



МАРИЯ КОНДРАТОВА

# КРИВОЕ

Главные мифы о раке,

# ЗЕРКАЛО

и что современная наука

# ЖИЗНИ

думает о них

**АНО**

АЛЬПИНА НОН-ФИКШН

МОСКВА

2019

УДК 616-006; 577.2

ББК 55.6; 28.70

К64

Научный редактор Дмитрий Купраш, д-р биол. наук  
Редактор Наталья Нарциссова

Иллюстрации Олега Добровольского

Художественное оформление и макет Андрея Бондаренко

Кондратова М.

К64 Кривое зеркало жизни. Главные мифы о раке, и что современная наука думает о них / Мария Кондратова. — М. : Альпина нон-фикшн, 2019. — 312 с.

ISBN 978-5-00139-109-8

Мало какое заболевание или состояние человеческого организма окружено таким количеством мифов и домыслов, как рак. При этом в основе многих мифов лежат отголоски реальных научных теорий, до неузнаваемости искаженных «устным народным творчеством» в пересудах и пересказах. Автор книги, молекулярный биолог Мария Кондратова, работающая в парижском Институте Кюри, поставила перед собой задачу отделить зерна от плевел и дать читателю доступное, но вместе с тем научное представление о природе раковых заболеваний и современных подходах к их диагностике и лечению. Молекулярная онкология — впечатляющий пример того, как фундаментальное научное знание о структуре генома и системах клеточной регуляции претворяется в лекарства и методы диагностики, спасающие тысячи жизней. И эта книга, несмотря на очевидный драматизм выбранной темы, не о болезни и смерти, а о жизни — ее сложности, хрупкости и красоте.

УДК 616-006; 577.2

ББК 55.6; 28.70

ISBN 978-5-00139-109-8

© Кондратова М., 2019

© Добровольский О., иллюстрации, 2019

© Бондаренко А., художественное оформление, макет, 2019

© ООО «Альпина нон-фикшн», 2019

# Содержание

<b>Предисловие.</b> Почему ученые боятся рака и любят рак . . . . .	7
<b>Глава 1. МИФЫ ИСТЕРИЧЕСКИЕ И ИСТОРИЧЕСКИЕ . . . . .</b>	17
<b>Глава 2. ЗАГАДКИ НАШЕГО ГЕНОМА И МИФЫ О ПРИРОДЕ РАКА . . . . .</b>	41
<b>Глава 3. СЕКРЕТЫ КЛЕТОЧНОГО ДЕЛЕНИЯ И МИФЫ О ХИМИОТЕРАПИИ. . .</b>	91
<b>Глава 4. ИСТОРИЯ НЕЛА И МИФЫ О СМЕРТИ И БЕССМЕРТИИ. . . . .</b>	123
<b>Глава 5. ВОПРОСЫ МЕТАБОЛИЗМА И МИФЫ О ВСЕМОГУЩЕСТВЕ “ПРАВИЛЬНОГО ПИТАНИЯ” . . . . .</b>	155
<b>Глава 6. ОКРУЖЕНИЕ ОПУХОЛИ И МИФЫ О МЕТАСТАЗАХ . . . . .</b>	189
<b>Глава 7. ТОНКОСТИ РАСПОЗНАВАНИЯ “СВОЙ-ЧУЖОЙ” И МИФЫ ОБ ИММУНИТЕТЕ . . . . .</b>	215
<b>Глава 8. ДИВНЫЙ НОВЫЙ МИР И МИФЫ О ЗАГОВОРЕ В ОНКОЛОГИИ. . .</b>	253
<b>Послесловие.</b> Не наукой единой. . . . .	281
<b>Заключение.</b> Пути научного познания — притча о слонах и слепцах . .	287
<b>Благодарности . . . . .</b>	291
<b>Библиография . . . . .</b>	293
<b>Предметно-именной указатель . . . . .</b>	305





## Предисловие

### Почему ученые боятся рака и любят рак

“**К**огда мне хочется прочесть книгу, я ее пишу”, — под этим по-британски отточенным афоризмом Бенджамина Дизраэли охотно подпишется большинство литераторов, в том числе и я. Писатели рождаются из читателей. Научно-популярная литература — не исключение.

Мне давно хотелось прочитать (а стало быть — написать) занимательную книгу о последних открытиях в биологии для широкого круга читателей, но останавливала очевидная необъятность задачи. С чего начать? На чем остановиться? Как связать разнообразные и разнонаправленные факты в единый рассказ и, наконец, как убедить читателя-небиолога продраться к самому интересному сквозь неизбежные трудности, возникающие у любого неспециалиста при знакомстве со сложным понятийным аппаратом современной науки? У меня не было ответов на все эти вопросы, и написание книги откладывалось снова и снова.

Ответ, как водится, подсказала сама жизнь. В 2014 году мне предложили работу в Институте Кюри — одном из крупнейших мировых научных центров, занимающихся исследованиями в области молекулярной онкологии. До этого я никогда особенно не интересовалась раком и знала о механизмах возникновения злокачественных новообразований лишь самые базовые вещи из курса медицинской биохимии без малого 20-летней давности. Тем интереснее было открывать для себя

новую область знаний. Чем глубже я погружалась в предмет, тем отчетливее становилось ощущение, что рак не просто болезнь и даже не группа заболеваний, но явление, по сложности сопоставимое с самой жизнью. Его и изучают, как живую материю, — на самых различных уровнях: от молекулярного до популяционного (эпидемиология) и даже культурологического. (Современная писательница Сьюзен Сонтаг, умершая от лейкемии, посвятила раку множество ярких и беспощадных страниц в своем философском эссе “Болезнь как метафора”<sup>\*</sup>.) Влияние онкологических заболеваний на нашу жизнь выходит далеко за рамки собственно медицины, делая рак не только биологическим, но и культурным, социальным и даже политическим феноменом. Ощущение, что злокачественная трансформация клеток — это больше чем просто болезнь, — превратилось в уверенность, когда я узнала, что рак (как и жизнь!) — явление без определения.

Наука начинается с дефиниций: “Остров — часть суши, окруженная водой”, “Византия — государство, образовавшееся после разделения и распада Римской империи”, “Пушкин — великий русский поэт”. Предмет биологии — науки о живом — строгого определения не имеет. Не стоит думать, что ученые и философы не пробовали ответить на вопрос “что такое жизнь?”. Пробовали — и неоднократно, но каждая такая попытка оставляла ощущение недосказанности и неполноты. Как будто одним из неотъемлемых свойств живого является его несводимость к кратким и однозначным понятиям. Недаром ведь говорят, что если физика и химия — “науки правил”, то биология — это, скорее, “наука об исключениях”. В конце концов, чтобы не тратить время в бесконечных спорах, биологи решили довольствоваться нестрогими “признаками живого”, которые по сути своей являются не столько догматом, сколько ориентиром, очень приблизительной границей, очерчивающей “территорию живого” в материальном мире.

<sup>\*</sup> Сонтаг С. Болезнь как метафора. — М.: Ад Маргинем, 2016.

Списки этих признаков также разнятся от учебника к учебнику, но в целом большинство авторов согласны, что живая материя способна поддерживать постоянство своего состава и внутренней среды (гомеостаз), обменивается веществом и энергией с окружающей средой (метаболизм) и обладает сложной структурой. Живые объекты способны к росту и размножению. Они реагируют на изменения, происходящие в окружающей среде, и способны адаптироваться к внешним условиям. И наконец (этот признак живого я добавляю уже от себя лично), жизнь как явление, единожды возникнув, способна существовать и развиваться, по-видимому, практически бесконечно, однако “бессмертие” живой материи в целом достигается за счет смертности отдельных ее единиц — клеток, организмов, видов и целых групп живых существ вроде исчезнувших динозавров.

Самое поразительное, что большинство этих признаков можно обнаружить на любом уровне существования живой материи: от клеточного до планетарного (биосферного). Элементарная единица жизни — клетка — обладает сложной внутренней структурой, и функции ее органелл более-менее повторяют функции настоящих органов большого многоклеточного организма. Экосистема способна к поддержанию гомеостаза. После пожара лес восстанавливается, “залечивая раны”, так же как со временем восстанавливается функция поврежденного органа. На изменения в окружающей среде реагируют не только отдельные особи, но целые группы животных и растений. Эволюция цветковых растений впечатляет не меньше эволюции динозавров.

Все эти фундаментальные признаки живого — способность к росту и размножению, чувствительность к сигналам внешней среды, клеточную структуру — мы находим и в раке, но в сильно искаженном, извращенном виде. Клеточное деление, необходимое условие существования многоклеточного организма, становится причиной болезни и смерти. Способность тела залечивать раны превращается

в источник опухолевого роста. Сотрудничество клеток организма оборачивается неспособностью иммунной системы противостоять вторжению. Как пишет об этом свойстве недуга американский врач и писатель Сиддхартха Мукерджи в книге “Царь всех болезней. Биография рака”\*: “Противостояние раку равносильно борьбе с параллельным видом, причем видом более приспособленным к выживанию, чем мы сами”.

Ученые и врачи много лет пытались подобрать лаконичную формулировку для выражения сути этой болезни, но так и не смогли ничего сделать. В конце концов два выдающихся онколога, Дуглас Ханахан и Роберт Вайнберг, предложили коллегам пойти по пути общей биологии и, не вводя определений, ограничиться перечислением “ключевых признаков рака”. Первоначально их было шесть, потом десять, а к тому времени, когда книга будет завершена и опубликована, число может измениться еще раз, но суть в принципе, а не в числе. Для каждого из этих признаков нашлось место в книге.

Согласно концепции Ханахана и Вайнберга, злокачественным опухолям присущи следующие черты:

- поддержание клеточного деления (глава 3);
- уклонение от механизмов, ограничивающих рост (глава 3);
- избегание иммунного контроля (глава 7);
- клеточное бессмертие (глава 4);
- хроническое воспаление (глава 6);
- инвазия и метастазирование (глава 6);
- усиленный рост сосудов (глава 6);
- геномная нестабильность (глава 2);
- нарушение процессов апоптоза (регулируемой клеточной смерти) (глава 4);
- нарушения энергетического обмена (глава 5).

\* Мукерджи С. Царь всех болезней. Биография рака. — М.: АСТ, 2013.

Возможно, некоторые пункты (и даже большинство) из этого списка на первый взгляд кажутся невнятной научной абракадаброй, но дальше мы разберемся с каждым из них.



**Рис. 1.** Раковые опухоли не только отличаются от здоровых тканей, но и сильно разнятся между собой. Однако, несмотря на это разнообразие, у них у всех есть общие черты — ключевые признаки рака, позволяющие объединить эти заболевания в одну группу

Почему же рак привлекает такое внимание исследователей, причем не только медиков, но и биологов, занимающихся не прикладной, а самой что ни на есть фундаментальной наукой? Наблюдая за искажениями, присущими злокачественным клеткам, ученые могут лучше понять молекулярные механизмы нормальных, здоровых проявлений живого.

В одной из ранних повестей братьев Аркадия и Бориса Стругацких “Полдень, XXII век” описывается шуточный

эксперимент, который провели ученые-программисты, работавшие с мощным суперкомпьютером, способным создавать материальные модели исследуемых объектов. Вместо описания нормального барана озорники подсунули электронно-вычислительной машине образ пятиногого животного, лишённого мозжечка, и бедный компьютер начал клепать невероятных монстров, пытаясь разрешить нерешаемую задачу. Когда причина аномалии была установлена, программистов сначала хотели побить. Однако потом коллеги осознали, что благодаря подобному хулиганству их научная группа получила доступ к богатейшей коллекции данных по машинным ошибкам, и обрадовались новому материалу для исследований и анализа.

Раковые клетки, если взглянуть на них с живым научным любопытством и без суеверного ужаса, — это, по сути своей, такие же пятиногие уродцы, жертвы многочисленных ошибок — генетических, сигнальных, метаболических. Однако, вглядываясь в это “кривое зеркало”, мы лучше понимаем жизнь, какой она должна быть. Именно благодаря экспериментам на раковых клетках и было совершено подавляющее большинство открытий, о которых я хотела бы рассказать читателю! Слово сочетание “Нобелевская премия” встретится в книге не меньше десятка раз не оттого, что я пристально слежу за историей этой престижной научной награды, а лишь потому, что значительная часть фундаментальных открытий в биологии и медицине за последние 100 лет прямо или косвенно связана с онкологической тематикой. Последняя, на момент написания этой книги, Нобелевская премия по биологии и медицине 2018 года была вручена за новые методы иммунотерапии рака на основе “контрольных точек” иммунного ответа. Я как раз заканчивала править соответствующую главу. Бывают странные сближенья...

В конце концов я не стала писать еще один популярный учебник молекулярной биологии “в общем”, а написала книгу о раке. Но не о болезни и смерти, а о жизни — ее

сложности, совершенстве и хрупкости. Я ученый, а не врач, и мне грешно для подогрева читательского интереса спекулировать на описании людских страданий, поэтому трагических “клинических” примеров в книге будет совсем мало, зато их место займет подробный (и, надеюсь, достаточно оптимистичный) рассказ об успехах молекулярной биологии.

Как известно, фундаментальная наука есть “удовлетворение личного любопытства за государственный счет”. Но деньги, взятые у государства, берутся у всего общества. Честный исследователь должен быть готов рассказать людям, почему те или иные средства должны быть израсходованы на развитие науки, а не на строительство нового стадиона, дороги, социального жилья. Связь “хорошей науки” и “хорошей жизни”, что бы там ни говорили сами ученые, отнюдь не очевидна для обывателя. Молекулярная онкология является редким и действительно впечатляющим примером того, как фундаментальное научное знание о структуре генома и системах клеточной регуляции претворяется в лекарства и методы диагностики, спасающие тысячи жизней.

Мало какая болезнь, мало какое состояние человеческого организма (кроме разве что беременности) мифологизировано в нашем обществе так, как рак. Но, начиная книгу, посвященную разбору наиболее популярных заблуждений в данной области, мне меньше всего хотелось бы вставать в позу “пророка от науки”, свысока высмеивающего и разоблачающего чужое невежество. Мифы возникают не на пустом месте, они сигнализируют о том, что общество — широкий круг “неспециалистов” — считает тот или иной вопрос, ту или иную тему волнующей и важной для себя, но не имеет доступа к качественной научной информации и заполняет пробелы в знаниях чем придется. Как мы увидим дальше, в основе многих распространенных мифов об онкологических заболеваниях лежат отголоски действительных научных теорий, донельзя искаженных и примитивизированных при

пересказе. Задача этой книги — попытаться отделить зерна от плевел и дать массовому читателю пусть несколько упрощенное, но адекватное и, главное, научное представление о природе раковых заболеваний и современных методах их диагностики и лечения. А мифам — место в мифологии, не в медицине.

## ПОПУЛЯРНЫЕ МИФЫ О РАКЕ

Каждый из нас хотя бы раз в жизни слышал одно или несколько “авторитетных” суждений из этого списка:

1. Раковый диагноз — это смертельный приговор. Лечи не лечи — результат один.
2. Прогресс в лечении онкологических заболеваний? Не смешите меня. Как 100 лет назад все умирали, так и сейчас мрут.
3. Раньше этого вашего рака не было вовсе, потому что люди правильно жили, в гармонии с природой. А сейчас — экология, радиация, стрессы, мобильные телефоны... От этого и рак. Он — болезнь прогресса. Ничего тут не поделаешь.
4. Рак — наследственное заболевание, если кто-то из близких родственников болел — твое дело труба.
5. Рак — заразное заболевание. Про онковирусы слышали?
6. Рак “просто так” не возникает. Вы сами виноваты, что заболели! Что, не пили, не курили, занимались спортом и все равно?.. Не верю!
7. Лечение рака опаснее, чем сама болезнь. Опухоль может еще и сама пройдет, а от “химии” человек точно загнется.
8. Раковая опухоль способна жить вечно, так что рак может даровать человечеству ключ к бессмертию.
9. Злокачественной опухоли нужен сахар, рак — болезнь сладкоежек!
10. Онкологические заболевания “закисляют” организм, а его, напротив, надо “зашелачивать”. Сода — простое и эффективное лекарство от рака.
11. Акулы не болеют раком, поэтому акулий хрящ — проверенное средство профилактики и лечения этой болезни.



12. Метастазы возникают потому, что опухоль “потревожили” операцией или химиотерапией. А если ее не трогать, то никаких метастазов не будет.
13. Рак – это такое воспаление.
14. Народные средства, укрепляющие иммунитет, могут победить рак. Про иммунотерапию слышали? Вот это она и есть.
15. Народная медицина так же эффективна, как и “официальная”, а может быть, даже еще эффективнее!
16. Универсальное лекарство от рака давно открыто, но алчные фарм-компании и коррумпированные врачи скрывают его от пациентов, чтобы продолжать наживаться на людских страданиях.

Мы насчитали 16 таких мифов, но, возможно, вы знаете еще... В нашей книге мы внимательно рассмотрим каждое из этих распространенных заблуждений и попытаемся разобраться, что же на самом деле знает наука по каждому из затронутых вопросов (связь наследственности и рака, влияние образа жизни на вероятность возникновения заболевания, и т. д.). Нам предстоит пугающее, но увлекательное путешествие по раковой опухоли, в ходе которого мы попытаемся разобраться в клеточных механизмах, нарушение которых превращает здоровую ткань в злокачественную, и узнаем, как современная медицина использует молекулярные особенности раковых клеток для разработки новых эффективных средств диагностики и лечения болезни.

Для заинтересованных читателей в конце каждой главы есть список рекомендованного чтения, состоящий из качественных научно-популярных текстов, более глубоко разбирающих затронутые вопросы. Все эти тексты находятся в свободном доступе в интернете. Полную научную библиографию издания вы найдете в конце книги.



**ГЛАВА 1**

**МИФЫ ИСТЕРИЧЕСКИЕ  
И ИСТОРИЧЕСКИЕ**



**М**ифы вокруг онкологических заболеваний можно условно разделить на две группы: “оптимистические” — предлагающие простое и универсальное объяснение причин болезни и обещающие стопроцентное исцеление, и “пессимистические”, способные превратить естественный страх перед недугом в состояние безнадежного отчаяния. Трудно сказать, какие из них вреднее. Истории “оптимистов”, занявшихся самолечением и запустивших болезнь, — на слуху, а тихие жертвы мифов второго рода привлекают куда меньше внимания. Но любой человек, раз за разом откладывающий поход к врачу (при наличии очевидных и вызывающих беспокойство симптомов), как правило, находится под влиянием токсичной идеи: “Рак — это смертельный приговор, лечи не лечи — результат один”. Количество жертв подобной “выученной беспомощности” с трудом поддается учету, но оно велико.

Другой популярный миф “онкопессимистов” можно назвать “историческим”: “Раньше этого вашего рака вовсе не было, а вот сейчас — экология, стресс, неправильный образ жизни...” Так на новый лад в наше время перепевается древняя легенда о “золотом веке” — времени всеобщего здоровья, гармонии и благоденствия, на смену которому

пришел безжалостный “железный век” современной цивилизации. Этот миф навязывает чувство всеобщей обреченности еще здоровым людям и препятствует популяризации методов ранней диагностики и профилактики онкологических заболеваний. Много ли смысла озадачиваться приемом витаминов и регулярными походами к врачу, если все мы заведомо обречены?

Правда ли, что раньше люди реже болели раком? Есть ли какой-то прогресс в лечении онкологических заболеваний, или этот диагноз и в наши дни остается таким же смертным приговором, как 100 или 50 лет назад? Повышает ли пережитый психологический стресс шансы заболеть? Прежде чем углубиться в клеточные и молекулярные механизмы злокачественного перерождения, мы должны получить ответы на эти животрепещущие вопросы.

## ИСТОРИЯ ВОПРОСА

Историческая хроника рака на одном из лучших англоязычных ресурсов, посвященных этому заболеванию, открывается сообщением: “70–80 млн лет назад — раковые клетки в костях динозавра”. Собственно, одной этой фразы достаточно для того, чтобы начать и закончить дискуссию на тему “А вот раньше-то никакого рака не было”. Как мы видим, даже динозавры — и те не убереглись. Что же касается наших человекообразных предков, то их старейшие окаменелости со следами раковых повреждений датируются 4,2–3,9 млн лет до н. э. и принадлежат человеку прямоходящему (*Homo erectus*).

К сказанному следует добавить, что среди млекопитающих от злокачественных заболеваний страдают не только люди. Раковые опухоли часто встречаются у “лучших друзей человека” — собак и кошек. Многие научные данные, приведенные в этой книге, были получены с использованием

лабораторных животных — крыс и мышей, у которых развиваются новообразования, во многом совершенно аналогичные человеческим. Именно сходство человека с другими млекопитающими в этом вопросе делает возможным использование животных для разработки и первичного (доклинического) тестирования новых антираковых препаратов.

Упоминания об опухолях, похожих на злокачественные, и методах их лечения встречаются в медицинских трактатах всех древних цивилизаций: Египта и Вавилона, Индии и Китая. В античной Греции рак изучал Гиппократ, а в древнем Риме — великие врачи Гален и Цельс. “Отец медицины” Гиппократ полагал, что тело человека содержит четыре гумора, или жидкости, — кровь, слизь, желтую и черную желчь, дисбаланс которых и приводит к возникновению различных заболеваний. Причиной рака, согласно этой теории, являлось скопление черной желчи. По наблюдениям античных врачей, “сок меланхолии” был особенно склонен накапливаться в рыхлых участках тела, таких как “женская утроба” (матка) и грудь. Судя по подобным обобщениям, рак груди и рак матки были достаточно распространенными заболеваниями уже в те далекие времена.

В древности наружные онкологические опухоли лечили прижиганиями и мазями, а внутренние не лечили вовсе. При тогдашнем уровне развития хирургии это было в высшей степени человеколюбивое и разумное решение. Опухоль, конечно, убивала больного, но делала это относительно медленно, в то время как хирургическое вмешательство в отсутствие антисептиков и обезболивания почти наверняка гарантировало быструю и болезненную смерть.

В XVII веке в Европе распространилось представление о раке как о паразите, пожирающем тело больного, что привело к появлению нового необычного метода терапии — к опухоли стали прикладывать куски сырого мяса. Считалось, что это дает передышку пациенту, так как паразит временно прекращает грызть его тело и переключается



**Рис. 2.** Онкологические заболевания появились не сегодня и не вчера. Ученые обнаруживают следы раковых опухолей в костях древних животных и мумиях египетских фараонов

на предложенную подачку. Некоторое время рак по аналогии с чумой и проказой считали заразным заболеванием и онкологических больных пытались изолировать от общества, но, к счастью, это заблуждение просуществовало недолго.

В XIX веке в трудах Иоганна Петера Мюллера и других выдающихся цитологов рак впервые был описан как клеточная патология. Было показано, что метастазы, дающие начало новым опухолям, появляются в результате распространения злокачественных клеток в организме. Примерно в это же время появилась общая анестезия и начала стремительно развиваться медицинская хирургия. Вплоть до начала XX века хирургическое вмешательство оставалось единственным способом лечения онкологических заболеваний.



Однако, к сожалению, удаление первичной опухоли не гарантировало исцеление пациента. Болезнь возвращалась снова и снова. Хирурги пробовали все более “радикальные” методы борьбы с болезнью. В конце XIX века, вырезая опухоль груди, врачи удаляли не только ближайшие к ней лимфатические узлы, но и большие куски грудных мышц, чтобы предотвратить возвращение рака. Подобная операция гарантировала пациентке инвалидность, но, к сожалению, не гарантировала исцеления. У “радикально” прооперированных женщин рецидивы опухоли возникали почти так же часто, как у тех, кого подвергли менее разрушительным операциям. А ведь существовало еще много неоперабельных опухолей, а также злокачественных заболеваний крови (лейкозов), к которым хирургические методы были в принципе неприменимы. В начале XX века стало совершенно ясно, что наши возможности справиться с раком только хирургическими методами ограничены самой природой заболевания. Исследователи стали искать способы сдерживать размножение раковых клеток. Так, в арсенале онкологов появились радиотерапия и химиотерапия. К этому же периоду относятся первые попытки заставить ополчиться против рака собственные защитные силы организма (токсины Коли). Подробнее об этом будет рассказано в главе 7.

Второй прорыв в диагностике и лечении злокачественных заболеваний произошел в конце XX века, когда наука сделала следующий шаг вглубь живой материи: от клеточной биологии к молекулярной. Об этой “молекулярной революции” в онкологии будет подробно рассказано дальше.

Об окончательной победе над раком говорить еще рано, но с 1970-х годов до наших дней выживаемость пациентов с онкологическим диагнозом выросла в среднем в два раза и для некоторых онкологических заболеваний составляет 80–95%. К сожалению, не все опухоли поддаются терапии одинаково хорошо. Лечение опухолей головного мозга, поджелудочной железы, печени и легких остается

проблематичным и в наши дни. Ключевым фактором, определяющим шансы пациента на излечение (при любой форме заболевания), является ранняя диагностика. На начальной стадии большинство злокачественных опухолей поддаются полному и окончательному излечению, но вероятность выздоровления резко падает по мере роста и распространения новообразования.

👉 **ФАКТ:** русское название болезни – “рак” – является “вольным переводом” с греческого и латыни. Термин “карцинома”, предложенный древнегреческим врачом Гиппократом, буквально означал “опухоль, похожая на краба”, потому что внешне, из-за наличия выростов, направленных в разные стороны, она напомнила ученому именно это животное. На латынь этот термин был переведен римским ученым Цельсом как сапсер (краб) и в этом виде прижился в международном научном языке. В России ближайшим аналогом “краба” естественным образом оказался “рак”.

## РАКА СТАНОВИТСЯ БОЛЬШЕ?

“Пусть рак существовал всегда, но никогда прежде люди не болели им так часто!” В этом эмоциональном утверждении, в отличие от мифа “раньше рака вовсе не было”, содержится немалая доля истины. Трудно судить о распространенности злокачественных заболеваний в доисторические времена. В древних захоронениях ученым обычно доступны лишь кости, а далеко не все опухоли (даже послужившие причиной смерти) оставляют следы в виде метастазов в твердых тканях. И даже данные об относительно близком нам XIX веке приходится анализировать с осторожностью. Большая часть населения тогда не имела доступа к медицинской помощи, средства диагностики были крайне несовершенны, а медицинская статистика собиралась нерегулярно.

Но возьмем последние, ближайšie к нам десятилетия. Статистика, собранная ВОЗ, подтверждает рост числа онкологических заболеваний. В 2008 году в мире от рака умерли 7,6 млн человек, в 2015 году — уже 8,8 млн а к 2030 году, если тенденция сохранится, смертность от этого заболевания может достичь 13 млн человек в год. Рост заболеваемости сомнений не вызывает, но так ли это плохо?

Сама постановка вопроса кажется кощунственной. Что может быть хуже рака?! Но погодите негодовать. Хотя заболеть раком может любой человек, однако медицинская статистика убедительно показывает, что в первую очередь это болезнь пожилого возраста. (Впрочем, среди онкологических заболеваний существует и небольшая группа так называемых педиатрических раков, которым подвержены дети до пяти лет.) Люди молодого и среднего возраста болеют раком гораздо реже.

В традиционном обществе с очень высокой детской смертностью и ранним уходом из жизни стариков онкологические заболевания действительно не были проблемой. Сейчас примерно две трети больных в США составляют пациенты старше 65 лет, среди них же наблюдается самая высокая смертность от онкологических заболеваний. Сто лет назад не так много людей попросту доживали до этого возраста. В современном мире отчетливо прослеживается тенденция — более высокие показатели смертности от рака наблюдаются в развитых странах, а не в развивающихся. Значит ли это, что в Африке или Латинской Америке люди здоровее? Нет, и в среднем они живут, гораздо меньше, просто среди причин смертности у них преобладают другие факторы — голод, инфекционные болезни, травмы. Кроме того, многие злокачественные заболевания в таких странах просто не диагностируются. Как в романах XIX века все обилие смертельных диагнозов сводилось к краткому “зачахла”, так и поныне во многих регионах земли смерть бедняка констатируется без каких бы то ни было уточнений. Жил человек и умер,

а от чего? Бог знает... Поэтому неправильно говорить, что “современная цивилизация принесла человеку рак”. Гораздо точнее будет сказать: “Достижения современной цивилизации позволяют человеку до рака дожить”.

Разумеется, утверждать, что рост числа раковых заболеваний связан лишь с увеличением продолжительности человеческой жизни, было бы слишком оптимистично. Промышленное загрязнение и вредные привычки, особенно курение, вносят свою печальную лепту в онкологическую статистику. Однако, критически относясь к недостаткам существующего порядка вещей и стараясь их исправить, нам не стоит идеализировать былые времена. “Гармония с природой”, как представляет ее себе современный человек, — необременительный труд на свежем воздухе, обильное разнообразное питание, крепкий сон, гармоничные сексуальные отношения — была редкостью, дорогостоящей привилегией, доступной в истории рода человеческого очень немногим. Большинство жило и выживало совершенно иначе.

Обычной болезнью среди небогатых людей в Лондоне в XVII–XIX веках была так называемая сажевая бородавка, или рак трубочиста. Эта злокачественная опухоль яичек часто развивалась у молодых мужчин, которые в детстве (в возрасте 5–12 лет) работали помощниками трубочиста — залезали в дымоходы и чистили их изнутри. Сажа печных труб въедалась в тела мальчишек, в том числе и в нежную кожу мошонки, а 10–15 лет спустя у них развивалась опухоль. Английский врач Персивалл Потт, изучавший эту закономерность, добился того, что в 1788 году парламент запретил использовать для работы трубочистами детей младше восьми лет. Но это не помогло: работодатели платили штраф и продолжали эксплуатировать малышей. Внук Персивалла Потта Генри Эрл продолжил исследования деда и нашел ряд новых доказательств связи между эксплуатацией детского труда и опасной болезнью. В середине XIX века законодательство было еще раз ужесточено. По новому закону в трубы

запрещалось спускаться трубочистам моложе 21 года. Однако и эти меры не возымели желаемого эффекта.

Даже изобретение машины для чистки труб не смогло радикально переломить ситуацию. Страховые компании продолжали настаивать на использовании мальчиков-трубочистов, апеллируя к тому, что машина чистит трубы менее качественно. История затянулась больше чем на столетие. Полностью победить “сажевую бородавку” смогли лишь в XX веке, после отказа от печного отопления в многоквартирных домах.

Безусловно, сейчас в распоряжении человечества имеется гораздо больше опасных веществ, чем 100–200 лет назад, однако и относимся мы к ним гораздо внимательнее, чем наши предки. Представить в современной Англии историю, подобную описанной выше, совершенно невозможно. В нашей книге мы будем разглядывать рак сквозь призму научных открытий в молекулярной биологии. Это увлекательная оптика, но ей присущи определенные искажения. Подавляющее большинство страшных болезней прошлого было побеждено не столько в результате головокружительных научных открытий (вроде изобретения антибиотиков), сколько благодаря методичным и скучным профилактическим мерам, последовательно проведенным в жизнь.

Контроль качества питьевой воды и пищевых продуктов, профилактические прививки, карантинные меры, направленные на предотвращение развития эпидемий, пропаганда здорового образа жизни — вот они, “киты” массового здравоохранения развитых стран. Мы восхищаемся ежедневным подвигом врачей, но по-настоящему эффективная политика в области здравоохранения затрагивает не столько область лечения, сколько область профилактики. Во второй половине XX века этот подход, доказавший свою эффективность в отношении инфекционных заболеваний, наконец-то начал применяться и к раку. Контроль над уровнем промышленных загрязнений, антитабачная кампания, массовая реклама солнцезащитных кремов — эти меры ежегодно спасают от рака

больше людей, чем все достижения молекулярной онкологии, о которых мы поведем речь дальше. Внимание к вопросам безопасности медленно, но верно начинает приносить плоды. В развитых странах в последние годы наметилась тенденция к снижению не только смертности от рака, но и числа случаев новых заболеваний. Однако работы в этом направлении еще непочатый край. По оценкам специалистов, развитие по меньшей мере 30% раковых опухолей можно предупредить за счет отказа от вредных привычек и доступных мер профилактики.

- ☛ **ФАКТ:** по данным Национального института рака (США), вероятность заболеть раком для человека наиболее высока в возрасте 55–75 лет. После 75 лет она начинает снижаться, а после 85 лет становится почти так же низка, как в молодости.

### *Лирическое отступление*

#### Мария Кюри — имя в истории Франции и истории рака



Имя Марии Кюри (Скловдовской-Кюри) и ее роль в открытии радия и изучении радиоактивности известны во всем мире, но во Франции ее чтят еще и как одного из основоположников онкологической науки в этой стране. В 1909 году (через шесть лет после получения Нобелевской премии за открытие радия и через три года после гибели Пьера Кюри под колесами конного экипажа) Парижский университет и Институт Пастера приняли решение

о строительстве нового научного центра — Института радия. Возглавить его предложили Марии Кюри. Целью новой научной организации стало изучение возможностей практического применения радиоактивности в физике, химии, биологии и медицине. Мария Кюри возглавляла физическое подразделение института, а биологическую и медицинскую часть взял на себя доктор Клод Рего. Трудясь бок о бок, они стали основоположниками радиотерапии — метода лечения раковых опухолей с помощью дозированного воздействия радиации. (Впрочем, впервые возможность медицинского использования радиации в борьбе с раком предположил еще Пьер Кюри незадолго до смерти.)

Институт радия быстро рос и развивался. В 1920-е годы при финансовой поддержке Генри Ротшильда параллельно с ним начал работать фонд Кюри. Объединившись в 1970 году, эти две организации стали основой Института Кюри — независимого исследовательского и медицинского центра. В настоящее время в Институте Кюри (у которого, кроме центрального парижского, появилось несколько отделений) работает больше 3000 сотрудников со всех концов света, а в его госпитале ежегодно проходят лечение тысячи больных. Основными направлениями научного и прикладного интереса центра являются рак груди и онкопедиатрия (опухоль детей младшего возраста, такие как ретинобластома). На первом этаже здания бывшего Института радия теперь открыт Музей Кюри, посвященный истории открытия радиоактивности. А биография Марии Кюри — прилежной девочки из Варшавы, вынужденной в юности несколько лет работать гувернанткой, чтобы заработать себе на обучение, — и сейчас, почти 100 лет спустя после ее смерти, служит источником вдохновения для молодых женщин, решивших посвятить свою жизнь науке, будь то физика, химия или биология.

Из окон верхнего этажа Института Кюри можно видеть краешек купола Пантеона — места захоронения знаменитых людей Франции: литераторов и политиков, художников и ученых. Там с 1995 года покоится и прах Пьера и Марии Кюри, торжественно перенесенный в центр французской столицы со скромного кладбища в парижском пригороде Со.

## ДУША И ТЕЛО

Эта книга посвящена, прежде всего, биологии злокачественных опухолей, но человек — особенный биологический объект. Он наделен разумом, волей и способностью испытывать сложные, подчас противоречивые чувства. Тяжелая болезнь, каковой, несмотря на упомянутые выше успехи, вне всякого сомнения, продолжает оставаться рак, затрагивает не только тело, но и душу. Вероятно, именно поэтому вопросы о связи “духовного” и “физического” при раке так волнуют и больных, и здоровых.

В жизни каждого человека бывают непростые моменты — смерть близких, развод, болезнь, потеря работы. От психологического стресса не застрахован никто. Как влияют отрицательные переживания на риск заполучить онкологическое заболевание?

Хорошая новость — на сегодняшний день отсутствуют какие бы то ни было достоверные данные о том, что психологическое потрясение напрямую ведет к развитию злокачественных опухолей. Это значит, что связь между стрессом и повышенным риском возникновения опухоли либо отсутствует вовсе, либо слишком слаба, чтобы обнаружить ее стандартными статистическими методами. Даже такое долговременное угнетенное состояние, как депрессия, судя по многочисленным данным, нисколько не увеличивает риск заболеть раком. Так что если у вас в жизни не все идет гладко, не стоит дополнительно терзать себя мыслью, что теперь вы еще наверняка заболеете.

Однако житейские неприятности могут способствовать развитию заболевания косвенно. Пытаясь бороться со стрессом, люди часто начинают курить и злоупотреблять алкоголем, перестают следить за здоровьем. Стресс не вызывает рак, а вот вредные привычки — да. Обычно мы не в силах предотвратить психологическое потрясение, но можем постараться удержать под контролем саморазрушительные процессы, которые оно запускает.



Что касается влияния психологических факторов на развитие болезни, то нет сомнений, что онкологический диагноз сам по себе является сильнейшим стрессом, и то, насколько успешно больной сумеет ему противостоять, действительно может влиять на его шансы выздороветь. Эксперименты на мышах показали, что у животных, подвергающихся социальной изоляции (это одна из форм стресса), происходит ускоренный рост опухолей и распространение метастазов. Возможно, это связано с тем, что гормоны стресса, такие как норадреналин, являются одновременно факторами, влияющими на метастазирование опухолевых клеток. Кроме того, они воздействуют на иммунную систему, которая, как будет показано дальше, играет важную роль в сдерживании опухолевого роста.

Впрочем, есть серьезные основания полагать, что такие чувства, как отчаяние, беспомощность и безнадежность, повышают риск преждевременной смерти даже в отсутствие онкологического диагноза (хотя полностью механизмы этого явления не ясны). Им следует противостоять, используя психотерапию, а в некоторых случаях и антидепрессанты, подобранные врачом. В крупных онкоцентрах нередко ведут прием специалисты-онкопсихологи, которые могут проконсультировать больных и их близких. И это помощь, которой не стоит пренебрегать.

Однако, хотя своевременная психологическая и духовная поддержка очень важна в беде любому, в том числе и человеку с онкологическим диагнозом, ее влияние на исход болезни не стоит преувеличивать. Ранняя диагностика и хорошо подобранная терапия — несравненно более важные факторы успешного выздоровления, чем любое “правильное” состояние ума. Рак не лечится “силой мысли”, как бы ни настаивали на этом отдельные персонажи.

☛ **ФАКТ:** вопреки распространенному мнению, в большинстве религиозных традиций, включая христианство, принято счи-

тать, что духовные практики (молитвы, медитации, участие в религиозных обрядах) отнюдь не противоречат обращению к врачу. В Ветхом Завете прямо сказано о богоугодности медицины: “Почитай врача честью по надобности в нем, ибо Господь создал его”. А вот отказ от медицинской помощи при лечении тяжелого заболевания в надежде на собственные “духовные силы” иначе как гордыней не назовешь. Другими словами — “на Бога надейся, а сам не плошай”.

## ЯЗЫК МОЙ – ВРАГ МОЙ

Множество заблуждений, связанных со злокачественными новообразованиями, коренится в неточности и консервативности естественного языка, не поспевающего за научными открытиями. Сама конструкция таких оборотов, как “рак груди” и “рак кишечника”, подразумевает, что речь идет об одном и том же недуге, просто поразившем разные органы. Так же, например, мы говорим “прыщи на руке” или “прыщи на спине”. Но... на взгляд дерматолога даже прыщ прыщу рознь. Симптом, который разговорный язык описывает как “сыпь”, может быть признаком самых разных нарушений в организме и лечится по-разному в зависимости от происхождения. Аллергические высыпания лечат иначе, чем юношеское акне, а сыпь при ветрянке — иначе, чем при чесотке.

То же самое справедливо и для злокачественных опухолей. Это не какое-то одно заболевание, но целая группа болезней, имеющих ряд общих симптомов, самые важные из которых — быстрый бесконтрольный рост новообразования и распространение по организму (метастазирование). Для одного только рака груди сейчас выделяют по меньшей мере четыре молекулярных подтипа. Такая подробная классификация не досужая выдумка узких специалистов, которым больше нечем заняться. В зависимости от молекулярного

типа опухоли назначается лекарственная терапия, и препараты, эффективные при лечении одного варианта заболевания, могут быть противопоказаны при другом. Другой пример — рак легкого. Это название объединяет по меньшей мере четыре разных заболевания: мелкоклеточный и немелкоклеточный рак, который, в свою очередь, делится еще на три вида: аденокарциному, плоскоклеточный и крупноклеточный рак. Каждая из этих болезней требует своего особого лечения.

Классификацию онкологических заболеваний дополнительно усложняет тот факт, что определенная молекулярная разновидность опухоли (например, “люминальный подтип А рака молочной железы”) может, в свою очередь, иметь несколько стадий: локальная опухоль, опухоль с метастазами в ближайшие лимфатические узлы, опухоль с метастазами и вторичными опухолями в отдаленных органах. Методы лечения и шансы на выздоровление также будут разными для каждой из этих стадий.

Нельзя сказать, что обобщения типа “раковая опухоль” не имеют совсем никакого смысла. У злокачественных новообразований самого разного происхождения есть много общих черт (как на клеточном, так и на молекулярном уровне), которые определяют общие стратегии лечения онкологических заболеваний. На сходство нам указывают язык и обобщающее слово “рак”, прижившееся в нем, а вот мысль о различиях придется запомнить.

В нашей книге, идя на уступку естественному языку, обороты “злокачественная опухоль (новообразование)” и “раковая опухоль” будут использоваться как синонимы. Но, строго говоря, это не совсем верно. Первоначально определение “рак” в русском языке относилось только к карциномам — опухолям, образованным определенным типом клеток, а именно эпителиальными. Опухоли, образованные клетками соединительной ткани, правильно было бы называть саркомами, злокачественное перерождение кроветворных

тканей — лимфомами и лейкомиями и т. д. Однако в английском языке слово *cancer* давно уже относится ко всем типам злокачественных заболеваний (в чем легко убедиться, прочитав одноименную монографию великого онколога Роберта Вайнберга). Нет ни малейшего сомнения, что русскоязычный термин эволюционирует в том же направлении, так что едва ли кого-нибудь, кроме узких специалистов, покоробит подобное обобщение. Слово “опухоль”, употребленное без уточняющего эпитета, также будет по умолчанию подразумевать злокачественную опухоль.

Эти обороты будут использоваться в книге при обсуждении общих черт, присущих разным злокачественным новообразованиям. При описании особенностей конкретного типа опухолей предпочтение будет отдаваться более точным терминам: “саркома Юинга”, “меланома”, “рак желудка” и т. д.

☛ **ФАКТ:** рак — это не одна болезнь, а целая группа заболеваний.

## ДИАГНОЗ ИЛИ ПРИГОВОР?

Чтобы понять, насколько обоснованы или, напротив, безосновательны страхи перед “раковым приговором”, нам придется обратиться к медицинской статистике. Однако, апеллируя к сухим цифрам, будем внимательны к контексту, чтобы не получилось как в известном анекдоте, когда замер температуры одновременно в морге и гнойном отделении (среди больных, для которых обычна температура под 40°) дает среднюю по больнице температуру 36,6°, свидетельствующую об идеальном здоровье пациентов.

Первый взгляд на статистику онкологических заболеваний как будто бы подтверждает худшие опасения. Основным критерием успешного лечения в онкологии является пятилетнее выживание пациента после постановки диагноза.

В России этот показатель составляет около 40%, то есть, увы, примерно соответствует американским данным 1970-х годов, но в Европе и США достигает 60–70%, что выглядит уже гораздо оптимистичнее. Вопреки расхожему мнению, лечение онкологических заболеваний в крупных городах России находится на уровне мировых стандартов. Чем же тогда объясняется эта почти двукратная разница?

Основной фактор, определяющий шансы пациента на успешное излечение при раке, — это стадия, на которой обнаружено заболевание. Вот, для примера, статистика лечения в США самого распространенного “женского рака” — рака груди. Для опухолей, обнаруженных на начальных стадиях, шанс прожить пять лет после диагностики заболевания близок к 100%, а для опухолей, диагностированных на четвертой стадии (со множественными метастазами по телу), он составляет всего около 20%. (Критерий пятилетней выживаемости используется в онкологии в связи с тем, что именно в первые годы наиболее высока вероятность рецидива заболевания. Считается, что если в течение пяти лет злокачественная опухоль не вернулась, то она с высокой вероятностью вылечена окончательно. Хотя, к сожалению, иногда случаются и более поздние рецидивы.)

Основной проблемой лечения рака в России остается поздняя диагностика. Регулярные наблюдения у специалистов не требуют значительных финансовых затрат, но могут сильно повысить шансы победить болезнь. Разумеется, каждый год проходить проверку на все возможные типы опухолей невозможно да и не нужно. А вот своевременно диагностировать наиболее распространенные типы рака по силам почти каждому.

По данным ВОЗ, для мужчин наиболее распространены типами онкологических заболеваний являются: рак легких, печени, желудка, рак кишечника (ободочной и прямой кишки) и рак предстательной железы. Для женщин — это рак груди, рак легких, рак кишечника (ободочной и прямой

кишки), рак шейки матки и желудка. Регулярное (раз в год) обследование этих органов гарантирует, что заболевание, если и возникнет, не будет запущено.

Прививка от гепатита В и профилактика гепатита С резко снижают вероятность заболеть раком печени. Отказ от курения сводит к минимуму риск заболеть раком легких и снижает риск других онкологических заболеваний. Регулярное посещение гинеколога позволяет обнаружить злокачественные перерождения шейки матки и опухоли груди на ранней стадии и т. д. Эти меры и другие профилактические подходы, о которых пойдет речь дальше, доступны большинству людей и не требуют значительных финансовых вложений. Исключения составляют разве что такие относительно дорогостоящие процедуры, как колоноскопия и гастроскопия для диагностики опухолей кишечника и желудка соответственно, но их достаточно проходить раз в несколько лет.

Почему же, несмотря на очевидный прогресс онкологии, в обществе множатся пессимистические мифы и многие люди, избегая обращаться к врачам, отдают себя в руки шарлатанов? Причин у этого явления, разумеется, много, но самой важной представляется следующая: в статистике существует понятие “ошибка выжившего”, когда по одной группе (“выжившим”) есть много данных, а по другой (“погибшим”) — почти нет, в результате чего исследователи получают искаженную картину происходящего. Название этого заблуждения восходит, вероятно, к истории о древнегреческом мудреце Диагоре, которого друг убеждал поверить в существование богов, показывая ему изображения людей, спасшихся во время шторма, потому что они молились бессмертным заступникам. Диагор элегантно парировал этот довод вопросом: “А как насчет изображений тех, кто молился, но все равно погиб?”

Подобный информационный перекокс существует и в отношении онкологических заболеваний. Только в случае рака уместнее говорить не об “ошибке выжившего”, а об “ошибке

умершего”. Истории знаменитых людей, жизни которых унесла болезнь, у всех на слуху: Стив Джобс, Дмитрий Хворостовский, Патрик Суэйзи... “Если ум, талант, влияние и богатство не помогли таким людям спастись от смерти, то на что надеяться остальным?” — пессимистично думают читатели, пролистывая новостные ленты с некрологами. Истории о людях, победивших болезнь, попадают в информационное поле гораздо реже. Как правило, никто, кроме самых близких, не знает о раковом диагнозе пациента. Если человек умирает, причину смерти обсуждают на поминках, а если выздоравливает — то его болезнь так и остается тайной для окружающих. Такая односторонняя подача информации создает преувеличенно мрачную картину происходящего. А между тем в мире живут и здравствуют десятки, если не сотни миллионов людей, успешно победивших болезнь (только в США их около 12 млн). Раковый диагноз в наши дни — это тяжелое испытание, но не приговор, а вызов.

☛ **ФАКТ:** известный журналист Владимир Познер лечился от онкологического заболевания в 1993 году. С тех пор прошло уже 25 лет, и он все еще с нами. Примерно в то же время диагноз “рак гортани” был поставлен биржевому трейдеру Нассиму Талебу. Десять лет спустя его книга “Черный лебедь” стала бестселлером, а к 2018 году он был признан одним из самых влиятельных интеллектуалов в мире. И таких историй со счастливым концом больше, чем кажется.

## ПОДВОДЯ ИТОГ

Рак сопутствует человеческому роду испокон веков. Описание раковых опухолей и методы их лечения мы находим в медицинских трудах всех значительных древних цивилизаций. Однако серьезной эпидемиологической проблемой рак стал только в XX веке. Отчасти это связано с распространением

вредных привычек (курение, неумеренное пребывание на солнце), отчасти — с влиянием промышленного загрязнения, однако главным фактором, обусловившим рост количества онкологических заболеваний, в последние десятилетия является увеличение продолжительности жизни. Важно помнить и понимать, что “рак” — это не одна болезнь, как, например, “грипп” или “туберкулез”, но целая группа заболеваний разного происхождения, хотя и с похожими внешними проявлениями. В этой главе мы коснулись некоторых социальных и психологических аспектов онкологических заболеваний, а в следующей начнем анализировать молекулярную природу этой клеточной патологии.



**Рис. 3.** Хирургическое вмешательство продолжает играть важную роль в лечении онкологических заболеваний, но за последние 100 лет к нему добавилось множество других методов



## 🔗 ЧТО ПОЧИТАТЬ

*Атлас рака — история онкологии (на английском):*

<http://canceratlas.cancer.org/history-cancer/>

*Серия статей по истории рака (A note from history: landmarks in history of cancer):*

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=A+note+from+history+of+cancer+landmarks+in+history+of+cancer>

*Как лечили рак в старину:*

<https://med-history.livejournal.com/66826.html>

*Статистика раковых заболеваний в США (на английском):*

<https://seer.cancer.gov/statfacts/html/all.html>

*“Рак трубчиста: первый канцероген” — статья Михаила Шифрина на сайте “МедПортал” о “раке трубчиста”:*

<http://medportal.ru/enc/oncology/reading/14/>

*Немного обнадеживающей статистики по раковым заболеваниям (на английском):*

<https://www.rd.com/health/conditions/cancer-statistics/>



**ГЛАВА 2**

**ЗАГАДКИ НАШЕГО  
ГЕНОМА И МИФЫ  
О ПРИРОДЕ РАКА**



**С**ледующую группу заблуждений, связанных с онкологическими заболеваниями, можно охарактеризовать как “мифы о природе рака”. В них причудливо переплетаются научные факты и домыслы коллективного бессознательного. Попробовав углубиться в вопрос о происхождении злокачественных опухолей, неспециалист очень скоро начинает чувствовать себя сбитым с толку множеством разнообразных и несогласованных на первый взгляд концепций. Известно, что в возникновении рака играют роль какие-то гены, да и врачи на приеме частенько спрашивают о случаях онкологических заболеваний в семье. Стало быть, рак — заболевание наследственное? Однако в массовой околomedicalской литературе встречаются упоминания об онковирусах. Тогда получается, что опухоли — вирусное, инфекционное заболевание? Еще и заразное наверняка? А если почитать в популярной периодике о веществах-канцерогенах, может сложиться впечатление, что рак — это своего рода “отравление”...

Вопрос о причинах возникновения злокачественных опухолей действительно не прост. Рак — это сложное и многофакторное заболевание. В этой главе мы постараемся обозначить контуры современных научных представлений о его природе.

“Рак без причины не возникает, вы сами виноваты, что заболели!” — такое часто слышат в свой адрес люди, у которых обнаружили злокачественную опухоль. Ответственность курильщика за развитие рака легких отрицать трудно, но ведь жертвами болезни часто становятся и люди без вредных привычек. Понимание механизмов злокачественного перерождения клеток может освободить больных и их близких от непосильного и непродуктивного чувства вины и напомнить здоровым, что от несчастного случая, к сожалению, не застрахован никто.

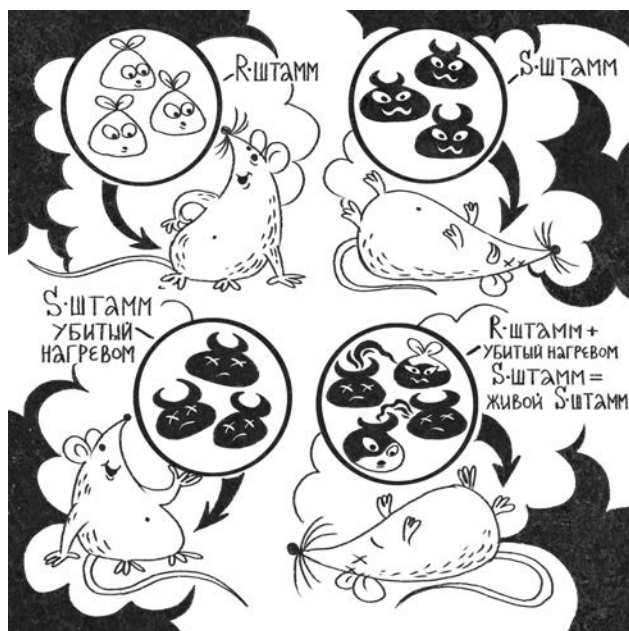
## БОЛЕЗНЬ ГЕНОМА

В 1928 году английский врач Фредерик Гриффит ввел здоровым лабораторным мышам смесь двух разновидностей бактерий, вызывающих воспаление легких, — шероховатой и гладкой. Из предыдущих опытов уже было известно, что для животных опасна только первая форма пневмококка, та, в которой клетка микроба окружена защитной капсулой, выглядывшей под микроскопом словно неровная шероховатая поверхность. Капсула защищала бактерию от распознавания и уничтожения иммунной системой мыши. Бактерии второй разновидности такой защитой не обладали, организм здорового животного с легкостью справлялся с ними, и болезнь не развивалась. Этот признак — наличие или отсутствие оболочки — передавался в каждой группе бактерий из поколения в поколение, то есть являлся наследственным.

В ходе эксперимента, который позднее вошел в учебники, бактерии шероховатого типа убивали нагреванием и добавляли к живым гладким бактериям. По отдельности ни убитые шероховатые пневмококки, ни живые гладкие бактерии никак не влияли на состояние здоровья мышей. Однако после введения смеси из живых гладких и убитых шероховатых бактерий у животных развивалась пневмония.

При этом в крови больных мышей обнаруживались живые шероховатые бактерии. Из этих наблюдений Гриффит сделал вывод, что какой-то компонент убитых шероховатых клеток превратил неболезнетворные бактерии (гладкие) в болезнетворные (шероховатые). Так впервые напрямую было продемонстрировано, что наследственность имеет материальную природу и материальный носитель, способный сохранять свои свойства (по крайней мере, некоторое время) и после смерти организма.

В 1944 году, после усовершенствования лабораторных методов, другие ученые — Эвери, Маклеод и Маккарти — в аналогичном эксперименте сумели выделить таинственный



**Рис. 4.** В опыте Гриффита неагрессивные бактерии (R) захватывали из среды фрагменты ДНК убитых бактерий (S-штамма). В результате R-бактерии изменялись (трансформировались): они приобретали способность синтезировать защитную капсулу и становились опасны для мышей

“трансформирующий агент” и выяснить его химическую природу. Носителем генетической информации оказалась молекула дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК). Это открытие положило начало новой науке — молекулярной биологии.

С той поры слова “генетический код”, “мутации”, “наследственность” успели прочно обосноваться в повседневном словаре современного человека и заголовках “желтой прессы” (что можно считать высшей формой популярности и признания). Хотя лишь немногие специалисты в деталях понимают сложную молекулярную машинерию жизни, общее представление о том, что в основе существования любого организма лежит уникальная последовательность ДНК (геном), смогло в итоге стать частью массовой научной культуры наряду с утверждениями “Земля вращается вокруг Солнца”, “Растения выделяют кислород” и “В начале всего был Большой взрыв”.

Основная задача молекулярной биологии от момента зарождения и до сегодняшнего дня — выявление связи между последовательностью ДНК в организме и его биологическими свойствами. Или, как это любят формулировать сами ученые, между генотипом (например, “геном зеленых глаз”) и фенотипом (собственно зеленоглазостью). На этом пути биологам удалось добиться впечатляющих успехов, однако до полной расшифровки фундаментального “кода жизни” все еще очень далеко. Напротив, как в старинной притче про философа Анаксимена, чем шире круг наших знаний, тем больше он соприкасается с незнанием и порождает все больше новых вопросов.

Через 50 с лишним лет после Гриффита — в 1981 году — ученые повторили его опыт, но уже не с бактериями, а со злокачественной опухолью. ДНК из опухолевых клеток осторожно извлекли и перенесли в здоровые клетки мышцы, после чего те превратились (трансформировались) в раковые. Так была выявлена генетическая природа онкологических заболеваний. Не то чтобы в этом кто-то сомневался — данных о связи генов и болезни к тому времени накопили



предостаточно, но прямое доказательство было необходимо, чтобы двигаться дальше, не испытывая сомнений.

Если молекулярную биологию интересуют прежде всего закономерности устройства здоровой клетки, то молекулярная онкология пытается разобраться в том, как нарушения в тех или иных генах приводят к злокачественному перерождению и каким образом мы можем исправить эти ошибки.

☛ **ФАКТ:** раковая клетка отличается от нормальной своим геномом.

## ЗАЧЕМ КЛЕТКЕ ГЕНЫ?

Если верить социологическим опросам, то многие люди до сих пор убеждены, что гены присутствуют только в генетически модифицированных (ГМО) организмах и продуктах, а в “обычных” — нет... Поэтому, прежде чем перейти к волнующей теме генетических нарушений в опухоли, давайте вспомним, как устроена живая клетка в человеческом организме и зачем ей нужны гены.

Клетка — элементарная единица живой материи (оставим споры о вирусах специалистам). В качестве минимального “атома жизни” она обладает, в той или иной степени, всеми признаками живой материи — растет, размножается (делится), обменивается веществом и энергией с окружающей средой и приспосабливается к ее изменениям. Существуют два основных типа клеток — “безъядерные” (прокариотические), например бактерии, и “ядерные” (эукариотические) — некоторые одноклеточные и все многоклеточные организмы. Нас, в контексте разговора о раке, будет интересовать главным образом второй — эукариотический — тип.

Одноклеточный организм похож на простейшее сельское домохозяйство Средневековья, которое обеспечивало себя буквально всем — от одежды и обуви до пропитания,

а в обмен с “внешними” вступало только в случае крайней необходимости. (Например, крестьяне продавали часть припасов на городских рынках, чтобы на вырученные деньги купить у кузнецов железные инструменты, необходимые в хозяйстве.) Многоклеточному организму в качестве аналогии соответствует, скорее, современный индустриальный город. В мегаполисе у каждого жителя своя специальность, и водитель автобуса может не знать, как печется хлеб, а доктор — иметь весьма отдаленное представление об успехах современной астрономии. Такие же разные профессии бывают у клеток, и так же, как в человеческом обществе, процесс приобретения ими этих навыков называется “специализацией”, или “дифференциацией”. В теле человека насчитывается около 200 различных клеточных типов, и каждый выполняет свою функцию — эритроциты переносят кислород, клетки печени обеззараживают опасные вещества, нейроны проводят электрические импульсы.

Работая вместе, как рабочие на заводе, клетки определенного типа образуют ткани — нервную, мышечную, покровную и т. д. Ткани, в свою очередь, формируют органы, специализированные для выполнения определенных функций — например, легкие для дыхания, желудок для пищеварения. Так формируется иерархическая структура человеческого организма: тело — органы — ткани — клетки.

Живое начинается с разделения “я” и “не я” — клетка отделена тонкой мембраной, которая позволяет ей, с одной стороны, не раствориться в окружающем мире — так реализуется ее защитная, изолирующая функция, а с другой стороны, обеспечивает транспорт необходимых веществ — это свойство клеточной мембраны ученые назвали избирательной проницаемостью. Мембрана состоит из липидов (жиров) и белков. Липиды отвечают за изоляцию, белки — за перенос веществ (этим занимаются транспортные белки) и реакцию клетки на сигналы из внешнего мира (эту функцию берут на себя белки-рецепторы). Внутри мембраны содержится

плотный, концентрированный раствор — цитоплазма — внутренняя среда клетки.

В клетках бактерий здесь же, в цитоплазме, плавают и ДНК, но у ядерных организмов, таких, как мы с вами, наследственная информация собрана в специальном клеточном отсеке, который называется ядром. На первый взгляд разница не слишком существенна, но в ней есть большой биологический смысл. У бактерий все этапы реализации биологической информации происходят одновременно. С активного гена считывается матричная РНК, и тут же на нее садятся рибосомы, готовые синтезировать нужный белок. В клетках ядерных организмов эти два процесса (транскрипция и трансляция) разделены во времени и в пространстве. Транскрипция (считывание РНК) происходит в ядре, а трансляция (синтез белка) — в цитоплазме. Это несколько замедляет процесс, но зато делает его гораздо более управляемым.

“Управление” или “регуляция” — два ключевых слова, которые постоянно будут встречаться вам на страницах книги. Эукариотические (ядерные) и прокариотические (безъядерные) клетки используют более-менее одни и те же молекулярные механизмы, однако лишь ядерные клетки оказались способны формировать многоклеточные организмы. Ключевым фактором подобного эволюционного успеха, скорее всего, стала способность этих клеток более точно регулировать протекающие в них молекулярные процессы.

Существование ядра — это лишь один из примеров реализации так называемого принципа компартиментализации, лежащего в основе строения эукариотических клеток. С помощью сложного комплекса мембран внутреннее вещество клетки поделено на отсеки (компарменты), в которых, словно в изолированных колбах, происходят разные биохимические превращения. Такое “зонирование” также значительно повышает эффективность и управляемость работы человеческой клетки в сравнении, например, с бактериальной.

Прокариотическая клетка похожа на бедную школу старых времен, вроде той, что описана в романе “Джейн Эйр”, — множество учеников разного возраста собраны в одном помещении и одновременно занимаются самыми разными предметами. В одном углу твердят французские глаголы, в другом решают арифметические примеры, в третьем учат стихи, и все отвлекают и перекрикивают друг друга. Незатратная, но и не слишком эффективная система. В ядерной клетке реакции упорядочены, как процесс обучения в современной школе, где второклассники учатся отдельно от пятиклассников, химией занимаются в химическом кабинете, а физические опыты ставят в кабинете физики.

Кроме ядра, в цитоплазме находятся разнообразные органеллы — “маленькие органы”, которые позволяют клетке выполнять разные функции точно так же, как “настоящие” органы — печень, легкие, мозг — обеспечивают жизнедеятельность организма в целом. Переваривание белков в лизосомах похоже на процесс пищеварения, а сеть транспортных микротрубочек, обеспечивающих доставку молекул в разные части клетки, чем-то напоминает кровеносную систему организма. Но самыми важными органеллами (после ядра) являются, пожалуй, митохондрии. Это крупные органеллы, которые играют роль своего рода “тепловых электростанций”. Они “сжигают” глюкозу и обеспечивают клетку энергией, необходимой для поддержания процессов жизнедеятельности. Одновременно митохондрии играют важную роль в регуляции запрограммированной клеточной гибели — апоптоза.

Если клетка — это строительный кирпичик организма, то органические молекулы — это, в свою очередь, стройматериал для клеток. Основные молекулы жизни — ДНК, РНК, белки — это огромные линейные полимеры, то есть молекулы-“цепочки”, состоящие из нанизанных друг за другом небольших фрагментов — мономеров. Чтобы подчеркнуть размер биологических полимеров, их часто называют макромолекулами. Размер имеет значение! Химические



**Рис. 5.** Клетка — элементарная единица живой материи. Но устроена она совсем не просто! Хотя основные клеточные органеллы были описаны учеными-цитологами еще в XIX веке, молекулярные механизмы, обеспечивающие их работу, по-прежнему таят в себе немало загадок для исследователей

и физические свойства больших молекул сильно отличаются от свойств их мономеров. Например, полисахарид целлюлоза — жесткий, нерастворимый, плохо перевариваемый полимер, составляющий основу древесины, — состоит из мономеров глюкозы — сладкой, легко растворимой и питательной молекулы.

У ДНК и РНК мономерами являются органические молекулы — нуклеотиды, у белков — другие органические молекулы, аминокислоты (а точнее, аминокислотные остатки). Любой линейный полимер можно описать через последовательность составляющих его мономеров. Например: аланин — глицин — пролин — тирозин — аланин — серин

(другая форма записи — AGPYAS) — это описание фрагмента белка. Порядок соединения аминокислотных остатков определяет, какую структуру будет иметь белок и какую функцию станет выполнять. Гены и молекулы РНК, в свою очередь, различаются нуклеотидными последовательностями.

Биополимеры можно сравнивать между собой и давать количественную оценку степени их сходства (или различия). Например, последовательности AAAAC и ATAAC различаются между собой всего на одну букву (нуклеотид) из пяти, таким образом степень гомологии (сходства) этих двух полинуклеотидов составляет 80%. Сопоставляя последовательности генов различных организмов, ученые получают данные о степени их родства. Чем больше сходство геномов, тем более близкими родственниками являются виды. При изучении раковых опухолей ученые таким же образом сравнивают ДНК раковых клеток и здоровых. Это помогает им обнаружить генетические причины болезни, подробнее о которых будет сказано дальше.

Аналогичный анализ позволяет делать обоснованные предположения о структуре и функциях малоизученных белков путем сопоставления их с хорошо изученными макромолекулами. Белки, у которых последовательности демонстрируют высокую степень гомологии (50% и выше), как правило, обладают схожей структурой и свойствами.

Белки — главные “рабочие лошадки” живой клетки. В состав белков человеческого тела входит всего 20 аминокислот с различными свойствами — маленькие и массивные, “кислые” и “щелочные”, водорастворимые и “жирные”, но количество возможных трехмерных структур, которые можно построить из них, огромно. Это чем-то похоже на конструктор “Лего” — из небольшого количества базовых элементов можно создавать очень разные, непохожие друг на друга конструкции.

Множеству белковых структур соответствует невероятное разнообразие их функций в человеческом теле. Белки

обеспечивают транспорт и движение, участвуют в процессах размножения и дыхания, защищают наш организм от инфекций и позволяют различать свет и тьму. Собственно, все основные задачи в живой клетке решаются белками. Все, кроме одной. Белки не способны к самовоспроизводству. Эта “умная” молекула не может сама себя синтезировать. Для производства белков нужны специальные молекулярные инструкции (записанные в ДНК) и особые молекулярные “синтезаторы” небелковой природы — рибосомы (основой которых является РНК), способные синтезировать белки, используя “инструкцию”, написанную на другом, нуклеотидном, языке.

☛ **ФАКТ:** Фридрих Энгельс был прав — жизнь действительно есть “форма существования белковых тел”!

## ГЕНЕТИЧЕСКИЙ КОД — ДОГМА И РУКОВОДСТВО К ДЕЙСТВИЮ!

Три главных типа биополимеров — ДНК, РНК и белки — существуют в организме не обособленно. Они связаны между собой отношением, которое великий ученый Фрэнсис Крик назвал “основной догмой молекулярной биологии”. Суть “догмы” в том, что генетическая информация в клетке хранится в виде последовательности молекулы ДНК, а реализуется в виде последовательности белка, причем посредником в процессе переноса информации является молекула РНК. Процесс перекодирования нуклеотидной последовательности в аминокислотную происходит на специальных молекулярных машинах — рибосомах.

Используя нестрогую компьютерную аналогию, ДНК можно сравнить с программой, написанной на одном из языков программирования высокого уровня (например, С++). Аппарат трансляции, включающий в себя разнообразные РНК, работает как компилятор, переводящий (транслирующий) эту

программу в машинный код, понятный компьютеру. А белок можно уподобить исполняемому файлу игры, получившейся на выходе. Если не знать о принципах компилирования, обнаружить какую-либо связь между исходным текстом программы и итоговым EXE-файлом практически невозможно. Именно поэтому ученые так долго не могли заметить взаимосвязь между ДНК и белками.

Другой, более бытовой, аналогией может быть связь между рецептом пирога (ДНК) и собственно пирогом (белком). Превращение информации, торопливо записанной на клочке бумаги, в праздничное блюдо происходит благодаря умелым рукам кулинара (рибосомы), который в нужной последовательности соединяет необходимые ингредиенты. Но для человека, не знакомого с письменностью, взаимосвязь между кусочком бумаги и лакомством будет выглядеть как загадка, а может быть, и колдовство.

Кусок ДНК, который кодирует последовательность того или иного белка, называется “ген”. Совокупность генов в организме формирует его геном. Это первое — и очень приблизительное — определение молекулярных основ живого, которое постепенно будет уточнено (и усложнено).

Правила, устанавливающие соответствие между последовательностью ДНК и последовательностью белка, которую кодирует данный ген, называются генетическим кодом. Генетический код в основных чертах един для всех живых существ на Земле, и редкие отступления от него у некоторых бактерий и одноклеточных представляют собой исключения, лишь подтверждающие правило. Единство генетического кода является основным доказательством общего происхождения всех форм жизни, известных нам на сегодняшний день.

Генетический код триплетен. Это означает, что одна аминокислота в составе белка кодируется тремя нуклеотидами в составе ДНК. (Аналогично слова “три” и “два”, по три буквы в каждом, кодируют в русском языке информацию



о цифрах “3” и “2”). Четыре нуклеотида ДНК способны составить 64 триплетных кодона — основных “слов” генетического алфавита. Большая часть этих кодонов кодирует аминокислоты. Причем, поскольку аминокислот всего 20, это значит, что некоторые аминокислоты кодирует несколько разных кодонов, подобно тому как в естественном языке слова-синонимы могут обозначать один и тот же предмет. Это свойство генетического кода, когда несколько кодонов соответствуют одной и той же аминокислоте, называется вырожденностью. Три кодона из 64 не кодируют никаких аминокислот. Это так называемые стоп-кодоны. Их функция — в нужный момент прекращать синтез белка. Стоп-кодон в конце последовательности, кодирующей белок, играет ту же роль, что и точка в конце предложения в человеческих языках.

Замена (мутация) в нуклеотидной последовательности гена влечет за собой ошибку (мутацию) в аминокислотной последовательности белка или даже полное прекращение его синтеза — к такому результату может привести незапланированное появление стоп-кодона в начале гена.

А теперь попробуйте решить несложную, на первый взгляд, задачу. Каждая аминокислота кодируется тремя нуклеотидами, средняя длина белка составляет примерно 200 аминокислотных остатков. Сколько же белков кодирует человеческий геном, имеющий размер 3,1 млрд пар оснований (“пар” — потому что обычная структура ДНК в клетке — это двойная спираль)? Неужели больше 5 млн?! ( $3,1 \text{ млрд} : (200 * 3)$ ). Но нет. Всего лишь около 20 000–25 000. Откуда же берется такое колоссальное расхождение между размерами генома и количеством белков?

(Строго говоря, приведенные выше цифры не совсем точны, поскольку с одного гена могут считываться несколько разных белков, так что общее число разных белков в человеческом организме будет больше 20 000–25 000, но все равно гораздо меньше 5 млн. При этом в каждой отдельной клетке

будет синтезироваться лишь та часть из них, что соответствует ее специализации.)

Оказывается, значительную часть генома образует ДНК, которая не несет никакой информации о белках. На долю ДНК, кодирующей белки в организме человека, приходится всего около 3%! И даже в генах кодирующие куски ДНК — экзоны — разбиты некодирующими интронами. Английский популяризатор науки Мэтт Ридли остроумно сравнил их с рекламой, прерывающей текст интересной статьи.

Поначалу озадаченные ученые пренебрежительно обозвали эту некодирующую часть ДНК “мусорной” (junk DNA), но в последние годы отношение к ней сильно изменилось. Выяснилось, что некодирующая ДНК играет важную регулирующую роль, особенно в многоклеточных организмах. В частности, было обнаружено, что сложность организации организма (разница между человеком и червем, условно говоря) слабо коррелирует с общим количеством генов в сравниваемых организмах, однако показывает убедительную взаимосвязь с размером некодирующего генома. Чем сложнее организм, тем больше в нем “мусорной” (а на самом деле — регулирующей) ДНК.

Это и другие открытия уточнили наши представления о генах и геноме. На сегодняшний день их можно сформулировать следующим образом. Совокупность ДНК в клетке формирует ее геном. Функция генома заключается в сохранении информации, необходимой для нормального функционирования белков, которые нужны для жизнедеятельности клетки. Эта информация состоит из двух частей. Первая часть — сведения о правильной аминокислотной последовательности белка, которая определяет его трехмерную структуру и биологическую функцию. Эту информацию несут кодирующие участки гена. Проводя соответствие между нуклеотидной последовательностью генома и определенным белком — “ген белка N” — мы имеем в виду именно ее. Вторая часть — это информация о регуляции активности этого

белка в клетке: когда и в каких количествах он будет считаться с гена, будет ли ген активен во всех типах клеток или лишь в некоторых и какие факторы будут влиять на его активность (ее еще называют “экспрессией гена”). Эта информация каким-то (пока еще не до конца понятным нам образом) сохраняется в некодирующей, регулирующей части генома.

☛ **ФАКТ:** белки — основа жизни, информация о белках кодируется генами. Ошибки в геноме нарушают нормальное производство тех или иных белков, что приводит к изменению свойств клетки. Например, из нормальной она может превратиться в раковую.

## СТРУКТУРА ГЕНОМА НЕ СЛУЧАЙНА

Описание структуры человеческого генома в учебниках зачастую выглядит как набор не связанных между собой фактов. На самом деле каждый элемент в этой сложной системе подчинен решению конкретной и очень непростой биоинженерной задачи — обеспечения сохранности генетического материала организма.

Только представьте: общая длина ДНК в клетке человека составляет около двух метров при среднем размере клетки 10–100 микрометров (1 мкм = 0,000001 м). То есть каждой клетке в нашем теле необходимо упаковать, не запутав и не порвав, тончайшую молекулярную нить в крошечный объем. Попробуйте при случае проделать аналогичный эксперимент с парой метров шелковой нити, и вы поймете, насколько это непросто.

В молекуле ДНК имеется множество активных химических групп — фосфатных остатков, гидроксильных, аминогрупп, — способных вступать в разнообразные реакции, а внутриклеточная среда, в которой она находится, представляет

собой весьма энергичный химический “бульон”. Как в таких непростых условиях избежать повреждения полимера?

Но главное — геном не просто энциклопедия клеточной информации, чья основная повседневная функция — “стоять на полке” в ожидании редкого читателя, а скорее “техническая документация”, определяющая повседневную жизнь клетки. Та или иная ее часть постоянно пускается в ход, направляя синтез различных белков. ДНК мало компактно упаковать, сохранить от нежелательных воздействий и “убрать в закрома”. Необходимо, чтобы при этом она продолжала работать — эффективно взаимодействовать с клеткой и регулировать ее жизнедеятельность, “включая” и “выключая” разные гены. Ну и конечно, не будем забывать: живые клетки размножаются делением, а это значит, что для сохранения “самоподобия” всех клеток многоклеточного организма в каждом таком случае геном материнской клетки должен быть сначала скопирован, а потом равномерно распределен по двум новым — дочерним — клеткам. Для соблюдения всех этих условий в биологических системах выстроена сложная иерархическая организация генома.

Начнем с основ — с химической формулы ДНК, которая состоит из последовательности мономеров нуклеотидов. Как нам уже известно, кроме ДНК, в живых клетках встречается другая нуклеиновая кислота, рибонуклеиновая (РНК), — в эволюционном смысле, как считают ученые, “старшая сестра” ДНК, возникшая намного раньше. У РНК в клетке много разных (и очень важных) функций, но хранение биологической информации в их число не входит. Геномы всех клеточных форм жизни, от бактерий до человека, построены только из ДНК (исключение составляют лишь некоторые вирусы). Существует немало предположений, почему так получилось, но самое правдоподобное — различие в ролях ДНК и РНК связано с различиями в их молекулярном строении. Полное наименование ДНК — ДЕЗОКСИрибонуклеиновая кислота. Сахар рибоза в ее составе немного изменен по сравнению

с РНК (РИБОНуклеиновой кислотой): вместо гидроксила в одной из позиций находится водород, что делает молекулу менее гибкой, но более стабильной. Именно это свойство — стабильность — позволило ДНК выиграть у РНК молекулярную конкуренцию и занять место главной хранительницы генетической информации невообразимо древнего и, вероятно, еще доклеточного мира.

Первичная возможность для сбережения и копирования генетической информации заключена уже в пространственной структуре этого необычного полимера, который в клетке никогда не бывает представлен одиночной нитью, но всегда имеет форму спирали из двух разнонаправленных молекул, подходящих, или, как говорят ученые, “комплементарных”, друг другу так, чтобы образовывать красивую симметричную и стабильную структуру. За ее предсказание и описание в свое время ученые Джеймс Уотсон и Фрэнсис Крик получили Нобелевскую премию.

Симметрия пространственной структуры ДНК достигается за счет того, что напротив остатков большего размера аденина (А) и гуанина (G) всегда стоит остаток меньшего объема тимина (Т) и цитозина (С).

Стабильность достигается за счет того, что напротив одного остатка, способного образовывать две или три водородные связи, всегда стоит второй с аналогичными свойствами (А–Т, G–С), чтобы ни одна возможность для образования связи не оказалась утраченной. Кроме того, уложив аккуратными стопочками внутри спирали массивные и гидрофобные (жирные, буквально — “боящиеся воды”) нуклеотиды и выставив наружу полярные, “дружащие с водой”, остатки фосфорной кислоты молекул, ДНК также увеличивает свою стабильность.

Принцип комплементарности приводит к тому, что, зная последовательность одной (любой) нити ДНК, вы всегда можете достроить вторую, комплементарную ей, нить. Именно это происходит при делении клетки, когда генетическая информация удваивается.

Но для нас сейчас важнее то, как спиральная структура ДНК помогает сохранению генетической информации. С одной стороны, она изолирует нуклеотиды (последовательность которых, собственно, и является значимой, “кодирующей” частью полимера) внутри спирали, защищая их от химических воздействий и модификаций. С другой — любая “неправильность” в спаривании “неподходящих остатков”, например А — С или С — С, тут же приведет к нарушению регулярной структуры спирали и с легкостью может быть обнаружена и исправлена.

Благодаря большому количеству остатков фосфорной кислоты молекула ДНК в воде имеет отрицательный “кислотный” заряд, и, чтобы скомпенсировать его и привести молекулу в более “нейтральное”, а значит, менее активное в химическом смысле состояние, клетка использует специальные белки гистоны, богатые положительно заряженными “щелочными” аминокислотными остатками, которые образуют белковый комплекс нуклеосому. Спираль ДНК наматывается на шарик нуклеосомы, образуя структуру, названную наблюдательными биологами “бусины на нитке”. Потом эти бусины упаковываются в более плотную структуру — фибриллу, фибрилла, в свою очередь, сворачивается и перекручивается и т. д. В результате образуется хроматин — комплекс из ДНК и белков, который позволяет упаковать наследственную информацию одновременно и плотно, и упорядоченно, а молекулы белков хроматина еще и надежно защищают хрупкую молекулу ДНК от воздействия повреждающих факторов. При этом разные части клеточного хроматина могут быть упакованы с разной плотностью. Гены, активные в данном типе клеток, будут находиться в участках рыхлого хроматина, где они доступны для взаимодействия с белками, а вот “спящие гены” окажутся уложены более плотно.

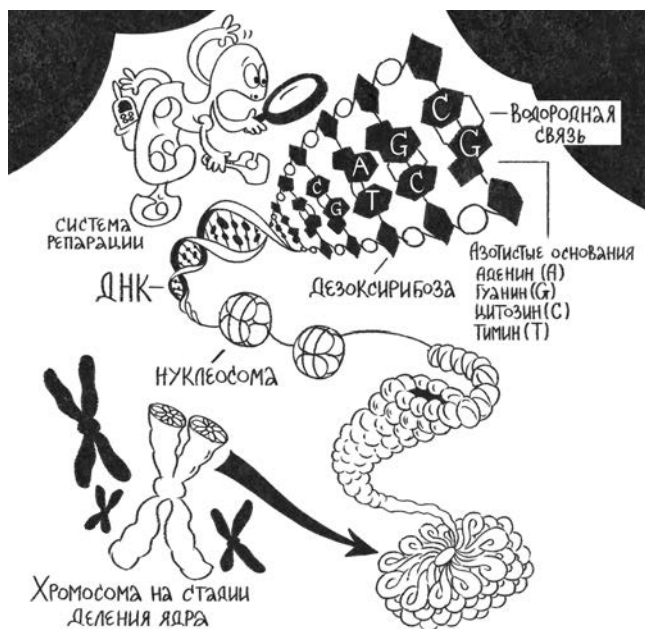
При делении клетки хроматин ядра собирается в хромосомы. Каждая хромосома — это отдельная “нить” ДНК, максимально плотно упакованная с белками и несущая

определенный набор генов. В клетке бактерии, как правило, одна кольцевая хромосома, но большинство многоклеточных организмов построено на основе геномов, содержащих несколько линейных хромосом. Если воспользоваться сравнением из мира библиофилов, то геном бактерии — это “однотомник”, а вот человеческий геном представляет собой целое “собрание сочинений” в 23 томах-хромосомах.

В каждой клетке человеческого тела (за исключением сперматозоидов и яйцеклеток) это “собрание сочинений” присутствует в двух экземплярах — итого 23 пары хромосом. Одна хромосома в каждой паре происходит из материнской яйцеклетки, вторая — из отцовского сперматозоида. Такой “удвоенный”, или, как говорят ученые, диплоидный, набор генов также очень важен. Для чего? Все для того же: для сохранения информации. Если в вашей домашней библиотеке есть два разных издания романа Дюма “Три мушкетера” и одно из них ненароком сгрызет кто-нибудь из домашних питомцев, вы все-таки сможете дочитать историю до конца, взяв второе издание. Точно так же и в клетке: дублирование генов увеличивает “запас прочности” и дает возможность противостоять случайностям и повреждениям.

Хотя генетическая информация сохраняется в ДНК, но качество ее хранения зависит от белков, которые занимаются контролем точности копирования (репликации) ДНК при делении и “починкой” генов, если в них случайно появляются ошибки. Эти белки формируют системы, или пути репарации (восстановления) ДНК. Таких систем в клетке около десятка. Белки систем репарации буквально “сканируют” хромосомы, а когда обнаруживают ошибку — неспаренные основания, или разрыв цепочки, или какое-то другое изменение, нарушающее структуру идеальной двойной спирали, — исправляют ее. Устранение повреждений в последовательности приводит к восстановлению структуры ДНК. Контролирующих систем в клетке несколько, и каждая наиболее чувствительна к определенному типу ошибок

(неправильное спаривание оснований, одноцепочечный разрыв ДНК, двуцепочечный разрыв и т.д.). Однако частично их функции “перекрываются”, что дает системам репарации возможность замещать и “подстраховывать” друг друга и повышает генетическую стабильность клетки. Повреждение таких белков-контролеров приводит к тому, что нарушения в геноме перестают своевременно устраняться и начинают накапливаться. Именно это наблюдается при некоторых разновидностях рака.



**Рис. 6.** Геном клетки обладает сложной пространственной структурой. В ее формировании важную роль играют белки-гистоны. Они помогают упаковать длинную молекулярную нить, образованную двойной спиралью ДНК, в компактную структуру – хромосому. Белки системы репарации следят за сохранностью ДНК и чинят возникающие в ней повреждения. Нарушение процесса репарации играет в важную роль в формировании “нестабильности генома”, которая является одним из ключевых признаков рака (см. рис. 1)

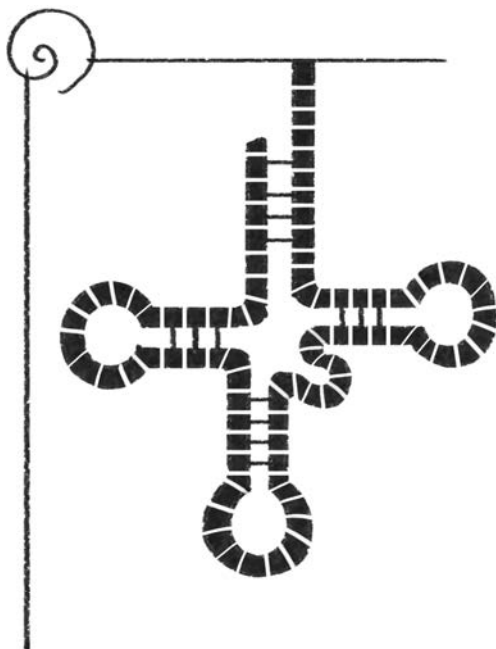


- ☛ **ФАКТ:** геном человека неплохо защищен от повреждений. Но никакая биологическая защита не совершенна, и на то есть причины.

## *Лирическое отступление*

### Мир РНК

В этой книге мы будем много говорить о генах (ДНК) и белках и очень мало о РНК, ибо “нельзя объять необъятное” и пересказать все открытия молекулярной биологии, сделанные за прошедшие полвека, в одной небольшой книжке. Однако хочется хотя бы в этом “лирическом отступлении” воздать должное и второй нуклеиновой кислоте, тем более что одной из самых красивых молекулярно-биологических гипотез, сформулированных после “Основной догмы молекулярной биологии”, является гипотеза РНК-мира, объясняющая происхождение трех главных типов макромолекул — белков, ДНК и РНК.



Главный “затык” в понимании возможных путей появления жизни (а точнее, еще “преджизни”) на молекулярном уровне долгое время состоял в том, что функции сохранения и реализации генетической информации в современных организмах закреплены за двумя совершенно разными классами макромолекул — белками и ДНК. Однако вероятность того, что в доклеточном органическом “бульоне” могло случайно образоваться так много разных макромолекул, кажется слишком ничтожной, чтобы рассматривать ее всерьез. Гораздо более правдоподобным выгляде-

ло предположение, что у истоков “преджизни” находилась какая-то одна группа макромолекул, сочетавшая в себе способность сохранять информацию и реализовывать ее (например, в форме синтеза собственных копий). Но что же это было за вещество?

Поиски “молекулы-предшественницы” заставили ученых обратить внимание на РНК, которая некоторое время оставалась “в тени” двух других, более знаменитых макромолекул. О способности РНК сохранять генетическую информацию стало известно в ходе изучения вирусов. Эта молекула менее стабильна, чем ДНК, но на заре биологической эры быстрая изменчивость (и значит, способность к эволюции) была, вероятно, скорее достоинством, чем недостатком. В 1967 году Карл Вёзе, Фрэнсис Крик и Лесли Орджел впервые выдвинули предположение, что РНК может быть не только хранителем генетической информации, но и молекулой-катализатором, способной ускорять химические реакции. Это предположение основывалось на том, что РНК может образовывать сложную пространственную структуру, больше похожую на структуру белков (многие из которых являются катализаторами), чем на “палочку” идеальной двойной спирали — обычной структуры ДНК. Позднее это предположение было подтверждено экспериментально, и в 1989 году ученые Томас Чек и Сидни Олтмен получили Нобелевскую премию по химии “За обнаружение каталитических свойств РНК”.

РНК-катализаторы получили название “рибозимы”. В рамках исследований, посвященных проверке гипотез о возможном происхождении жизни, ученым удалось создать искусственные рибозимы типа РНК-полимеразы, способные при определенных условиях катализировать свою собственную копию, что идеально соответствует представлениям ученых о том, как должна была вести себя молекула-предшественница.

Таким образом, согласно современным представлениям, эволюция доклеточного молекулярного бульона протекала следующим образом: каким-то (неизвестным на сегодняшний день) образом из первичного “органического бульона” образовывались нуклеотиды (мономеры — структурные единицы РНК), которые затем соединялись, образуя молекулы РНК. Некоторые из этих случайных макромолекул обладали способностью самовоспроизводиться и начинали эволюционировать, “конкурируя” друг с другом молекулами за ограниченный ресурс нуклеотидов. Постепенно образовались

целые ансамбли катализирующих РНК, которые работали согласованно и стали специализироваться по функциям.

Накопление случайных мутаций привело к появлению молекул РНК, катализирующих синтез белков. Белки оказались более эффективными катализаторами, чем “родительские” РНК, и эти мутации закрепились в ходе естественного отбора. С другой стороны, часть молекул РНК утратила гидроксил в сахаре и превратилась в ДНК, оставив себе из всех функций лишь хранение генетической информации. Так, еще задолго до появления первых клеток, зарождался современный биохимический мир, базирующийся на ДНК и белках, в котором РНК утратила свою ведущую роль, но сохранилась, с одной стороны, как молекула-посредник (матричная РНК), а с другой — как регулятор целого ряда важнейших и, вероятно, древнейших процессов, таких, например, как синтез белка. Рибосомы-органеллы, синтезирующие белки, состоят из молекул РНК и белка, но каталитическую функцию, отвечающую за присоединение аминокислотных остатков к растущей белковой цепи, выполняет в них именно РНК.

Последние годы все больше и больше внимания ученые уделяют некодирующим частям генома, о которых вскользь упоминалось выше. Оказалось, что многие из них не такие уж и некодирующие, как считалось раньше. В человеческом геноме было обнаружено множество участков, с которых считывается РНК, но не транслируются белки. Эти нетранслируемые молекулы РНК играют важную роль в регуляции многих клеточных процессов, в том числе и связанных с раком.

## **НАСЛЕДСТВЕННОСТЬ И ИЗМЕНЧИВОСТЬ: ЗАЧЕМ НУЖНЫ МУТАЦИИ**

Как бы сложна и эффективна ни была система защиты человеческого генома, она все-таки не способна полностью обезопасить его от повреждений, хотя значительно снижает вероятность молекулярных ошибок.

Ошибки, а точнее будет сказать, “изменения” в геноме называются мутациями. В соответствии с иерархической структурой генома они могут проявляться на всех его уровнях.

Одни мутации затрагивают лишь один или несколько нуклеотидов — молекулярных “букв” генетического алфавита — и называются “точечными”, другие нарушают большие фрагменты генов. Это генные мутации. Третьи повреждают целые хромосомы. Наконец, бывают мутации геномные — изменения числа хромосом в клетке. Одна из таких мутаций — причина синдрома Дауна, при котором в геноме присутствуют не две копии 21 хромосомы, как положено, а три.

Как было сказано выше, наш геном хранит информацию, с одной стороны, об аминокислотной последовательности каждого белка, с другой — об особенностях регуляции его активности. Мутация в кодирующей части гена может привести к изменению структуры белка и повлиять на его способность выполнять свои функции. Классическим примером такой мутации является повреждение белка гемоглобина при серповидноклеточной анемии в результате замены одного аминокислотного остатка. Мутация в регулирующей части генома может привести к тому, что нормальный с точки зрения аминокислотной последовательности белок начнет синтезироваться в количестве большем (или меньшем), чем это необходимо, что также нарушит нормальную жизнедеятельность клетки.

Кроме объема генетического материала, задетого мутацией (один ген или целая хромосома), имеет значение и в какой клетке — соматической или половой — произошло нарушение. Соматические клетки — это все клетки человеческого организма, кроме половых (сперматозоидов и яйцеклеток). Мутация, случившаяся в соматической клетке, затрагивает только ее саму и ее потомков (если эта клетка, несмотря на повреждения, продолжает делиться). Остальные клетки организма останутся здоровыми и могут компенсировать дефекты своей поврежденной соседки. Совсем другое дело, когда мутация важного гена или даже хромосомы присутствует в половых клетках — тогда зародыш, который образуется при участии мутировавшей яйцеклетки или

мутировавшего сперматозоида, будет нести это нарушение во всех клетках своего организма (в том числе и в половых). Такие мутации называются генеративными, и именно они ответственны за проявление большинства заболеваний, которые мы называем “наследственными”. Одно из таких заболеваний — гемофилия, болезнь, передающаяся по женской линии (нарушение, приводящее к ней, присутствует в X-хромосоме). При этой болезни у человека с рождения нарушена свертываемость крови и даже небольшая рана может привести к тому, что он потеряет много крови. От гемофилии страдал сын последнего российского императора царевич Алексей. Дефектную хромосому он, по всей видимости, получил от своей матери Александры, в роду которой неоднократно отмечались случаи этого заболевания.

Накопление мутаций в половых клетках с возрастом приводит к повышенному риску развития генетических аномалий у детей родителей старшего возраста. Причем если раньше акцент делался только на возраст матери, то исследования последних десятилетий показали, что возраст отца также имеет большое значение для формирования здорового зародыша. Социально одобряемая стратегия современного человека отложить рождение детей “на потом” входит в серьезное противоречие с его биологической природой и рано или поздно может обернуться не только медицинскими, но и общественными проблемами.

Мутации соматических клеток при половом размножении не наследуются, вот если бы люди размножались почкованием — тогда другое дело! Впрочем, и соматические мутации, как мы увидим дальше, “безвредны” лишь до какого-то предела. Именно они — основная причина ракового перерождения клеток.

Поскольку в этой книге мы будем говорить, главным образом, о нарушениях генома, приводящих к появлению злокачественных опухолей, у читателя может возникнуть превратное представление, будто всякая мутация — зло.

Но это не так. Совсем не так. Мутация — это изменение. А изменения возможны не только к худшему, но и к лучшему. Эволюция конструирует новые виды и совершенствует старые неэкономным, но эффективным методом — проб и ошибок. Чтобы жизнь могла развиваться, живым системам присуща не только наследственность — способность сохранять генетический материал и передавать его потомкам, но и изменчивость — не 100-процентная точность этого сохранения и этой передачи. Мерой изменчивости является частота мутаций. Благодаря ей у потомков могут появиться какие-то новые свойства, которых раньше у вида не было, — более темная кожа, чтобы лучше чувствовать себя в жарком климате, или способность переваривать молоко не только в младенчестве, но и в зрелом возрасте, которая отсутствует у животных, но имеется у большинства людей. Мутационный процесс — это рулетка, но иногда в нее можно выиграть.

Материалом для естественного отбора и эволюции вида служит, прежде всего, изменчивость сперматозоидов и яйцеклеток. Однако, поскольку механизмы защиты генома примерно одинаковы во всех клетках человеческого тела, за возможность эволюционировать нам приходится расплачиваться риском соматических мутаций, и некоторые из них приводят к раку.

В настоящее время считается, что все современное человечество происходит от небольшой группы людей, вышедшей из Африки. Разнообразие типов, которое мы наблюдаем сейчас: светлокожие и темнокожие, высокие и миниатюрные, кудрявые и с гладкими волосами, — результат неравномерного накопления мутаций в разных человеческих группах, плод эволюции. А такие неприятные вещи, как рак и наследственные заболевания, суть “эволюционная плата” позвоночных за достижения — развитие мозга и большую продолжительность жизни, которые тоже когда-то выглядели как “ошибки” относительно более ранних генетических программ наших червеобразных предков.

👉 **ФАКТ:** в нарушениях генома заложена не только опасность, но и потенциал к развитию. Они — наша “эволюционная плата” за возможность усложнения и эволюционирования. К сожалению, из-за того, что “ломать — не строить”, шанс заполучить вредную мутацию для отдельно взятого человека (или отдельной клетки) гораздо выше, чем вероятность приобрести полезное изменение.

## КЛЕТЧНОЕ ДЕЛЕНИЕ — НЕИЗБЕЖНЫЙ ИСТОЧНИК ГЕНЕТИЧЕСКИХ ОШИБОК

В 2015 году в одном из самых уважаемых научных журналов мира *Science* была опубликована статья, описывающая рак как болезнь “невезения” (bad luck). Проанализировав все возможные ткани организма с точки зрения вероятности возникновения в них злокачественных новообразований, американские ученые показали, что вероятность развития опухоли уверенно коррелирует с числом клеточных делений, которые происходят в ткани с момента ее формирования. Часто делящиеся ткани (например, эпителий желудка или протоков молочных желез) имеют более высокий риск развития опухоли. Безотносительно любых других факторов естественный процесс клеточного деления сам по себе является фактором онкологического риска.

Молекулярным механизмам клеточного деления будет посвящена следующая глава, пока же ограничимся констатацией факта: чем чаще клетка делится, тем больше у ее потомков шансов заполучить ту или иную мутацию в геноме. Копирование “генетического текста”, так же как переписывание текста литературного, не обходится без ошибок. Точность копирования в биологических системах фантастически высока. Например, ошибочное включение основания (точечная мутация) происходит с частотой всего лишь  $10^{-8}$ – $10^{-10}$ , но текст уж больно велик. И как бы ни старались

белки систем репарации “вычитать” всю ДНК, подобно тому как в древности старательный переписчик сакральных книг вроде Библии или Корана проверял каждую букву, ошибки все равно с той или иной частотой вкрадываются в “священный текст” нашего генома, и некоторые из них приводят к раку.

Процессы роста и размножения — эти отличительные и наиболее очевидные свойства живого — первое, что вообще приходит в голову, когда мы сопоставляем “живое” и “неживое”. Акт клеточного деления можно рассматривать как мельчайшую единицу, своего рода “квант жизни”. И вот оказывается, что даже в отсутствие иных факторов этот процесс является “естественным мутагеном”, способным вызвать злокачественное перерождение клетки. Раковая трансформация, таким образом, оказывается не столько нарушением, сколько неизбежным следствием самого что ни на есть естественного и нормального порядка вещей! Обескураживающее наблюдение, практический вывод из которого таков: ни один человек не может считать себя полностью гарантированным от риска появления злокачественной опухоли.

В этой во всех отношениях плохой новости есть одна хорошая сторона: находясь в плену неверных представлений о связи причины и следствия, раковые больные, бывает, мучают себя бессмысленными вопросами: “В чем моя вина? Что я сделал не так?” Увы, но часто это самоистязание поддерживается окружающими: “Опухоль просто так не возникает, ты сам виноват!” — говорят они, пытаясь укрыться под этой формулой, как под зонтиком, от собственного страха болезни и смерти. Такого рода предвзятость в психологии получила название “вера в справедливый мир”. Люди, разделяющие подобную точку зрения, считают, что мир устроен справедливо, а в жизни каждый получает то, что заслуживает: хорошие люди вознаграждаются, плохие — наказываются. Это мировоззрение на первый взгляд может показаться



даже оптимистичным, однако оборотной стороной подобной жажды справедливости “любой ценой” является обвинение жертвы (будь то жертва болезни или насилия) в том, что “она сама виновата”.

Но нет, за исключением тех случаев, когда человек годами вопиюще пренебрегал своим здоровьем или стал жертвой чьей-то ошибки (например, подвергся радиационному облучению из-за аварии), говорить о “вине” в случае онкологического заболевания не приходится. Это просто несчастье, которое может случиться с каждым.

☛ **ФАКТ:** основной и неустранимый источник мутаций — это естественный процесс клеточного деления.

## ТАКИЕ РАЗНЫЕ МУТАГЕНЫ

Помимо внутриклеточных механизмов, определяющих “естественный” и неизбежный уровень ошибок в нашем геноме, существует масса внешних факторов, способных значительно увеличить число мутаций. Они называются мутагенами. Подавляющее большинство известных на сегодняшний день мутагенов являются одновременно и канцерогенами — то есть способны вызывать рак.

Геном человека можно повредить множеством разных способов. Комплекс ДНК с белками — это материальный, физический объект, и его, как и любой материальный объект, можно разрушить. Кроме того, ДНК — активная молекула, способная вступать в химические реакции и изменять свои свойства под действием других веществ. И наконец, геном одного биологического объекта может быть поврежден при прямом или косвенном воздействии другого биологического объекта. Так что можно выделить по крайней мере три основные группы мутагенов — физические, химические и биологические.

Среди физических мутагенов самым опасным является радиационное (ионизирующее) облучение. Многие физики, изучавшие радиацию в первой половине XX века, до того как стала очевидна потенциальная опасность этого явления, умерли от рака. К счастью, в обычной жизни риск подвергнуться ионизирующему облучению крайне невелик. Зато с другим физическим фактором, нарушающим структуру ДНК, сталкивается каждый. Это ультрафиолетовое излучение солнца. В небольших дозах оно полезно для организма человека и стимулирует выработку витамина Д. Однако в погоне за загаром многие люди буквально “поджариваются” на солнце, в результате чего в клетках кожи накапливаются мутации. Ультрафиолетовое излучение приводит к появлению сшивок в молекуле ДНК, которые препятствуют ее нормальному функционированию. Наиболее часто встречающимся фотоповреждением ДНК является образование димера из двух остатков тимина, расположенных рядом в одной цепи ДНК. Именно с распространением моды на загар медики связывают участвовавшие в последние десятилетия случаи заболевания раком кожи (особенно меланомой). Использование солнцезащитных средств помогает избежать этой опасности. Время от времени в социальных сетях вспыхивают “эпидемии” обсуждения других физических факторов (таких как излучения микроволновых печей и мобильных телефонов) с точки зрения их канцерогенности, но на сегодняшний день нет никаких убедительных данных о том, что электромагнитное излучение бытовых приборов оказывает сколько-нибудь значительное влияние на риск развития рака.

К химическим мутагенам относятся вещества самого разного строения. При использовании веществ, обладающих мутагенным (канцерогенным) эффектом, необходимо применять специальные меры предосторожности. В большинстве стран их широкое использование в быту запрещено или серьезно ограничено законами. Канцерогенны продукты сгорания многих органических веществ, особенно нефти

и каменного угля. Именно поэтому тепловые электростанции, работающие на подобном топливе, обязательно снабжаются системами очистки выбросов. И, конечно, одним из самых распространенных “бытовых” канцерогенов является сигаретный дым: связь курения с повышенным риском заболеть раком легких, рта и гортани подтверждена многочисленными исследованиями. Бурный рост химической и фармакологической промышленности во второй половине XX века поставил вопрос о разработке быстрого и надежного метода первичной проверки мутагенного потенциала новых (и старых) химических соединений. В конце концов таким тестом стал и уже много лет остается тест Эймса. Суть его в том, что мутантные бактерии, не способные синтезировать жизненно важную аминокислоту — гистидин, пытаются выращивать в питательной среде, бедной гистидином. В эту же среду добавляют и исследуемое вещество. Если оно немутагенно, колонии бактерий в такой бедной среде будут расти очень медленно. Но если исследуемое вещество — мутаген, то в колонии бактерий с некоторой вероятностью произойдет новая (обратная) мутация и микроорганизмы, восстановив свою способность обходиться без гистидина, активно примутся за любимое дело — размножение. Конечно, такой простой тест не заменяет более детальных исследований, и не исключено, что вещество, не действующее на бактерии, может внезапно показать мутагенный эффект, например на мышах, но для первичного скрининга потенциально опасных веществ этот метод по-прежнему остается самым простым, дешевым и эффективным.

Говоря о нарушениях в геноме, вызванных внешними причинами, невозможно обойти стороной и “биологические мутагены” — а именно вирусы. Многие из них обладают способностью встраиваться в человеческий геном и нарушать его нормальную структуру. Другие вирусы провоцируют развитие хронического воспаления в зараженной ткани, что также повышает риск ее злокачественного

перерождения. Роль вирусов в образовании целого ряда опухолей давно и убедительно доказана. Однако при этом даже рак, вызванный вирусом, не является “вирусным”, или “инфекционным”, заболеванием в классическом смысле этого слова. На сегодняшний день нам, к счастью, неизвестны вирусы, заражение которыми “гарантирует” заболевание раком в том смысле, в котором заражение, скажем, вирусом ВИЧ гарантирует развитие СПИДа. Вероятность заполучить рак шейки матки выше у женщин, инфицированных определенными разновидностями вируса папилломы человека (подробнее об этом ниже), но при этом многие женщины, в организме которых присутствует этот вирус, раком никогда не заболевают. То же самое можно сказать и о других раках вирусного происхождения.

“Заразиться раком” нельзя, хотя можно подхватить инфекцию, повышающую риск ракового перерождения. При этом надо понимать, что даже в самом неудачном случае между моментом заражения и развитием опухоли пройдет по меньшей мере несколько лет и к моменту появления симптомов онкологического заболевания от вирусной инфекции, которая его вызвала, скорее всего, не останется и следа. В любом случае риска заражения онкогенными вирусами легко избежать. Достаточно соблюдать элементарные требования гигиены. Большинство вирусов, канцерогенность которых на сегодняшний день доказана, передаются либо половым путем, либо через кровь. Вероятность заразиться ими при бытовых контактах равна нулю. К сожалению, недостаточное понимание механизмов возникновения раковых заболеваний приводит к ужасным ситуациям, когда здоровые люди отказывают онкологическим больным в праве находиться среди них и даже собирают подписи за выселение матери с больным ребенком из “своего” подъезда, потому что считают рак заразной болезнью. Это именно тот случай, о котором говорят: “Сон разума рождает чудовищ”. Подобная дискриминация, конечно, совершенно недопустима.

Существование вирусов, способных вызывать злокачественные опухоли у птиц, впервые была продемонстрировано американским ученым Фрэнсисом Роусом еще в начале XX века. Эти исследования долгое время не были оценены по заслугам, настолько незыблемой в тот момент казалась догма, что причиной рака могут быть только физические и химические факторы внешней среды. Нобелевскую премию за свое открытие ученый получил только через полвека — в 1966 году. А еще через девять лет, в 1975 году, Нобелевскую премию за объяснение молекулярных механизмов, которые позволяют вирусам встраиваться в человеческий геном, получила команда американских исследователей: Дэвид Балтимор, Ренато Дульбекко и Говард Темин.

Первый вирус, способный вызывать опухоли у человека, был описан в 1965 году. Это вирус Эпштейна — Барр (EBV), ответственный за возникновение редкой, но очень злокачественной лимфомы Беркитта (лимфома — злокачественное перерождение клеток врожденного иммунитета, лимфоцитов; подробнее о них будет рассказано в главе 7). В отличие от других лимфом, это заболевание локализовано в определенных географических регионах. Наиболее часто она встречается в Центральной Африке, реже — в США. В России лимфома Беркитта — большая редкость, хотя инфекционный мононуклеоз, по симптомам напоминающий затянувшуюся простуду, возбудителем которого является этот вирус, в нашей стране довольно распространен. Это показывает, что вирус является необходимым, но не единственным условием злокачественного перерождения клеток иммунной системы.

Отечественным основоположником вирусной теории рака считается советский биолог Лев Зильбер. Проводить исследования в области онкологии он начал, находясь в заключении. Ученый был обвинен в антисоветской деятельности по доносу, шел по печально знаменитой 58-й статье, чудом избежал расстрела и был отправлен в тюремный НИИ (“шарашку”), где ставил первые опыты на крысах, которых

ловили для него заключенные. После освобождения Льва Зильбера в 1944 году его статья о вирусной природе рака была опубликована в “Известиях” — одной из двух основных официальных газет в СССР. Догадка советского ученого о том, что вирус важен, главным образом, в инициации процесса перерождения, оказалась пророческой.

В настоящее время считается, что около 15% злокачественных опухолей в мире так или иначе связаны с вирусами. Первое место среди них занимают рак печени у мужчин и рак шейки матки у женщин. Выяснение роли папиллома-вирусов в развитии рака шейки матки было отмечено Нобелевской премией 2008 года, которую получил немецкий ученый Харальд цур Хаузен. Изучение онковирусов оказалось, пожалуй, самой “урожайной” темой в биологии по количеству Нобелевских премий, полученных за исследования в данной области.

Лечить опухоли, вызванные онковирусами, сложно, но часть из них можно предупредить с помощью профилактики заражения, а также прививок, как предупреждают другие вирусные заболевания (корь, коклюш, оспу). Первые антираковые вакцины (против вируса папилломы человека), “Гардасил” и “Церварикс”, используются по всему миру (включая Россию). Они защищают от инфицирования самыми опасными типами вируса папилломы человека — 16 и 18, и тем самым предотвращают возникновение связанных с этими вирусами онкологических заболеваний, таких как рак шейки матки, рак влагалища и вульвы у женщин, а также анальный рак и рак полового члена у мужчин. Вакцинация рекомендована девочкам и женщинам в возрасте от 9 до 26 лет и мальчикам в возрасте от 9 до 17 лет (до начала половой жизни, поскольку онкогенные папиллома-вирусы передаются почти исключительно половым путем). Во многих странах такие вакцины включены в национальный календарь прививок. В России они не входят в число обязательных, но ими можно привиться в медицинских учреждениях платно.

Зато вакцина против гепатита В есть в отечественном календаре прививок. Прививая ее ребенка, родители защищают его не только от тяжелой вирусной инфекции, но и от рака печени.

Ни профилактика, ни вакцинация не гарантируют 100-процентной защиты, но вместе они сводят риск заболевания к минимуму.

☛ **ФАКТ:** действие большинства мутагенов совершенно непредсказуемо — мы знаем, насколько действие того или иного агента увеличивает частоту мутаций, но не можем предсказать, какая именно часть генома окажется нарушена в каждом конкретном случае. Это случайный, вероятностный процесс.

## ВСЯКАЯ ЛИ МУТАЦИЯ ПРИВОДИТ К РАКУ

О существовании врожденных аномалий и дефектов, которые передаются по наследству, человечество узнало задолго до появления генетики, не говоря уже о молекулярной биологии. Однако большинство этих нарушений, хотя и имеет очевидную генетическую природу, никак не связано с раком. Еще на заре молекулярной онкологии стало ясно, что, хотя раковому перерождению всегда сопутствуют мутации (и часто не одна, а множество), далеко не всякая мутация вызывает рак. Одни части генома оказались, очевидно, более канцерогенны, чем другие.

Когда с развитием методов молекулярной биологии стало возможно говорить не о “мутациях вообще”, а о нарушениях в конкретном гене, биологи немедленно кинулись изучать, какие же именно гены изменены в разных видах рака. Работа эта еще продолжается, но уже очевидно, что ключевыми мутациями, запускающими раковый процесс в подавляющем большинстве опухолей, являются нарушения функции относительно небольшого количества генов. Остальные

нарушения и перестройки в геноме обычно бывают лишь следствием этих первичных мутаций.

С точки зрения функций, ключевые для развития опухоли гены отчетливо делятся на две группы — онкогены (про-раковые гены) и онкосупрессоры (антираковые гены), хотя в популярной медицинской литературе их часто объединяют одним общим понятием “онкогены” — имея в виду “гены, имеющие какое-то отношение к раку”. Однако такое обобщение не очень корректно.

Чтобы понять различия между онкогенами и онкосупрессорами с точки зрения развития раковой опухоли, нужно сказать несколько слов о регуляции активности генов в клетках человеческого организма. Как уже упоминалось, все клетки нашего многоклеточного организма содержат один и тот же геном (плюс-минус некоторое количество накопленных за жизнь соматических мутаций). Однако выглядят и действуют эти клетки совершенно по-разному. Нейрон не похож на клетку печени, а лимфоцит — на мышечную клетку. Эта разница связана с тем, что в разных клетках активны разные наборы генов и, соответственно, синтезируются разные наборы белков. Управление жизнью клетки, а шире — жизнедеятельностью всего многоклеточного организма можно описать через изменение активности (экспрессии) генов, что приводит к увеличению или, наоборот, уменьшению синтеза белков, которые они кодируют.

Онкогены — это гены, чья активность в опухоли усилена по сравнению с нормальной здоровой тканью. Такой результат может достигаться как точечными мутациями, изменяющими активность белка, так и генными мутациями, когда количество копий онкогена в раковой клетке возрастает (амплификация), а вместе с ним возрастает и синтез соответствующего белка. Примером такого онкогена является ген HER2, амплифицированный при некоторых разновидностях рака молочной железы.

Онкосупрессоры — гены и белки, в норме “страхующие” клетку от ракового перерождения. Их функция в опухолевогой



клетке, напротив, снижена по сравнению с нормой. Самым известным онкосупрессором является ген (и белок) p53, с которым мы еще не раз встретимся на страницах книги. Именно “поломка” генов-онкосупрессоров наиболее часто становится причиной возникновения рака. Мутации гена p53 обнаруживаются в опухолях самых разных органов и отвечают, по-видимому, более чем за половину случаев ракового перерождения, а ведь этот ген — далеко не единственный онкосупрессор, который может сломаться в клетке.

Регуляцию процессов в клетке можно сравнить с регуляцией уличного движения. Онкогены похожи на водителей-лихачей, а онкосупрессоры — на строгих регулировщиков. Чем больше неосторожных водителей и меньше тех, кто следит за порядком на дорогах, тем выше вероятность аварии — ракового перерождения клетки.

Однако, хотя в целом концепция онкогенов и онкосупрессоров сомнений не вызывает, к частностям по-прежнему остается много вопросов. Белок p53 — один из немногих “универсальных” онкосупрессоров — является скорее исключением, чем правилом. В большинстве случаев можно видеть, что онкологическому перерождению в разных органах сопутствуют мутации в разных онкогенах и онкосупрессорах. Почему мутация в гене APC преобладает в опухолях прямой кишки и желудка, нарушение в гене RB1 вызывает редкую опухоль глаза — ретинобластому, а слияние генов EWS и FLI1 приводит к агрессивной саркоме Юинга, поражающей трубчатые кости? Исчерпывающие ответы на эти вопросы ученым еще только предстоит найти.

С мутации в одном или нескольких онкогенах или онкосупрессорах, как правило, начинается злокачественное перерождение ткани, которое называют “предраковым состоянием”, но после этого первичного толчка должно смениться еще по меньшей мере несколько клеточных поколений, прежде чем здоровая ткань окончательно трансформируется в раковую. В ходе эволюции раковая опухоль накапливает все

новые и новые мутации. Часть из них постепенно усугубляет злокачественные свойства клеток, другие же идут с ними “за компанию”, как следствие общей геномной нестабильности. Мутации первого типа называют “драйверными” — именно они двигают перерождение здоровой ткани в раковую. Мутации второго типа зовут “пассажирами” — они не имеют большого значения для жизнедеятельности опухолевой клетки, но их количество позволяет ученым оценить, как далеко продвинулось развитие опухоли.

Некоторые мутации в онкогенах и онкосупрессорах могут передаваться по наследству, именно они определяют семейную предрасположенность к определенным видам рака. Наиболее хорошо изученным заболеванием такого рода является одна из форм рака груди, зависящая от мутации в генах-онкосупрессорах BRCA1 и BRCA2 (подробнее о них будет рассказано дальше).

Как бы пугающе ни выглядела перспектива оказаться носителем “ракового гена”, следует помнить, что доля таких заболеваний в общей онкологической статистике невелика (около 5–10%). Подавляющее большинство случаев клеточного перерождения связано все-таки не с унаследованными, а с приобретенными в течение жизни мутациями. Но если в вашей семье в предыдущих поколениях было несколько похожих случаев рака, причем в относительно молодом (моложе 60–70 лет) возрасте, то, возможно, вам имеет смысл проконсультироваться со специалистом в области медицинской генетики и проверить генетическую предрасположенность к болезни. Такие тесты сейчас проводятся в клинических лабораториях большинства крупных городов. Среди распространенных онкологических заболеваний под влиянием наследственного фактора чаще других находятся рак груди, рак яичников, рак толстого кишечника и рак желудка.

Желая подчеркнуть непредсказуемость возникновения и исхода онкологических заболеваний, их порою сравнивают с “русской рулеткой”. В этом сравнении действительно

есть какая-то мрачноватая точность. Появление мутаций в том или ином месте человеческого генома — это непредсказуемый, случайный процесс. Заядлые курильщики, случается, доживают до глубокой старости, а люди, ни в чем не согрешившие перед принципами ЗОЖ, оказываются пациентами онколога. Однако, вместо того чтобы предаваться бесполезному отчаянию, стоит осознать, что даже в “русскую рулетку” можно играть по-разному. Шансы уцелеть сильно зависят от того, сколько патронов находится в барабане револьвера. Один? Два? А может быть, целых пять?..

Хорошая новость заключается в том, что количество “пуль” в раковом револьвере во многом зависит от нас самих. Ограничив контакты с канцерогенными факторами и разумно оздоравливая организм, человек способен свести вероятность развития онкологических заболеваний к минимуму. Но полностью от “молекулярного невезения”, к сожалению, не застрахован никто.

☛ **ФАКТ:** лишь небольшая часть мутаций, случающихся в клетке, ведет к раку. Неважно, какой фактор (физический, химический, биологический) послужил причиной нарушения в геноме, для возникновения рака имеет значение только одно: были ли при этом затронуты гены, определяющие развитие опухоли, — онкогены и онкосупрессоры.

## BRCA — “ГЕНЫ АНДЖЕЛИНЫ ДЖОЛИ”

В 2013 году знаменитая голливудская актриса Анджелина Джоли сделала операцию по удалению обеих молочных желез, чтобы избежать рака груди, а позднее удалила и яичники. В США такого рода манипуляции уже давно стали довольно обычным делом. В данном случае удивляла, пожалуй, только готовность актрисы публично говорить на такую сложную и пугающую для большинства людей тему. Откровенность

Анджелины послужила, вероятно, большой психологической поддержкой тем тысячам женщин во всем мире, которые каждый год оказываются перед необходимостью лечь под нож. Рак груди — самая распространенная из злокачественных опухолей. Но, как правило, операция при таком диагнозе используется для лечения, а не для предупреждения болезни. Почему же на операцию решилась совершенно здоровая молодая женщина?

Чтобы ответить на этот вопрос, нам придется отправиться в далекие 1940-е годы, когда еще задолго до появления современных диагностических методов, используя исключительно старый добрый метод анализа генеалогических деревьев, английский врач и ученый Дэвид Смитерс опубликовал исследование семейной истории 450 пациенток с раком молочной железы и продемонстрировал, что в некоторых случаях болезнь носит очевидно наследуемый характер и встречается в женской линии той или иной семьи гораздо чаще, чем этого следовало бы ожидать исходя из средней частоты заболеваемости по стране. При этом болезнь в среднем развивалась у женщин в более раннем возрасте (до 50 лет), имела агрессивное течение и плохо поддавалась лечению.

Это наблюдение было позже подтверждено другими исследователями, но только в 1980-е годы ученым удалось идентифицировать ген, точнее, два гена — BRCA1 и BRCA2, мутации в которых были ответственны за развитие этого типа болезни. Аббревиатура этих генов BRCA буквально расшифровывается как рак груди (*Breast Cancer*).

Впрочем, генетика BRCA-зависимых раков оказалась еще интереснее, чем предполагалось вначале. Для того чтобы произошло перерождение здоровой клетки в опухолевую, необходимо, чтобы мутация произошла в обеих копиях гена. Однако такое сочетание мутаций, если оно случается в половых клетках, приводит к гибели зародыша еще на ранних стадиях эмбриогенеза из-за многочисленных нарушений генома. Картина наследования генетической предрасположенности

к этому виду рака выглядит следующим образом. Носительница мутантного гена BRCA наследует его, как правило, от своей матери (мать Анджелины Джоли рано умерла от рака груди), то есть для нее это генеративная мутация, которая присутствует во всех клетках организма. Второй — здоровый — ген она получает от отца. (Напомним, что в человеческом геноме гены и хромосомы присутствуют парами.) Здоровый ген компенсирует наличие больного, и женщина живет многие годы, не имея никаких проблем со здоровьем. Однако с возрастом в клетках ее организма накапливаются соматические мутации. Если по несчастливой случайности одна из них затрагивает здоровую копию гена BRCA, то такая клетка уже не может защитить себя от поломок генома. Она погибает или перерождается в раковую. Клеток в организме много, и вероятность злокачественного перерождения оказывается высока.

С наследуемостью генетических поломок, возможно, связан тот факт, что заболеваемость раком зависит от этнического происхождения. Американцы азиатского происхождения имеют более низкие показатели уровня онкологических заболеваний, чем жители США, чьи предки прибыли из Европы, хотя свою роль в этом наверняка играет и разница в образе жизни (диета, уровень физической активности) разных этнических групп. Найти аналогичную статистику для России мне не удалось, но, исходя из общемирового опыта, можно с уверенностью сказать, что людям, принадлежащим к какой-то небольшой народности, которая веками избегала родниться с иностранцами, стоит пристальнее следить за своим здоровьем, чем тем, чьи предки происходили из разных регионов и этносов.

Исследования показали, что в таких замкнутых группах, члены которых часто вынуждены вступать в близкородственные браки, имеют свойство накапливаться вредные мутации, повышающие риск развития многих наследственных заболеваний, в том числе и опухолей с наследственным

фактором. Классическим (и очень хорошо изученным) примером такой группы являются ашкеназы (субэтническая группа евреев, сформировавшаяся в Центральной Европе и говорящая на идише). Общность происхождения ашкеназов от относительно небольшой, замкнутой еврейской группы оказала сильное влияние на их генофонд. Для представителей этого этноса заметно повышен риск целого ряда генетических заболеваний, в том числе и онкологических, связанных с мутациями в BRCA-генах.

Новые возможности молекулярной диагностики больных и их родственников внесли уточнения в статистику Смитерса. Оказалось, что поврежденные гены BRCA1 и BRCA2 вносят свою лепту в развитие рака не только груди, но и яичников, причем риск заболеть у носительниц сломанных генов может достигать 80%. Именно поэтому в некоторых странах (особенно в США) пациенткам, имеющим дефекты в генах BRCA и плохую раковую наследственность по материнской линии, если они уже родили желаемое количество детей, врачи советуют полностью удалить ткани яичников и молочных желез. В других странах исповедуют менее радикальный подход, ограничиваясь более частой и глубокой проверкой носительниц неисправных генов, чтобы успеть поймать болезнь на самой ранней стадии. В любом случае перед женщиной, обнаружившей у себя подобный генетический дефект, стоит нелегкий выбор.

Есть надежда, что с появлением нового класса лекарств PARP-ингибиторов именно эту форму рака удастся, хотя бы отчасти, обуздать. Хотя мутации в генах BRCA больше угрожают здоровью женщин, для мужчин подобные генетические нарушения тоже не проходят бесследно. У мужчин — носителей дефектных генов повышена вероятность возникновения рака простаты и мужского рака груди (да, и такое тоже встречается). Поэтому представителям сильного пола из семей, в которых есть случаи наследственного рака груди (по женской линии), не помешает сделать анализ на присутствие мутаций в генах BRCA.

☛ **ФАКТ:** наличие мутации в генах BRCA очень сильно повышает вероятность возникновения рака груди и яичников у женщин. Если в семье есть случаи такого рака по женской линии, необходимо сделать генетический анализ и в случае обнаружения мутации следить за своим здоровьем более пристально. Мутация BRCA не приговор, но отягощающее обстоятельство.

## НЕ МОЖЕШЬ ПОБЕДИТЬ — ВОЗГЛАВЬ!

Отличительной чертой раковых заболеваний с мутациями в генах BRCA является их выраженная генетическая нестабильность. Мутации есть в любой раковой опухоли (об этом мы уже говорили), часто их количество исчисляется десятками (что много — здоровая клетка за жизнь накапливает всего несколько мутаций). Но геномы опухолей, в которых перестает работать ген BRCA1, выглядят буквально “взбесившимися”. В них встречаются буквально все возможные виды генетических нарушений: точечные мутации, изменение числа копий генов и хромосом. Именно эта особенность делает данную разновидность опухоли такой агрессивной и опасной. Быстро мутируя, клетки с нарушенной функцией BRCA-генов легко приобретают новые свойства, например устойчивость к лекарствам и ускоренное метастазирование. Потому этот рак плохо поддается традиционному лечению (хирургическое вмешательство плюс химиотерапия). С чем же связано подобное поведение клеток?

Дело в том, что белки BRCA1 и BRCA2, кодируемые соответствующими генами, являются важными элементами упоминавшихся выше систем репарации (так и хочется написать “реставрации”) ДНК в клетках. Повреждение BRCA-генов и белков, которые они кодируют, приводит к тому, что качество копирования ДНК в клетке снижается и в ней (даже в отсутствие каких бы то ни было внешних мутагенов) начинают накапливаться все новые и новые мутации. Такая же

связь между повреждениями в генах белков, ответственных за репарацию ДНК, и геномной нестабильностью была позднее отмечена и в других злокачественных опухолях.

В биологической системе, однако, нестабильность дает преимущества лишь до определенного момента. Механизмы контроля, обеспечивающие постоянство генома, в опухолях часто нарушены, но не разрушены полностью, иначе раковые клетки просто погибали бы. Злокачественные клетки способны выжить с большим количеством генетических нарушений, чем обычные (о причинах подобной живучести будет сказано дальше). Но и их способность адаптироваться к нарушениям небесконечна.

В результате размышлений над тем, как соотносятся генетическая нестабильность и выживание раковых клеток, у ученых родилась идея — усилить генетическую нестабильность в опухоли до такого уровня, когда она окажется несовместима с выживанием клетки. Как упоминалось выше, за восстановление ДНК в норме отвечают несколько молекулярных путей, частично дублируя и подстраховывая друг друга. Один из них обусловлен белками, которые кодируются генами BRCA, и уже нарушен в этом типе раковой опухоли, а что произойдет, если выключить там же еще один механизм репарации? Например, тот, что связан с белком PARP и отвечает за “починку” одноцепочечных разрывов ДНК?

Оказалось, что если на раковую клетку, в которой нарушен BRCA, дополнительно воздействовать веществом, блокирующим PARP, то уровень ошибок в геноме становится настолько высоким, что клетка погибает. Это явление получило название “синтетическая летальность”. По отдельности ни нарушение BRCA-механизма, ни блокировка (ингибирование) PARP не причиняют раковой клетке заметного вреда, но действуя вместе — “синтетически” — они ее разрушают. При этом нормальным, здоровым клеткам подобное лечение вредит меньше традиционной химиотерапии. Интересно, что эффект PARP-ингибиторов можно усилить,



умеренно прогревая опухоль. При температуре 41–42° увеличивается деградация (разрушение) белка BRCA2, восстановление ДНК в раковых клетках идет все хуже, и эффект от лечения будет сильнее.

Новый класс лекарств на основе ингибиторов PARP недавно был одобрен для терапии раков, ассоциированных с мутациями BRCA, и показывает высокую эффективность при лечении больных.

☛ **ФАКТ:** ингибиторы PARP — пример узкоспециализированного, “таргетного” препарата, эффективного для определенной группы опухолей — с поврежденными BRCA-генами.

## ПОДВОДЯ ИТОГ

В этой главе мы узнали, что рак — болезнь генома, причиной которой, как правило, становятся мутации в определенных генах — онкогенах и онкосупрессорах, а следствием — общая нестабильность генома, проявляющаяся в том, что во многих (хотя и не во всех!) раковых клетках наблюдается большое количество точечных мутаций и хромосомных перестроек. Причины, вызвавшие эту генетическую трансформацию, могут быть самыми разными — физическими, химическими, биологическими.

Мутации в онкогенах и онкосупрессорах могут передаваться по наследству, формируя наследственную предрасположенность к некоторым формам заболевания, но на долю “наследственных” раков приходится не больше 5–10% болезней. Основной причиной ракового перерождения являются все-таки собственные соматические мутации, приобретенные человеком в течение жизни, а не “плохие” гены, унаследованные от предков. Но если семейная история позволяет предположить наследственную склонность к раку, следует сделать генетический анализ.

Классический пример наследуемого онкологического заболевания — рак молочной железы и яичников у женщин — носительниц мутаций в генах BRCA. Белки, кодируемые этими генами, в норме отвечают за один из путей восстановления ДНК при случайных поломках. Нарушение функций белков BRCA приводит к тому, что в геноме начинают накапливаться новые и новые повреждения, он становится нестабильным. В последние годы наметился прорыв в лечении этого типа злокачественных опухолей. Новый подход — использование PARP-ингибиторов, предполагает, что если в раковой клетке одновременно заблокировать несколько путей репарации ДНК, то это позволит довести число генетических ошибок до такого высокого уровня, что он окажется несовместим с выживанием опухоли.

Но вместе с новыми знаниями появились и новые вопросы. Пусть рак — это всегда нарушение генома, но почему не всякое нарушение генома — рак? Мы разобрались с белком BRCA1. А как работают белки других онкогенов и онкосупрессоров?

Ответы на вопросы о связи нарушений в геноме с нарушениями в основных процессах жизнедеятельности клетки и о перспективах новых методов лечения мы будем искать в следующих главах книги.

## ❖ ЧТО ПОЧИТАТЬ

*“Геном человека: как это было и как это будет” — статья Петра Старокадомского и Павла Натальина о расшифровке генома человека, опубликованная на сайте “Биомолекула”:*

<https://biomolecula.ru/articles/genom-cheloveka-kak-eto-bylo-i-kak-eto-budet>

*“Опасное копирование” — статья Кирилла Стасевича на сайте “Наука и жизнь” о репликации ДНК как естественном источнике мутаций, в том числе и для рака:*

<https://www.nkj.ru/news/30951/>

*Генетическое тестирование при раке (страница Национального института рака США, на английском):*

<https://www.cancer.gov/about-cancer/causes-prevention/genetics/genetic-testing-fact-sheet>

*“Рак молочной железы с семейной историей” — статья Анны Петренко о BRCA-генах и раке груди, опубликованная на сайте “Биомолекула”:*

<https://biomolecula.ru/articles/rak-molochnoi-zhelezy-s-semeinoi-istoriei>



ГЛАВА 3  
СЕКРЕТЫ КЛЕТОЧНОГО  
ДЕЛЕНИЯ И МИФЫ  
О ХИМИОТЕРАПИИ



**Н**есмотря на появление множества новых таргетных препаратов от рака, основными методами лечения злокачественных опухолей продолжают оставаться хирургическое вмешательство, лучевая (радио) терапия и традиционная химиотерапия. Лечение рака — это, увы, “совсем не сахар”. Из-за множества побочных эффектов химиотерапии многие считают, что “химия” — хуже рака, лечение — опаснее, чем сама болезнь. Нельзя назвать эту мысль совсем уж ложной. Действительно, бывают случаи, когда назначение “химии” нецелесообразно из-за очень преклонного возраста пациента или наличия тяжелых сопутствующих заболеваний, и тогда врачи ищут другие способы воздействия на опухоль. Однако в большинстве случаев применение лекарственных препаратов этой группы способно значительно усилить эффект от операции и сдержать развитие неоперабельных форм рака. Чтобы разобраться в механизме действия химиотерапии и причинах ее побочных эффектов, нам придется понять, как устроен клеточный цикл. Кроме того, мы поговорим о лекарствах нового поколения — действующих более деликатно, чем традиционная химиотерапия, и блокирующих деление раковых клеток на уровне сигнальных путей.

## ХИМИОТЕРАПИЯ — БЛАЖЬ ИЛИ НЕОБХОДИМОСТЬ?

Химиотерапия — в просторечии “химия” — одна из главных страшилок онкологии. От “химии” тошнит, пропадает аппетит, выпадают волосы, случаются желудочные и кишечные кровотечения. Кажется, это лечение целиком состоит из побочных эффектов и добавок не гарантирует выздоровления, так что вопрос “А зачем это вообще нужно?” далеко не случайно возникает и у больного раком, и у его родных, видящих мучения близкого человека. В необходимости операции при раке чаще всего не сомневается никто. Но вот “химия”... А точно ли она необходима?.. К сожалению, да.

Долгое время хирургическое вмешательство было единственным возможным методом лечения новообразований. Выросло у тебя что-нибудь “лишнее” — удали это. Но с самого начала применения хирургических методов лечения онкологических заболеваний врачи замечали, что опухоли реагируют на операцию по-разному. Одни уничтожались “с концами” и больше никогда не беспокоили пациентов, а другие возвращались снова и снова, распространялись по организму и, как правило, приводили к смерти больного. Так эмпирическим путем появилось деление на “доброкачественные” и “злокачественные” опухоли. Позднее, с развитием методов цитологии, выяснилось, что клетки доброкачественных опухолей выглядят под микроскопом иначе, чем злокачественные, и таким образом появилась возможность классифицировать опухоли, не дожидаясь рецидива.

В XX веке онкохирургия шагнула далеко вперед, например стало очевидно, что обязательно нужно удалять опухоль вместе с прилегающими тканями, в которых могут находиться невидимые глазу раковые клетки. Появились новые инструменты и приборы, позволяющие оперировать органы, которые раньше были недоступны для врачей, однако совершенствование методов хирургического вмешательства само



по себе не оказало заметного влияния на увеличение продолжительности жизни больных раком. Некоторый прогресс в этой области наступил, когда к хирургии добавилась радиотерапия, или лучевая терапия.

Радиация сильнее повреждает делящиеся клетки, чем клетки в состоянии покоя. Лучевая терапия, основанная на облучении опухоли ионизирующим облучением (альфа-частицами, нейронами, протонами и т. д.), и сейчас активно применяется при лечении злокачественных опухолей. В некоторых случаях радиационная хирургия (когда пучок ионизирующего излучения фокусируется в строго определенное место) остается единственным возможным способом лечения (например, при опухолях головного мозга). Однако этот метод никак нельзя назвать панацеей, и у него множество побочных эффектов, по тяжести сопоставимых с негативными эффектами химиотерапии. Самым серьезным из них является уже обсуждавшийся выше канцерогенный эффект ионизирующего излучения.

Большая часть успехов медицинской онкологии в конце XX и начале XXI века, о которых мы говорили в первой главе, связана с появлением более точных методов диагностики и развитием фармакологических методов лечения злокачественных опухолей. Приведем лишь один пример. После внедрения в клиническую практику препарата “Цисплатин” пятилетняя безрецидивная выживаемость при злокачественных опухолях яичка возросла с 10 до 85%. И это только один препарат и лишь одна разновидность рака.

Ранняя диагностика болезни позволяет иногда обойтись без “химии”, — можете использовать этот довод, чтобы побудить себя и своих близких более тщательно следить за здоровьем, — но на более поздней стадии без поддержки хирургического лечения медикаментозными средствами не обойтись. На сегодняшний день в арсенале врачей-онкологов находятся десятки, если не сотни препаратов, и трудно представить, что было время, когда сама возможность лечения

рака лекарственными средствами казалась невысказанной. А между тем злокачественные опухоли были (и остаются) далеко не самыми простыми объектами для фармакологического воздействия.

Не верьте, когда вам говорят, будто опухоль трудно уничтожить. Убить раковую клетку “в пробирке” не составляет ни малейшего труда. Если бы перед фармакологической наукой стояла цель всего лишь “уничтожить опухоль” — она была бы достигнута давно-давно. Но задача формулируется иначе: “Уничтожить опухоль, но при этом сохранить в живых организм” — и вот это действительно проблема. Все наиболее эффективные лекарства, направленные на борьбу с чужаками в нашем организме, будь то антибиотики или препараты против паразитических червей-гельминтов, обыгрывают генетическую и молекулярную разницу между клетками паразита и хозяина. Например, действие таких популярных антибиотиков, как стрептомицин и гентамицин, основано на том, что они связываются с рибосомами бактериальных клеток и нарушают синтез белка в них. Рибосомы прокариот отличаются от рибосом эукариот, и собственным клеткам человека эти антибиотики почти не вредят.

Но молекулярный и генетический “портрет” раковой клетки почти идентичен свойствам нормальной клетки, и долгое время было непонятно, как в принципе можно воздействовать на опухоль, не навредив организму. Изобретение химиотерапии оказалось такой же случайностью, как и открытие антибиотиков. Хотелось бы написать “счастливой случайностью”, но рука не поднимается описывать так событие, которое потомками было классифицировано как военное преступление.

☛ **ФАКТ:** раковые клетки слишком похожи на обычные, здоровые, поэтому создание лекарств, которые будут уничтожать опухолевые клетки, не причиняя сильного вреда остальному организму, продолжает оставаться сложной фармакологической задачей.

## “ХИМИЯ” И ЖИЗНЬ

Классическая химиотерапия зародилась на полях Первой мировой войны. Именно там, неподалеку от бельгийского города Ипр, немецкая армия впервые применила боевое отравляющее вещество, вошедшее в историю под названием “горчичный газ”, или иприт. В начале XX века Германия была ведущей химической державой мира. К сожалению, некоторые открытия немецких химиков оказались технологиями “двойного назначения”. Иприт вызывал тяжелейшие поражения глаз, кожи и дыхательных путей, которые не проходили месяцами. Изучая пострадавших от отравления солдат, врачи обнаружили у них пониженный уровень лейкоцитов (белых кровяных клеток) и резкое снижение скорости деления клеток костного мозга (главной кроветворной ткани организма). То есть яд влиял прежде всего на активно делящиеся клетки и не оказывал заметного влияния на остальные.

Этим и объяснялось медленное выздоровление отравленных — ведь заживление ран требует усиленного деления в окружающих тканях. Во время Первой мировой войны наблюдение за этим цитостатическим эффектом использовали главным образом для диагностики ипритового отравления. Однако в 1940-е годы американские ученые Луис Гудман и Альфред Гилман догадались, что этот яд (а точнее, его производные), взятый в необходимой дозировке, должен эффективно убивать раковые клетки. Ведь именно активная и бесконтрольная их пролиферация (деление) является отличительным признаком злокачественной опухоли. “Генетическое” определение рака, которое мы дали в предыдущей главе, станет гораздо точнее, если дополнить его упоминанием об этом ключевом биологическом процессе: “Рак — это болезнь генома, приводящая к избыточной активации клеточного деления”.

Вскоре состоялось первое клиническое испытание нового лекарства. (В те времена академические и медицинские

нравы радикально отличались от нынешних и те или иные “опыты на пациентах” были обычной практикой для врачей. Строгие протоколы доклинических исследований медицинских препаратов появились гораздо позже.) Больному с диагностированной лимфосаркомой, который вошел в историю медицины под инициалами J. D., ввели внутривенно первую дозу яда. На четвертый день химиотерапии опухоль спала, за неделю внешние симптомы исчезли полностью, а через месяц наступила ремиссия — анализ крови показал отсутствие раковых клеток.

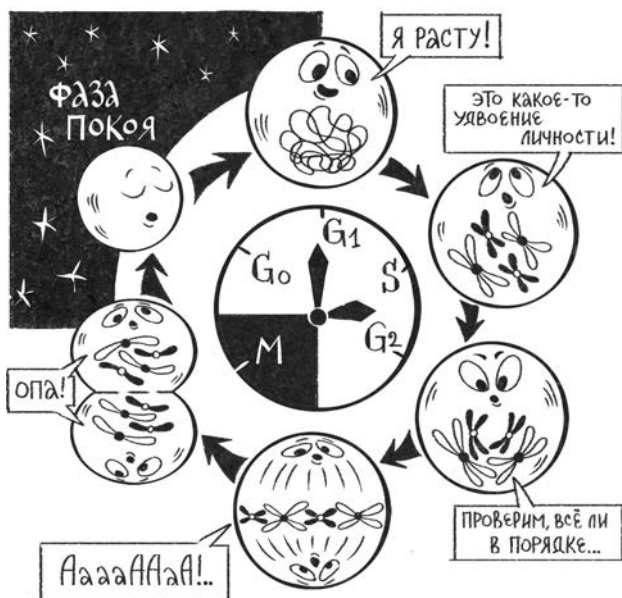
Несколькими годами позже другой американский ученый, Сидни Фарбер, продемонстрировал, что использование антагонистов фолиевой кислоты способно повернуть вспять бешеное деление клеток крови при лейкозе. Фолиевая кислота — витамин, необходимый для нормального кроветворения, — была открыта при изучении одной из форм анемии. Здоровым людям это вещество помогает поддерживать нормальное производство клеток крови. Однако у больных лейкозом — “раком крови”, при котором незрелые клетки крови делятся патологически быстро и буквально “забивают” собой сосуды, но при этом не способны нормально выполнять свои функции, — прием препаратов фолиевой кислоты вызывал резкое обострение болезни. Фарбер предположил, что действие веществ, блокирующих активность фолиевой кислоты (антифолатов), должно помочь таким больным. В 1947 году Фарбер сделал первую инъекцию антифолатов двухлетнему мальшу, умиравшему от острого лейкоза. Первый препарат не оказал никакого заметного воздействия на больного, а вот второй вариант молекулы-антагониста, получивший название “Аметоптерин”, вызвал стремительную ремиссию. За несколько дней число злокачественных клеток-лейкоцитов в крови упало в несколько раз, к ребенку вернулись силы и аппетит. Так было положено начало современной химиотерапии.

Однако понадобились еще десятилетия кропотливых лабораторных исследований, чтобы разобраться, почему

лекарства этой группы так избирательны в отношении делящихся клеток. Ключом к пониманию молекулярных механизмов действия химиотерапии явилось изучение клеточного цикла — отрезка времени от одного деления клетки до другого.

## КЛЕТочный ЦИКЛ — КОЛЕСО ЖИЗНИ

В жизни большинства клеток человеческого организма можно выделить несколько периодов — фаз, в каждой из которых происходят определенные события, подготавливающие клетку к размножению и обеспечивающие деление.



**Рис. 7.** Клеточный цикл — период от одного клеточного деления до другого — похож на колесо. В раковых клетках оно крутится особенно быстро, что является одним из ключевых признаков рака (см. рис. 1)

Причем хотя “работают” клетки в разных тканях нашего организма по-разному, делятся они все более-менее одинаково. Молекулярные механизмы этого ключевого жизненного процесса очень консервативны. Вот почему одним и тем же химиопрепаратом подчас лечат опухоли в самых разных органах.

Первая фаза клеточного цикла называется G<sub>0</sub> (G от англ. *gap* — промежуток), или фаза покоя, — это время, в течение которого клетки не делятся. Некоторые типы клеток, как, например, нейроны или клетки сердечной мышцы, вступают в фазу покоя после достижения зрелости и остаются в ней навсегда, но для остальных клеток эта фаза подобна паузе между двумя делениями. Чем дольше клетка находится в состоянии покоя, тем реже она делится, и наоборот — у раковых клеток G<sub>0</sub>-фаза обычно очень короткая: они переходят от одного цикла размножения к другому буквально “не переводя дыхания”.

Препараты для химиотерапии разрабатывают на основе веществ, которые минимально повреждают клетки, находящиеся в G<sub>0</sub>-фазе, но активны против клеток, вышедших из состояния покоя. Так удастся хотя бы отчасти снизить побочные эффекты, связанные с тем, что токсический эффект химиотерапии в большей или меньшей степени затрагивает любую делящуюся ткань.

Клетка, которая собирается делиться, переходит из G<sub>0</sub> в подготовительную G<sub>1</sub>-фазу. Деление требует большого количества ресурсов, которые нужно подготовить заранее. В течение G<sub>1</sub>-фазы клетка увеличивается в размерах и производит РНК и белки, необходимые для синтеза ДНК в процессе деления. G<sub>1</sub>-фаза особенно важна для клеточного цикла, потому что в этот период клетка еще имеет возможность “передумать”. Если она по каким-то причинам остается неделящейся, то выходит из G<sub>1</sub>-фазы и возвращается в состояние покоя. На более поздних стадиях такой “откат”, как правило, уже невозможен. Клетка должна завершить процесс деления

или погибнуть. Когда она достигает необходимых размеров, а нужные белки уже синтезированы, наступает следующая фаза клеточного цикла — S-фаза.

Это этап клеточного цикла, на котором происходит основное молекулярное событие деления — репликация (копирование) ДНК, то есть удвоение клеточного генома. Многие виды химиотерапии особенно эффективны против клеток, находящихся на этой стадии.

Репликация ДНК — сложный молекулярный процесс, в который вовлечено множество белков. Собственно, копированием ДНК занимаются ферменты ДНК-полимеразы. Но над тем, чтобы создать им “условия для работы”, трудятся десятки других молекул. Белки хеликазы и топоизомеразы помогают расплетать двойную спираль. SSB-белки связываются с одноцепочечной ДНК, предотвращая неизбежное “слипание” комплементарных нитей. Белок праймаза синтезирует небольшие затравки — “праймеры”, которые необходимы для того, чтобы “главная” ДНК-полимераза могла начать работу. Фермент лигаза “сшивает” концы синтезированных фрагментов ДНК, формируя единую непрерывную нить, и т. д.

Алкилирующие препараты (те самые — производные иприта и их аналоги) “сшивают” молекулы ДНК и не дают им разделиться. Эти лекарства действуют на клетки в любой стадии клеточного цикла, но “голые” молекулы ДНК, освобожденные от своей белковой защиты и готовые к копированию, особенно чувствительны к ним. Аналогичным образом “склеивают” нити ДНК и соединения платины в составе уже упоминавшегося “Цисплатина”.

Другой класс лекарств, к которым клетка особенно чувствительна в данной фазе, — антиметаболиты. Они представляет собой “неправильные”, “испорченные” нуклеотиды, которые нарушают синтез новой ДНК, и “испорченные” аналоги фолиевой кислоты, необходимой для синтеза пуринов (те самые антифолаты, впервые примененные доктором

Фарбером). К этой группе относятся такие лекарства, как “Метотрексат”.

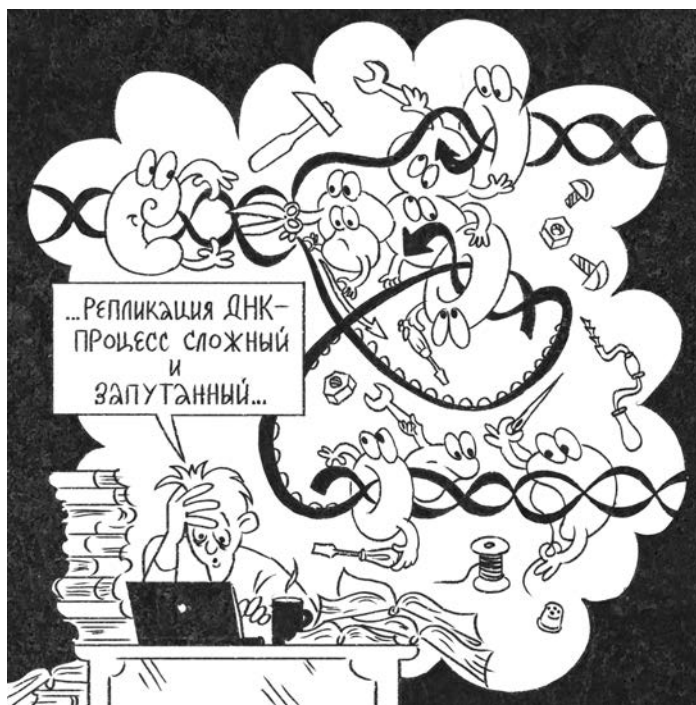
В процессе репликации важную роль играет белок топоизомеразы, “расплетающий” двойную спираль ДНК. Ингибиторы этого фермента также нарушают процесс деления в S-фазе и имеют антиопухолевый эффект, например антрациклиновые антибиотики.

После S-фазы следует вторая подготовительная фаза G<sub>2</sub>, а следом за ней фаза собственно видимого клеточного деления (митоза) — M-фаза. Сначала происходит деление клеточного ядра на два, а потом и цитоплазма оказывается разделенной между двумя новыми клетками. Для того чтобы хромосомы оказались равномерно распределены между двумя дочерними клетками, необходимо, чтобы в делящейся клетке сформировалась из микротрубочек специальная структура — “веретено деления”. Лекарства, препятствующие сборке микротрубочек, например антиопухолевые препараты таксаны, нарушают деление клеток на этой стадии.

В здоровых клетках работают специальные механизмы “контроля качества” деления. В каждом клеточном цикле есть несколько критических моментов, так называемых контрольных точек клеточного цикла, когда проверяется точность копирования генетического материала. Если клетка успешно проходит такую контрольную точку, то она продолжает “двигаться” по клеточному циклу. Если же какие-либо обстоятельства, например повреждение ДНК, мешают ей миновать этот этап, то клетка либо “исправляется” с помощью факторов репарации ДНК, о которых мы уже говорили, либо погибает. Стратегической задачей химиотерапии является подведение раковой клетки к “контрольным точкам” в максимально поврежденном состоянии — буквально доведение ее “до смерти”. Для этого желательно воздействовать сразу на несколько процессов, поэтому при химиотерапии больным часто назначают несколько препаратов из разных фармакологических групп.



- ☛ **ФАКТ:** классическая химиотерапия направлена на уничтожение любых активно делящихся клеток в организме, в то время как целевые, или таргетные, препараты нового поколения атакуют лишь опухолевые клетки с определенными генетическими мутациями и меньше затрагивают здоровые делящиеся ткани. Однако пока такие препараты разработаны далеко не для всех видов рака и не могут полностью заменить химиотерапию.



**Рис. 8.** Ключевой момент клеточного цикла — процесс репликации (удвоения) ДНК. Материнская двойная спираль “расплетается”, и две одноцепочечные ДНК, получившиеся в результате, используются в качестве основы для достройки двух новых спиралей ДНК, которые позже разойдутся по дочерним клеткам. Этим важнейшим процессом управляет сложный ансамбль белков с разными функциями (лигазы, хеликазы, полимеразы и т. д.)

## БОЛЬШЕ ТЕРАПИЙ ХОРОШИХ И РАЗНЫХ

Препаратов для химиотерапии уже несколько десятков, и каждый год появляются новые. Зачем нужно столько лекарств, если все они действуют более-менее одинаково? Почему нельзя обойтись несколькими средствами, выбрав среди них наиболее эффективные и наименее токсичные для организма?

Несмотря на то что общие принципы действия цитотоксической химиотерапии действительно почти одинаковы, по некоторым, не всегда понятным, причинам опухоли различной локализации обладают разной чувствительностью к одному и тому же химиопрепарату. Вероятно, это связано с тем, что, хотя в целом механизмы деления универсальны, “в деталях” молекулярные процессы, происходящие в клетках различного происхождения, совпадают не полностью. Возьмем два лекарства на основе соединений платины — “Цисплатин” и “Оксалиплатин”. Они имеют схожую химическую структуру и (предположительно) более-менее одинаковый механизм воздействия на ДНК. Однако “Цисплатин” является основным и высокоэффективным препаратом для лечения рака яичек (хотя применяется также при лечении других онкологических заболеваний), в то время как “Оксалиплатин” более эффективен при лечении рака прямой кишки. Подобная избирательность характерна и для других лекарств.

Однако главная проблема (не только с цитостатиками, но и со многими другими видами антираковой терапии) заключается в том, что очень часто опухоли, показавшие, казалось бы, хорошую чувствительность к препарату и побежденные, возвращаются снова в уже не поддающемся прежнему лечению виде. Известный нам больной с инициалами J. D., на котором была впервые испытана химиотерапия, хотя и прожил на несколько месяцев дольше, чем предполагали врачи, в конце концов скончался от рецидива

лимфосаркомы. То же произошло и с первыми маленькими пациентами доктора Фарбера: за стремительной ремиссией последовали столь же стремительный рецидив и смерть. Хотя речь шла о неизлечимо больных (на тот момент) пациентах, которым новаторская терапия все-таки подарила несколько дополнительных месяцев жизни, нестойкость результатов первых клинических испытаний изрядно обескуражила исследователей. Понять, в чем причина такой необыкновенной живучести злокачественных опухолей, воскресающих снова и снова, словно недобрый феникс, ученым помогла теория эволюции.

Большинство опухолей начинаются, по-видимому, с одной-единственной предраковой клетки, но ее потомки накапливают разные мутации и с разной скоростью, поэтому в результате клетки опухоли не только утрачивают сходство с исходной “материнской” тканью, но и довольно сильно различаются между собой. Эта внутренняя неоднородность, “гетерогенность” раковой ткани очень важна для понимания развития болезни. То, что представляется нам единым образованием — опухолью, на самом деле является “серпентарием единомышленников” — сообществом более-менее “эгоистичных” клеток, существующих в условиях ограниченного ресурса живого организма. В полном соответствии с дарвиновской теорией о выживании “наиболее приспособленных” между ними начинаются конкуренция и “гонка на выживание”, в которой выигрывают самые эффективные клоны. Но увы, чем “эффективнее” опухоль, тем хуже прогноз для пациента.

Когда пациент начинает получать химиотерапию, она выступает дополнительным “фактором естественного отбора” для раковых клеток. Как в случае применения антибиотиков мы видим появление устойчивых к ним бактерий (и это явление с каждым годом становится все более и более серьезной медицинской проблемой), так и в случае недостаточно эффективной химиотерапии злокачественное новообразование

развивает устойчивость к ней. Достаточно, чтобы в исходной опухоли оказалось буквально несколько клеток с нужными (а точнее, с точки зрения пациента, совсем ненужными) мутациями, позволяющими выжить в токсичной среде, чтобы опухоль дала рецидив. Поэтому так же, как и при антибиотикотерапии, лечащему онкологу приходится держать в голове варианты замены лекарственных средств на случай, если у пациента разовьется устойчивость к ним. Чем шире выбор препаратов и возможность комбинировать их, добиваясь усиленного (синергичного) ответа, тем выше шансы победить болезнь.

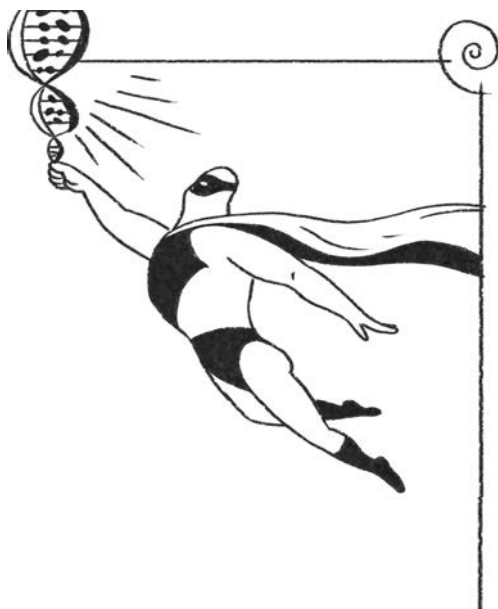
К этому выводу врачи-онкологи пришли еще на заре химиотерапевтической эры. Ни один из препаратов химиотерапии первого поколения не давал стабильной ремиссии при лейкомиях, и, только когда больным предложили лекарственную схему из нескольких препаратов, бьющих в разные “слабые места” клеточного цикла, врачам удалось добиться полного выздоровления большинства пациентов. Этот подход — лечение пациентов несколькими препаратами одновременно — продолжает использоваться в онкологии и в наши дни, хотя некоторые современные лекарства показывают достаточно высокую эффективность и при монотерапии (лечении одним препаратом). Тогда же был сформулирован и второй принцип химиотерапии (тоже похожий на один из принципов антибиотикотерапии) — “лечить с запасом”. Не останавливать применение терапии при первых признаках улучшения, а продолжать ее еще по крайней мере несколько недель, чтобы “добить” врага и постараться не оставить шанса на выживание даже единичным опухолевым клеткам. Однако оба эти принципа — использование нескольких препаратов и увеличение длительности курсов их приема — увеличивая эффективность лечения, одновременно усиливают, к сожалению, и тяжесть побочных эффектов.

По своей природе химиотерапия поражает все активно делящиеся клетки организма — именно с этим связано большое количество побочных эффектов. Часто обновляющиеся клетки кишечника, волосяных луковиц, а главное — кроветворные и иммунные клетки становятся неизбежными жертвами антиракового лечения. Именно поэтому лекарства, как правило, назначают циклами — чтобы дать организму возможность восстановиться. Некоторые негативные эффекты химиотерапии медики научились ослаблять. Так, например, использование специальных охлаждающих шлемов замедляет обменные процессы в коже головы и снижает повреждающее действие цитотоксических препаратов на волосяные луковицы. В результате пациенты (и что особенно важно — пациентки) теряют во время лечения не так много волос. Аналогично специальные охлаждающие повязки препятствуют повреждению ногтей на руках и ногах. Это может показаться не бог весть каким успехом. Но из подобных “мелочей” складывается самоощущение больных, а его влияние на успех лечения нельзя недооценивать.

Некоторые препараты, используемые в химиотерапии, например алкилирующие агенты, сами по себе обладают мутагенным эффектом и, вылечив одну опухоль, способны позже спровоцировать образование другой. Эти факторы делают подбор лекарственной терапии при онкологических заболеваниях сложной задачей, которая не всегда имеет единственно верное решение, даже при нынешнем выборе лекарств. К сожалению, как было сказано выше, на сегодняшний день альтернативы химиотерапии для многих видов рака не существует, но ученые активно изучают другие, более специфические и менее токсичные методы, способные “остановить” активно делящиеся злокачественные клетки.

☛ **ФАКТ:** раковая опухоль эволюционирует и изменяет свои свойства.

## Супергерои среди нас



Изучение генетической природы заболеваний долгие годы шло по одной и той же схеме: у нас есть несколько (чем больше, тем лучше) больных с одинаковой клинической картиной, мы сканируем их геномы и если находим одну или несколько похожих мутаций, то приходим к выводу, что эти мутации связаны с болезнью. Так, например, было выявлено, что причиной муковисцидоза является точечная мутация (точнее, группа точечных мутаций) в единственном транспортном белке. Этим же путем была установлена связь мутаций в генах BRCA с наследуемыми формами рака груди.

Однако несколько лет назад, когда секвенирование генома стало уже массовым явлением, ученые решили проверить: а правда ли, что такие мутации встречаются только у пациентов? Результаты их поразили. Оказалось, что существуют люди — носители разных мутировавших генов, ассоциированных с тяжелейшими генетическими заболеваниями, которые живы, здоровы и никогда не испытывали ни малейших недомоганий, “предписанных” нарушениями в их геноме. Американский ученый Стивен Фрэнд наполовину в шутку, но отчасти и всерьез назвал таких людей “супергероями”, имея в виду, что у каждого из них должна быть какая-то “суперсила”, как у героев популярных комиксов, позволяющая нейтрализовать подобные опасные мутации. Выяснением материальной природы этой “суперсилы” сейчас занято множество лабораторий по всему миру. Ученые надеются, что компенсаторные механизмы, работающие у “супергероев”, можно будет использовать, чтобы помочь людям, страдающим различными наследственными

недугами. Для остальных же этот пример служит напоминанием, что отношения “ген — болезнь” совсем не так однозначны, как это может показаться на первый взгляд.

## КУДА ВЕДУТ СИГНАЛЬНЫЕ ПУТИ

Графическое представление клеточного цикла от одного деления до другого похоже на колесо водяной мельницы, но какое воздействие запускает его вращение? Почему в одних случаях это “колесо” вращается плавно, а в других начинает крутиться как сумасшедшее? Чтобы ответить на этот вопрос, имеющий самое прямое отношение к современным таргетным (целевым) методам лечения рака, нам придется вспомнить еще об одном свойстве живого — его способности взаимодействовать с окружающей средой.

Жить — значит реагировать. Повинуясь сигналам извне, голодная амеба движется в направлении возможного источника пищи или “закукливается” в спору до “лучших времен”. У организмов более высокоорганизованных, как (предположительно) мы с вами, к реакциям на сигналы внешней среды добавляются социальные взаимодействия, позволяющие решать сложные задачи, не доступные одиночке. Мы не только достаем из шкафа теплую куртку, узнав о скором наступлении холодов, или заглядываем в холодильник, почувствовав голод, но и обмениваемся информацией с коллегами, строим общие планы с близкими, выражаем одобрение или неодобрение тем или иным поступкам членов нашей социальной группы.

Однако мало кто при этом задумывается над тем, что наш собственный организм — это, в сущности, тот же социум, союз множества различных клеток, которым необходима необыкновенная согласованность действий для того, чтобы поддерживать в нас жизнь. Для обмена информацией друг с другом клетки используют разнообразные химические (молекулярные) сигналы. Пути, которыми эти сигналы

изменяют поведение клетки в ту или иную сторону, называются сигнальными. Самые известные сигнальные молекулы, о которых слышал каждый, — это гормоны. Половые гормоны определяют формы нашего тела (мужские или женские) и способность к размножению. Гормон инсулин регулирует способность организма усваивать глюкозу и т.д. У каждого из этих гормонов (и множества других менее известных молекул-посредников) есть собственный путь передачи сигнала в клетку.

Большинство сигнальных молекул (их еще называют “лиганды”) — это белки или другие достаточно крупные молекулы, которые не могут проникнуть внутрь клетки через мембрану. Чтобы передать сигнал, они должны связаться с молекулой специального белка-рецептора, который похож на рыбку, встроенную в наружную мембрану клетки так, что “голова” ее находится на внешней стороне, а “хвост” — внутри клетки. Когда “голова” захватывает лиганд, молекула рецептора меняет свою форму и ее внутриклеточный “хвост” передает сигнал дальше.

Удобство этой системы в том, что, регулируя количество определенных рецепторов на своей поверхности, клетки определяют, на какие сигналы они будут реагировать, а на какие — нет. Так, например, рецепторы гормона эстрогена присутствуют в основном в клетках женских половых органов и молочных желез и гораздо в меньшей степени представлены в других тканях. Соответственно, именно эти органы (особенно яичники и матка) будут реагировать на изменения в уровне половых гормонов в ходе менструального цикла, а другие (печень, желудок, легкие и т.д.) этот сигнал не затронет.

Гормоны разносятся с током крови и других жидкостей по всему организму достаточно равномерно, и именно репертуар рецепторов в каждой конкретной клетке определяет, на какие именно “молекулярные сообщения” она будет реагировать. Примерно по тем же принципам устраивают тематические рассылки электронных писем внутри фирмы — одни



сообщения поступают только в бухгалтерию, другие только в отдел продаж, третьи предназначаются всем работникам.

Деление клеток в здоровых тканях также подчиняется сигналам извне, которые направляют рост и развитие организма и определяют его способность к самовосстановлению.

В раковой клетке набор рецепторов отличается от того, что присущ нормальным клеткам той же самой ткани. Одни рецепторы, например те, сигнал от которых ограничивает рост и деление клеток, перестают синтезироваться в ней вовсе, зато другие, наоборот, производятся в избыточном количестве. Именно это изменение молекулярного репертуара объясняет “непослушание” раковой клетки и ее способность “поступать по-своему”, игнорируя приказы, приходящие от организма.

После связывания лиганда с рецептором запускается молекулярная внутриклеточная эстафета, цель которой состоит в том, чтобы усилить этот внешний сигнал и донести его до клеточного ядра. Один белок активирует два других, те, в свою очередь, вступают в реакцию со следующими посредниками, которые передают молекулярную эстафету дальше, вовлекая все новые и новые молекулы. Именно благодаря эффекту усиления сигнала даже крошечные, по обычным химическим меркам, дозы гормонов способны вызывать такие существенные изменения в организме. В конечном счете этот сигнальный каскад приводит к активации специальных белков, транскрипционных факторов, которые способны избирательно связываться с ДНК и активировать или блокировать (ингибировать) функции определенных генов. Часто один транскрипционный фактор контролирует целую группу генов, вовлеченных в тот или иной процесс. Это обеспечивает согласованность синтеза многих белковых молекул одновременно. В результате изменения уровня экспрессии группы генов меняется “белковый репертуар” клетки, а вместе с ним и выполняемые ею функции. Так формируется адекватный клеточный ответ на внешний сигнал.

Последовательность молекулярных взаимодействий, которая начинается со связывания лиганда и заканчивается клеточным ответом (обычно в виде синтеза тех или иных белков), и называется сигнальным каскадом, или сигнальным путем. В этой книге нас будут интересовать главным образом сигнальные пути, связанные с регуляцией клеточного цикла, но общие принципы передачи сигналов, изложенные выше, одинаковы для всех основных клеточных процессов в организме. Свои сигнальные пути, о которых будет рассказано дальше, есть у иммунного ответа и у механизмов программируемой клеточной гибели, играющих важную роль в раке.

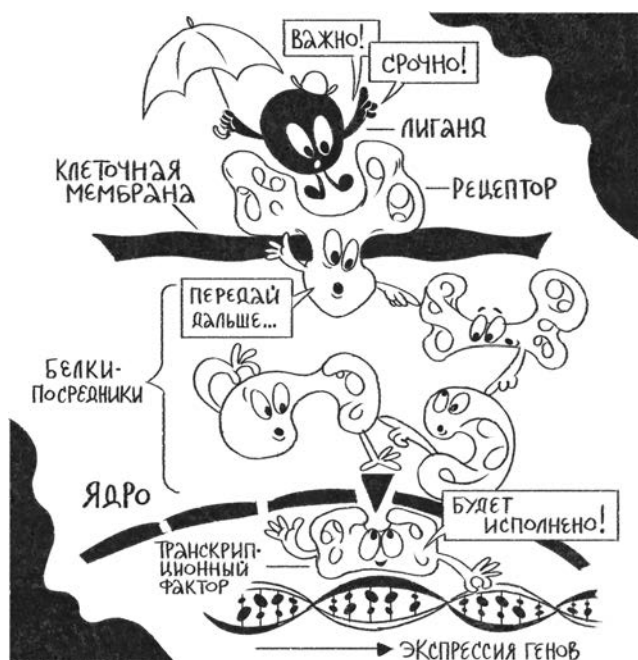


Рис. 9. Сигнальные пути позволяют регулировать внутриклеточные процессы в ответ на сигналы извне. Молекулярный вестник – лиганд, связываясь с белком-рецептором на поверхности клетки, запускает каскад реакций, который приводит к изменению активности тех или иных генов

Представьте себе вместо живой клетки любое промышленное производство, например линию по сборке мобильных телефонов. На линии трудятся работники. Однако запускает производство и определяет, сколько гаджетов необходимо выпустить за день, не мастер, стоящий у станка. Этому решению предшествует длинная управленческая цепочка. Сначала в отдел к маркетологам стекается информация о продажах (сигнал извне). Она преобразуется в доклад руководству завода (передача сигнала из внешней среды во внутреннюю). Руководство направляет требования увеличить производство той или иной модели в цех, секретарь оформляет это решение в форме внутренних приказов и рассылает по цехам (внутриклеточная передача сигнала), и только после этого мастера запускают станки.

Возвращаясь от промышленных метафор к биологическим процессам, важно понимать, что “станки” молекулярного конвейера, связанного с клеточным делением, например белки, обеспечивающие синтез молекул ДНК и управляющие сборкой и расхождением хромосом, крайне редко оказываются повреждены при раке. Мутации, нарушающие функции этих ключевых макромолекул, как правило, летальны — приводят к гибели клетки. Ошибка, оборачивающаяся злокачественным перерождением, обычно находится “в заводоуправлении”, то есть выше по течению сигнального пути (в английском языке для этого даже есть специальное слово *upstream*). Нарушается не реализация программы клеточного деления, но ее регуляция.

Вот еще одна “техническая” метафора, помогающая представить драматизм происходящего. Раковая клетка похожа на машину с отлично работающим мотором, но с отказавшими тормозами и заклинившим рулем — стремительную и неуправляемую.

В предыдущей главе уже упоминалось, что критическими с точки зрения развития опухоли оказываются мутации в генах, которые кодируют две группы белков — онкогены

и онкосупрессоры. Если проанализировать их биохимические свойства, то среди них найдутся молекулы с самыми разными функциями: рецепторы, ферменты, транскрипционные факторы. Ничего общего на первый взгляд! Но если присмотреться внимательней, то окажется, что все эти белки прямо или косвенно вовлечены в сигнальные пути, регулирующие рост и деление клеток.

☛ **ФАКТ:** рак — это генное заболевание, приводящее к нарушению процессов регуляции клеточного цикла и, как результат, к усиленному клеточному делению.

## ЛЕЧИМ СИГНАЛЬНЫЕ ПУТИ СНАРУЖИ И ВНУТРИ

Основными лигандами, запускающими клеточный цикл в организме человека, является группа белков, называемых факторами роста (GF — growth factor). Обычно в их название включается упоминание ткани, в которой впервые или наиболее ярко был описан их эффект — фактор роста эпидермиса (EGF), фактор роста гепатоцитов (HGF) и т.д. Каждый из них действует через свой специфический рецептор (или группу рецепторов). Передавая через цепочку посредников сигнал в ядро клетки, ростовые факторы запускают синтез особых белков — циклинов.

Циклины — главные регуляторы клеточного цикла. График изменения уровня разных циклинов в клетке похож на рисунок набегающих друг на друга волн, каждая из которых несет клетку к следующей фазе деления. В свою очередь циклины активируют специальные ферменты — циклинзависимые киназы (CDK) и т.д., вплоть до белков, непосредственно регулирующих копирование ДНК и расхождение хромосом. Объяснение механизмов регуляции клеточного цикла с помощью циклинов и циклинзависимых киназ в 2001 году

было отмечено Нобелевской премией. Награду получили ученые Ли Хартвелл, Тимоти Хант и Пол Нерс.

Подробное рассмотрение сигнальных путей, ведущих к делению клетки, само по себе могло бы потянуть на целую книгу, но для понимания общих принципов злокачественного перерождения достаточно будет уяснить несколько базовых положений. Генетическое нарушение может затронуть сигнальный путь, ведущий к делению клетки, на самых разных уровнях регуляции. Клетка может начать усиленно производить факторы роста или рецепторы к ним, сломанным может оказаться циклиновый механизм или регуляция факторов транскрипции и т. д. Но общий результат будет одним и тем же — усиление молекулярного сигнала, командующего клетке: “Делись!” Как упоминалось выше, онкогенами и онкосупрессорами могут выступать самые разные белки сигнального каскада, запускающего клеточное деление. Например, известный онкоген Мус — это фактор транскрипции, так же как и онкосупрессор р53, а онкогенные RAS-белки — это ферменты, белки-катализаторы. Эти “молекулярные подробности”, невидимые глазу, очень важны с точки зрения разработки и применения целевой лекарственной терапии, направленной не на все делящиеся клетки (как традиционная химиотерапия), а лишь на те, в которых есть определенная генетическая поломка.

Мутации, связанные с молекулами, находящимися на поверхности клетки или во внеклеточной среде, компенсировать лекарственными методами легче, чем нарушения внутриклеточного сигнала. Лиганды и рецепторы более доступны для воздействия, чем циклины и циклинзависимые киназы. Ведь чтобы добраться до последних, лекарственному веществу нужно преодолеть барьер клеточной мембраны, а это не просто. Поэтому наибольших успехов таргетной терапии рака на сегодняшний день удалось добиться в отношении заболеваний, при которых патологическое деление клеток связано с избыточной активностью определенных

рецепторов (обычно в результате амплификации — увеличения числа копий их генов).

Классическим примером такого онкогенного рецептора является белок HER2. В 20–30% случаях рака груди синтез этого белка усиливается, что приводит к ускоренному росту опухоли. “Трастузумаб” (другое название — “Герцептин”) — лекарство на основе антител к данному рецептору. С одной стороны, оно блокирует сигнал от фактора роста и прекращает клеточное деление в опухоли, а с другой — привлекает клетки иммунной системы. (В норме антителами организм “метит” клетки “чужаков”, например бактерий, но об этом подробнее будет рассказываться в главе, посвященной иммунотерапии рака.) Иммунные клетки распознают антитела на поверхности клеток с повышенной экспрессией HER2 и уничтожают их.

Отдельной и очень важной группой лигандов, ускоряющих клеточное деление, являются половые гормоны. Сигнальные пути, связанные с этими молекулами, активны преимущественно в половых органах. Нарушения в сигнальных путях гормонов прогестерона и эстрогена дают начало таким женским опухолям, как некоторые разновидности рака груди, матки и яичников. Среди мужских гормонозависимых опухолей, чувствительных к уровню тестостерона, лидирует рак простаты. Так же как в случае с факторами роста, общий принцип лечения гормонозависимых опухолей направлен на блокировку (ингибирование) гормонального сигнала на том или ином этапе. Лечение такого рода называют еще “гормональной терапией”, хотя по смыслу она, скорее, “антигормональная”.

В ходе разработки этого метода лечения выяснилось, что мужские половые гормоны в женском организме и женские половые гормоны в мужском работают по-разному. Введение в организм мужчины высокой дозы аналога женского полового гормона (синтетического эстрогена диэтилстильбэстрола — DES) почти полностью блокирует синтез

мужского полового гормона тестостерона за счет подавления нормального сигнала от гипофиза к половым железам и останавливает развитие рака простаты. Этот метод “химической кастрации” широко использовался при лечении гормонозависимых опухолей у мужчин в 1960-х годах, пока на смену ему не пришли более безопасные методы регуляции гормонального статуса пациентов. За разработку гормонального лечения злокачественных опухолей предстательной железы Нобелевскую премию 1966 года получил американский физиолог Чарльз Хаггинс.

Во время гормонального лечения рака простаты у пациентов проявляются признаки “феминизации” — увеличение веса, потеря волос на теле, но все эти изменения обратимы и исчезают вскоре после завершения курса терапии. При этом введение женщинам с раком молочной железы высоких доз тестостерона вызывало многочисленные побочные эффекты, связанные с “маскулинизацией” (рост волос на теле, огрубление голоса), но не оказывало заметного воздействия на их опухоли. К женским гормонозависимым опухолям исследователям пришлось подбираться с другого конца, синтезируя вещества, способные блокировать рецепторы этих гормонов.

Интересная история связана с появлением одного из самых распространенных лекарств для лечения эстрогензависимого рака груди — “Тамоксифена”. Изначально эта молекула тестировалась как возможное противозачаточное средство, но не показало удовлетворительного эффекта. Зато способность соединения надежно блокировать эстрогеновый рецептор сделало его эффективным препаратом для лечения женских опухолей, чувствительных к эстрогену.

Так же как любая целевая терапия, гормональное лечение при раке требует знания молекулярных особенностей опухоли данного конкретного пациента. (Больной бессмысленно принимать “Тамоксифен”, если опухоль у нее не экспрессирует эстрогеновый рецептор.) Такое лечение назначается

врачом только после детального генетического и биохимического анализа злокачественного новообразования.

Хотя добраться до внутриклеточных онкогенов на порядок сложнее, чем “включить” или “выключить” рецептор на поверхности мембраны, некоторых успехов удалось достичь и здесь. Примером такого лекарства является, например, “Гливек” (“Иматиниб”) — таргетный препарат для лечения одной из разновидностей “рака крови” — хронического миелоидного лейкоза. Для этого заболевания характерна особая хромосомная перестройка, в результате которой сливаются “голова” 22-й и “хвост” девятой хромосомы, образуя так называемую филадельфийскую хромосому. В результате получается гибридный ген (и гибридный белок) BCR-ABL, вызывающий патологическое деление клеток крови. С биохимической точки зрения этот белок (как и многие другие онкогены) — “взбесившаяся” гиперактивная киназа, неразборчиво и неуправляемо фосфорилирующая белки клеточного цикла. Действующее вещество “Гливека” представляет собой сложную органическую молекулу (не белок!), способную избирательно связываться с “молекулярным карманом” на поверхности этой гибридной киназы и полностью блокировать ее действие. С появлением “Гливека” хронический миелоидный лейкоз, бывший до того практически неизлечимым заболеванием, стал болезнью, при которой шансы на выздоровление близки к 100%.

👁 **ФАКТ:** главными объектами таргетной терапии на сегодняшний день являются лиганды и рецепторы (не только раковых клеток), но в некоторых случаях удается добиться прицельного воздействия и на белки, действующие внутри клетки.

## ЧЕЛОВЕК И БОЛЕЗНЬ

Эта книга была задумана, прежде всего, как рассказ о клеточной и молекулярной природе рака, но, конечно, невозможно



забыть, что за каждым лекарством, прошедшим долгий и непростой путь от лабораторной задумки до официального появления на фармацевтическом рынке, стоит история человеческих надежд и отчаяния, спасенных и, увы, упущенных жизней.

Драматичную историю первого клинического испытания упомянутого выше лекарства “Трастузумаб”, специфического к рецептору HER2, приводит в своей книге “Царь всех болезней. Биография рака” американский врач Сиддхартха Мукерджи:

Шишка на шее у Барбары — единственная опухоль во всей группе, которую можно было увидеть, потрогать и излечить, — стала компасом испытаний. На утро первой капельницы с антителами к HER2 все женщины по очереди подошли потрогать шишку, одна за другой проводя пальцами по ключице Барбары. Этот глубоко интимный ритуал повторялся каждую неделю. Через две недели после начала испытаний наступили разительные перемены. Опухоль стала мягче и слегка уменьшилась в размере. «Мы начали верить, что что-то происходит, — вспоминала Брэдфилд. — Внезапно до нас дошло, как же нам повезло».

Не все оказались столь удачливы, как она. Молодая женщина с рецидивом, измученная и одуревшая от тошноты, в какой-то вечер не нашла сил заботиться о поддержании необходимого уровня жидкости. Ее рвало всю ночь, а под утро она уснула, от усталости забыв, что ей надо как можно больше пить. У нее отказали почки, и на следующей неделе она умерла.

Барбаре по-настоящему повезло. Ее опухоль, буквально “распухшая” от добавочных копий гена HER2, в результате терапии полностью исчезла. Барбара Брэдфилд завершила курс лечения в 1993 году и к моменту выхода книги Мукерджи

в 2006 году пребывала в добром здравии. Но драматическая история испытания нового препарата на этом не закончилась. Процедура лицензирования новых лекарственных средств в 1990-х годах стала сложным, длительным и весьма бюрократизированным процессом. Компании “Генинтех” (которой принадлежала разработка) предстояло провести множество клинических исследований, прежде чем она могла официально выпустить лекарство на рынок. А между тем среди больных раком груди как пожар распространялась новость о новом эффективном препарате. Многие больные, особенно те, у которых, как у Барбары Брэдфилд, болезнь успела распространиться по всему организму, были готовы взять на себя риск применения экспериментального средства, видя в нем свой последний шанс на выздоровление. Однако существующие правила мешали “Генинтеху” предоставить им препарат, а страховым компаниям — оплатить недешевое экспериментальное лечение. Апогеем конфликта между фармкомпанией, государственными службами надзора и пациентами стала история Марти Нельсон. Ее страховая компания долгое время отказывалась одобрить проверку опухоли на экспрессию HER2, а без этой проверки “Генинтех” не давал ей лекарство. В результате “бодания” двух инстанций совсем еще молодая, 41-летняя, женщина умерла от быстро прогрессирующего рака, который, вероятно, мог быть остановлен.

После смерти Марти конфликт между больными и “Генинтехом” принял форму прямого противостояния. В декабре 1994 года толпа активистов движения за права больных раком молочной железы ворвалась в кампус фармацевтической компании с плакатами, на которых была изображена Марти Нельсон незадолго до смерти. Волна общественного возмущения заставила компанию пересмотреть свою политику. В результате больные получили доступ к экспериментальным лекарствам, а пациентские организации осознали себя как политическую (и экономическую) силу, способную влиять на клинические исследования.

☛ **ФАКТ:** химиотерапия помогает многим, но спасает не всех. Стопроцентной гарантии выздоровления при лечении рака не дает ни один метод. Впрочем, то же можно сказать и о множестве других заболеваний, включая “банальное” воспаление легких. Современная медицина могущественна, но не все-сильна.

## ПОДВОДЯ ИТОГ

В этой главе мы узнали, как классическая химиотерапия и современные целевые препараты убивают раковые клетки благодаря вмешательству в процесс клеточного деления.

Мы познакомились с основными клеточными процессами, определяющими жизненный цикл клетки от деления до деления, и увидели, что большинство онкогенов и онкосупрессоров являются фрагментами сигнальных путей, регулирующих клеточное деление. Эти знания в свое время позволили ученым и медикам перейти от разработки препаратов общего цитостатического действия, влияющих на все делящиеся клетки, к поиску лекарств нового поколения, атакующих конкретную молекулу, конкретный, поврежденный именно в этой опухоли, сигнальный каскад.

На этом пути есть свои победы и поражения. Довольно легко удалось нейтрализовать вредный эффект избыточного синтеза лигандов и рецепторов, активирующих клеточное деление, а вот усмирить онкогены внутри клетки (вроде белка KRAS) оказалось совсем не просто. Однако ученые продолжают поиски в этом направлении, и нет сомнений, что количество “целевых” препаратов, останавливающих деление раковых клеток, будет в ближайшие годы расти и со временем они если не вытеснят полностью, то, по крайней мере, потеснят традиционную химиотерапию.

Между тем появились и новые вопросы. В нашем организме есть здоровые ткани, которые делятся почти с той же

скоростью, что и злокачественные, почему и страдают при химиотерапии — например, клетки слизистой кишечника или волосяных луковиц. Однако опухолей они не образуют, а значит, в случае рака дело, вероятно, не только в размножении клеток? В чем же тогда? О том, как в здоровом организме сбалансированы рост, развитие и умирание и как нарушены эти процессы в опухоли, мы поговорим в следующей главе.

## ❖ ЧТО ПОЧИТАТЬ

*“Нобелевские премии 2001 года. Клеточный цикл: универсальный механизм для дрожжей и человека” — статья Е. Лозовской на сайте “Наука и жизнь”:*  
<https://www.nkj.ru/archive/articles/3800/>

*“Перемены на Западном фронте: история химиотерапии” — статья Михаила Шифрина на сайте “MedПортал”:*

<http://medportal.ru/enc/oncology/reading/16/>

*Обзор основных типов химиотерапии (на английском):*

<http://chemoth.com/types>

*Статья о механизмах действия препарата “Трастузумаб” (на английском):*

*Vu T., Claret F. X. Trastuzumab: updated mechanisms of action and resistance in breast cancer // Frontiers in Oncology, 2012, 2, 62.*

**ГЛАВА 4**  
**ИСТОРИЯ НЕЛА**  
**И МИФЫ О СМЕРТИ**  
**И БЕССМЕРТИИ**



**Т**айны злокачественной опухоли не только пугают, но будоражат воображение. Мечта о вечной жизни — это, наверное, самая древняя надежда человечества, нашедшая свое отражение во множестве мифов и легенд. Раковые клетки бессмертны — так, во всяком случае, утверждает молва. А вдруг и мы можем научиться у них бессмертию? В лентах “научных” новостей с дивной регулярностью появляются заголовки типа “Рак может даровать бессмертие”. Так ли это? Корректный ответ на этот вопрос должен включать в себя и “да”, и “нет”. Изучение раковых клеток и использование клеточных линий опухолевого происхождения, таких как HeLa, двигает вперед многие направления биологической науки, в том числе и науку о старении — геронтологию, поэтому — “да”. Но прямое заимствование молекулярных стратегий бессмертия из опухолевых клеток для такого сложного многоклеточного организма, как человек, невозможно, поэтому — “нет”.

Для того чтобы понять, что правда, а что ложь в расхожем представлении о вечной жизни раковых клеток и ее связи с перспективами продления человеческой жизни, нам придется внимательно изучить молекулярные механизмы запрограммированной гибели клеток — апоптоза и узнать, чем

опухолевые ткани так похожи и одновременно так не похожи на эмбриональные, а также разобраться, почему стволовые клетки, обеспечивающие обновление нашего организма, становятся причиной возникновения некоторых опухолей.

## КОГДА СМЕРТЬ – БЛАГО

Как писал великий древнегреческий философ Гераклит, одна и та же струна натянута на луке и на лире, потому что жизнь и смерть неразделимы. Каким бы трагическим событием ни казалась нам кончина каждого отдельного человека и даже любимого животного, на глобальном биосферном уровне именно смертность отдельных живых существ обеспечивает возможность жизни в целом. В отсутствие баланса между размножением и вымиранием живая материя очень скоро перестала бы существовать, стремительно истощив необходимые ресурсы. Религии, сулящие в перспективе “вечную жизнь”, например христианство, обещают одновременно “новое небо” и “новую землю” — без этого дополнительного допущения рай, населенный бессмертными, но по-прежнему голодными и безудержно размножающимися существами, очень скоро превратился бы в ад.

Без смертности отдельных организмов нет эволюции, нет развития и отбора — этих неотъемлемых качеств живого. Вот что пишет по этому поводу философ-экономист Нассим Талеб в своей книге “Антихрупкость”\*: “...чтобы удовлетворять условиям бессмертия, организмы должны уметь точно предсказывать сколь угодно случайное будущее — любая приближительность здесь недопустима. Но природа позволяет организмам жить один раз, с модификациями в каждом новом поколении, и не нуждается в том, чтобы предсказывать будущие условия; ей хватает чрезвычайно туманного

\* Талеб Н. Антихрупкость. Как извлечь выгоду из хаоса. — М.: КоЛибри, 2016.



представления о том, в каком направлении организмам следует развиваться. И даже в таком туманном представлении нет необходимости. На любое случайное событие найдется свой антидот в форме экологической вариации. Природа меняет сама себя на каждом шагу и каждый миг модифицирует собственную стратегию”.

Для того чтобы мог сформироваться вид *Homo sapiens*, каким мы его знаем, пришлось вымереть нескольким десяткам видов менее удачливых гоминид. Возможно, в конечном счете человечество сумеет добиться бессмертия, но сам факт происхождения нашего вида ценой естественного отбора (а значит, ценой биологической смерти) предковых форм это не отменит. Мы должны быть благодарны смерти — за жизнь. Эта фраза лишь на первый взгляд кажется парадоксом.

Человеческое тело, как и любой многоклеточный организм, представляет собой сложный союз разных клеток, подчиненных общей генетической программе. Сохранение здоровья и генетической целостности нашего тела подразумевает постоянное его обновление — смерть одних клеток и деление других.

Если бы человеческие клетки только делились и никогда не умирали, человеческое тело увеличивалось бы в размерах всю жизнь и достигало бы в конечном счете гигантских, но абсолютно нежизнеспособных размеров. Специалист по запрограммированной клеточной смерти Борис Животовский в своих лекциях любит приводить в пример часто делящиеся клетки кишечника. Если бы старые клетки не погибали, то за 70 лет человеческой жизни этот ключевой орган системы пищеварения достиг бы длины почти 40 километров.

И напротив, если бы клетки человеческого тела в зрелом возрасте полностью переставали делиться, то те из них, что непрерывно подвергаются воздействию вредных факторов (например, клетки кожи или пищеварительной системы), накапливали бы мутации с такой скоростью, что очень

скоро уже не могли бы выполнять свои функции. Не говоря уж о том, что подобный организм был бы не способен залечить даже маленькую царапину (процессы регенерации требуют усиленного деления клеток).

К счастью, в нашем теле существуют механизмы, поддерживающие баланс между клеточной смертью и клеточным делением. Они позволяют организму своевременно избавляться от клеток, набравших “критическую массу” генетических ошибок, и очищают его от груза соматических мутаций. Продление жизни человеку кажется все более и более достижимой целью, но необходимо понимать, что бессмертие человеческого тела как целого никогда не будет подразумевать бессмертия каждой его клетки.

То же самое, к слову сказать, справедливо и для опухоли. Индивидуальные раковые клетки не бессмертны, отнюдь! Даже в отсутствие лечения отдельные клетки, составляющие новообразование, массово гибнут из-за слишком большого количества генетических ошибок или отсутствия кислорода (гипоксии), но за счет общего преобладания процессов деления над процессами отмирания опухоль продолжает существовать и расти.

☛ **ФАКТ:** в раковой опухоли нарушены не только процессы деления, но и процессы естественной регуляции клеточной смерти, из-за чего злокачественные новообразования могут выживать с такими генетическими ошибками, которые обычно бывают смертельны для клеток.

## АПОПТОЗ – УМЕРЕТЬ, ЧТОБЫ ЖИТЬ

Само слово “апоптоз” в переводе с греческого означает “опадание листьев” — поэтический образ, связывающий воедино отмирание и обновление. Старые листья облетают, чтобы освободить место для свежей зелени. Точно так же и старые

клетки, отмирая, позволяют обновиться ткани и организму. Однако функции апоптоза отнюдь не сводятся к механическому замещению “старого” “новым”

Исследования механизма запрограммированной гибели клеток начались еще в 1960-е годы, и очень скоро стало понятно, что апоптоз — один из ключевых процессов, направляющих ход развития любого многоклеточного организма (в 2002 году изучение роли апоптоза в живых организмах было отмечено Нобелевской премией по биологии и медицине, награду получили Сидней Бреннер, Роберт Хорвиц и Джон Салстон).

Однажды Микеланджело спросили о рождении скульптуры, и он ответил: “Я просто беру камень и отсекаю все лишнее”. Подобно резцу в руке скульптора, действует апоптоз в развивающемся организме. Самый известный пример его действия, знакомый большинству еще из школьного курса природоведения, — исчезновение хвоста у головастика при превращении его в лягушонка.

Таким же путем — “отсекая лишнее” — идет и развитие человеческого эмбриона. Вы помните, наверное, что на определенной стадии у каждого из нас были хвост, жабры, перепонки между пальцами. Возможно, разглядывая картинки, описывающие стадии формирования человеческого эмбриона, вы задавались вопросом, куда же деваются все эти рудименты по мере развития плода. Теперь ответ известен: архаичные структуры в ходе эмбриогенеза убираются при помощи апоптоза, уступая место новым, более прогрессивным формам. Как показали генетические эксперименты на лабораторных животных, зародыши с нарушениями в генах, регулирующих этот процесс, погибают на ранних этапах эмбриогенеза от неустраняемых дефектов развития. Во взрослом организме основной функцией апоптоза является поддержание клеточного гомеостаза — количественного и качественного постоянства клеточной популяции.



Рис. 10. Апоптоз “растворяет” хвост растущего головастика, когда тот превращается в лягушонка

В школьном курсе биологии, рассказывая об экологических отношениях между хищниками и жертвами, непременно упоминают о том, что волки действуют как своего рода “охотоведы” по отношению к оленям и лосям. Они уничтожают, прежде всего, ослабленных и больных особей, а здоровым не позволяют слишком уж размножиться и подчистую выбрать “кормовую базу”. В здоровом организме апоптоз играет ту же “волчью” роль в отношении ослабленных, больных и просто избыточных клеток. Только смерть их приходит не снаружи, а изнутри. В этом смысле апоптоз похож скорее на хакакири верного японского воина-самурая, осознавшего, что он больше не может служить своему господину, и потому совершающего ритуальное самоубийство.

Подсчитано, что общая масса клеток, которая самоуничтожается таким образом в нашем организме за год, примерно

соответствует весу взрослого человека. Так что в некотором смысле мы каждый год действительно рождаемся заново!

Как же происходит это “клеточное хакари”? В цитоплазме любой клетки в неактивной форме присутствуют белки каспазы, похожие на ферменты пищеварительного тракта, которые расщепляют белки и нуклеиновые кислоты, поступающие в организм с пищей. При апоптозе эти ферменты активируются и “переваривают” содержимое клетки. Процесс протекает стремительно и бурно: клеточная мембрана становится пузырчатой, и вся цитоплазма как бы вскипает. Это явление ученые поэтически назвали “пляской смерти” по мотивам популярного средневекового сюжета в европейской живописи.



**Рис. 11.** “Пляска смерти” – с этим сюжетом средневековых гравюр ученые сравнивают бешеное “вскипание” клетки в процессе апоптоза. Нарушение регуляции данного процесса в раке является одним из ключевых признаков злокачественного перерождения (см. рис. 1)

Однако при этом, в отличие от травматического или инфекционного повреждения клеток, когда все клеточное содержимое просто “вываливается” во внеклеточную среду и вызывает активную воспалительную реакцию, нормальный апоптоз протекает очень аккуратно. Расщепление клеточных белков и аминокислот не нарушает целостности липидной мембраны. В конце концов, “напльсавшись”, клеточный бульон оказывается аккуратно упакован в так называемые апоптотические тельца и быстро “подъедается” клетками иммунной системы по принципу “не пропадать же добру”. А освободившееся место вскоре занимает новая, свежееотделившаяся клетка.

Апоптоз не единственная форма регулируемой клеточной гибели, известная на сегодняшний день. Кроме него, существуют еще аутофагия, некроз, ферроптоз... В настоящее время ученые насчитывают больше десятка путей, приводящих клетку к смерти. Их роль в нормальных и патологических процессах в человеческом организме активно изучается биологами.

👁 **ФАКТ:** механизмы регулируемой гибели клеток, самым известным из которых является апоптоз, — такая же неотъемлемая часть нашей биологической природы, как механизмы клеточного деления.

## “ЗВЕЗДНАЯ МОЛЕКУЛА” ОНКОЛОГИИ — P53

В главе, посвященной клеточному делению, несколько раз упоминались “контрольные точки клеточного цикла”, в которых клетка проверяет качество копирования генома и наличие ошибок в нем. Если ошибок слишком много, клеточный цикл останавливается и клетка направляется на путь запрограммированной клеточной гибели. Так, в норме, предотвращается размножение мутировавших клеток

и поддерживается генетическая однородность организма. При раке этот важнейший механизм, как правило, оказывается нарушен, что позволяет раковой клетке “закрывать глаза” даже на существенные перестройки генома и продолжать делиться, из поколения в поколение накапливая мутации.

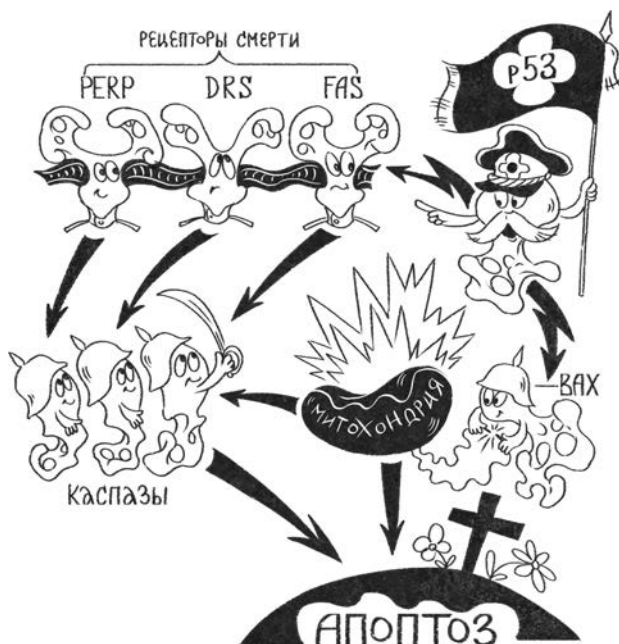
Во многих случаях этот эффект связан с повреждением одного-единственного белка p53, который по праву может быть назван “звездой” молекулярной онкологии по числу посвященных ему исследований и публикаций. Именно этот белок соединяет в целое системы регуляции стабильности генома и апоптоза. Его почетное имя наводит на мысль о супергероях из вселенной “Марвел”. P53 — это “страж генома”, что звучит почти так же эффектно, как “страж галактики”.

Существует известный анекдот про мальчика, который до пяти лет молчал, и поэтому все были уверены, что он немой, а потом вдруг сказал: “Каша подгорела!” А на вопрос пораженных родителей: “Что же ты раньше ничего не говорил?” — ответил: “Раньше все было нормально”. P53 похож на этого смышленного малыша. В нормальной здоровой клетке этот белок находится в связанном (неактивном) состоянии с белком MDM2, то есть “безмолвствует”. Однако стоит организму подвергнуться какому-то вредному воздействию, например ультрафиолетовому облучению, вызывающему нарушение в ДНК, как комплекс MDM2/p53 распадается и “страж генома” принимается за работу. При этом надо отметить, что такая реакция происходит при самых разных типах клеточного стресса, от радиоактивного до гипоксического (вызванного дефицитом кислорода), обеспечивая универсальный клеточный ответ “на все случаи жизни”.

Первоначальное повышение уровня свободного p53 запускает механизмы репарации ДНК, которые должны исправить ошибки в геноме, и, если это удастся, высвобождение белка прекращается, его уровень стремительно понижается, и жизнь клетки возвращается в обычное русло. Однако, если нарушения зашли слишком далеко, концентрация p53 в клетке

продолжает нарастать, и он запускает программу апоптоза. Таким образом, будущее клетки, оказавшейся в “контрольной точке”, — продолжит она клеточный цикл или погибнет — во многом зависит от этого единственного белка.

Существует два основных пути запуска апоптоза: изнутри клетки (через разрушение митохондрий) и извне (через активацию так называемых рецепторов смерти). Р53 регулирует их оба. Этот белок является транскрипционным фактором, а значит, он может связываться с ДНК и регулировать активность разных генов. В клетках человека р53 одновременно запускает и синтез одного из рецепторов смерти FAS, и производство белка Вах, который, встраиваясь в мембрану митохондрий, разрушает эти органеллы.



**Рис. 12.** Белок р53 регулирует оба основных пути апоптоза в клетке: и внешний, что идет от рецепторов смерти, и внутренний, связанный с разрушением митохондрий



В случае мутации в гене p53 функция соответствующего белка нарушается. По статистике от 50 до 70% злокачественных опухолей имеют одну или несколько мутаций в гене p53 и как результат — нарушенную регуляцию апоптоза. Может быть, вот она — универсальная молекула, приручив которую можно победить рак? Может быть, двух копий гена p53, которые присутствуют в нашем организме, просто маловато, чтобы эффективно противостоять болезни, а будь их, например, четыре и веди они себя более активно, проблема была бы решена? Ученые решили проверить это предположение и сконструировали генетически модифицированную мышь с повышенной активностью гена p53. Эти животные по сравнению со своими “дикими” собратьями действительно демонстрировали поразительную устойчивость к образованию злокачественных опухолей. Но одновременно, увы, у них обнаружили все признаки преждевременного старения — сосудистые нарушения, уменьшение массы тела и т. д. В общем, как это довольно часто бывает в биологии, выяснилось, что слишком много хорошего — тоже плохо.

При этом известно, что у слонов — которые, несмотря на свои огромные размеры и продолжительность жизни, сопоставимую с человеческой, очень редко болеют раком — количество гена p53 увеличено. Геномный анализ показал, что у африканских слонов есть целых 40 копий гена p53, у азиатских — от 30 до 40. Так что вопрос о том, с кем мы, люди, — с мышами или со слонами, все еще остается открытым.

Пока же ученые ищут способы восстановления нормальной активности p53 в злокачественных клетках. Это непростая задача, потому что для ее решения необходимо обеспечить не только доставку терапевтического агента в опухоль, но и его проникновение сквозь цитоплазматическую мембрану внутрь клеток. (Проблема целевой доставки лекарственных средств в определенный орган или определенную группу клеток вообще является “узким местом” современной

фармакологии, которая, как правило, “бьет по площадям”, воздействуя на весь организм.)

Для того чтобы усилить активность p53 в раковых клетках, используются как методы генной терапии (когда нормальный p53 доставляется в опухоль в аденовирусном векторе), так и поиск молекул, способных скомпенсировать дефект мутантного белка. Речь идет о своего рода “молекулярных костылях”, которые позволят белку p53 нормально функционировать в клетке несмотря на мутации, нарушающие его структуру. Результаты этих исследований пока еще не вышли на стадию клинических испытаний, но направление выглядит многообещающим.

Один из возможных путей лечения опухолей с поврежденным белком p53 — использование слоновьего белка. Оказалось, что у этих животных не только количество генов p53 больше, чем у людей, но и сами эти белки гораздо активнее вызывают апоптоз, чем их человеческие аналоги. Если удастся создать микрокапсулы, которые будут доставлять слоновьи белки напрямую в раковые клетки, это может стать прорывом в лечении опухолей, зависящих от p53. Учитывая распространенность этой мутации в раке, такой препарат мог бы помочь многим больным. Разумеется, никто не будет для этого забивать слонов. Современные методы биотехнологии позволяют синтезировать их белки “в пробирке”, не нанося урона этим редким и прекрасным животным.

Нарушение активности гена p53 не единственный способ, которым раковая клетка может избежать самоликвидации. Встречается и другой путь ингибирования апоптоза в опухолях — усиленная активность гена Bcl2. Белок Bcl2 является антагонистом белков, вызывающих апоптоз путем разрушения митохондрий. Он связывается с такими молекулами, как Bax и уже упоминавшийся Bax, и блокирует их способность вызывать апоптоз. Ученые синтезировали пептиды (короткие фрагменты) этих белков (ВНЗ-миметики). Такие пептиды, налипая на поверхность молекулы Bcl2, снижают

ее способность связываться с другими белками, и апоптоз в клетках снова делается возможен. Препараты на основе ВНЗ-миметиков успешно используются при лечении тех типов лейкемий, для которых характерна повышенная активность белка Bcl2.

Изучение регуляции апоптоза в раковых клетках помогло ученым уточнить представления о механизмах действия традиционной химиотерапии и радиотерапии. Оказалось, что массовое разрушение ДНК химическими агентами или под действием радиации приводит к активации программы запрограммированной клеточной гибели в раковых клетках и это многократно усиливает цитотоксический эффект лекарств. К сожалению, в случае мутации в р53 этот эффект работать перестает, что отчасти объясняет, почему разные опухоли имеют разную чувствительность к химиотерапии.

👁 **ФАКТ:** генеративная мутация в гене р53, пришедшая из сперматозоида или яйцеклетки и присутствующая в итоге во всех клетках организма, провоцирует развитие редкого генетического заболевания — синдрома Ли-Фраумени. Это патологическое состояние, как правило, приводящее к ранней смерти, характеризуется, в частности, возникновением множественных опухолей в самых разных органах.

## ТЕЛОМЕРЫ — ВСТРОЕННЫЙ МЕХАНИЗМ СТАРЕНИЯ

Кроме апоптоза, а точнее — вместе с апоптозом, в организме существует еще один механизм, ограничивающий размножение клеток и накопление мутаций в организме, — сокращение теломер.

В 1961 году, изучая деление клеток, американский ученый Леонард Хейфлик провел простой, но очень элегантный эксперимент. В клеточной культуре он смешал в равных

частях мужские и женские фибробласты, которые различались по количеству пройденных клеточных делений. Мужские фибробласты, взятые для эксперимента, прошли уже около 40 делений, а женские всего около 10. (Клетки разного пола использовались для того, чтобы иметь возможность легко различать их в смеси по наличию или, напротив, отсутствию Y-хромосомы.)

Параллельно был поставлен контрольный опыт с такими же “старыми” мужскими фибробластами, но без добавления женских клеток. Когда спустя примерно 10 клеточных циклов контрольная несмешанная популяция мужских клеток перестала делиться, смешанная опытная культура содержала только женские клетки, а все мужские в ней погибли. На основании этого Хейфлик сделал вывод, что нормальные клетки, в отличие от раковых, имеют ограниченную способность к делению. Этот “предел деления” позже получил название “предел Хейфлика”. Количество возможных делений различается для разных типов клеток в организме, но обычно укладывается в диапазон 40–60 раз. После наступления предела Хейфлика клетка в норме либо погибает, либо продолжает работать в организме, но больше не вступает в клеточный цикл, все время оставаясь в фазе Go, так что соматические мутации, которые она успела накопить к этому времени (и продолжает накапливать), перестают распространяться по организму.

Молекулярный механизм, объясняющий ограниченное число клеточных делений в нормальных зрелых клетках, впервые теоретически предсказал наш соотечественник Алексей Оловников в 1973 году.

Дело в том, что, поскольку ДНК человека имеет линейную форму (хромосомы), а не кольцевую, как, например, у бактерии, в каждом цикле ее копирования один из концов будет воспроизводиться не полностью. Большому белковому комплексу ферментов ДНК-полимераз, которые обеспечивают копирование ДНК, требуется довольно обширная

“стартовая площадка”, на которую он садится, прежде чем взяться за работу. Вот это самое место посадки ДНК-полимераза на конце хромосомы всякий раз будет оставаться недокопированным. Так, постепенно, цикл за циклом, хромосомы в клетке станут укорачиваться. Оловников предположил, что после достижения ими определенной (критической) длины процесс деления делается невозможным, хотя все остальные функции клетки могут сохраняться.

Позднее экспериментальные работы блестяще подтвердили это предположение, и в 2009 году Нобелевскую премию за исследование теломер и их связь со старением (как клеточных линий, так и организма в целом) получили американские ученые Элизабет Блэкберн, Кэрол Грейдер и Джек Шостак. Оказалось, что длина теломер — очень точный и чувствительный “датчик” состояния отдельных клеток и организма в целом, реагирующий на стрессы. Лаборатория Элизабет Блэкберн даже запатентовала тест на определение биологического возраста человека (который может существенно расходиться с “паспортным” как в ту, так и в другую сторону) по длине его теломер. Впрочем, как оказалось, функции теломер в делении не сводятся лишь к тому, чтобы обеспечивать посадку ДНК-полимераза. Особая структура этих участков предотвращает “слипание” хромосом, обеспечивая их правильное расхождение во время деления.

Так обстоят дела в нормальных, здоровых клетках. А что в раковых? Выяснилось, что там, несмотря на многочисленные деления, теломеры сохраняют “юношескую” длину и постоянно обновляются. За обновление теломер в клетке отвечают специальные белки, самый известный из которых — фермент теломеразы. В зрелых клетках взрослого организма он, как правило, отсутствует, зато в опухолевых синтезируется в больших количествах. Для целого ряда опухолей наблюдается печальная закономерность: чем выше теломеразная активность, тем хуже прогноз на излечение. Это делает теломеразу важным потенциальным объектом для лекарственного

воздействия. Во многих фармацевтических компаниях сейчас проходят испытания препараты, блокирующие удлинение теломер.

Задача эта непростая, исследования последних лет показали, что, как и в случае с системами репарации ДНК, в раковых клетках действует не один механизм удлинения теломер (теломеразный), а несколько. Однако предварительные эксперименты демонстрируют, что, предотвращая удлинение теломер, можно блокировать размножение раковых клеток многих типов, включая глиобластому — рак мозга, плохо поддающийся большинству традиционных видов химиотерапии, так что ученые не оставляют попыток взять под контроль этот процесс.

Теломераза — один из многих примеров того, как в раковых клетках взрослого организма активируются гены, которые в норме бывают активны только в эмбрионах. Существует целая группа онкомаркеров (белков, по присутствию которых можно заподозрить наличие злокачественной опухоли в организме), называемых “онкофетальные белки”. Это макромолекулы, которые в норме производятся только в эмбриональных тканях человека и исчезают после формирования плода. В злокачественных опухолях, однако, они начинают синтезироваться снова, что позволяет использовать их как маркеры для диагностики болезни. Одним из таких онкофетальных белков является альфа-фетопротейн (AFP) — маркер гепатоцеллюлярной карциномы, рака печени. В открытии и изучении этого белка важную роль сыграли работы отечественных ученых Г. И. Абелева и Ю. С. Татарина. Именно они разработали эффективный метод определения этого онкомаркера в сыворотке крови (реакция Абелева — Татарина, или “альфа-фетопротейновый тест”). Другой пример такого рода — раково-эмбриональный антиген (CEA), маркер рака толстого кишечника. О том, какие механизмы позволяют опухолевой клетке так “молодо выглядеть” на молекулярном уровне, мы поговорим дальше.

👁 **ФАКТ:** одним из самых информативных онкомаркеров на сегодняшний день является простатический специфический антиген (PSA). Высокий уровень этого белка в сыворотке крови дает основание заподозрить наличие рака простаты на ранних стадиях, когда заболевание протекает бессимптомно, поэтому во многих странах, включая Россию, мужчинам старше 45 лет рекомендовано ежегодное проведение этого анализа.

## *Лирическое отступление*

### История HeLa

В 1951 году в больнице Хопкинса в США умерла от рака матки молодая темнокожая женщина. Хотя при жизни никто не назвал бы Генриетту Лакс выдающимся человеком, смертельная болезнь оказалась для нее шагом в научное бессмертие. Во время операции у Генриетты взяли кусочек опухолевой ткани для анализа. В то время в госпитале (а крупные госпитали в Америке традиционно не только лечебные заведения, но и центры медицинской науки) работал доктор Джордж



Гай, страстно увлеченный идеей культивирования клеток в искусственных лабораторных средах (вне организма). Однако то ли из-за недостатков питательной среды, то ли еще по каким-то причинам все эти клетки (включая раковые) в пробирках погибали уже через несколько дней. Джордж Гай не сдавался — он добавлял в среду все новые ингредиенты, включая пуповинную кровь и пюре из зародышей телят (похоже на рецепты средневековых колдовских зелий, не так ли?). Он даже изобрел специальную машину для вращения пробирок, в которых культивируются ткани (более совершен-

ные аналоги этого приспособления до сих пор используют в лабораториях). Движение жидкой среды в крутящихся пробирках должно было имитировать естественный ток питательных жидкостей в живом организме. Однако и это остроумное изобретение не смогло существенно продлить жизнь клеткам. Проба Генриетты Лакс была одной из десятков и сотен среди тех, которые Джордж Гай пытался культивировать в своей системе. Однако в этом случае впервые за долгие годы его ожидал успех.

Клетки Генриетты не погибли ни через несколько дней, ни через месяц, как это было со всеми предыдущими образцами. Они делились, удваивая свое количество каждые 24 часа. Эта культура, названная аббревиатурой из первых букв имени и фамилии пациентки HeLa, стала первой действительно бессмертной культурой человеческих клеток. На сегодняшний день общее ее количество в разных биологических и медицинских лабораториях по всему миру измеряется десятками тонн. Хотя с тех пор искусство культивирования тканей шагнуло далеко вперед и ученым удалось получить множество качественных клеточных линий, HeLa продолжает оставаться одним из любимых научных объектов. Именно появление стандартных (генетически однородных) клеточных линий сделало современную молекулярную биологию действительно точной наукой. До этого любой биологический образец был лишь приблизительно похож на другой, и в случае несовпадения результатов в двух лабораториях, работавших, скажем, с клетками печени человека, можно было лишь гадать, идет ли речь об ошибке одной из исследовательских групп, или же клетки двух пациентов действительно обладают неодинаковыми свойствами в силу разного генетического происхождения.

Бессмертные культуры клеток сделали биологический эксперимент повторяемым и воспроизводимым. По крайней мере, так считалось до недавнего времени. Исследования последних лет показали, что раковые линии продолжают эволюционировать и “в пробирке”, накапливая новые мутации. Поэтому через несколько лет после разделения и выращивания в разных лабораториях их уже нельзя считать полностью тождественными друг другу. Однако в любом случае это лучшее, чем мы располагаем на сегодняшний день.

При участии культуры HeLa разработано множество вакцин, включая американскую вакцину против полиомиелита (советская была получена другим способом), остановившую распространение этой страшной болез-



ни в Западном полушарии. Она внесла и продолжает вносить неоценимый вклад в изучение рака и поиск новых лекарств против него. Правда, есть у этой клеточной линии и свои недостатки, являющиеся оборотной стороной ее достоинств. Клетки HeLa настолько устойчивы и неприхотливы, что с легкостью вытесняют любые другие (в том числе и раковые) при выращивании в искусственных средах. Первый скандал по этому поводу возник еще в 1970-х годах, когда внезапно выяснилось, что в американской коллекции клеточных культур (ATCC) множество линий, выращенных первоначально из клеток разных пациентов, внезапно оказались клетками HeLa. И хотя с тех пор было принято множество мер для предотвращения подобных массовых “заражений”, проблема полностью не решена и по сей день.

Сама Генриетта умерла, так и не узнав, какую воистину прорывную роль в мировой науке суждено было сыграть клеткам, извлеченным из ее тела, хотя первые научные результаты с HeLa получили еще при ее жизни. Стандарты информированного согласия пациентов на манипуляции со взятыми у них образцами в то время еще не были приняты. Тем более что речь шла не о белой даме из высшего общества, а о бедной необразованной негритянке. Никто не считал нужным поставить ее в известность о необыкновенном успехе взятых у нее клеток. И хотя благодаря HeLa фармацевтические компании заработали миллионы, если не миллиарды, долларов, ни сама Генриетта, ни ее потомки (у нее осталось несколько детей) не получили из этих денег ни гроша. Так что в конечном счете, как это часто бывает с человеческими историями, трудно сказать, какой у этой истории конец — счастливый или несчастливый...

## ЖИЗНЬ — В РАЗВИТИИ

Мы начали изучение жизни с основ — со строения генома, деления клеток. Но человеческое тело не просто растет, механически увеличиваясь в размерах. От момента зачатия до наступления зрелости оно проходит длинный и извилистый путь развития, венцом которого становится формирование таких фантастически сложных структур, как пятипалая конечность,

способная совершать точнейшие манипуляции, лицо с мимической мускулатурой, позволяющей выразить тысячи оттенков эмоций, и, наконец, мозг, управляющий всем этим богатством. Впрочем, развитие (по-научному — онтогенез) нельзя назвать сугубо человеческой привилегией. Это свойство в той или иной степени присуще всем многоклеточным организмам. Образ крошечного семени, из которого вырастает новое растение, — один из излюбленных в нашей культуре с ее поклонением прогрессу, то есть опять-таки развитию. Однако соединить идею развития с идеей наследования генетических признаков в биологии оказалось не так-то просто.

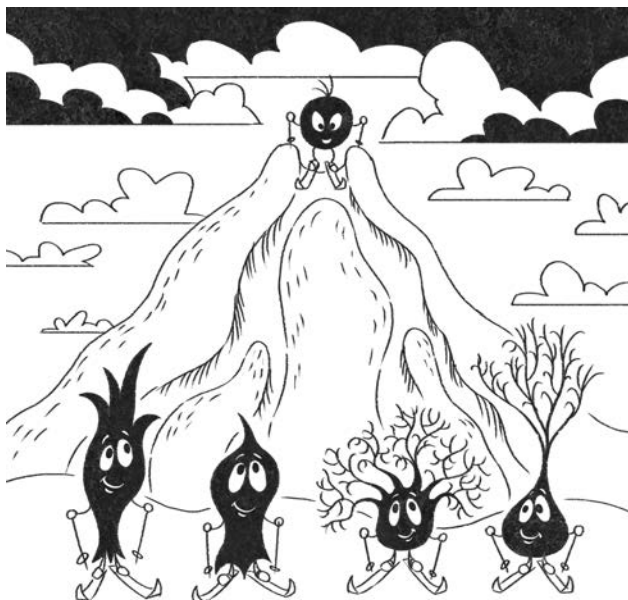
Генетика на уровне “один организм = один генотип” на бытовом уровне понятна. Даже далекие от науки люди рассуждают о генах цвета глаз или волос, не говоря уже о вечном вопросе молодых родителей: “На кого похож малыш?” Но стоит ввести в систему идею развития, как сразу же возникает много вопросов.

Зигота — самая первая клетка вашего организма, образовавшаяся в результате слияния сперматозоида и яйцеклетки, и тот человек, которым вы стали 20 лет спустя, имеют один и тот же геном, но как мало между ними общего! Клетки кожи одного человека похожи на клетки кожи другого, хотя генотипы у них разные, и совсем не похожи на его собственные нейроны. И наконец, детский вопрос: а что, собственно говоря, делает ген цвета глаз в печени, где никаких глаз нет и в помине?

Классическая генетика ответить на эти вопросы не могла. Но задумываться над ними ученые стали еще до выхода на молекулярные рубежи. В 1940-е годы британский биолог Конрад Уоддингтон предложил для описания формирования многообразия клеточных типов в организме метафору “эпигенетический ландшафт”.

Представьте себе шарик на вершине горы. Изначально он может оказаться в любой точке у подножия, но по мере его продвижения вниз по склону число возможных траекторий

будет неуклонно сокращаться и в конце концов останется один “высокоспециализированный” путь с единственным возможным исходом. Эта метафора неплохо описывала последовательную специализацию тканей в ходе эмбрионального развития, но ничего не говорила о механизмах, которыми достигается подобный эффект. Объяснить их (и то не до конца) биологи смогли лишь в конце XX столетия.



**Рис. 13.** Эпигенетический ландшафт. Потомки одной и той же клетки — зиготы, образовавшейся в результате слияния сперматозоида и яйцеклетки, дают начало всем клеткам нашего организма — от нейрона до лейкоцита. Обладая одним и тем же геномом, они имеют отличающиеся эпигеномы, что и объясняет различие между ними

Оказалось, что гены в геноме содержат специальные молекулярные метки, чем-то похожие на хештег — разметку в социальных сетях. Упрощенно говоря, гены с меткой #печень будут активны в печени, а гены #нейрон — в головном

мозге. Помните, в главе, посвященной геному, мы говорили о том, что разные его части упакованы с разной плотностью? Так вот, именно эпигенетические метки (привет Уоддингтону!) определяют, будет ли ген в данном типе клеток плотно упакован и спрятан, или он окажется доступен связыванию с белками транскрипционной регуляции и активен. Часть этих эпигенетических меток связана с химическими модификациями ДНК (метилование остатков цитозина в гене приводит к его “выключению”). Другие изменения затрагивают белки гистоны. Присоединение к гистону остатка уксусной кислоты (ацетилирование) уменьшает его положительный заряд и приводит к ослаблению взаимодействия между белком и ДНК. В результате ген становится более доступным для взаимодействия с транскрипционными факторами — его активность возрастает.

Вот и ответ на “детский вопрос”: что делает ген цвета глаз в клетках печени? А ничего не делает. Он в них неактивен.

В отличие от постоянного генотипа, эпигенотип — величина изменчивая. Он меняется в клетках от типа к типу, обеспечивая их специализацию, и изменяется в ходе развития человеческого тела.

Мутации в геноме раковой клетки нарушают и его систему разметки — эпигеном. Повышенное (гипер) метилирование генов онкосупрессоров и пониженное метилирование онкогенов приводит к изменению их активности в опухоли даже в отсутствие мутаций и меняет многие свойства трансформированной клетки. Рак по целому ряду свойств больше похож на эмбриональные, зародышевые, ткани, чем на зрелые специализированные клетки, из которых он происходит. Как уже было сказано выше, многие опухоли экспрессируют даже эмбриональные белки, которые в норме во взрослом организме для экспрессии “закрыты”. Однако “похоже” не значит “то же самое”. Размножаясь со скоростью эмбриональной ткани, опухоль лишена главного ее свойства — способности к развитию и последовательному усложнению.

Из карциномы не вырастет еще одна рука или третий глаз. С начала и до конца опухоль продолжает оставаться беспорядочным конгломератом клеток. Та гетерогенность и специализация, которая в ней все-таки наблюдается, лишь патологическая тень нормальной дифференциации тканей здорового органа. Злокачественное новообразование претендует на бесконечное самопроизводство, но ценой бессмертия раковой опухоли оказывается отказ от развития.

Вот почему прямое заимствование молекулярных стратегий опухолевых клеток невозможно для человека. Едва ли кого-то заинтересует бесконечное “существование” в форме клеточного бульона, лишённого чувств, сознания, движения. Путь к продлению жизни человеческого тела подразумевает сохранение всей присущей ему сложности, которая отсутствует в опухолевых тканях.

Эпигенетика рака пока совсем молодая наука, но некоторые ее открытия уже выглядят перспективными для использования в клинической практике. Бывает так, что первичная опухоль проходит незамеченной и пациент обращается к врачу уже со вторичными опухолями, образовавшимися от метастазов в разных частях тела. А между тем для подбора эффективного лечения очень важно знать точное тканевое происхождение рака. (Например, для того, чтобы предположить чувствительность к гормональной терапии, и не только.) Обычное цитологическое исследование не всегда может ответить на этот вопрос, потому что в ходе возвращения в “околоэмбриональное” состояние многие раковые клетки утрачивают индивидуальные черты, присущие ткани, из которой они происходят. Однако оказалось, что эпигенетические метки генома более консервативны. Раковое перерождение, разумеется, вносит изменения и в эпигеном, но, к счастью, затрагивает лишь часть генов, а остальные сохраняют метки в тех же местах, что исходная здоровая ткань. Таким образом, сравнив расположение этих меток в геноме опухоли с уже известными “эпигенетическими профилями”

здоровых тканей, можно довольно точно предсказать происхождение и место расположения первичной опухоли и подобрать соответствующее лечение.

Изменение эпигенетической разметки связано с патологической активностью соответствующих белков, например ферментов ДНК-метилтрансфераз DNMT, которые метят определенные фрагменты ДНК метильными группами (CH<sub>3</sub>). Эффективность использования ингибиторов этих белков для сдерживания злокачественного перерождения клеток сейчас проверяется в клинических испытаниях.

☛ **ФАКТ:** опухоль не способна к развитию и образованию сложных структур. Полноценное бессмертие или долгожитие человеческого тела должно подразумевать регулярное обновление сложных структур (тканей и органов), а не их исчезновение.

## СТВОЛОВЫЕ КЛЕТКИ – ПУТЬ К ВЕЧНОЙ МОЛОДОСТИ И ИСТОЧНИК РАКА

Характерные для зрелых клеток 50–70 клеточных делений можно пронаблюдать в лаборатории, и этот эксперимент займет не так уж много времени, но срок человеческой жизни гораздо дольше. Как примирить эти два факта? Ключевое слово в этой загадке “зрелые”. Еще в начале XX века выдающийся российский, а позднее американский гистолог Александр Александрович Максимов показал, что в организме взрослых людей и животных часть здоровых (нераковых!) клеток сохраняет свойства эмбриональных. Как выяснилось впоследствии, они продолжают синтезировать фермент теломеразу и в случае необходимости наращивают концы своих хромосом. Эти клетки получили название “стволовые”. Именно за счет деления стволовых клеток происходит обновление взрослого организма и замещение старых клеток, погибающих от апоптоза, другими — “молодыми”. При этом, как

правило, одна из дочерних клеток, образовавшихся в результате деления такой клетки-предшественницы, остается стволовой, а вторая встает на путь специализации-дифференциации, так что основная популяция стволовых клеток в ходе обновления организма почти не расходуется.

К сожалению, с возрастом количество и качество стволовых клеток по каким-то не всегда очевидным для ученых причинам все-таки снижается. Вероятно, это является одной из причин общего старения организма и замедления процессов восстановления в нем. Если бы нам удалось научиться поддерживать популяцию стволовых клеток в организме на юношеском уровне, то это, вероятно, позволило бы продлить срок человеческой жизни и сделало ее гораздо более производительной и здоровой. Учиться бессмертию нам нужно не у раковых опухолей, а у собственного тела.

Стволовые клетки, судя по некоторым данным, способны обновлять в том числе и нервную ткань, так что в случае их успешного “приручения” речь шла бы о сохранении не только физических, но и интеллектуальных способностей, у многих людей с возрастом ослабевающих. Применяют стволовые клетки и для лечения онкологических заболеваний. Кроме обычных “солидных” опухолей, которым в основном уделено внимание в этой книге, существуют “текущие” злокачественные заболевания органов кроветворения, в просторечии называемые “рак крови”, или лейкоз. Единственным средством лечения многих лейкозов долгое время оставалось полное уничтожение собственной кроветворной системы (костного мозга) пациента и пересадка ему костного мозга от донора. Но это очень сложная и дорогостоящая операция, успех которой во многом зависит от степени генетического совпадения между донором и пациентом. В последние десятилетия у нее появилась альтернатива. В некоторых случаях трансплантацию чужого костного мозга удается заменить “подсадкой” кроветворных стволовых клеток, способных заново воссоздать нормальную кроветворную ткань.

Поиск средств продления человеческой жизни идет в разных направлениях, и пока еще трудно сказать, какая именно идея “выстрелит”, но подход, использующий естественную способность нашего тела к самообновлению (через возобновление популяции стволовых клеток), выглядит на сегодняшний день одним из самых многообещающих.

Главным препятствием на пути широкого внедрения клеточных технологий в медицине остается сложность получения человеческих стволовых клеток. Несколько последних десятилетий ученые пытаются научиться “перепрограммировать” зрелые человеческие клетки назад в стволовые. В конце концов, геном у них один и тот же, а “эпигеном” — как мы уже поняли — дело наживное. Несколько лет назад исследователям удалось таки “закатить шарик обратно в горку” — подобрать условия (набор транскрипционных факторов), активация которых перепрограммирует зрелые клетки в стволовые. В 2008-м журнал *Science* признал получение таких индуцированных стволовых клеток одним из важнейших открытий года, а уже в 2012-м за это открытие была присуждена Нобелевская премия, которую разделили между собой британец Джон Гердон и японец Синъя Яманака. Такой краткий промежуток, отделяющий открытие от награждения, — редкий случай в истории Нобелевки. Сейчас научные группы по всему миру трудятся над тем, чтобы разработать более эффективные и безопасные способы получения стволовых клеток из зрелых, но эта лабораторная методика еще далека от того, чтобы стать полноценной биотехнологией. Главная проблема заключается в том, что “перепрограммированные” в лабораторных условиях стволовые клетки пока демонстрируют слишком высокую канцерогенность, чтобы их можно было рекомендовать для клинического использования. Но предположим, что это устранимая, преодолимая сложность. Гораздо хуже то, что изрядный потенциал к образованию злокачественных опухолей присущ, по-видимому, и обычным, “естественным” стволовым клеткам. Именно стволовые клетки



мозга дают начало глиобластомам и другим опухолям нервной системы, а эмбриональные стволовые клетки, случайно “заблудившиеся” во взрослом организме, могут вызвать образование тератокарцином. Нам еще только предстоит понять, каким образом организм удерживает эти “вечно юные” клетки в узде, не позволяя реализоваться их раковому потенциалу. Здесь, как и в случае с делением, мы видим, что естественные процессы роста и обновления в теле человека оказываются неразрывно связанными с риском злокачественного перерождения, подобно тому как на психологическом и нравственном уровне свободная воля человека может повернуть его как к добру, так и ко злу.

Все вышесказанное относится к нормальным стволовым клеткам в здоровом организме. Однако исследования последних десятилетий заставляют предположить, что в раковых опухолях имеются собственные стволовые клетки, обладающие более высоким потенциалом злокачественности и способностью к делению, чем другие клетки опухоли. Ученые, работающие в этом направлении, полагают, что рецидивы онкологических заболеваний после, казалось бы, успешного излечения, могут быть связаны с тем, что лекарства, которые мы используем, более эффективны против “обычных” раковых клеток, но недостаточно эффективны против стволовых. А между тем буквально пара уцелевших клеток этого типа способна дать начало новой опухоли. В настоящее время исследователи активно проверяют эту гипотезу и пытаются разработать новые подходы к лечению злокачественных новообразований, прицельно направленные на уничтожение именно стволовых раковых клеток.

## ПОДВОДЯ ИТОГ

В этой главе мы узнали, что причиной разрастания злокачественных опухолей служит не только ускорение клеточного

цикла, но и нарушение процесса регуляции запрограммированной клеточной гибели — апоптоза, благодаря которому клетки, имеющие значительные нарушения в геноме, продолжают делиться, вместо того чтобы погибнуть. Одна из самых частых причин нарушения апоптоза в раке — мутация белка p53. Другим механизмом, поддерживающим “вечную жизнь” раковых клеточных линий, является постоянное обновление концов хромосом — теломер. За это обновление ответственен специальный фермент теломеразы, который в норме должен быть активен лишь в эмбриональных тканях и стволовых клетках. Злокачественные опухоли вообще по многим параметрам напоминают ткани зародыша, и, кроме теломеразы, в них активирован синтез целого ряда зародышевых онкофетальных белков, которые в медицине используются в качестве белков-онкомаркеров для диагностики заболевания. Однако есть критическое различие между тканями эмбриона и злокачественной опухолью. Бессмертие раковой ткани достигается за счет отказа от специализации, а значит, отказа от развития, и ключом к бессмертию человеческого тела, вероятно, станут технологии, использующие естественные способности организма к самообновлению. Например, стволовые клетки. Теперь самое время задаться вопросом, каким образом “оплачиваются” все эти дорогостоящие превращения раковой клетки, ведь ускоренное деление и рост — очень энергозатратный процесс. Об особенностях биохимического обмена злокачественных опухолей и перспективах лечения рака всякого рода диетами и “добавками” мы поговорим в следующей главе.

## •⇨ ЧТО ПОЧИТАТЬ

*“Смерть клеток и жизнь после мегатранта: интервью Бориса Животовского” — рассказ о различных путях клеточной гибели от российского специалиста по апоптозу на сайте “Индикатор”:*

<https://indicator.ru/article/2017/11/22/intervyu-zhivotovskij/>

“Программируемая гибель клеток — медицине” — статья Бориса Животовского, опубликованная в журнале “Химия и жизнь”, 2014, №5, на сайте “Элементы”:

[http://elementy.ru/nauchno-populyarnaya\\_biblioteka/432413](http://elementy.ru/nauchno-populyarnaya_biblioteka/432413)

Обзорная статья о клетках HeLa (на английском): Masters J. HeLa cells 50 years on: the good, the bad and the ugly // *Nature Reviews Cancer*, 2002, 2 (4), 315–319.

“Пути гибели и обновления” — статья Е. Клещенко о другом механизме программируемой клеточной гибели — аутофагии, размещенная на сайте журнала “Химия и жизнь”:

<http://www.hij.ru/read/articles/all/6251/>

“Старение — плата за подавление раковых опухолей?” — статья Натальи Малыгиной на сайте “Биомолекула” о взаимосвязи старения и молекулярных механизмов подавления роста опухолей:

<https://biomolecula.ru/articles/starenie-plata-za-podavlenie-rakovykh-opukholei>

“Почему слоны не болеют раком” — статья Кирилла Стасевича на сайте “Наука и жизнь” о значении гена p53 для выживания самых крупных наземных млекопитающих:

<https://www.nkj.ru/news/27162/>

“Стволовым клеткам нужны правильные теломеры” — статья Кирилла Стасевича на сайте “Наука и жизнь” о теломеразе в стволовых клетках:

<https://www.nkj.ru/news/30165/>

“Ствол и ветки: стволовые клетки” — большой и подробный обзор Сергея Глаголева, размещенный на сайте “Биомолекула”, посвящен стволовым клеткам и их использованию в медицине:

<https://biomolecula.ru/articles/stvol-i-vetki-stvolovye-kletki>



**ГЛАВА 5**  
**ВОПРОСЫ**  
**МЕТАБОЛИЗМА**  
**И МИФЫ**  
**О ВСЕМОГУЩЕСТВЕ**  
**“ПРАВИЛЬНОГО**  
**ПИТАНИЯ”**



**К**оррекция питания — самый простой и очевидный способ воздействовать на свой организм, доступный обычному человеку. Не всякий решится что-нибудь себе отрезать, пришить или даже уколоть внутримышечно, а вот съесть что-нибудь “полезное” или прекратить есть что-нибудь “вредное” люди соглашаются довольно легко. Неудивительно, что большая часть “оптимистических” мифов о раке, обещающих быстрое и полное выздоровление, вращается вокруг идей “правильного”, или “лечебного”, питания.

В этой главе мы рассмотрим миф о раке как о болезни “сладкожек” и поговорим о тонкостях кислотно-щелочного баланса, воздействовать на который пытаются сторонники лечения онкологических заболеваний при помощи соды. Для того чтобы отделить здравые идеи о диетах, предупреждающих развитие некоторых видов рака, от фантастических представлений о всеисилии “правильного питания”, нам придется затронуть вопросы метаболизма — динамического обмена веществ и энергии в живых системах.

Также некоторое (гастрономическое) внимание в этой главе будет уделено братьям нашим меньшим. Россию это поветрие зацепило, кажется, лишь слегка, а вот в США долгое

время была популярна идея, будто акулы не болеют раком и поэтому акулий хрящ способен вылечить человека от опухоли. Откуда возник этот миф? Существуют ли на самом деле животные, не страдающие от злокачественных опухолей, и надо ли их есть?

## СЛАДКОЕ ТОПЛИВО ЖИЗНИ

Некоторое время назад в сети пользовался популярностью анекдот, который полезно помнить, анализируя причины и следствия в сложных системах: “Я — самый главный, я всех знаю!” — сказал “Фейсбук”. “Нет, это я самый главный, я все про всех знаю!” — возразил “Гугл”. “А я вообще — всё!” — заявил интернет. “Ну-ну...” — сказала электричество и мигнуло...

Размышляя о копировании генов и синтезе белков, нельзя упускать из виду, что увлекательные макромолекулярные игрища жизни требуют “материального обеспечения” в виде постоянного притока вещества и энергии. Без электричества нет интернета, а без метаболизма нет жизни.

Обмен веществ и энергии в живом организме в чем-то похож на рыночный обмен. Любое изменение (рост, движение, размножение) требует ресурсов и ставит вопрос: кто за это заплатит? В каждой клетке происходят сотни, если не тысячи реакций, так же как на рынке люди обмениваются товарами и услугами. Из истории мы знаем, что эффективность рыночного обмена резко возрастает, если в системе появляется меновой эквивалент — деньги. Удивительно, но за миллиарды лет до возникновения человеческого социума биохимическая эволюция пошла ровно по тому же пути, и в большинстве биохимических реакций в клетке в качестве “универсальной энергетической валюты” стала использоваться молекула аденозинтрифосфата — сокращенно АТФ. (Исторически бумажные деньги были привязаны к стоимости драгоценных металлов — золотому стандарту, однако



в последние годы многие экономисты рассуждают о том, что единая мировая валюта, если до ее создания когда-нибудь дойдет дело, должна быть привязана к стоимости энергии — тогда аналогия между деньгами и АТФ станет совсем полной.)

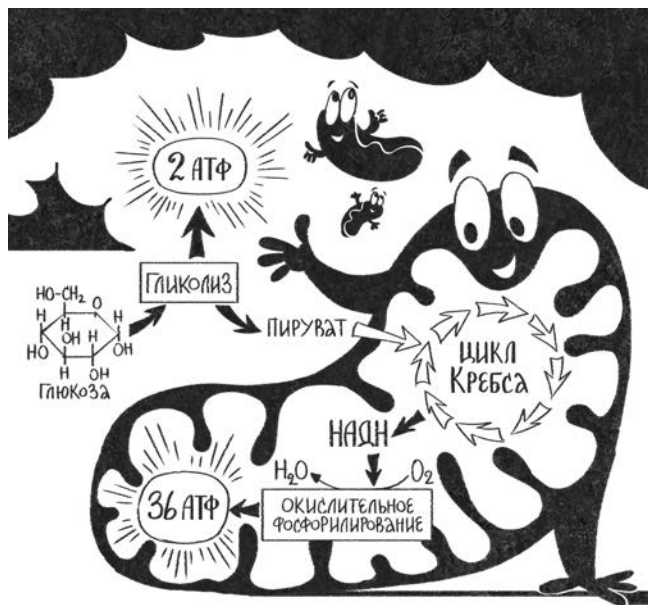
По своей сути эта молекула не что иное, как перезаряжаемый химический аккумулятор, своего рода молекулярное зарядное устройство. Молекула АТФ образуется из своей предшественницы — молекулы АДФ — в результате присоединения еще одного (третьего) фосфатного остатка и сохраняет энергию в виде высокоэнергетической связи. Если же возникает необходимость этот энергетический запас использовать, то реакция идет в обратном направлении. Молекула АТФ распадается на АДФ и остаток фосфорной кислоты и таким образом “разряжается”, а выделенная при разрушении химической связи энергия используется для самых разных нужд организма — от синтеза новых молекул до обеспечения движения жгутиков сперматозоидов. Большинство биохимических реакций в организме сопровождается либо синтезом АТФ и запасанием энергии, либо распадом АТФ и тратой энергии.

Карта всех известных на сегодня биохимических взаимодействий в человеческой клетке выглядит так: огромная сеть с сотнями, если не тысячами узлов. В этом лабиринте легко заблудиться даже специалисту, но в контексте раковой темы нас пока будет интересовать лишь одна, самая древняя и консервативная его часть, а именно путь окисления глюкозы.

Шестиатомный сахар — глюкоза — главный продукт фотосинтеза бактерий и растений, способных использовать, то есть “запасать” энергию солнечного света в форме органических соединений, и основное питательное вещество для всех живых существ, включая человека. Окисление, то есть “сжигание”, глюкозы в клетках служит основным источником энергии для “подзарядки” молекул АТФ. В этом смысле с точки зрения энергообмена живая клетка похожа на тепловую электростанцию, которая переводит энергию,

запасенную в виде химических связей в органических молекулах газа и нефти, в более доступную и эффективную форму электрической энергии.

Жизнь зародилась на нашей планете, когда ее атмосфера была почти лишена кислорода, и много миллионов лет существовала в таких — анаэробных — условиях, пока древнейшие фотосинтезирующие организмы — сине-зеленые водоросли — не изменили радикально молекулярный состав воздуха. Событие это, произошедшее около 2,5 млрд лет назад, в научной литературе называют “кислородной революцией” (или “кислородной катастрофой”, в зависимости от контекста). В память о давнишних бескислородных



**Рис. 14.** Митохондрии — маленькие электростанции в наших клетках. Они “сжигают” глюкозу до углекислого газа и воды (совсем как тепловые электростанции сжигают природный газ или уголь), а выделившуюся энергию запасают в виде молекул АТФ. Нарушения метаболизма в раковых клетках — еще один ключевой признак рака (см. рис. 1)

временах у нас остались два метаболических пути окисления глюкозы: древний бескислородный гликолиз и более современное окислительное (кислородное) фосфорилирование. Они существуют в клетке, дополняя, а временами и “подменяя” друг друга.

В ходе бескислородного гликолиза при использовании одной молекулы глюкозы синтезируется всего две молекулы АТФ, а конечным продуктом является молочная кислота — лактат. Зато полное окисление с кислородом, в ходе которого из молекулы глюкозы получаются углекислый газ и вода, дает уже 38 молекул АТФ, то есть в несколько раз больше. А поскольку этот путь дал такое преимущество организмам, использующим кислород, неудивительно, что они почти полностью вытеснили древние бескислородные бактерии на задворки современных экосистем.

Гликолиз протекает прямо в цитоплазме клетки, а вот реакции окислительного фосфорилирования происходят в специальных органеллах — митохондриях.

Именно особенности глюкозного обмена в раковых клетках вызвали к жизни “содовый” миф и представления о том, что рак можно вылечить путем отказа от сладкого.

☛ **ФАКТ:** кроме АТФ, клетка человека использует и другие молекулы для запасаения энергии (их еще называют макроэргическими молекулами). В частности, очень важную роль в регуляции функций многих белков играют молекулы гуанозинтрифосфата — ГТФ.

## КАК ЭФФЕКТ ВАРБУРГА ПОЗВОЛЯЕТ УВИДЕТЬ ОПУХОЛЬ

Еще в XIX веке, наблюдая за дрожжами, французский ученый Пастер описал явление, которое позже получило название “эффект Пастера”: при усиленной аэрации дрожжевого

бульона процесс брожения (бескислородного гликолиза) в нем прекращался, зато дрожжи начинали гораздо быстрее расти. Так было выявлено, что один и тот же организм (дрожжи) в зависимости от условий (дефицит или избыток кислорода) способен использовать разные пути обмена веществ. Позднее это же наблюдение — зависимость преобладающего типа обмена от доступа кислорода — было сделано и для клеток человеческого организма, хотя они, в отличие от дрожжей, разумеется, не способны выживать в полностью бескислородной среде.

Примером “эффекта Пастера”, с которым сталкиваются многие начинающие физкультурники, является чувство жжения в мышцах во время силовых тренировок. Это ощущение вызывает накопление молочной кислоты — лактата, основного продукта бескислородного обмена. Кровеносная система новичка не справляется с возросшей нагрузкой. Кровь не успевает доставить мышцам достаточно кислорода и вывести продукты обмена, поэтому мышцы переходят на гликолитический обмен и “закисляются” лактатом. Молочная кислота раздражает рецепторы мышечной ткани, что субъективно воспринимается как жжение. Если тренироваться регулярно, в мышцы прорастают новые сосуды, сердце начинает сокращаться сильнее и мышечная ткань возвращается к нормальному для себя — кислородному — дыханию. Схожим образом ведет себя большинство здоровых тканей.

Однако, когда в начале XX века немецкий ученый Отто Варбург начал изучать особенности обмена раковых клеток, он увидел, что в них бескислородный тип обмена (гликолиз) оставался преобладающим независимо от того, насколько интенсивно опухоль снабжалась кислородом. Это явление получило название “эффект Варбурга”. Ученый был настолько впечатлен такой закономерностью, наблюдавшейся в самых разных типах опухолей, что предположил: именно нарушение метаболизма и является первопричиной злокачественного перерождения.

Первая половина XX века была “золотым веком” биохимии. Так что подобное универсальное биохимическое объяснение причин ракового перерождения было воспринято на ура. Но после открытия ДНК и установления роли мутаций в развитии рака эта гипотеза (очень здравая и вполне соответствующая уровню развития науки своего времени) была отклонена биологической наукой. Это, однако, не помешало ей остаться популярной в кругах представителей альтернативной медицины.

Несмотря на то что с расцветом молекулярной биологии классическая биохимия временно отошла в исследованиях рака на второй план, открытие Варбурга не прошло бесследно, а стало основой для одного из самых чувствительных методов клинической диагностики злокачественных опухолей — позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ).

До появления этого метода врач, удаливший первичную опухоль и назначивший пациенту химиотерапию, мог лишь гадать, все ли очаги болезни уничтожены или где-то в организме притаились невидимые и непрощупываемые микроопухоли метастазов, способные в любой момент пойти в рост. Доктору и пациенту оставалось только ждать и надеяться на лучшее. Сегодня же ПЭТ позволяет увидеть все опухоли, присутствующие в организме, и, если часть из них по тем или иным причинам неоперабельна, следить “в режиме реального времени” за тем, какой эффект оказывает на них химиотерапия или радиационное облучение. Уменьшается ли опухоль или продолжает расти с прежней скоростью? Появляются ли новые метастазы или нет?

Суть позитронно-эмиссионной томографии заключается в том, что пациенту дают выпить раствор радиоактивно меченого аналога глюкозы (доза радиации при этом не опасна), выжидают некоторое время, чтобы молекула равномерно распределилась по организму, а потом помещают пациента в сканер, регистрирующий излучение от разных частей тела. Здоровые клетки поглощают глюкозу с более-менее

одинаковой интенсивностью, задавая “фоновое излучение” тела, но если в организме есть опухоль, жадно поглощающая глюкозу, то она будет показана сканером как темное пятно. (У метафорической “жадности” в данном случае есть вполне материальное молекулярное воплощение: клетки опухоли активно производят белок — транспортер глюкозы GLUT<sub>1</sub>.) Метод особенно хорош для обнаружения микроопухолей и метастазов, которые невозможно обнаружить никакими другими способами, и используется для диагностики и контроля качества лечения.

К сожалению, у ПЭТ есть и свои ограничения. Воспаленные ткани по ряду причин, о которых мы немного поговорим дальше, ведут себя похожим образом — захватывая больше глюкозы, чем здоровые. Если возникают сомнения, связаны ли наблюдаемые отклонения в интенсивности сигнала со злокачественным перерождением или с воспалением, пациентам, как правило, назначают курс противовоспалительных препаратов, а потом исследование повторяют.

Практическое использование эффекта Варбурга открыло новую страницу в лабораторной диагностике, но по-прежнему открытым остается вопрос: почему же все-таки опухолевые клетки предпочитают более древний метаболический путь гликолиза более эффективному кислородному окислению?

В настоящее время общепринятой является гипотеза о том, что, “проигрывая” в реакциях, направленных на извлечение энергии, клетка при гликолизе “выигрывает” в синтетических путях. Промежуточные продукты используются для производства аминокислот и нуклеотидов — строительных блоков белков и нуклеиновых кислот соответственно, синтез которых не менее важен для быстро растущей и часто делящейся клетки, чем производство АТФ. В пользу этой гипотезы говорит тот факт, что эффект, аналогичный эффекту Варбурга, наблюдается и в нормальных, но очень быстро делящихся эмбриональных тканях. Таким образом,

не перестройка метаболизма приводит к изменению клеточного поведения, как изначально предполагал Варбург, но, напротив, часто делящаяся клетка выбирает тот метаболический путь, который может наилучшим образом снабдить ее не только энергией, но и строительными материалами для роста.

Кроме этого основного объяснения, у опухоли есть еще ряд других причин использовать гликолиз. Например, было показано, что кислая среда, которая создается в опухоли благодаря повышенному содержанию лактата, способствует распространению метастазов. Молочная кислота угнетает антираковую активность клеток врожденного иммунитета — макрофагов, а жадность раковых клеток, активно поглощающих глюкозу из окружающей среды, оставляет “голодными” основные клетки приобретенного иммунитета — Т-лимфоциты, что также ослабляет местный иммунный ответ.

☛ **ФАКТ:** нарушения генома, приводящие к ускоренному делению раковых клеток и нарушению механизмов клеточной смерти, сопровождаются глобальной перестройкой обмена веществ в опухоли.

## СИМБИОЗ — ИСКУССТВО ВЫЖИВАТЬ ВМЕСТЕ

Отто Варбургу приходилось работать с довольно крупными образцами опухолевой ткани — биохимические методы в то время были еще не слишком точны. В наши дни у ученых появилась возможность разобрать опухоль на отдельные клетки и исследовать их свойства буквально “поодиночке”. Применив современные методы к анализу метаболических путей в опухоли, они увидели, что на микроуровне у этого обмена есть нюансы, которые Варбург в свое время просто не имел возможности проанализировать.

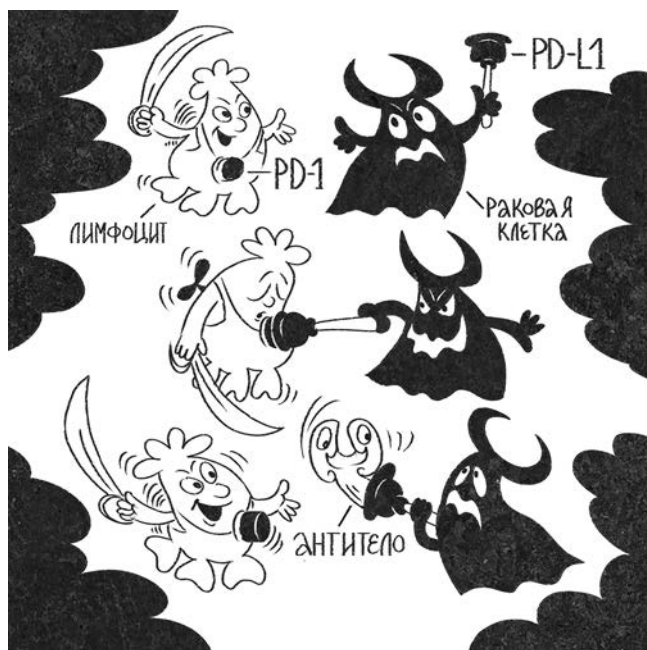
В последние годы в литературе по клеточной биологии рака все чаще можно встретить такие выражения, которые раньше употреблялись главным образом для описания взаимодействия организмов в биосфере: “экосистема”, “симбиоз”. Оказалось, что взгляд на проблему “с новой стороны” — в данном случае со стороны экологии — позволяет увидеть много интересных закономерностей в поведении опухолевых клеток.

Как мы уже говорили, в отличие от здоровых клеток, подчиненных общим правилам всего организма, злокачественные клетки — “индивидуалистки”, и в каком-то смысле каждую из них можно рассматривать как отдельное живое существо, конкурирующее с другими. Однако, несмотря на “индивидуализм” каждой отдельной опухолевой клетки, у них есть и “общий интерес” — выживание в организме, так что они не только конкурируют, но и сотрудничают между собой. Это создает ситуацию, похожую на ту, что складывается в популяции животных, где самцы могут конкурировать из-за самок, но одновременно кооперироваться против общего врага. Неудивительно, что и стратегии выживания в стае и в опухоли в чем-то схожи.

Примером такой стратегии является метаболическая специализация клеток в зависимости от их расположения в опухоли. В глубине опухоли, как правило, наблюдается дефицит кислорода (гипоксия), и клетки, которые находятся там, перерабатывают глюкозу преимущественно путем гликолиза (эффект Варбурга). Однако оказалось, что выделяемый ими лактат вовсе не пропадает даром. Его используют поверхностные раковые клетки, которые более эффективно снабжаются кислородом. Они окисляют лактат до углекислого газа и воды, и таким образом в целом глюкоза используется системой гораздо более эффективно, чем это можно было бы предположить. Особое сходство с “настоящим” симбиозом организмов этой системе придает видимое “бескорыстие” клеток, находящихся на поверхности опухоли и снабжаемых кислородом.



Эти клетки одинаково эффективно могут потреблять и глюкозу и лактат, но они “пропускают” глюкозу в центр опухоли к клеткам, страдающим от дефицита кислорода, а сами довольствуются лишь производимым теми лактатом. Подобное поведение похоже на симбиоз водорослей, обитающих в Мировом океане на разной глубине и специализирующихся на поглощении световых волн определенной частоты, с тем чтобы система в целом максимально полно и “безотходно” использовала такой ценный ресурс, как солнечный свет.



**Рис. 15.** Симбиоз раковых клеток. Клетки, которые находятся на поверхности опухоли, делятся глюкозой с теми, что внутри, и, в свою очередь, используют синтезированный теми лактат. Такая специализация помогает раку справляться с дефицитом кислорода, который нарастает из-за того, что рост сосудов (один из ключевых признаков злокачественного перерождения, см. рис. 1) не поспевает за ростом опухоли

Нарушение метаболического симбиоза раковых клеток в опухоли может стать основой для новых типов антираковой терапии. Что произойдет, если заблокировать белок, отвечающий за транспорт лактата, и помешать внутренним клеткам выводить его в окружающую среду? Оказывается, что в такой ситуации наружные клетки вскоре переключаются на более “эгоистичный” тип потребления ресурсов и начинают жадно поглощать глюкозу, не пропуская ее дальше. В результате внутренние раковые клетки опухоли начинают гибнуть от дефицита питательных веществ. Сейчас возможности применения подобного подхода к лечению опухолей изучаются.

Это лишь один из множества примеров “метаболической терапии” рака, основанной на разнице в обменных процессах в здоровых и опухолевых клетках. Разработкой такой терапии в настоящее время занимаются многие фармакологические лаборатории. Иногда помощь онкологам неожиданно приходит из совершенно иных областей. Как известно, самой распространенной болезнью, связанной с нарушениями обмена глюкозы в организме, является сахарный диабет. Миллионы больных диабетом получают лечение по всему миру долгие годы, и по ним собрана самая разнообразная медицинская статистика. И вот недавно обнаружилось, что антидиабетическое лекарство “Метформин”, которое больные диабетом принимают, чтобы контролировать уровень глюкозы в крови, обладает выраженным антираковым эффектом! На фоне приема этого препарата у пациентов гораздо реже, чем в среднем по популяции, развивались злокачественные опухоли, а если опухоль все-таки появлялась, они имели гораздо лучшие показатели выживаемости. Сейчас перспективы использования этого препарата для профилактики и лечения рака активно проверяются учеными, и, возможно, скоро он будет рекомендован для различных групп риска.

Конечно, от метаболических лекарств не приходится ожидать мощи традиционной химиотерапии, способной

в некоторых случаях в одиночку побороть болезнь, но они могут стать важными вспомогательными препаратами, усиливающими другие методы лечения.

☛ **ФАКТ:** большое значение для раковой опухоли имеет взаимодействие опухолевых клеток друг с другом и со здоровыми клетками окружения.

## ГОМЕОСТАЗ — ПОЧЕМУ ПРОСТЫЕ РЕШЕНИЯ НЕ РАБОТАЮТ

В “содовом” и “сахарном” мифах о раке причудливо переплелись научная правда и народный вымысел. Эффект Варбурга приводит к тому, что раковые клетки поглощают глюкозу в несколько раз активнее здоровых тканей и, интенсивно производя молочную кислоту, закисляют среду вокруг себя — это факты, с которыми одинаково согласны и ученые-онкологи, и мифотворцы. Но выводы, которые они из этих фактов делают, различаются, и очень сильно. В своих представлениях о том, что можно легко “подкислить” или, напротив, “защелочить” организм и убить рак, сократив поступление глюкозы с пищей, творцы “альтернативной” медицины фокусируют свое внимание на опухоли и упускают из виду, что та растет не в пробирке, а в живом человеческом теле. А живое отличается от неживого в том числе и способностью к поддержанию постоянства внутренней среды, вопреки воздействию окружения и, в частности, вопреки необдуманному вмешательству “альтернативщиков”.

Камень или вода всегда имеют температуру окружающей среды, а млекопитающие способны поддерживать температуру своего тела на одном и том же уровне и в холод, и в жару. Мокрая тряпка испаряет воду на солнце за считанные минуты, а животные (особенно те, что приспособились

к жизни в жарком климате) способны обходиться без воды несколько дней и не высыхать. Промойте пересоленную вермишель несколько раз в чистой воде, и она “отдаст” большую часть соли, но мы спокойно купаемся в реках и принимаем ванны, и содержание солей в нашем организме от этого не меняется. Свойство живой материи в любых условиях “оставаться собой” называется гомеостазом. У разных организмов оно развито в различной степени, но так или иначе присутствует у всех — от бактерий до человека. Именно благодаря этому свойству живого возможна клиническая медицинская диагностика. Активность сердечной мышцы и состав крови у большинства здоровых людей находятся в довольно узких “границах нормы”, и выход значений тех или иных показателей жизнедеятельности за их пределы, как правило, указывает на заболевание.

Случайно ли это свойство? Разумеется, нет. Жизнь многоклеточного организма требует согласованности миллионов молекулярных реакций и биохимических превращений, и для того, чтобы такая сложная система не пошла вразнос, в ней должны быть зафиксированы самые важные параметры, такие как температура и показатели кислотности (рН).

Температура прямо влияет на скорость протекания химических реакций. Как известно из школьного курса химии, при повышении температуры на  $10^\circ$  скорость химической реакции возрастает в два–четыре раза (правило Вант-Гоффа), но, что еще более важно для биологических систем, подъем температуры выше  $40^\circ$  приводит к нарушению нормального функционирования белков. А поскольку “жизнь есть способ существования белковых тел”, то с разрушением белков она прекращается.

Но белки чувствительны не только к температуре, но и к показателям кислотности среды. Даже слабое (по химическим меркам) изменение этого параметра способно сильно повлиять на активность белков-ферментов. Поэтому большинство жидкостей человеческого тела (кровь, лимфа,

тканевая жидкость) представляют собой буферные растворы. Они способны нейтрализовать значительное количество кислоты или щелочи и удерживать рН на нормальном уровне (для крови нормальным считается слабощелочной рН от 7,36 до 7,44; рН чистой дистиллированной воды равен 7,00).

Впрочем, к содовому мифу эта способность организма поддерживать кислотность на одном уровне большого отношения не имеет. Сода, поступившая с пищей или питьем, просто не попадет в кровеносную систему, она вся будет нейтрализована кислотой желудочного сока. Собственно, именно в этом качестве — нейтрализатора избытка кислоты, который дает о себе знать как изжога, — сода и использовалась в медицине при расстройствах пищеварения до появления более эффективных препаратов. Но кислотность желудочного сока никак не влияет на основные биохимические показатели крови. И хорошо, что не влияет! Иначе бы любой гастрит с повышенной или, напротив, пониженной кислотностью (да что гастрит — лишний стакан лимонного сока) сводил бы человека в могилу. Выпив большое количество раствора соды, можно вконец расстроить пищеварение (переваривание белков требует кислой среды), но показатели крови и состав омывающей опухоль тканевой жидкости при этом никак не изменятся.

Уровень глюкозы в крови — более гибкий параметр, чем температура или кислотность, поэтому анализ “на сахар” в лабораториях обычно делается натошак. Однако если повышение уровня глюкозы после приема пищи вполне нормально для организма, то падение уровня сахара в крови ниже определенного показателя — это сигнал бедствия, который сопровождается такими очевидными симптомами, как слабость, головокружение, а в тяжелых случаях — потеря сознания и впадение в кому.

К счастью, такие случаи очень редки и обычно свидетельствуют о каком-то серьезном заболевании. В здоровом

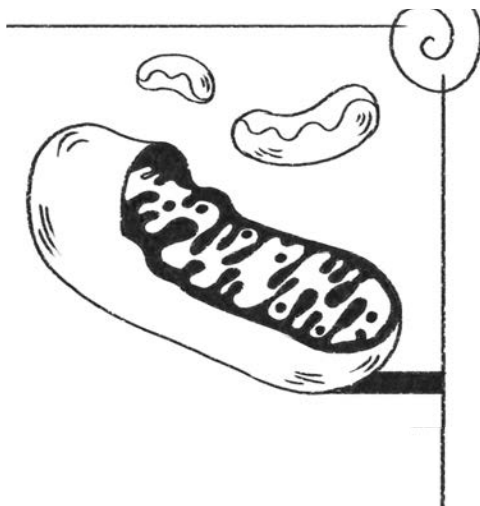
организме присутствует надежная “защита от дурака”, взломать которую можно лишь с риском для жизни. Основным потребителем глюкозы в человеческом организме является его “центр управления” — головной мозг, и он будет обеспечен питанием буквально “любой ценой”. Так, человек может вообще не прикасаться к сладкому и питаться почти исключительно белковой пищей (мясом и рыбой), как делают последователи некоторых диет и северные народы, — уровень сахара у него в крови останется в среднем таким же, как у любого европейца, — в глюкозу просто будет переработан избыток аминокислот. Да что диета — даже у человека, буквально умирающего от голода, уровень сахара в крови до последнего будет поддерживаться на достаточно высоком уровне. Организм пустит в расход не только жировую, но и мышечную ткань, лишь бы обеспечить головному мозгу достаточное питание, рассчитывая, что тот что-нибудь придумает и найдет выход из этой угрожающей ситуации.

Бессмысленно (и просто опасно) пытаться воздействовать на состояние здоровья перенастройкой таких базовых параметров человеческого тела, как кислотно-щелочной баланс и уровень сахара в крови. Однако правильно изменив свои пищевые привычки, можно действительно нормализовать обменные процессы в организме и снизить вероятность целого ряда раковых заболеваний.

👁 **ФАКТ:** основным механизмом поддержания гомеостаза в живых системах выступает механизм отрицательной обратной связи, работающий на то, чтобы при любом отклонении стремиться вернуть систему в исходное состояние. Например, при повышении уровня глюкозы в крови поджелудочная железа начинает производить гормон инсулин. Инсулин усиливает поглощение глюкозы клетками печени, жировой ткани и мышц, в результате чего уровень сахара в крови снижается до нормальных значений. Эта система регуляции нарушается при диабете.

## Митохондрия — история одной органеллы

В главе, посвященной апоптозу, мы уже упоминали о митохондриях. Именно разрушение этих органелл служит стартовым сигналом для активации одного из механизмов запланированной гибели клеток. Но основной функцией митондрий в клетках является все-таки энергетическая. Во внутренней мембране этой органеллы находится сложный белковый комплекс АТФ-синтаза, который использует энергию, получившуюся при окислении глюкозы для синтеза АТФ.



Говоря о многоклеточном организме, невозможно обойти тему симбиоза — взаимовыгодного сотрудничества живых объектов. Но, оказывается, ядерная клетка, будучи элементарной единицей живого, сама по себе является примером симбиоза нескольких клеток, частично “растворившихся” в единой (клеточной) структуре, однако сохранивших при этом некоторую обособленность. В отличие от других органелл, митохондрии и хлоропласты (у растений) не просто комплексы макромолекул. Это древние бактерии, поселившиеся в клетках ядерных организмов так давно, что даже их геномы успели отчасти слиться с нашими. Несмотря на то что в митохондриях есть собственная ДНК (кольцевая, как и положено у бактерий), многие гены, необходимые для ее нормального существования, сохраняются в ядре.

Предположение о симбиотической природе связи между митохондриями и клетками ядерных организмов (эукариот) было сделано еще в конце XIX века, но лишь открытия второй половины XX века позволили перевести эту смелую гипотезу в разряд доказанных. Кстати, хотя во многих областях эволюционной биологии традиционно приходится жаловаться на отсут-

вие или дефицит промежуточных форм, митохондриальной теории и здесь повезло. В природе до сих пор сохранились организмы, имитирующие промежуточные формы на пути к образованию митохондрий из бактерий. Например, примитивная амеба *Pelomyxa* не имеет митохондрий, но содержит в своей цитоплазме эндосимбиотические бактерии, которые выполняют в ней те же самые — энергетические — функции. Кроме того, как оказалось, даже в многоклеточных организмах митохондрии порой мигрируют из клетки в клетку, демонстрируя таким образом свою относительную независимость.

Наследование митохондрий отличается от обычного наследования при половом размножении, когда одна половина генома нового организма происходит из организма отца, а другая — из организма матери. При оплодотворении яйцеклетки внутрь проникает только ядерная ДНК сперматозоида, а отцовские митохондрии — нет. Поэтому митохондрии наследуются лишь по женской линии, и, что поразительно, все они, присутствующие в современном человечестве, по-видимому, восходят к одной-единственной женщине, жившей в Африке около 200 000 лет назад. В популярной литературе она получила прозвище “митохондриальная Ева”, хотя изначально исследователи, обнаружившие этот феномен, предлагали назвать ее *Lucky Mother* — «удачливая мама». Эта женщина стала единственной, чьи потомки по женской линии дожили до наших дней. Но не стоит отождествлять “митохондриальную Еву” с одноименной библейской героиней. Одновременно с ней, вне всякого сомнения, жили и другие женщины, просто их митохондриальные ДНК до нашего времени не сохранились (например, потому, что у них не было дочерей, только сыновья), хотя при этом от них современным людям могли достаться другие фрагменты ядерной ДНК.

В малом митохондриальном геноме так же, как и в “большом” — ядерном, порой случаются поломки, которые приводят к развитию тяжелых заболеваний, таких как синдром Барта, синдром Лея, митохондриальная энцефаломиопатия, особая миоклоническая эпилепсия. Эти генетические нарушения неизбежно передаются от женщины с дефектными митохондриями ее детям.

Болезни митохондриального происхождения по большей части не лечатся. Но недавно появилась медицинская методика, позволяющая предотвращать их. В настоящее время она уже разрешена к использованию в Ве-



ликобритании, а вскоре, вероятно, широко распространится по миру. Суть этой методики, являющейся разновидностью экстракорпорального оплодотворения (ЭКО), заключается в том, что ядро яйцеклетки женщины с дефектом митохондрий перемещают в донорскую, здоровую, яйцеклетку, а затем оплодотворяют, как обычно. У ребенка, родившегося в результате такой операции, фактически получается три родителя — два “ядерных” и один “митохондриальный”, но главное, что он полностью свободен от риска развития материнской патологии! Этот метод — большой шаг на пути оздоровления человечества и радость для множества людей, ответственно подходящих к родительству и не желающих передавать детям свои недуги.

## ЧЕЛОВЕК ЕСТЬ ТО, ЧТО ОН ЕСТ

Многие старые, хорошо известные и даже слегка поднавязшие в зубах рекомендации относительно здорового образа жизни (ЗОЖ) приобретают новое значение в контексте профилактики раковых заболеваний. Цель “быть здоровым” для многих выглядит слишком абстрактно, а вот задаче “не заболеть раком” в конкретности отказать трудно. Существует целый ряд рекомендаций по “антираковому” питанию, и основаны они на многочисленных исследованиях зависимости онкологических заболеваний от образа жизни.

Прежде всего врачи рекомендуют не допускать переедания и следить за весом. Увеличенная масса тела повышает риск не только сердечно-сосудистых заболеваний, но и многих видов рака, таких как рак груди (у женщин после менопаузы), рак толстого кишечника, миелома, рак поджелудочной железы, рак матки и т. д. В развитых странах, например в Великобритании, ожирение, по оценкам медиков, является вторым по значению фактором после курения, ответственным за возникновение злокачественных опухолей.

Механизмы влияния избыточного веса на злокачественные новообразования до конца не выяснены, но можно предположить, что они связаны с регуляторными функциями

жировой ткани. Мы привыкли думать о жире как о пассивной субстанции, единственная функция которой — запасание питательных веществ, но это не так. Жировая ткань участвует в обмене многих биологически активных веществ — гормонов и факторов роста, которые влияют на клеточное деление и могут способствовать образованию злокачественных опухолей. Разумно организованное питание и умеренная физическая нагрузка нормализуют обменные и регуляторные процессы в организме и снижают риск развития опухолей.

Питание, богатое быстрыми углеводами, часто приводит к появлению избыточного веса, и, возможно, в этом одна из причин возникновения мифа о том, что рак — болезнь сладкоежек. Однако при нормальном весе присутствие в диете сладостей никак не влияет на вероятность развития опухолей. Фактором риска является не сахар, а именно лишний вес. Если с весом проблем нет, то лишнее пирожное или конфета никак не повлияют на ваши шансы заболеть раком. Ешьте на здоровье!

Что касается современных диетических рекомендаций, то антираковая диета предполагает сокращение потребления красного мяса (говядины, свинины и баранины) и обработанных мясных продуктов (сосисок и колбасы), а также снижение потребления соли.

Как предполагается, канцерогенный эффект красного мяса связан с тем, что мышечные волокна животных содержат много гема (того самого, в честь которого назван белок крови, переносящий кислород, — гемоглобин). Именно благодаря ему мясо млекопитающих выглядит таким красным, в отличие от “белого” мяса птиц и рептилий. Избыток гема, высвобождающийся из мяса при переваривании, повреждает окружающие клетки и способствует их злокачественному перерождению, поэтому избыточное потребление красного мяса в первую очередь повышает риск опухолей органов пищеварения — желудка, кишечника, поджелудочной

железы. Белое мясо птиц и рыба, которые содержат гораздо меньше гема, канцерогенным эффектом не обладают. Диетологи советуют есть не больше 700 грамм красного мяса в неделю, что примерно соответствует трем порциям, и отдавать предпочтение свежему мясу перед обработанными продуктами, которые, помимо гема, содержат много консервантов и соли. Поваренная соль сама по себе является канцерогенным фактором в питании. Злоупотребление солеными продуктами достоверно связано с повышенным риском развития рака желудка.

“Позитивные” рекомендации специалистов по питанию включают в себя советы есть больше сырых фруктов и овощей (не меньше пяти порций в день) и обогащать питание продуктами, богатыми растительными волокнами. Питание фруктами и овощами уменьшает риск развития рака легких и опухолей ротовой полости и гортани. При этом, вопреки распространенному мнению, дефицит естественных нутриентов не компенсируется приемом искусственных добавок. Аптечные витамины, в отличие от богатой овощами и фруктами диеты, не делают возникновение опухолей менее вероятным. Из этого правила есть исключение, а именно витамин Д. Регулярный прием этого витамина, неяркий дефицит которого испытывает большинство взрослых людей, работающих в закрытых помещениях, позволяет существенно снизить риск возникновения рака груди и, по данным метаанализа 2014 года, сокращает смертность от всех видов рака на 12%.

Богатая растительными волокнами пища повышает шансы не заболеть раком кишечника. С одной стороны, волокна увеличивают объем каловых масс и ускоряют их прохождение через пищеварительный тракт, что сокращает время взаимодействия вредных веществ, присутствующих в переваренной пище, со стенками кишечника. С другой — они создают благоприятные условия для размножения полезных кишечных бактерий. Впрочем, этот последний

пункт, как показали исследования последнего десятилетия, настолько важен для нашего здоровья, что ему имеет смысл посвятить отдельную главу. Влияние других продуктов питания, таких как зеленый чай, молочные продукты, продукты из сои, на вероятность возникновения раковых опухолей пока остается под вопросом.

☛ **ФАКТ:** искусственные заменители сахара, такие как сахарин и аспартам, многие годы подозревались в том, что они могут провоцировать рак у человека, однако многочисленные эпидемиологические исследования не подтвердили опасения. На сегодняшний день эти пищевые добавки признаны безопасными для человека с онкологической точки зрения.

## МИКРОБЫ У СЕБЯ ДОМА

Любопытно наблюдать, как реагирует на обновление научных концепций язык. Раньше о микроорганизмах, обитающих в пищеварительном тракте, говорили “микрофлора”, теперь в ходу новое слово — “микробиом”. “Микрофлора” — это что-то простое, необязательное, декоративное, вроде цветочков на подоконнике. “Микробиом” — емкое понятие, намекающее на существование в нашем организме целой параллельной экосистемы, которая живет и развивается по своим собственным законам, но при этом оказывает значительное влияние на нашу жизнь и здоровье. По оценкам микробиологов, количество микроорганизмов (бактерий, вирусов, грибов) в нашем теле сопоставимо с количеством собственно человеческих клеток. Без микробиома невозможно нормальное функционирование человеческого тела.

Человеческий детеныш рождается со стерильным кишечником, и первых микробов для своей микробиоты он получает с материнским молоком, а полноценная экосистема микроорганизмов формируется у ребенка примерно к трем

годам. Это одна из причин, по которым в раннем детстве так остро и опасно протекают кишечные инфекции. В зрелом возрасте бактерии нашей микробиоты согласованно противостоят вторжению “чужаков”, а в организме младенца эта линия обороны только начинает формироваться. Продолжительное грудное вскармливание — важный фактор формирования здорового микробиома у детей первого года жизни. В составе женского молока около 8% занимают перевариваемые олигосахариды молока человека, поддерживающие рост полезных бактерий, таких как *Bifidobacterium longum infantis*. При этом профиль этих олигосахаридов у каждой женщины уникален, что, в свою очередь, определяет индивидуальность младенческого микробиома.

Микробиом оказывает большое влияние на формирование иммунной системы ребенка, вот почему так вреден неоправданный прием антибиотиков, которые убивают не только патогенные, но и полезные микроорганизмы. Это может иметь долговременные негативные последствия, включая развитие астмы и экземы. Бактерии здорового микробиома играют важнейшую роль в нормальном пищеварении: они инактивируют ферменты, гормоны, токсины, присутствующие в пище, разлагают желчные кислоты, нейтрализуют аллергены, способствуют всасыванию витаминов D и B12, кальция и железа в кишечнике, а также синтезируют витамины B1, B2, B6, B12, H, K, C, никотиновую, пантотеновую и фолиевую кислоты. Однако не все бактерии, способные размножаться в пищеварительном тракте, одинаково полезны для человека.

У многих людей в желудке живет бактерия хеликобактер пилори (*Helicobacter pylori*). Для большинства носителей это сожительство протекает беспроблемно, но у некоторых людей оно приводит к развитию язвы, что, в свою очередь, означает повышенный риск развития рака желудка. По различным оценкам, именно с этой инфекцией связано от 65 до 80% случаев рака желудка, но болезнь возникает лишь

у двух носителей этой бактерии из 100. Это лишний раз подтверждает, что важную роль в развитии патологии играют сопутствующие факторы (например, курение и пищевые привычки). Коварство заболевания в том, что на начальной, хорошо излечимой стадии симптомы рака желудка не отличаются от признаков легкого обострения обычного гастрита или язвы и не вызывают беспокойства у людей, для которых такие проблемы привычны. Чтобы своевременно диагностировать рак, пациентам с хроническими заболеваниями ЖКТ стоит регулярно наблюдаться у специалистов и проходить гастроскопию.

Открытие, что гастрит и язва желудка являются инфекционными заболеваниями, настолько впечатлило научное сообщество, что в 2005 году австралийские ученые Барри Маршалл и Робин Уоррен получили за него Нобелевскую премию. Но путь к признанию был совсем не прост. Первоначально предположение об инфекционной природе язвы желудка встречало в медицинском сообществе лишь насмешливое недоверие. Эксперименты на лабораторных животных проваливались один за другим, и в конце концов, отчаявшись, Барри Маршалл сам выпил бактериальную культуру, чтобы продемонстрировать связь хеликобактер пилори с болезнью. Очень скоро у него развились типичные признаки тяжелого гастрита, которые, однако, удалось вылечить с помощью 14-дневного курса антибактериальных препаратов. Результаты самоотверженного эксперимента были опубликованы в *Medical Journal of Australia*, и эта публикация стала одной из самых цитируемых статей журнала за все время его существования.

В кислой среде желудочного сока способны выжить очень немногие микробы (именно поэтому врачи долго не могли поверить в то, что гастриты и язвы могут вызываться бактерией хеликобактер пилори). Другое дело толстый кишечник — там живет и размножается огромное количество разных микроорганизмов. Преобладание одних гарантирует

хорошее пищеварение и крепкое здоровье, в то время как избыточное присутствие других может провоцировать развитие ожирения, хронического воспаления и рака.

Эксперименты последних лет показали, что, вопреки распространенному мнению, изменения микрофлоры могут быть причиной, а не следствием избыточного веса. Когда в кишечник мышей без микробиоты подсадили бактерий от мышей с ожирением, животные стали набирать вес быстрее, чем в случае пересадки кишечной микробиоты от худых мышей. Более того, оказывается, зная лишь состав микробиоты, можно сказать, есть ли у человека ожирение, с точностью до 90%.

Появление рака толстой кишки часто бывает связано с избыточным размножением фузобактерий (*Fusobacterium*), стрептококка (*Streptococcus gallolyticus*), некоторых представителей семейства энтеробактерий (*Enterobacteriaceae*) и энтеротоксигенных штаммов бактероидов фрагилис (*Bacteroides fragilis*). Эти бактерии в процессе жизнедеятельности выделяют вещества, раздражающие стенки кишечника и вызывающие хроническое воспаление, а вот полезные бактерии, такие как лактобациллы реутери (*Lactobacillus reuteri*), напротив, способны синтезировать противовоспалительные вещества. У людей, в рационе которых преобладает растительная пища, в микробиоме доминируют бактерии, расщепляющие полисахариды, в частности представители типа *Bacteroidetes*, часть которых также защищает хозяина от развития локального и системного воспаления.

Состав микробиома пищеварительного тракта — правильный или патологический — определяет не только риск развития опухолей органов пищеварения, но и эффективность антираковой терапии. У лабораторных животных, которые получали антибиотики или были искусственно лишены кишечной микробиоты, развивалась устойчивость к препаратам для химиотерапии, таким как “5-Фторурацил”, “Иринотекан”, “Оксалиплатин”, “Гемцитабин”, “Метотрексат”.

Не только традиционная химиотерапия показывает разную эффективность в зависимости от структуры микробиома, но и новейшие виды иммунотерапии, о которых будет рассказано в следующих главах книги. Исследователи продемонстрировали, что прием антибактериальных препаратов для лечения инфекции во время онкологического заболевания приводит к нарушению микрофлоры кишечника и ухудшает ответ на иммунотерапию, и наоборот — введение в рацион лабораторных животных полезных бактерий *Akkermansia muciniphila* восстанавливает их способность отвечать на иммунотерапию. Таким образом, здоровый и сбалансированный микробиом, судя по всему, помогает не только предупреждать, но и лечить раковые заболевания.

Существует несколько основных способов поддержания (и восстановления) здорового разнообразия кишечного микробиома. Самый общедоступный из них — регулярное употребление в пищу пробиотиков и пребиотиков.

Пробиотики — это культуры полезных микроорганизмов, чаще всего к ним относят бифидо- и лактобактерий. Пребиотики — это вещества (субстраты), стимулирующие рост таких бактерий, например инулин, олигосахариды фруктозы и галактозы и уже упоминавшиеся пищевые волокна. Пребиотики выпускают в виде пищевых добавок, но они и так в больших количествах содержатся во многих продуктах, с помощью которых можно поддержать рост полезных бактерий: в злаках, цикории, бобовых, чесноке, луке, бананах.

В последние годы разрабатываются прямые способы “подсадки” нужных бактерий в кишечник — микробиотные трансплантаты. Однако этот метод пока еще остается экспериментальным, хотя есть многообещающие данные о том, что он очень эффективен для лечения целого ряда тяжелых кишечных патологий. Судя по тому, как активно продвигаются исследования свойств человеческого микробиома, в ближайшие годы могут появиться новые, более эффективные способы контроля и улучшения его состояния, доступные для



широкого использования. Но пока лучшим способом остается здоровое, сбалансированное питание.

☛ **ФАКТ:** количество разнообразных генов, присутствующих в обычном микробиоме человеческого кишечника, превышает количество генов в человеческом геноме примерно в 150 раз.

## МАГИЧЕСКОЕ МЫШЛЕНИЕ И АКУЛИЙ ХРЯЩ

Любопытным примером того, как в современных околораковых мифах обнаруживают себя древние магические верования, служит история с акульим хрящом. В архаичных сообществах люди верили, что, съев сердце льва, можно сделаться таким же сильным и храбрым, как этот зверь, и наоборот — воин, по ошибке поужинавший погибшим в схватке петухом, рискует сам погибнуть в бою. Казалось бы, в развитых странах подобные верования должны были давно уйти в прошлое, но всего каких-то 30 лет назад в США была опубликована книга Уильяма Лейна “Акулы не болеют раком”, которая всю эксплуатировала тот же самый магический подход, лишь немного сдобрив его наукообразными рассуждениями. Акулий хрящ был объявлен панацеей от рака. Книга стала бестселлером, и сотни тысяч людей бросились покупать волшебную добавку. По любопытному совпадению одна из фирм, заработавшая миллионы на продуктах из акульего хряща, была создана сыном Уильяма Лейна — Эндрю.

Сторонники “альтернативных” методов лечения рака часто обвиняют официальную медицину в сговоре с фармацевтическими компаниями, но, хотя в фармакологическом и академическом мире порой и впрямь вспыхивают скандалы, примеров такой “детской непосредственности”, как сотрудничество отца и сына Лейнов в деле продвижения препаратов из акульего хряща, там все-таки не встретишь. Впрочем моральным аспектом можно было бы пренебречь, если бы

препарат действительно помогал, однако за прошедшие десятилетия было проведено несколько клинических исследований препаратов на основе акульего хряща, и ни одно из них не подтвердило его чудодейственных свойств. Хотя лоббисты этого “альтернативного метода” много лет пытаются зарегистрировать свои препараты как лекарственные средства, Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США снова и снова отказывает им ввиду недоказанной эффективности средств. К сожалению, это не мешает продавать продукт в качестве “пищевой добавки”, так что недобросовестные люди продолжают наживаться на легковерии больных и их родных.

В книге Лейна ложно не только содержание, но даже заголовки. Американские ихтиологи, раздраженные шумихой вокруг этого псевдолекарства, доказали, что акулы болеют раком. В том числе и раком той самой хрящевой ткани, использование которой пропагандируется в книге как панацея. Забавно, но при этом на земле действительно существует животное, почти не подверженное раку. Слава богу, его никто пока не додумался есть (во всяком случае, в промышленных масштабах), хотя ученые по всему миру активно изучают его в лабораториях.

Этот зверек — голый землекоп (лат. *Heterocephalus glaber*). Зоологи относят голых землекопов к грызунам, но мало кто из неспециалистов с первого взгляда признает в этих лысых, не способных поддерживать постоянную температуру тела, подслеповатых зверьках без ушей (точнее, без наружных ушных раковин) близкого родственника хомяка или морской свинки. Голый землекоп — роющее подземное животное с массивной (для своего размера) головой и мощными челюстями. Образ жизни этого причудливого существа еще более необычен, чем его внешность.

Голые землекопы живут колониями, по структуре похожими на колонии общественных насекомых. Во главе каждой такой группы находится единственная

самка-производительница (матка, или королева), которая спаривается только с двумя-тремя самцами. Все остальные животные в колонии, как самки, так и самцы, являются рабочими особями. Физиологически они способны к размножению, однако не участвуют в нем. Как и у многих общественных насекомых, если удалить из колонии матку, несколько рабочих самок вступают в яростную борьбу за место королевы.

Функции, которые выполняют рабочие землекопы, зависят от их размеров. Мелкие зверьки поддерживают систему туннелей, помогают заботиться о детенышах и разыскивают пищу (клубни растений). Крупные особи несут “солдатскую” службу и защищают колонию от главных врагов землекопов — змей. Самка-королева занимается исключительно размножением, за годы жизни производя сотни детенышей.

Уже рассказанного было бы достаточно, чтобы поместить этого зверька в разряд любопытнейших зоологических курьезов, но еще более любопытными оказались особенности их физиологии и биохимии. Голые землекопы — животные-долгожители. Они способны дотянуть до 30 лет, в то время как обычный срок жизни грызунов такого размера не превышает двух-трех лет. Несмотря на такую изрядную продолжительность жизни, у них чрезвычайно редко развиваются злокачественные опухоли (обычное заболевание для большинства грызунов). Долгое время ученые думали, что это животное в принципе не подвержено раку, но в 2016 году статью о двух случаях опухолей, которые зафиксировали в одной из популяций голых землекопов, содержащихся в неволе, опубликовали как научную сенсацию. Впрочем, даже эти опухоли росли атипично медленно для “нормальных” злокачественных новообразований. В настоящее время множество лабораторий по всему миру изучает африканского зверька в надежде разобраться в секретах старения и подобрать ключ к лечению рака, рассчитывая, что какие-то из молекулярных механизмов, защищающих это млекопитающее от преждевременной смерти, можно будет активировать и у человека.



**Рис. 16.** Пример голого землекопа подтверждает: не в красоте счастье! Этот африканский зверек не только почти не болеет раком, но и живет в несколько раз дольше большинства своих ближайших родственников-грызунов

- 🐼 **ФАКТ:** диетологами приветствуется регулярное присутствие в меню не мифического акульего хряща, а морской рыбы (только не искусственного разведения, а выросшей на природном корме). Косвенные данные свидетельствуют о том, что у людей, которые регулярно едят рыбу, вероятность развития некоторых видов рака снижается.

## ПОДВОДЯ ИТОГИ

В этой главе мы узнали, что изменения в поведении раковой клетки, такие как ускоренный рост и частое деление, сопровождаются нарушениями в энергетическом обмене — основе

биохимической экономики клетки. Раковая клетка жадно и расточительно потребляет глюкозу, окисляя ее лишь до молочной кислоты, а не до углекислого газа, как нормальная здоровая клетка. Эту особенность обмена называют эффектом Варбурга, в честь биохимика, впервые описавшего феномен. Ученые пытаются использовать особенности метаболизма раковой клетки для создания новых типов лекарств, а пока на основе эффекта Варбурга разработана позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) — один из самых точных диагностических методов в онкологии на сегодняшний день. До сих пор мы говорили о раковой клетке и о раковой опухоли как о своего рода “вещи в себе”, однако опухоль существует не в вакууме, а в организме. В этой главе впервые возникла тема взаимодействия раковых клеток друг с другом и с окружающими здоровыми тканями. Что такое “микроразрушение опухоли” и как оно влияет на ее рост и распространение по организму (метастазирование)? Почему иммунная система не полностью предотвращает появление злокачественных опухолей? Нельзя ли ее как-нибудь “расшевелить” и заставить бороться с раком более эффективно? Обо всем этом мы поговорим в следующих главах книги.

## 🔗 ЧТО ПОЧИТАТЬ

*“Вослед Варбургу — последние достижения в изучении биоэнергетики рака” —*

*статья о биоэнергетике рака, опубликованная на сайте “Биомолекула”:*

<https://biomolecula.ru/articles/vo-sled-varburgu-poslednie-dostizheniia-v-izuchenii-bioenergetiki-raka>

*Diet and cancer — рекомендации по здоровому питанию от британских специалистов (на английском):*

<https://www.cancerresearchuk.org/about-cancer/causes-of-cancer/diet-and-cancer>

*“Зоопарк в моем животе” — статья Юлии Кондратенко о микробиоме, опубликованная на сайте “Биомолекула”:*

<https://biomolecula.ru/articles/zoopark-v-moem-zhivote>

“Кишечная микрофлора: третий нелишний в иммунотерапии рака” — статья Артема Кабанова о микробиоме и терапии рака, опубликованная на сайте “Биомолекула”:

<https://biomolecula.ru/articles/kishechnaia-mikroflora-tretii-nelishnii-v-immunoterapii-raka>

Статья о научных мифах вокруг акульего хряща (на английском языке):  
Ostrander G. K., Cheng K. C., Wolf J. C., Wolfe M. J. Shark Cartilage, Cancer and the Growing Threat of Pseudoscience // *Cancer Research*, 2004, 64 (23), 8485–8491.

**ГЛАВА 6**

**ОКРУЖЕНИЕ ОПУХОЛИ  
И МИФЫ О МЕТАСТАЗАХ**





**Г**лавное отличие злокачественных опухолей от доброкачественных заключается не в скорости роста — многие доброкачественные опухоли растут быстро и достигают весьма внушительных размеров, — но в их способности распространяться по организму (метастазировать), давая начало все новым и новым опухолям в самых неожиданных местах.

На этой особенности основана классификация стадий рака: от первой, когда опухоль локализована в одном месте, до четвертой — с множественными метастазами по всему организму и с промежуточными этапами в виде оккупации окрестных лимфатических узлов и окружающих органов. Предотвращение инвазии — одна из ключевых задач при лечении рака.

К сожалению, из-за того что многие пациенты обращаются к врачу на поздних стадиях (в том числе по причине страха перед “раковым приговором”), начало лечения часто совпадает с периодом активного метастазирования опухоли. Подобное совпадение дало жизнь следующей идее: “Опухоль метастазирует, только если ее потревожить — операцией или химиотерапией, а если ее «не беспокоить» — метастазов не будет”. Конечно, бывает так (и далеко не только

при раке), что неудачно подобранное лечение не облегчает, а ухудшает состояние пациента. Но это досадные и, к счастью, довольно редкие исключения, в то время как распространение злокачественных клеток по организму является “правилом” — закономерным и неизбежным этапом опухолевого роста.

В этой главе мы поговорим о том, какие факторы на самом деле определяют распространение рака по организму и какую роль в этом играют клетки здорового “микросреды” опухоли.

## РАКОВЫЙ РУБИКОН

Чтобы описать процесс распространения злокачественной опухоли по организму, в научной литературе используют два термина: “инвазия” и “метастазирование”. Однозначно провести границу между ними получается не всегда, но обычно об инвазии говорят, наблюдая распространение опухоли в ближайших тканях и органах, а о метастазах — когда речь идет о более удаленном распространении по организму. Существуют два основных пути распространения рака: один связан с усиленным клеточным делением, другой — с активной миграцией опухолевых клеток.

В первом случае речь идет о том, что опухоль прорастает в окружающие ткани, просто раздвигая и продавливая их своим напором, подобно тому как растения, прорастая, взламывают асфальт. Когда такой вырост попадает в лимфатический или кровеносный узел, с него током жидкости начинает “смывать” отдельные клетки или даже фрагменты, состоящие из нескольких клеток, и опухоль разносится по организму. Так процесс инвазии оказывается непосредственно связан с процессом роста новых сосудов в опухоли (ангиогенезом). Чем больше сосудов, тем больше возможностей для метастазирования.

Во втором случае отделившиеся от опухоли клетки поодиночке или группами активно “ползут” в окружающие ткани, а при попадании в кровеносный сосуд также разносятся по организму. Подвижность злокачественных клеток, вероятно, связана с их “омоложением”, которое мы обсуждали в главе, посвященной “клеточному бессмертию”. Клетки опухоли больше похожи на эмбриональные, чем на зрелые, а ткани зародыша гораздо более “мобильны”, чем ткани взрослого организма. “Переползание” клеток с места на место является частью нормального развития в эмбриональном периоде. Лишь позже ткани “успокаиваются” и “оседают” каждая на своем месте.

Что бы начать активно распространяться по организму, раковые клетки претерпевают превращение, которое получило название “эпителиально-мезенхимальный переход”. Суть его в том, что клетка утрачивает свойства эпителиальной ткани (а именно из нее происходит большинство опухолей-карцином) и приобретает свойства мезенхимальной. Для эпителиальных клеток характерна способность образовывать плотные контакты. Эпителиальная ткань похожа на аккуратно уложенный бордюр — камешек к камешку, то есть клеточка к клеточке, — устойчивый и стабильный. Недаром главная ее функция в человеческом теле — защитная, барьерная. Мезенхимальные клетки, напротив, подвижны и способны к целенаправленному перемещению. Для того чтобы так радикально изменить свойства, клетка “обрывает связи” со своими соседками и для этого перестает синтезировать белок E-кадгерин, ответственный за образование плотных контактов, а затем перестраивает цитоскелет. Цитокератиновые волокна, пассивно поддерживающие форму эпителиальной клетки, заменяются на актиновые и виментиновые, позволяющие клетке менять свою форму и целенаправленно перемещаться.

Судя по всему, оба процесса — и прорастание путем пролиферации (размножения клеток делением), и “расползание”

путем миграции — имеют место в разных опухолях или даже в разных местах одной и той же опухоли. Кроме того, и мигрировать, и распространяться путем деления раковые клетки могут как поодиночке, так и “организованными группами”, что повышает шансы на успешную инвазию.

В последнее время появились данные, что эти два пути распространения метастазов являются, по-видимому, взаимоисключающими. Раковая клетка способна либо интенсивно делиться, либо быстро ползти, но не может заниматься и тем и другим одновременно. Нельзя сказать, что это наблюдение выглядит неожиданным. Оба процесса — размножение и движение — требуют перестройки внутреннего скелета клетки. Одни и те же белки образуют “веретено деления” в М-фазе и формируют выпячивания, позволяющие клетке перемещаться. Возможно, такой конфигурации сети микротрубочек, которая позволяла бы “делиться на ходу”, просто не существует. Однако осознание этого “очевидного”, но не оцененного прежде факта может иметь важные последствия для коррекции методов антираковой терапии. Многие противоопухолевые препараты направлены на то, чтобы остановить деление раковых клеток. Однако в некоторых опухолевых моделях их использование приводит к парадоксальному (и крайне неприятному) результату, когда одновременно с успешным подавлением первичной опухоли вдруг вылезает множество метастазов. Наличие подобных “подводных камней” в традиционной химиотерапии подводит онкологов к мысли, что эффективное лечение рака должно быть направлено одновременно и на снижение опухолевого роста, и на подавление инвазии путем миграции опухолевых клеток.

Изучение стволовых раковых клеток, о которых говорилось в главе, посвященной “клеточному бессмертию”, дает основания полагать, что именно эта небольшая, но очень активная группа злокачественных клеток во многих случаях несет ответственность за распространение опухоли по организму.

Раньше ученые и медики полагали, что способность к инвазии появляется у опухоли лишь на поздних стадиях развития. В общих чертах это наблюдение по-прежнему сохраняет актуальность. У маленькой опухоли, удаленной на первой-второй стадии, меньше шансов дать метастазы, чем у крупного новообразования. Однако, к сожалению, это правило не без исключений. Некоторые опухоли, по-видимому, приобретают способность к метастазированию на самых ранних стадиях существования. Судя по всему, эта повышенная злокачественность тесно связана со способностью раковых клеток разрыхлять межклеточный матрикс, о которой пойдет речь дальше. Более того, бывают случаи, о которых вскользь упоминалось выше, когда первичная опухоль бесследно исчезает сама, побежденная защитными силами организма, но при этом в теле больного продолжают расти и распространяться ее “потомки” — вторичные опухоли, образованные из метастазов. Поэтому, какой бы благополучной ни выглядела ситуация после операции, всем онкологическим больным следует находиться под наблюдением еще по крайней мере несколько лет, чтобы не пропустить возможное возвращение болезни.

☛ **ФАКТ:** инвазия и метастазирование — закономерные этапы злокачественного опухолевого развития.

## РАКОВАЯ ОПУХОЛЬ — СУПЕРПАРАЗИТ И “ЭФФЕКТИВНЫЙ МЕНЕДЖЕР”

Только ли внутренние факторы, такие как скорость деления и (или) подвижность раковых клеток, влияют на распространения опухоли? Ученые убеждены, что нет. Одним из важнейших идейных прорывов в молекулярной онкологии последних десятилетий стало понимание того, что “успех” рака в организме во многом определяется свойствами окружающих

опухоль здоровых тканей. “Короля играет свита”, — говорят в театральном мире, когда о появлении на сцене важного персонажа нам сообщает реакция актеров второго плана. Вот так и злокачественную опухоль “играет” ее клеточное окружение.

В патологическом разрастании, которое мы называем опухолью, больше половины клеточной массы составляют здоровые ткани: эндотелиальные клетки, формирующие тончайшие сосуды — капилляры, фибробласты — клетки соединительной ткани, лимфоциты и т. д. Именно от их поведения зависит, будет ли опухоль расти и распространяться по организму, или, напротив, его защитные силы объединенными усилиями уничтожат злокачественное новообразование.

Проблема заключается в том, что большинство раковых опухолей демонстрируют завидные “лидерские качества”. Посылая специальные молекулярные сигналы во внешнюю среду, они подчиняют себе клетки окружающих тканей и заставляют их обеспечивать свои непрерывно растущие нужды. Ученые используют термин “перепрограммирование”, чтобы подчеркнуть глубину изменений, происходящих с нормальными клетками, которые подпадают под влияние опухоли. Они, словно жертвы тоталитарной религиозной секты, полностью “забывают о себе” и начинают прислуживать злокачественному новообразованию.

Взаимодействие рака с организмом до жути похоже на поведение продвинутых паразитов, способных настолько ловко встраиваться в жизненный цикл своего хозяина, что тот, даже стоя на краю гибели, не замечает подвоха. “В глазах Ланкестера воплощением идеи паразита стало несчастное существо под названием *Sacculina carcini*. Вылупляясь из яйца, это существо имеет голову, рот, хвост, разделенное на сегменты тело и ноги — все, что положено иметь ракообразному. Но, вместо того чтобы вырасти в существо, которое само занималось бы поисками и добыванием пищи, саккулина находит краба, прикрепляется к нему и ввинчивается в панцирь. Оказавшись внутри краба, саккулина быстро дегенерирует, теряя

сегментированное тело, ноги, хвост и даже рот. Вместо всего этого она отращивает себе корнеподобные усики, пронизывающие все тело краба. И начинает при помощи этих усиков высасывать из краба питательные вещества, дегенерировав практически до растительного состояния”, — так описывает “идеального паразита” Карл Циммер в книге “Паразит — царь природы. Тайный мир самых опасных существ на Земле”<sup>\*</sup>.

С точки зрения устройства, саккулина настолько же примитивнее своего хозяина, насколько опухоль примитивнее породившего ее организма. Однако ее приспособленность к условиям существования (телу краба) почти совершенна. Саккулина не просто питается и растет за счет организма хозяина — она изменяет его поведение так, что он начинает заботиться о ее личинках, как о собственных детях. Точно так же перепрограммированные клетки опухолевого окружения обеспечивают не только рост первичной опухоли, но и распространение рака по организму — метастазирование. Основными объектами перепрограммирования со стороны рака становятся клетки сосудов и соединительной ткани, а также иммунные клетки, которым будет посвящена следующая глава.

👁 **ФАКТ:** даже здоровые (лишенные раковых мутаций) клетки в опухолевом окружении демонстрируют патологические свойства.

## ТАЙНЫ КРОВИ — АНГИОГЕНЕЗ

“Четыре литра тайны и безостановочного движения” — так охарактеризовал жидкость, текущую в человеческих жилах, писатель Эрих Мария Ремарк. На протяжении столетий и тысячелетий образ крови был неотделим для человека от образа

<sup>\*</sup> Циммер К. Паразит — царь природы. Тайный мир самых опасных существ на Земле. — М.: Альпина нон-фикшн, 2018.

жизни как таковой. Человек терял кровь — и умирал, человек терял жизнь, и ток крови в его теле прекращался. Во многих религиозных традициях эта жидкость воспринималась как нечто священное и одновременно “нечистое”. Так, в Ветхом Завете говорится, что “душа тела в крови”, и на этом основании запрещается вкушать кровь убитых животных (правило, которому до сих пор следуют иудеи и мусульмане). О значении крови человечество догадалось за много веков до того, как узнало о существовании гемоглобина.

Снабжение питательными веществами и кислородом жизненно важно для любой здоровой ткани. В органе (или части органа) с нарушенным кровообращением клетки начинают отмирать уже через несколько минут — в этом основная причина разрушительных последствий инфарктов и инсультов. Но парадоксальным образом “больная” раковая ткань нуждается в регулярном кровоснабжении даже больше, чем здоровая. Как было сказано в главе, посвященной энергетическому обмену, раковая клетка переключает свой обмен на более древний и менее эффективный путь биохимических превращений, называемый гликолизом. В связи с этим по сравнению со здоровой клеткой ей требуется тратить больше глюкозы, чтобы получить такое же количество энергии. Необходим раковым клеткам и кислород — вскоре после того, как опухоль начинает расти, в ней появляются зоны, страдающие от кислородного голодания, “гипоксии”, и дальнейшая судьба новообразования зависит от того, сможет ли оно одновременно с увеличением клеточной массы наращивать рост сосудов для обеспечения своего полноценного питания и аэрации.

Тончайшие сосуды кровеносной системы — капилляры — формируются слоем плоских эндотелиальных клеток, окруженных плотной базальной мембраной из белковых волокон. Так получается трубочка — нежная и мягкая внутри, но жесткая снаружи. Клетки опухоли, которые испытывают нехватку кислорода, начинают активно производить белки двух видов — протеазы, способные расщепить базальную



мембрану, и специальные факторы роста, стимулирующие рост сосудов. Среди последних самыми важными и хорошо изученными являются белки VEGF. Через дырки, “проеденные” протеазами в непроницаемой для белков базальной мембране, факторы роста добираются до оголившихся эндотелиальных клеток, связываются с соответствующими рецепторами и таким образом передают сигнал о необходимости нарастить сосудистую сеть.

В ответ клетки эндотелия начинают делиться и расти в направлении источника сигнала, образуя как бы вырост из уже существующего сосуда. Примерно так же, в направлении источника влаги и питательных веществ, растут корни растений. Ветвящаяся система капилляров даже внешне похожа на переплетение тоненьких корешков. Так опухоль побуждает сосуды расти в своем направлении и обеспечивает себе снабжение кислородом и питательными веществами, а также возможности для метастазирования.

Изучив механизмы опухолевого ангиогенеза, ученые высказали предположение, что нарушение этого процесса может замедлить рост опухоли, а возможно, и привести к полному ее исчезновению. Лишенная питания и особенно кислорода опухоль должна просто погибнуть, как погибают обескровленные ткани мозга или сердца при инсульте или инфаркте.

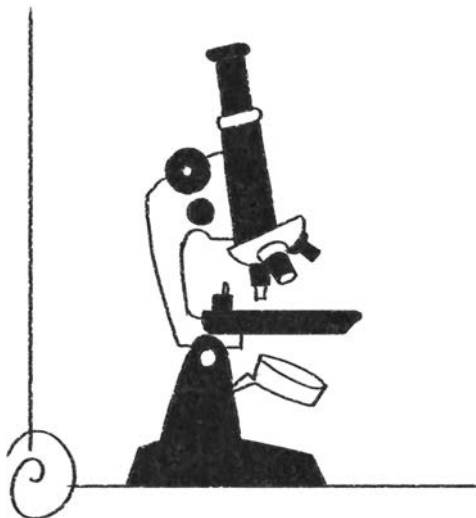
Может быть, вот она — волшебная таблетка, способная разом вылечить многие виды рака? Исследователи с энтузиазмом взялись за испытания потенциальных ингибиторов ангиогенеза. В настоящее время к использованию в клинической практике уже допущен целый ряд препаратов, блокирующих сигнальный путь VEGF, например “Бевацизумаб” (“Авастин”). К сожалению, чуда не произошло: ни один из этих препаратов не прекращает процесс прорастания сосудов полностью, как рассчитывали ученые. Будучи основным фактором ангиогенеза, VEGF тем не менее не является единственным сигнальным белком, направляющим этот процесс. Вероятно, другие белки — факторы роста способны отчасти

компенсировать его отсутствие в опухоли. Однако в сочетании с другими средствами анти-VEGF-терапия показывает высокую эффективность при лечении некоторых разновидностей онкологических заболеваний, например рака почки. А ученые тем временем продолжают изучать молекулярные механизмы роста сосудов в поисках менее очевидных, но, возможно, более эффективных молекулярных объектов для разработки новых лекарственных средств.

☛ **ФАКТ:** вещества, сдерживающие ангиогенез, присутствуют в зеленом чае, томатах, соевых продуктах и т. д., поэтому некоторые ученые полагают, что все это обязательно должно входить в состав “антираковой диеты”. Другие считают, что эффективность такого диетического подхода не доказана, но и вреда от включения вышеперечисленных продуктов в диету не видят.

### *Лирическое отступление*

#### Кто ищет, тот что-нибудь да найдет



Как бы ни хотелось представить развитие медицины в целом и фармакологии в частности последовательной цепочкой продуманных шагов и умозаключений, нельзя не отметить, что непредсказуемые “счастливые случаи” происходили и продолжают происходить в этой науке поразительно часто. Пенициллин, случайно открытый Флемингом, боевое отравляющее вещество иприт, положившее начало химиотерапии, “Виагра”, изначально разрабатывавшаяся как препарат для лечения ишемической

болезни сердца, а вовсе не для повышения потенции, — вот лишь некоторые самые яркие примеры таких непредсказуемых удач.

Еще одна история такого рода связана с “побочными эффектами” антиангиогенных препаратов. Анти-VEGF-терапия, которую разрабатывали для лечения злокачественных опухолей и которая в этом качестве не вполне оправдала возлагавшиеся на нее надежды, внезапно оказалась очень эффективным средством от совсем другого заболевания. Патологический ангиогенез бывает не только при раке. У многих пожилых людей наблюдается чрезмерное разрастание сосудов в сетчатке глаза, так называемая возрастная макулодистрофия. Это заболевание часто становится причиной слепоты у пенсионеров и сильно ухудшает качество их жизни. Раньше его лечение требовало множества сложных манипуляций и не гарантировало результата. Теперь же это нарушение в большинстве случаев излечивается буквально несколькими инъекциями антиангиогенных препаратов. Это характерный пример того, что в биологической науке, если искать достаточно долго и глубоко, непременно что-нибудь найдешь. Хотя и необязательно то, что искал.

## НАШ ВТОРОЙ СКЕЛЕТ

О каком бы пути распространения опухоли ни шла речь, ключевую роль в этом процессе играет состояние межклеточного матрикса. Говоря о клеточном строении человеческого тела, мы, как правило, представляем себе плотные ряды клеток, уложенные одна к одной, словно кирпичи в кладке. Однако на самом деле в большинстве тканей нашего организма, за исключением мышечных и эпителиальных, клетки располагаются довольно рыхло. Именно вещество межклеточного матрикса “склеивает” их между собой, позволяя организму функционировать как единое целое.

В отличие от растительных и бактериальных клеток, имеющих плотную клеточную стенку, человеческие клетки представляют собой мягкие мешочки, наполненные цитоплазмой. За то, что мы не “растекаемся” лужицей по полу,

а сохраняем плотность и упругость тканей, формирующих формы нашего тела, спасибо нужно сказать опять-таки внеклеточному матриксу. В структурном смысле его вполне можно считать нашим “вторым скелетом”. Под микроскопом матрикс выглядит как плотная сеть волокон, оплетающих клетки, пространство между которыми заполнено внеклеточной жидкостью.

Основным структурным белком внеклеточного матрикса является коллаген (а точнее — коллагены, это группа белков). Коллаген обеспечивает структурную поддержку клеток, придает ткани твердость и стойкость. Не менее важен его партнер — белок эластин, который, наоборот, делает ткань более упругой и растяжимой и присутствует там, где эта растяжимость больше всего нужна (например, в связках и стенках артерий). Баланс коллагеновых и эластиновых волокон определяет основные механические свойства той или иной ткани, того или иного органа, но, кроме них, в матриксе присутствует и множество других биомолекул.

Многие белки внеклеточного матрикса сильно гликозилированы — это значит, что аминокислоты, входящие в их состав, образуют химические связи с разнообразными углеводами (сахарами). Причем масса углеводов в зрелой молекуле такого белка может достигать 90–95%, а на долю собственно аминокислотных остатков будет приходиться всего 5–10%. Такие белки называют протеогликанами. За счет множества ОН-групп в сахарах они, подобно губке, способны удерживать в себе воду и разнообразные биологически активные вещества.

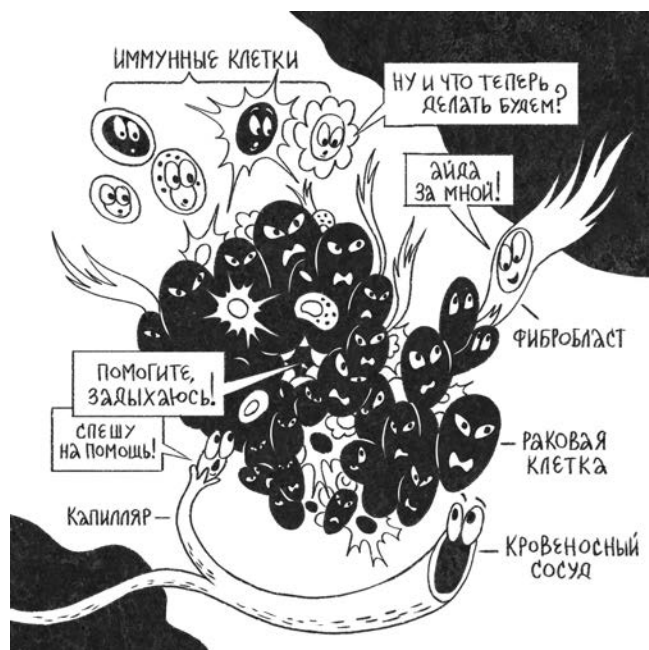
Самым важным небелковым компонентом матрикса является гиалуроновая кислота, знаменитая своей уникальной способностью связывать большое количество молекул воды. Именно эта молекула обеспечивает упругость нашей кожи и других тканей. Гиалуроновую кислоту широко используют в косметологии в составе питательных кремов и в виде инъекций для заполнения морщин.

Внеклеточный матрикс активно взаимодействует с погруженными в него клетками. Белки — коллагены и фибронектины, — связываясь с мембранными белками интегринами, подают клетке разнообразные сигналы, побуждающие ее перестать делиться, начать двигаться или даже погибнуть. Это динамичная, постоянно обновляющаяся структура. Специальные ферменты — матриксные металлопротеиназы (ММП) — проводят регулярные “санитарные вырубki” в коллагеновом “лесу”, а новые компоненты матрикса, взамен старых, синтезируются фибробластами. В злокачественной опухоли нормальная структура внеклеточного матрикса оказывается нарушена. Он становится более рыхлым, перестает удерживать клетки вместе и ограничивать их способность к делению. Именно изменение свойств внеклеточного матрикса в значительной степени отличает злокачественные опухоли от доброкачественных и обуславливает способность раковых клеток к метастазированию. Разумеется, подобные изменения происходят не сами собой. Чтобы модифицировать окружающую среду под свои нужды, раковые клетки берут под контроль клетки соединительной ткани — фибробласты.

Нормальная функция фибробластов — это контроль состояния внеклеточного матрикса, расщепление старых волокон коллагена и эластина (белки тоже “стареют”) и синтез новых. Однако в раке эти клетки оказываются “перепрограммированы” опухолью таким образом, чтобы обслуживать ее нужды. Раковые клетки буквально “приручают” фибробласты, выделяя специальные вещества, чтобы затем использовать их как “дойных коров”. Подчинившись опухоли, клетки соединительной ткани начинают выделять в окружающую среду ценные питательные вещества, такие как глутамат и кетоновые тела, буквально “подкармливая” своих злокачественных соседей. Забросив свои нормальные функции, фибробласты усиливают производство факторов роста, которые стимулируют деление раковых клеток и прорастание новых

сосудов, а после того как опухоль достаточно разрастется, обеспечивают ее распространение по организму.

Ученые обнаружили, что фибробласты служат своего рода “проводниками” опухолевых клеток, торя для них дорогу в коллагеновом матриксе примерно так же, как первый лыжник, идущий по снежной целине, прокладывает лыжню для всей последующей группы. Только последователями в данном случае являются мигрирующие раковые клетки, причем мигрируют они следом за фибробластами не поодиночке, а целыми колониями. Именно фибробласты опухоли являются основным источником белка TGF $\beta$ , активирующего



**Рис. 17.** Микроокружение опухоли определяет скорость ее роста и распространение по организму. Кровеносные сосуды, прорастая в опухоль, снабжают раковые клетки питательными веществами и кислородом. А фибробласты облегчают метастазирование. Таким образом, микроокружение опухоли связано сразу с несколькими ключевыми признаками рака (см. рис. 1)

эпителиально-мезенхимальный переход раковых клеток, в результате которого те приобретают подвижность. Так разносторонняя помощь со стороны здоровых, нетрансформированных клеток способствует распространению рака по организму.

☛ **ФАКТ:** с возрастом количество фибробластов в организме снижается, и процесс обновления внеклеточного матрикса замедляется, хотя в разных тканях он идет с разной скоростью. В последние годы одним из модных направлений косметологии стали инъекции собственных фибробластов клиента (обычно — клиентки) в “проблемные зоны” лица с тем, чтобы активировать там синтез необходимых веществ. Однако, принимая решение о таком косметологическом вмешательстве, следует отдавать себе отчет в том, что долгосрочные последствия такой терапии (в том числе и с точки зрения возможного развития злокачественных опухолей) толком не исследованы.

## НЕЗАЖИВАЮЩАЯ РАНА

Почему же нормальные клетки с такой готовностью исполняют “молекулярные приказы”, приходящие из опухоли? Все дело в том, что поведение злокачественного новообразования имитирует нормальные процессы, происходящие в организме при регенерации поврежденных тканей. Это сходство побудило онколога Гарольда Дворака сравнить поведение раковой опухоли с “незаживающей раной”. Его статья, опубликованная в 1986 году, так и называлась “Опухоли: раны, которые не заживают” (Tumors: Wounds that do not heal). Растить сосуды, производить питательные вещества, ускоряющие деление, — все это правильно, когда речь идет о настоящей травме вроде пореза или перелома. Но, к сожалению, в случае опухоли это приводит не к исцелению, а к усилению недуга. Важным фактором развития рака и “перепрограммирования”

здоровых клеток в опухолевом окружении становится состояние хронического воспаления, сопутствующее возникновению “незаживающей раны”.

В здоровом организме воспаление — это нормальный защитный процесс, который развивается в ответ на механическое или инфекционное повреждение ткани. Оно проявляется набором физиологических реакций, направленных на устранение продуктов и агентов повреждения и восстановление целостности пострадавшего участка. Признаки этого состояния были описаны еще античными врачами Цельсом и Галеном и хорошо знакомы каждому, кто хоть раз страдал от ОРВИ или загонял в палец занозу:

- краснота (местное покраснение кожных покровов или слизистой);
- опухоль (отек);
- жар (повышение местной температуры);
- боль;
- нарушение функции.

Так выглядит воспаление на уровне организма. Если же попытаться рассмотреть процесс в молекулярных деталях, то мы увидим следующую картину. Разрушение клеток приводит к тому, что их содержимое изливается во внеклеточную среду и таким образом подает окружающим тканям сигнал “Опасность”. Это приводит к тому, что в зоне повреждения обмен веществ перестраивается. Там одновременно повышается потребление и глюкозы, и кислорода. (По этой причине, как мы уже говорили в главе про опухолевый метаболизм, ПЭТ зачастую не может отличить местное воспаление от опухоли.) В результате изменения обмена веществ в зоне начинающегося воспаления накапливается молочная кислота и среда становится “кислой” (так же, как в опухоли).

На месте повреждения расширяются сосуды и увеличивается кровоснабжение, одновременно замедляется кровоток,



и, как следствие, появляется покраснение и местное повышение температуры. Увеличивается проницаемость стенок мелких кровеносных сосудов — капилляров, что приводит к выходу иммунных клеток и жидкой части крови (плазмы) в место повреждения — так формируется отек, который, сдавливая нервные окончания, вызывает боль.

После того как клетки иммунной системы уничтожают повреждающие факторы и “подъедают” разрушенные клетки, очищая рану, а фибробласты берутся за восстановление межклеточного матрикса (рубцевание), воспаление в норме быстро спадает. Такую воспалительную реакцию — быструю и проходящую с минимальными последствиями — называют острой или подострой (в зависимости от продолжительности). К сожалению, зачастую непролеченная инфекция или аллергия не исчезает полностью, а остается в организме в виде так называемого хронического воспаления. Хроническое воспаление доставляет гораздо меньше неприятностей, чем острое. Все признаки реакции при нем сглажены — боль несильная, отек умеренный. Это и хорошо (менее мучительно для пациента), и в то же время плохо. Такой патологический процесс, если не уделять ему достаточно внимания, может стать основой для более серьезных болезней — в том числе и для злокачественного перерождения, поскольку факторы, поддерживающие воспаление, приводят к повреждению ДНК.

Многим онкологическим заболеваниям предшествуют запущенные воспалительные процессы. Рак желудка часто развивается на фоне гастрита или язвы, появление рака толстого кишечника обычно предваряется местным воспалением (колитом), а основной причиной рака печени является цирроз, вызванный вирусом гепатита.

В свете все новых и новых свидетельств существования взаимосвязи между воспалением и злокачественным перерождением ученые обратили внимание на традиционные, хорошо изученные противовоспалительные лекарства. А нет ли у них заодно и антираковых свойств? Несколько десятилетий

назад медики выяснили, что классический противовоспалительный препарат — аспирин, если принимать его регулярно, уменьшает риск развития сердечно-сосудистых заболеваний и, в частности, инфаркта. Поскольку стоимость такого лечения невысока, побочные эффекты хорошо изучены и незначительны, а возможные выгоды огромны, многие домашние врачи в США и Европе стали массово назначать аспирин пациентам старшего возраста. За десятилетия накопилась большая статистика по людям, регулярно принимающим аспирин (при таком ежедневном приеме используются более низкие дозировки препарата, чем при лечении простуд). Изучая эту статистику (сравнивая данные по людям, принимавшим и не принимавшим лекарство), врачи обнаружили, что аспирин не только является профилактикой сердечно-сосудистых заболеваний, но также на 15–20% снижает вероятность развития опухолей в пищеварительной системе. Особенно убедительные результаты были получены для рака толстого кишечника — одного из распространенных онкологических заболеваний пожилого возраста. Сейчас ведутся исследования возможного влияния аспирина и других противовоспалительных препаратов на снижение риска других разновидностей рака.

Дискуссия о молекулярных механизмах влияния воспалительной реакции на развитие рака продолжается, но практические выводы для специалистов уже очевидны: своевременное устранение любого очага хронического воспаления, каким бы “несерьезным” оно ни казалось, снижает риск развития злокачественного новообразования в этом органе. Стоимость таких превентивных мер ничтожна по сравнению с материальными и моральными издержками лечения онкологической опухоли, но требует от каждого из нас внимательного и ответственного отношения к состоянию своего здоровья.

Мораль тут такова: ожидая от науки новых чудес, не пренебрегайте старыми добрыми методами профилактики — регулярными обследованиями у терапевта, гастроэнтеролога,

гинеколога (андролога) и своевременным лечением инфекций. Звучит скучно и не слишком вдохновляюще — как и предложение пить аспирин каждый день (но только после консультации с лечащим врачом!), однако это действительно спасает и сберегает годы здоровья и полноценной жизни.

☛ **ФАКТ:** хронический воспалительный процесс в любом органе является фактором риска, который может инициировать злокачественное перерождение.

## НАЙТИ СВОЮ НИШУ

Врачи давно заметили, что распространение опухоли по организму нельзя назвать полностью случайным процессом. Раковые клетки разного происхождения метастазируют, как правило, в определенные органы и иногда даже в заданной последовательности. Рак молочной железы, например, дает метастазы сначала в кости, печень, лимфатические узлы, легкие и только потом в мозг. Такое явное предпочтение метастазами определенных органов получило название “органо-тропия метастазирования”. Чем же объясняется подобная избирательность?

Покинуть опухоль и отправиться в свободное путешествие по телу — для раковой клетки это только полдела. Из опухолевых клеток, поступающих в кровь ежедневно, в конечном счете выживают и имеют шанс произвести отдаленные метастазы меньше 1%. Для образования вторичной опухоли необходимо, чтобы отделившаяся раковая клетка успешно прижилась в другой части тела в совершенно ином, незнакомом микроокружении.

Еще в 1889 году английский хирург Стивен Педжет, считающийся основоположником современной метастатической теории, сравнивал распространение метастазов с распространением семян, которые рассеиваются во всех возможных

направлениях, но прорастают лишь там, где находят подходящую почву. Однако какие именно факторы определяют порядок колонизации организма опухолью и почему одни органы оказываются более подходящими для одних видов рака, а другие — для других, долгое время оставалось загадкой.

Первоначально предполагалось, что распространение опухолей зависит исключительно от общего плана строения кровеносной системы. Если кровь, проходящая через орган А, в котором есть злокачественная опухоль, потом направляется в орган Б, то логично предположить, что большинство метастазов будет оседать там. Однако в 1970-х годах был проведен эксперимент, поставивший под сомнение такое простое объяснение.

В этом эксперименте, как и в большинстве опытов по переносу опухолей, использовались “голые мыши”. Это специальная лабораторная порода животных, у которых в результате генной мутации иммунная система недоразвита настолько, что им можно пересаживать фрагменты опухолей других мышей и даже человека и они не будут отторгнуты. Таким животным в кровеносное русло вводили радиоактивно меченые клетки меланомы и потом следили за их судьбой. Оказалось, что, хотя изначально раковые клетки задерживались и в печени, и в легких, но вторичные опухоли они образовывали только в легких, а в печени не выживали. Стало ясно, что способность колонизировать те или иные органы зависит не только от направления тока крови, но и от свойств самих раковых клеток.

Дальнейшие эксперименты показали, что первичная опухоль заранее “подготавливает почву” для будущих метастазов, способствуя формированию в соответствующих органах так называемых предметастазных ниш. Раковые клетки производят разнообразные биологически активные вещества, которые разносятся по всему организму с током крови и определяют способность данного типа опухоли к колонизации разных тканей.

Для того чтобы доказать это, был проведен элегантный эксперимент с клетками карциномы легкого Льюиса. Особенность этого типа рака в том, что у мышей он дает метастазы только в легкие, а не в другие органы. Но, если прежде чем ввести клетки карциномы, животным делали инъекцию из жидкости, в которой растили клетки меланомы (только жидкость, без раковых клеток), ситуация менялась. Клетки карциномы Льюиса начинали формировать метастазы в органах, где обычно оставляют метастазы опухоли меланомы (это почки, селезенка и т. д.).

Изучение механизмов секреции в опухолях показало, что основную роль в “дальнем” влиянии опухолей на организм играют везикулы — маленькие мембранные пузырьки, содержащие биологически активные вещества, которые с током крови разносятся по всему организму и, высвобождая свое содержимое в определенных органах, формируют там почву для будущих метастазов. Среди факторов, разносимых везикулами, присутствуют уже знакомые нам VEGF и TGF $\beta$ , а также цитокин CCL2. Последний облегчает распространение опухоли тем, что угнетает местный иммунитет в окрестностях предмета статических ниш и не дает лимфоцитам своевременно уничтожить метастазы.

В настоящее время во многих лабораториях ведется поиск средств, способных предотвратить формирование предмета статических ниш. Успех на этом поприще будет равнозначен появлению ретровирусной терапии для лечения СПИДа. Хотя это лечение и не способно полностью очистить организм от вируса иммунодефицита, оно позволяет взять инфекцию под контроль и дает возможность ВИЧ-инфицированному человеку десятилетиями жить полноценной жизнью. Так же и возможность контролировать процесс распространения метастазов позволила бы взять под контроль злокачественность раковых заболеваний и значительно сократить смертность от них. Однако пока о таком радикальном решении проблемы остается только мечтать.

Из-за того что в процесс метастазирования вовлечены одновременно несколько разных типов клеток и различные сигнальные пути, его трудно обуздать лекарственными средствами. Но некоторые успехи в этом направлении все-таки достигнуты. Во многих опухолях онкогеном является белок с-MET — рецептор ростового фактора HGF. Усиление сигнала, проходящего через этот рецептор, усиливает подвижность клетки и способность рака к метастазированию.

Блокировка сигнального пути HGF/с-MET в опухоли бьет сразу по нескольким направлениям. С одной стороны, она уменьшает подвижность самих раковых клеток, а с другой — тормозит рост сосудов, так как наряду с VEGF белок HGF является ангиогенным фактором. И наконец, именно сигнальный путь HGF/с-MET является одним из основных путей “перепрограммирования” фибробластов, так что его ингибирование позволяет заодно оздоровить микроокружение опухоли. За счет такого комплексного воздействия и на опухоль, и на ее окружение одновременно блокировка этого пути оказывается особенно эффективна в предотвращении распространения опухолей с активным с-MET онкогеном. Несколько препаратов для анти-HGF терапии, например “Кабозантиниб” и “Кризотиниб”, уже представлены на рынке, другие еще проходят клинические испытания.

👁 **ФАКТ:** “заснувшие” в метастатических нишах метастазы способны пробуждаться и давать о себе знать спустя несколько лет после успешного излечения первичной опухоли, поэтому, чтобы можно было говорить о полном избавлении от рака, после завершения терапии должны пройти годы.

## ПОДВОДЯ ИТОГИ

В этой главе мы узнали, что раковые клетки способны “перепрограммировать” нормальные здоровые клетки организма

и, словно высокоспециализированный паразит, заставлять их обслуживать себя. Злокачественная опухоль имитирует поведение “незаживающей раны”, которую организм пытается исцелить, прорастивая в нее новые и новые сосуды и обеспечивая питательными веществами. Естественным следствием роста опухоли и изменения свойств опухолевых клеток в результате эпителиально-мезенхимального перехода становится распространение опухоли по организму — метастазирование. При этом отделившиеся клетки расселяются по организму, используя специальные предметастатические ниши, образовавшиеся в соответствующих органах под действием биологически активных веществ, которые производит первичная опухоль.

А что же иммунная система? Почему она не может или не хочет защитить организм от врага? О способности опухоли обманывать естественные системы защиты организма и новейших методах усиления антиракового иммунного ответа речь пойдет в следующей главе.

## ❖ ЧТО ПОЧИТАТЬ

*“Во власти опухоли: почему метастазы так сложно остановить?” — статья Марии Рафаевой, опубликованная на сайте “Биомолекула”:*

<https://biomolecula.ru/articles/vo-vlasti-opukholi-pochemu-metastazy-tak-slozhno-ostanovit>

*“Опухолевые разговоры, или Роль микроокружения в развитии рака” — статья Анны Петренко, опубликованная на сайте “Биомолекула”:*

<https://biomolecula.ru/articles/opukholevye-razgovory-ili-rol-mikrookruzheniia-v-razvitii-raka>

*“Эпителиально-мезенхимальная пластичность: центральный регулятор опухолевой прогрессии” — перевод с английского статьи Сина Е и Роберта Вайнберга:*

<http://old.medach.pro/surgery/onkologiya-hirurgicheskie-distipliny/epitelialno-mezenhimalnaya-plastichnost/>

“Основные механизмы распространения метастазов — молекулярная биология” — обзорная статья на английском языке: Pachmayr E., Treese C., Stein U. *Underlying Mechanisms for Distant Metastasis — Molecular Biology // Visceral Medicine*, 2017, 33, 11–20.



ГЛАВА 7  
ТОНКОСТИ  
РАСПОЗНАВАНИЯ  
“СВОЙ-ЧУЖОЙ”  
И МИФЫ  
ОБ ИММУНИТЕТЕ



**И**ммунология — удивительная наука, в которой практика (вакцинация, подбор групп крови при переливании и т. д.) на несколько столетий опередила теорию — полноценное научное обоснование механизмов распознавания “свой-чужой” в организме. Массовое отношение к ее достижениям колеблется от полного отрицания (его демонстрируют движение “антипрививочников” и сообщества ВИЧ-диссидентов, не верящих в существование вируса СПИД) до религиозной веры во всемогущество защитных сил организма — “Главное — иммунитет укрепить!”.

Истина, как водится, далека от обеих этих крайностей. Иммунная система действительно играет важную роль в предотвращении возникновения злокачественных опухолей, и ее возможности распознавать и уничтожать раковые клетки могут быть усилены применением специальных методов, но мы пока еще не приблизились к тому, чтобы сделать иммунотерапию основным методом борьбы с раком.

Однако для отдельных разновидностей опухолей методы стимуляции местного и общего иммунитета работают очень хорошо. К сожалению, даже при подходящем диагнозе далеко не каждый пациент имеет шанс получить лечение новейшими иммунными препаратами — оно очень

дорогостояще, хотя есть надежда, что со временем станет дешевле. Зато на информационной волне, поднятой публикациями об успехах иммунотерапии, активно спекулируют изобретатели разных шарлатанских снадобий, обещающих “естественное укрепление иммунитета” и 100-процентное выздоровление.

Какие механизмы использует наша иммунная система, чтобы бороться с болезнью? Почему одни опухоли более восприимчивы к иммунному ответу, чем другие? Бывают ли случаи спонтанного излечения злокачественных опухолей, или это только бабушкины сказки? О силе и слабости защитных сил нашего организма мы поговорим в этой главе.

## **СПОНТАННАЯ РЕМИССИЯ – ЧУДО, НА КОТОРОЕ НЕ СТОИТ РАССЧИТЫВАТЬ**

Герои видеороликов о всевозможных чудо-средствах от рака часто говорят “от себя”: “Болея (а), была третья-четвертая стадия, ничего не помогало, а начал (а) принимать ХХХ, и через несколько месяцев все как рукой сняло!” Кое-кто из этих персонажей наверняка бессовестно лжет, но нельзя исключить, что некоторые рассказывают правду и о своей болезни, и о волшебном исцелении. Вот только выпитая сода или какой-нибудь очередной чудо-гриб тут ни при чем. Спонтанное выздоровление от рака — редкий, но стабильно наблюдаемый феномен, однако его совпадение с тем или иным “альтернативным лечением”, как правило, простая случайность. Еще один пример уже упоминавшейся “ошибки выжившего”, когда мы слышим единичные свидетельства тех, кто пил чудо-средства и выздоровел, в то время как массовые “молчаливые свидетельства” остальных, менее удачливых пациентов покоятся в могилах.

Подробнее о том, почему заявлениям тех, кто утверждает: “Я попробовал и мне помогло!” — не стоит верить, мы поговорим в следующей главе, посвященной доказательной

медицине. Однако феномен спонтанной ремиссии при раке показывает, что в нашем организме есть силы, способные при определенных условиях самостоятельно победить болезнь. И это явление, безусловно, вызывает большой интерес у ученых.

Вероятность спонтанного исцеления зависит от типа опухоли. При одних заболеваниях, таких как рак почек и меланома, оно наблюдается чаще, при других — реже. А для опухоли головного мозга — нейробластомы, которая встречается в основном у детей младенческого возраста, характерен настолько высокий процент спонтанных ремиссий, что в некоторых случаях врачи предпочитают даже отложить лечение. Шанс на самопроизвольное исцеление у детей до года в случае этой болезни выше, чем вероятность успешного врачебного вмешательства.

Из-за низкой вероятности спонтанной ремиссии ее сложно изучать систематически, и детальное описание механизмов этого явления остается делом будущего. Однако нет сомнений, что важную роль в победе организма над раком играет активация иммунного ответа. К ней могут приводить как изменения свойств самой опухоли в ходе ее эволюции, так и внешние события, на первый взгляд никак не связанные с раком. Например, исследуя статистику спонтанных ремиссий при лейкемии, ученые обнаружили, что в 90% случаев исцелению пациентов предшествовала тяжелая инфекция, такая как воспаление легких. По-видимому, общая мобилизация защитных сил организма против микробного вторжения способна привести и к победе над злокачественной опухолью. Вот уж действительно пример того, что “все, что не убивает нас, делает сильнее”!

👁 **ФАКТ:** в некоторых случаях организм пациента способен сам побороть рак, но шанс на спонтанную ремиссию в среднем сопоставим с вероятностью крупного денежного выигрыша в лотерею — примерно 1 к 100 000.

## МИКРОБЫ ПОМОГАЮТ ПОБЕДИТЬ РАК

Надо сказать, что возможность лечения рака путем активации защитных сил организма рассматривалась еще древними медиками за тысячи лет до того, как ученые ввели в обиход само понятие “иммунитет”.

В древнеегипетской рукописи Имхотепа (2600 г. до н. э.) отмечались случаи излечения “припухлостей” (предположительно злокачественной природы) при инфекции в том же органе. В XIX веке такие случаи были впервые официально задокументированы врачами. До появления антибиотиков раневые заражения были обычным делом. Наблюдательные медики обратили внимание: если на месте прооперированной опухоли возникало рожистое воспаление или газовая гангрена, вероятность возобновления болезни оказывалась значительно ниже. Нередко наступало и полное излечение. К сожалению, в те времена не было никакой возможности контролировать развитие подобных инфекций, и риск того, что, уничтожив остатки опухоли, гангрена заодно убьет и больного, был слишком велик, чтобы предлагать использовать результаты этих наблюдений в терапевтических целях.

Прошло почти 100 лет, прежде чем в начале XX века американский врач Уильям Коли предложил собственный вариант микробного лечения рака, ставший фактически первым вариантом иммунотерапии. Коли вводил в послеоперационную рану разработанный им самим “коктейль” из ослабленных бактерий. Смесь вызывала достаточно острую воспалительную реакцию в месте введения, но при этом не приводила к смерти пациента. Врач использовал свой метод для лечения неоперабельных сарком и смог добиться частичного и даже полного излечения многих больных, что и по современным меркам выглядит впечатляющим успехом для данного типа опухолей.

К сожалению, исследования Коли оказались забыты после его смерти, но 50 лет спустя, на новом витке развития

иммунологической науки, идея лечения рака с помощью контролируемых инфекций вновь была признана актуальной. Результатом стало появление первого официально зарегистрированного бактериального средства против рака.

Это лекарство предназначается для лечения поверхностных форм рака мочевого пузыря и изготавливается на основе смеси бактерий БЦЖ — той самой, что входит в состав прививки против туберкулеза. Ослабленная туберкулезная палочка коровы (лат. *Mycobacterium bovis* BCG) не вызывает развития болезни у человека, но способна активировать его иммунный ответ, причем не только против туберкулеза, но и против опухолевых клеток. В качестве противотуберкулезной вакцину БЦЖ используют внутримышечно, а для профилактики осложнений рака мочевого пузыря ее вводят в полость пораженного органа через несколько недель после операции.

Молекулярный механизм действия препарата не вполне ясен, хотя очевидно, что речь идет о какой-то активации местного иммунного ответа, но факт остается фактом: использование этого лекарства позволяет снизить вероятность рецидива болезни в несколько раз, и побочных эффектов у подобного лечения гораздо меньше, чем у большинства форм традиционной химиотерапии.

Ученые много десятилетий искали лекарства от рака вовне, демонстрируя чудеса изобретательности и интуиции, однако в последние годы онкологи приходят к выводу, что окончательная победа над болезнью невозможна без активации собственных сил организма. Понять особенности иммунного ответа в раке и найти способы его усилить — вот основные задачи молодой, но динамично развивающейся науки онкоиммунологии.

☛ **ФАКТ:** мобилизация иммунного ответа при инфекции в некоторых случаях дает выраженный противораковый эффект.

## ДВА ИММУННЫХ ОТВЕТА

Как на войне разумный полководец использует разные рода войск для решения общей задачи — победы над врагом, так и организм использует для своей защиты разные типы иммунных клеток, часто объединяемых общим понятием “лейкоциты” (белые клетки крови в противоположность красным кровяным клеткам — эритроцитам). В иммунном “войске” можно выделить два основных “подразделения” — клетки врожденного иммунитета (макрофаги, дендритные клетки, естественные киллеры) и клетки приобретенного иммунитета (лимфоциты).

Первые действуют быстро, но не слишком избирательно, вторые формируют более медленный, но зато и более эффективный ответ за счет своей способности “запоминать врага в лицо”. Взаимодействуя и взаимно усиливая друг друга, эти клетки способны эффективно противостоять большинству опасностей, подстерегающих организм.

Главный талант иммунных клеток заключается в способности распознавать антигены — “биологические тела и молекулы, несущие признаки чужеродной биологической информации”\*. Основными антигенами являются белки, хотя некоторые бактериальные полисахариды и липиды также способны спровоцировать защитную реакцию человеческого организма.

Если сравнить иммунную систему с системой медицинской помощи, то врожденный иммунитет — это “скорая”, которую вызывают в случае очевидного неблагополучия организма, когда о нем сигнализируют такие симптомы, как потеря сознания, высокая температура, острая боль. Задача “скорой” — оказать неотложную помощь и дать организму продержаться до того, как лечением займутся “узкие специалисты” — клетки приобретенного иммунитета.

\* Ярилин А. А. Иммунология. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. С. 264.




Когда лейкоцит обнаруживает клетку, помеченную чужеродными антигенами, он, во-первых, стремится уничтожить ее самостоятельно, а во-вторых, “зовет на помощь” другие иммунные клетки, выпуская в окружающую среду специальные сигнальные молекулы. Эти активные вещества — цитокины и хемокины — подстегивающие активность иммунных клеток, очень важны для формирования полноценного иммунного ответа.

Интенсивность иммунной реакции зависит от количества антигенов и качества их распознавания (силы связывания). Чем больше молекул распознала иммунная клетка на поверхности предполагаемого Чужого, чем крепче прилипла к ним, тем сильнее и эффективнее будет иммунный ответ.

Молекулы, которые вызывают антираковый иммунный ответ, называются опухолевыми антигенами. К ним относятся белки, мутировавшие в опухолях (в том числе и благодаря встраиванию в их гены онковирусов), и уже знакомые нам онкофетальные антигены — эмбриональные белки, которые начинают синтезироваться в результате “омоложения” раковых клеток. В норме эти макромолекулы производятся организмом только на ранних стадиях зародышевого развития, когда иммунитет еще неактивен, поэтому иммунной системе взрослого организма они незнакомы и воспринимаются им как чужеродные.

С распознавания антигена — опухолевого, вирусного, бактериального — начинается развертывание иммунного ответа. Его цель — уничтожение источника чужеродности и восстановление генетического единообразия и целостности организма.

 **ФАКТ:** оба типа иммунного ответа — и врожденный, и приобретенный — важны для распознавания и уничтожения раковых клеток.

## ВРАГА НАДО ЗНАТЬ В ЛИЦО

Макрофаги — основные клетки врожденного иммунитета — похожи на больших, вечно голодных амёб. В случае инфекционного вторжения они приходят на место поражения первыми, буквально через несколько минут, и как могут сдерживают развитие патологического процесса, поедая вирусы, бактерии и прочие “подозрительные” клетки до мобилизации основных защитных сил организма.

Макрофаги распознают “типичные” бактериальные и вирусные молекулы, например полисахариды клеточных стенок бактерий, а кроме того, реагируют на любое насильственное разрушение клеток, которое, как уже рассказывалось в главе про воспаление, сопровождается выбросом особых “молекул ужаса”, сигнализирующих об опасности. Для описания механизма распознавания во врожденном иммунитете ученые ввели поэтическое определение “образ патогенности”. Суть его в том, что клетки врожденного иммунитета распознают не конкретную бактерию, а молекулы, общие для многих из них, то есть некую усредненную “бактериальную инфекцию” и общее “разрушение клеток”, не вдаваясь в детали.

В отличие от этих “сил быстрого реагирования”, Т-клетки — основные “рабочие лошадки” системы адаптивного иммунитета — нуждаются в “настройке” для каждого нового патогена (вируса, бактерии, опухоли). Этот процесс требует времени, поэтому первичный иммунный ответ развивается довольно медленно — в течение нескольких дней. Однако, будучи однажды активирована против определенного врага, система адаптивного иммунитета сохраняет память о нем надолго (а подчас и навсегда) и в следующий раз пресекает болезнь в зародыше. Вторичный иммунный ответ против знакомой инфекции развивается так быстро, что до появления симптомов заболевания дело, как правило, не доходит.

Этой особенностью адаптивной иммунной системы (медленный первичный ответ и стремительный вторичный) объясняется тот факт, что дети детсадовского и младшего школьного возраста болеют всевозможными ОРВИ гораздо чаще своих родителей. Организм родителя уже знаком с большей частью вирусов, циркулирующих в данной местности, и гасит болезнь в зародыше, в то время как тело ребенка еще только знакомится с ними и вырабатывает первичный ответ.

Именно на эффекте иммунной памяти клеток адаптивного иммунитета основан механизм действия профилактических прививок — в том числе и против опухолей, вызываемых вирусами. Заранее обучив иммунную систему распознавать убитую или ослабленную форму микроба, мы обеспечиваем быстрый и эффективный ответ против этой инфекции в будущем.

Впрочем, “обучение” — это все-таки не самая удачная, хотя и часто встречающаяся метафора для описания активации иммунного ответа. На самом деле речь идет, скорее, о прицельном поиске Т-лимфоцитов, наиболее подходящих для борьбы с определенным врагом, среди миллионов их собратьев. Эдакий молекулярный кастинг, проходящий по принципу: “А ну-ка, кто тут у нас лучше всех распознает и крепче других свяжет этот антиген?!”

Главной молекулой, ответственной за распознавание чужеродных антигенов, является Т-клеточный рецептор (TCR), который состоит из белков иммуноглобулинов. Уникальной особенностью генов этой группы белков является наличие в них особых гипервариабельных участков, которые активно мутируют и перетасовываются в Т-клетках. В результате с одного и того же гена в разных Т-лимфоцитах считывается огромное множество вариантов рецептора. Именно гипервариабельные участки TCR за счет своего разнообразия отвечают за распознавание чужеродных белков (а точнее, чужеродных пептидов).

Система распознавания “свой-чужой” молекулами TCR устроена одновременно очень просто и необыкновенно рачительно. (Впрочем, думая над разгадкой этой “простоты”, не одно поколение иммунологов в XX веке сломало себе голову.) В ходе внутриутробного развития человеческого эмбриона в специальном органе тимусе формируются клетки — предшественники T-лимфоцитов — тимоциты, в которых синтезируется невероятное разнообразие вариантов субъединиц T-клеточных рецепторов, способных распознавать все мыслимые и немыслимые варианты аминокислотных последовательностей. Дальше эти пока еще не зрелые клетки проверяются организмом с точки зрения их способности распознавать (связывать) обычные белки организма (а точнее, пептиды, но об этом дальше). Те клетки-предшественники, на поверхности которых обнаруживаются соответствующие варианты T-клеточного рецептора, безжалостно уничтожаются. Так достигается толерантность иммунной системы к собственным белкам организма, а дальше из тимоцитов, прошедших селекцию, развиваются T-клетки, несущие огромный репертуар разнообразных рецепторов, но уже лишь к чужеродным антигенам.

Разные T-лимфоциты несут разные наборы TCR-рецепторов, поэтому требуется время, чтобы найти среди них клетки, максимально подходящие для распознавания определенного чужеродного белка. Этим (в том числе) объясняется задержка адаптивного иммунного ответа в сравнении с врожденным.

T-клетки, победившие в состязании на связывание подходящего антигена, принимаются интенсивно делиться. В результате из нескольких активных лимфоцитов образуется целая армия клонов, готовых атаковать врага. Причем, как в эпичных голливудских блокбастерах, на место бойца, павшего в неравном бою, тут же встает новый супергерой, то есть, простите, новый лимфоцит!

- ☛ **ФАКТ:** присутствие в опухоли большого числа активных Т-лимфоцитов является благоприятным прогностическим признаком, указывающим на высокую вероятность успешного излечения.

## АНТИГЕНЫ И АНТИТЕЛА

Второй важной группой клеток адаптивного иммунитета являются В-клетки. Они тоже способны прицельно связывать антигены за счет рецептора BCR, близкого молекулярного родственника рецептора TCR. Но, в отличие от Т-клеточного рецептора, который всегда связан с клеточной мембраной, рецептор В-клеток может существовать в двух формах: мембранной и водорастворимой. Водорастворимая форма этого рецептора, способная распознавать определенный антиген, называется антителом.

В-клетки активируются примерно по той же схеме, что и Т-клетки. Однако они не атакуют противника напрямую. В качестве реакции на присутствие чужеродного антигена в организме В-клетки начинают производить антитела к нему. Эти антитела “налипают” на поверхность бактерий или раковых клеток и сигнализируют другим клеткам иммунной системы: “Это враг, его нужно уничтожить”. В-лимфоциты можно сравнить со строгими контролерами, которые проверяют изделия, сходящие с конвейера, и метят бракованные экземпляры, чтобы те были отправлены в утилизацию.

Роль природного В-клеточного иммунитета в борьбе организма с раком пока изучена недостаточно, но современную медицину — да что медицину! — всю современную молекулярную биологию просто невозможно представить без использования антител. Их способность избирательно связывать определенные белки используется в диагностике, например в тесте на беременность, и в терапии.

Для получения антител к человеческим белкам в лабораториях обычно используют В-клетки мышей. Животному

вводят сыворотку с макромолекулой, к которой нужно получить антитела (то есть фактически делают “прививку” — только не с вирусным или бактериальным, а с человеческим белком), а потом выделяют из крови активные В-клетки, которые производят антитела к этому антигену. Однако производительность прямого использования В-клеток ограничена мышинным “пределом Хейфлика”. Эти клетки со временем также стареют и умирают. Для того чтобы получать необходимые антитела в промышленных масштабах, была разработана гибридная технология.

Если поместить рядом две клетки и воздействовать на них веществом, частично нарушающим структуру клеточных мембран, то они объединятся в одну, точно так же, как сливаются в одну большую каплю две соприкоснувшиеся капельки воды. Соединив таким образом В-лимфоциты со злокачественными клетками плазмцитомы, ученые смогли получить бессмертный высокопроизводительный источник антител. (При слиянии В-лимфоцитов и клеток плазмцитомы сперва образуются двуядерные гибриды, но при последующих делениях хромосомы обеих клеток перемешиваются и в конце концов образуют единое ядро. Так формируются истинные гибриды, или гибридомы, откуда и название метода — “гибридная технология”.)

К одному антигену (чужеродному белку) в организме может существовать несколько разных антител, которые будут связываться с разными его частями. При этом каждая конкретная В-клетка (и ее потомки) производит антитела лишь одной разновидности — моноклональные антитела.

За разработку гибридной технологии производства моноклональных антител ученые Георг Кёлер и Сезар Мильштейн получили в 1984 году Нобелевскую премию. Им предлагали запатентовать открытие, и это решение, несомненно, сделало бы их миллионерами (если не миллиардерами), настолько востребованной оказалась новая методика. Однако как истинный ученый Мильштейн отказался

от коммерциализации результатов научного поиска и предпочел, чтобы передовая технология была доступна биологам и медикам всего мира и служила на благо всему человечеству, а не интересам отдельных людей или корпораций.

В случае использования антител в качестве лекарства его название всегда оканчивается на “маб” (от английского “monoclonal antibody”). Многие антираковые препараты нового поколения, которые упоминались в книге, относятся к этой группе, например “Трастузумаб”, который содержит моноклональные антитела, блокирующие рецептор HER2.

👉 **ФАКТ:** антитела мышинного происхождения способны вызвать иммунную реакцию в человеческом организме. В 1988 году Грег Уинтер разработал специальную методику гуманизации моноклональных антител, позволяющую сделать мышинные молекулы более “человекообразными”. Антитела, в которых некоторая часть белков животного происхождения заменяется белковыми компонентами человека, получили название химерных антител. Именно они обычно используются в терапевтических целях.

## КРУГОВОРОТ АНТИГЕНА В ПРИРОДЕ

Большинство опухолевых антигенов — например, тот же белок p53, который особенно часто бывает мутирован в раковых клетках, — “работают” внутри клетки, в цитоплазме или ядре. Как же иммунной системе удастся распознать их, ведь иммунные клетки, будь то макрофаги или Т-лимфоциты, контактируют лишь с поверхностью опухоли? Секрет подобной “прозорливости” был открыт лишь в конце XX века и оказался напрямую связан с таким фундаментальным свойством живой материи, как ее непрерывное самообновление.

Не только организм как единое целое живет за счет своевременной утилизации испортившихся и постаревших

клеток. Каждая из этих клеток также существует, непрерывно обновляя свое содержимое. Срок жизни одних биомолекул измеряется минутами, других — часами, но в конце концов все они отправляются в расход. Используя примерно те же самые механизмы, которыми наши общие предки-амебы переваривали пищу, клетки многоклеточных организмов занимаются постоянным самообновлением, “переваривая” “старые” белки и синтезируя новые.

Утилизация ненужных макромолекул идет в несколько этапов. Сперва белки расщепляются на короткие фрагменты — пептиды. Далее большая часть этих пептидов разбирается до аминокислот, которые экономная клетка заново пускает в оборот. Но некоторая часть “недопереваренных” пептидов образует комплексы со специальными белками, носящими общее название “Белки главного комплекса гистосовместимости” (МНС), которые имеют общий структурный мотив — “щель”, способную связывать короткие пептиды.

Связав пептиды, комплекс МНС отправляется вместе с ними на поверхность клетки, находится там какое-то время, а потом возвращается в цитоплазму и, в свою очередь, распадается на аминокислоты. Таким образом, любая клетка организма непрерывно, “в режиме реального времени”, представляет на своей поверхности случайные фрагменты всех стабильно синтезируемых в ней белков, формируя динамичный “пептидный портрет”, или “пептидный каталог”, своей жизнедеятельности.

Смотрите, как красиво получается. Инфицированная (или раковая) клетка вовсе не стремится специально выставить на поверхность фрагменты именно чужеродной макромолекулы — она, собственно говоря, и понятия не имеет, какой из белков внутри нее “не такой, как все”, а выставляет напоказ просто “все, что имеет”. Считается что при инфекции из примерно 100 000 молекул МНС, присутствующих на поверхности клетки, пептид чужеродного белка, связанный с комплексом, будет входить в состав всего лишь



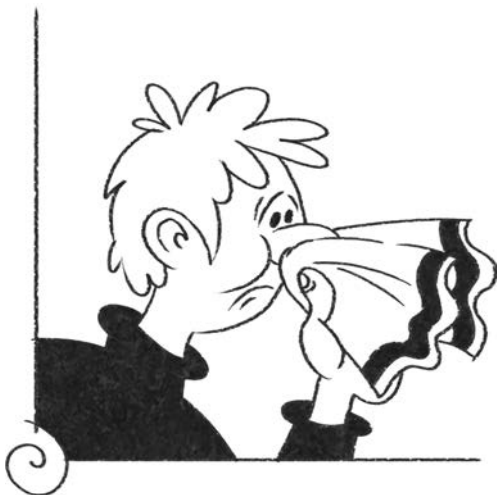
100 молекул. Для опухолевых антигенов эта доля, вероятно, еще ниже. Но даже подобного ничтожного признака “чужеродности” оказывается достаточно, чтобы Т-клетка распознала врага и атаковала его.



**Рис. 18.** Т-клеточный рецептор (TCR) распознает раковые антигены (фрагменты мутировавших белков) в составе комплекса МНС. Распознавание чужеродных белков (не только раковых, но и вирусных и бактериальных) ведет к активации иммунного ответа и уничтожению подозрительной клетки силами иммунной системы

☛ **ФАКТ:** два типа иммунитета не являются независимыми. Для активации лимфоцитов им необходима помощь дендритных клеток и макрофагов. В свою очередь, антитела и цитокины, производимые лимфоцитами, помогают врожденному иммунитету уничтожать врагов.

## Аллергия — болезнь “чистых рук”



В странах, способных обеспечить своим гражданам возможность соблюдения гигиенических норм и своевременный доступ к медицинской помощи, многие недуги неуклонно отступают. Но существует группа заболеваний, которые все чаще и чаще диагностируют у людей как раз в “цивилизованных” странах “золотого миллиарда”. Это всевозможные аллергии. В отличие от нормальной иммунной реакции, которая борется с реальными врагами организма, дозируя разруши-

тельные эффекты, аллергическая реакция чрезмерно возбуждается от присутствия совершенно невинных антигенов, вроде всем известной пыльцы растений, и устраивает пациенту “веселую жизнь” под девизом “С такими друзьями и врагов не надо”.

Бытовые, пищевые, лекарственные аллергии сегодня настолько распространены, что нам трудно представить: в начале XX века это было редкое заболевание, встречавшееся главным образом в высшем обществе. Стремительный рост числа аллергических заболеваний после Второй мировой войны заставляет ученых искать объяснение этому явлению. Одной из наиболее убедительных версий на сегодняшний день является так называемая гигиеническая теория, выдвинутая в 1989 году Дэвидом Страчаном. Он проанализировал частоту заболеваемости аллергическим насморком (сенной лихорадкой) и пришел к выводу, что вероятность заболеть для ребенка тем ниже, чем больше детей уже есть в семье. По мысли Страчана, это связано с тем, что в раннем возрасте дети из многодетных семей неизбежно заражаются от братьев и сестер всевозможными инфекциями и это способствует адекватной настройке их иммунной системы.

Человеческое тело сформировалось в условиях, очень далеких от той стерильности, которая на сегодняшний день является нормой жизни в развитых странах. Если в чувствительный период раннего детства иммунной системе не дать взаимодействовать с должным количеством антигенов, она приобретает гиперчувствительность, которая позже проявляется в аллергиях. Так, избалованный ребенок, выросший в “золотой клетке” среди людей, готовых исполнить все его желания, начинает реагировать истерикой на любое несогласие окружающих. Именно поэтому сельские дети страдают от аллергий реже городских, а жители развивающихся стран подвержены им меньше, чем европейцы или американцы, причем иммигранты из развивающихся стран в более богатые регионы болеют иммунными расстройствами тем чаще, чем больше времени прошло с момента их иммиграции.

В настоящее время иммунологи единодушно советуют родителям не перебарщивать с созданием вокруг маленького ребенка “стерильной среды”. Копаясь в грязи, пытаясь погладить любую пробегающую мимо животину, пробуя “на зуб” палочку, поднятую с земли, дитя не только познает мир, но и тренирует иммунитет. Десяток “детских” инфекций, перенесенных в юном возрасте, а также вши и глисты — обычные спутники социализации в школьных коллективах — это, если задуматься, совсем небольшая плата за свободу всю оставшуюся жизнь есть что хочешь, заводить каких угодно домашних животных и смотреть на цветущие весенние сады с восторгом, а не со слезами.

## **ОПУХОЛЬ И ИММУНИТЕТ — ЭВОЛЮЦИОННЫЙ ДИАЛОГ**

Если способы распознавания любых признаков молекулярной чужеродности в человеческом организме настолько совершенны, то почему мы все-таки страдаем от онкологических заболеваний? Почему иммунная система не убивает опухоль еще в зародыше и позволяет ей разрастись? На этот вопрос нет одного простого ответа. Но есть несколько сложных.

Во-первых, иммунная система, судя по всему, уничтожает огромное количество микроопухолей, не позволяя им вырасти в проблему для организма. Онкологические заболевания — это все-таки скорее “исключение”, чем “правило” для здорового организма. В то же время данные по людям, страдающим от СПИДа, и опыты с иммунодефицитными животными показывают, что ослабление иммунной системы приводит к резкому росту опухолей, особенно вирусной природы. Одна из таких опухолей, саркома Капоши, является типичным симптомом перехода медленно развивающейся и практически бессимптомной ВИЧ-инфекции в терминальную стадию, которая получила название СПИД.

Во-вторых, хотя распознавание и уничтожение чужеродного агента, будь то инфекция или злокачественная опухоль, в целом происходят по одной и той же схеме, у иммунного ответа в раке есть и свои особенности. Раковая клетка слишком похожа на нормальную клетку организма, и реакция иммунной системы на немногочисленные опухолевые антигены будет гораздо менее выраженной, чем в случае инфекции, когда почти любой белок вируса или бактерии является чужеродным антигеном, стимулирующим иммунный ответ.

В-третьих, как мы уже говорили, рак — это болезнь пожилых, а с возрастом стареют все системы человеческого организма, в том числе и иммунная. Так что, возможно, рост с возрастом числа онкологических заболеваний связан не только с накоплением генетических ошибок в клетках тела, но и с ослаблением способности организма распознавать и уничтожать переродившиеся клетки.

И наконец, в-четвертых, опухоль — это не статичная, а динамичная, развивающаяся структура. Благодаря высокой изменчивости раковых клеток она постепенно изменяет свои свойства таким образом, чтобы иметь возможность эффективно противостоять иммунитету, и победа в этой “гонке вооружений”, увы, далеко не всегда оказывается на стороне защитных сил организма.

“Ничто в биологии не имеет смысла, кроме как в свете эволюции”, — провозгласил в начале XX века выдающийся ученый Феодосий Добржанский, и это обобщение справедливо не только для событий биологического “макромира” — изменения особей и видов. Действие тех же самых эволюционных законов можно наблюдать и в опухоли, в отношении клеток которой иммунная система организма (еще до всякой химиотерапии) играет роль фактора дарвиновского естественного отбора.

Эволюционный “диалог” между группой переродившихся клеток (будущей опухолью) и организмом развивается в несколько стадий, и если в начале инициатива обычно находится на стороне защитных сил организма, то в конце (в случае развития болезни) она полностью переходит на сторону опухоли. Несколько лет назад ученые описали основные этапы этого процесса в рамках концепции “иммуноредактирования” опухоли.

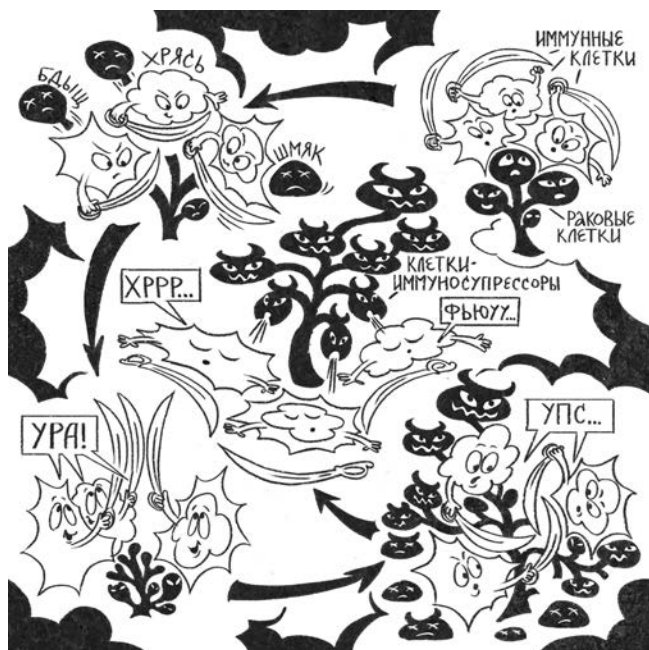
Первая стадия иммуноредактирования — процесс устранения. Под действием внешних или внутренних факторов нормальная клетка трансформируется — приобретает способность неограниченно делиться и не отвечать на регуляторные сигналы организма. При этом она, как правило, начинает синтезировать на своей поверхности “опухолевые антигены” и “сигналы опасности”. Эти сигналы привлекают к ней клетки иммунной системы, прежде всего макрофагов, естественных киллеров, и Т-лимфоциты. В большинстве случаев иммунная система успешно уничтожает “испортившиеся” клетки, прерывая развитие опухоли на ранней, еще предраковой стадии. Однако иногда среди предраковых клеток оказывается несколько таких, у которых способность вызывать иммунный ответ по каким-то причинам оказывается ослаблена. Они синтезируют меньше опухолевых антигенов, хуже распознаются иммунной системой и, пережив первую волну иммунного ответа, продолжают делиться. В таком случае взаимодействие

опухоли с организмом выходит на вторую стадию — равновесия.

На этом этапе иммунная система уже не может полностью уничтожить опухоль, но еще в состоянии ограничивать ее рост. В таком “равновесном” (и не обнаруживаемом обычными методами диагностики) состоянии микроопухоли могут существовать в организме годами. Однако эти затаившиеся опухоли не статичны — свойства составляющих их клеток постепенно меняются под действием мутаций и последующего отбора. Преимущество получают те, что способны все лучше и лучше противостоять иммунной системе. В конце концов в опухоли появляются клетки-иммуносупрессоры, которые могут не только пассивно избегать уничтожения, но и активно подавлять иммунный ответ.

Так, пытаясь победить болезнь, организм, словно неосторожный селекционер из фантастического триллера, “выводит” из довольно безобидной поначалу опухоли суперхищника, способного противостоять любому врагу. (Примерно так же с эволюционной точки зрения выглядит процесс “выведения” бактерий, устойчивых к антибиотикам, при неправильном использовании лекарств.)

Этот драматический момент знаменует собой переход злокачественного новообразования к третьей стадии развития — стадии избегания иммунного ответа, одному из ключевых признаков рака. На этом этапе опухоль уже малочувствительна к активности клеток иммунной системы и, напротив, способна обращать их деятельность себе на пользу. Раковая опухоль принимается расти и распространяться по организму. Именно на этой стадии болезнь обычно диагностируется медиками и изучается учеными — предыдущие этапы протекают скрыто, и наши представления о них основаны, главным образом, на косвенных экспериментальных данных.



**Рис. 19.** Эволюция опухоли: противостояние раковых клеток и иммунного ответа приводит к тому, что опухоль все более эффективно сопротивляется атаке иммунных клеток. Если на начальной (скрытой) стадии болезни лейкоциты с легкостью уничтожают большинство предраковых и раковых клеток и сдерживают опухолевый рост, то на поздней стадии в новообразовании в результате естественного отбора появляются клетки, способные как быть “невидимыми” для иммунной системы, так и эффективно подавлять иммунный ответ, и опухоль начинает стремительно и неконтролируемо увеличиваться в размерах. Избегание иммунного контроля также один из ключевых признаков рака (см. рис. 1)

К счастью, как показали исследования последних десятилетий, подавленный иммунный ответ в опухоли можно попытаться реанимировать. Именно на это направлены препараты нового поколения антираковой иммунотерапии.

☛ **ФАКТ:** в ходе эволюции злокачественной опухоли меняется ее способность подавлять иммунный ответ.

## ДИАЛЕКТИКА ИММУННОГО ОТВЕТА

Химики говорят: “Грязь — это вещество не на своем месте”. Об этом принципе стоит помнить, размышляя о повадках злокачественной опухоли. Из описания эволюции рака может сложиться впечатление о какой-то необыкновенной изобретательности раковых клеток, позволяющей им ускользать от иммунного ответа. Но нет! Опухоль по природе своей не изобретатель, а плагиатор.

Угнетение иммунного ответа не есть что-то само по себе плохое. Напротив, иммунный ответ, вышедший из-под контроля, обладает страшной разрушительной силой. Самой опасной инфекции требуется, как правило, несколько дней на то, чтобы убить человека, в то время как крайняя форма аллергической реакции — анафилактический шок — может сделать это за считанные минуты. Своевременное угнетение — это естественная часть нормального иммунного ответа, позволяющая избежать ненужного, избыточного разрушения организма. “Секрет успеха” злокачественной опухоли в том, что она использует эти здоровые молекулярные механизмы не по назначению. Классическим примером может служить перепрограммирование макрофагов в опухолевом окружении.

Говоря об иммунном ответе, мы, как правило, используем “воинственные” метафоры — “борьба”, “уничтожение”, “подавление”. Но мало уничтожить врага, будь то вирус, бактерия или другой паразит. Организм должен еще и исправить причиненные им повреждения. Регенерация тканей и заживление ран тоже находятся под контролем клеток иммунной системы: в нашем организме она не только “воин”, но еще и “целитель”. Один и тот же тип клеток — макрофаги — может играть каждую из этих ролей в зависимости от нужд организма. М1-макрофаги (их еще называют классически активированными макрофагами) — это “воины”. Они отвечают за уничтожение чужеродных



агентов (в том числе и опухолевых клеток) как напрямую, так и за счет привлечения и активации других клеток иммунной системы (например, Т-киллеров). М2-макрофаги — “целители” — ускоряют регенерацию тканей и обеспечивают заживление ран.

Присутствие в опухоли большого количества М1-макрофагов тормозит ее рост, а в некоторых случаях может вызвать даже почти полную ремиссию (уничтожение). И наоборот: М2-макрофаги вырабатывают молекулы, которые дополнительно стимулируют деление опухолевых клеток, то есть благоприятствуют развитию злокачественного новообразования.

Экспериментально было показано, что в опухолевом окружении обычно преобладают именно М2-клетки (“целители”). Более того, под действием веществ, выделяемых опухолевыми клетками, активные М1-макрофаги “перепрограммируются” в М2-тип. Они перестают синтезировать антиопухолевые цитокины, такие как интерлейкин-12 (ИЛ12) или фактор некроза опухолей (TNF), и начинают выделять в окружающую среду молекулы, ускоряющие рост опухоли и прорастание кровеносных сосудов, которые будут обеспечивать ее питание, например уже упоминавшиеся фактор роста опухолей (TGFβ) и фактор роста сосудов (VEGF). М2-макрофаги перестают активировать Т-клетки и другие клетки иммунной системы и начинают блокировать местный (противоопухолевый) иммунный ответ. То есть здесь, как и в случае с другими клетками опухолевого окружения, коварство рака заключается в том, что, будучи по сути “чужеродным агентом”, он “преподносит себя” организму таким образом, что лейкоциты воспринимают его не как врага, которого надо уничтожить, а как незаживающую рану, требующую помощи, защиты и исцеления.

☛ **ФАКТ:** в некоторых опухолях макрофаги составляют около 50% клеточного содержимого.

## ВЕРНУТЬ ИММУНИТЕТ В РАК

Другим примером молекулярного “выключателя”, который раковые клетки используют в своих интересах, являются мембранные белки Т-лимфоцитов, получившие название “контрольные точки иммунитета” (не путать с контрольными точками клеточного цикла!).

Т-лимфоциты — главная группа клеток адаптивного (приобретенного) иммунитета позвоночных. Их “боевое подразделение” — цитотоксические Т-киллеры, обеспечивают распознавание и уничтожение клеток, несущих на поверхности чужеродные антигены, в том числе и опухолевых клеток. Однако “наивные”, “необученные” Т-клетки изначально не способны распознать антиген непосредственно на поверхности опухоли. Прежде они должны “научиться” этому с помощью специальной группы клеток врожденного иммунитета, так называемых антигенпредставляющих клеток. Это дендритные клетки и макрофаги. В процессе первичного иммунного ответа они атакуют опухоль и пожирают отмершие раковые клетки, после чего начинают выставлять на своей поверхности не только собственные пептиды, но и пептиды переваренной опухолевой клетки, в том числе и опухолевый антиген (если повезет).

Чужеродный пептид на поверхности дендритной клетки (или макрофага) в составе МНС-комплекса взаимодействует с Т-клеточными рецепторами всех доступных Т-клеток, пока не найдет среди них самую подходящую — ту, у которой Т-рецептор сможет связать данный антиген наиболее эффективно.

Однако для полной активации Т-клеточного ответа недостаточно только наличия чужеродного антигена. Как в банке при заключении кредитного договора на большую сумму кроме паспорта просят предоставить дополнительные документы для гарантии платежеспособности, так и Т-клетке требуется “дополнительное подтверждение” в виде специальных

активирующих молекул, которые тоже синтезируются дендритными клетками и макрофагами.

Самые известные молекулы-коактиваторы Т-клеточного ответа — белки В7. Эти мембранные белки связываются с рецептором CD28 на поверхности Т-клетки, на время как бы “склеивая” две клетки между собой. Такая дополнительная “молекулярная сшивка” — обязательное условие активации иммунного ответа. В ее отсутствие Т-лимфоцит не активируется.

Однако, как упоминалось выше, естественной частью иммунного ответа является его своевременное угнетение. Почти сразу после активации в Т-клетке запускаются процессы, ведущие к сдерживанию, ограничению их защитной, но одновременно и разрушительной деятельности. Активированные Т-лимфоциты начинают экспрессировать белок CTLA4. Это “близкий родственник” и одновременно конкурент рецептора CD28. CTLA4 взаимодействует с теми же молекулами-коактиваторами (В7), что и CD28, но делает это гораздо эффективнее, и в результате коактивация Т-клеток белками В7 ослабляется и иммунный ответ начинает затихать.

Действуя вместе с антигенраспознающими рецепторами TCR, CD28 активирует целый ряд внутриклеточных киназ (ферментов, которые фосфорилируют другие белки), в то время как сигнал от CTLA4 приводит к активации их “молекулярных антагонистов” — фосфатаз (ферментов, которые дефосфорилируют другие белки). Таким образом этот рецептор тормозит иммунный ответ не только на мембранном, но и на внутриклеточном уровне. Этот молекулярный “предохранитель” необычайно важен для ограничения развития патологически сильного иммунного ответа. Мыши, у которых ген белка CTLA4 был искусственно выключен, погибали от системной аутоиммунной реакции — они буквально убивали сами себя.

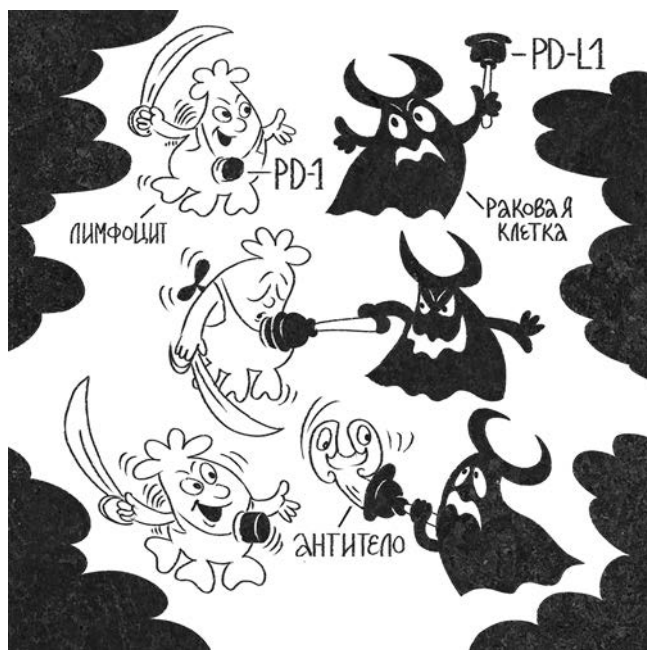
Другой контрольной точкой ингибирования Т-клеточного ответа выступает рецептор PD1. Так же как и CTLA4, PD1

не экспрессируется на поверхности “наивных” Т-клеток и не читает синтезироваться только после активации иммунного ответа.

В опухолях лиганды, запускающие ингибирование Т-клеточного ответа через этот рецептор, активно производятся не только раковыми клетками, но и другими присутствующими там иммунными клетками, например макрофагами и дендритными клетками, — еще один пример “перепрограммирования”, когда клетки опухолевого окружения, которые, по идее, должны бороться со злокачественным переждением, вместо этого начинают “работать на опухоль”.

Изучение механизмов избегания иммунного ответа опухолями навело ученых на мысль разработать лекарства, регулирующие контрольные точки ингибирования в Т-клетках. Ученые предположили, что блокирование этих рецепторов потенциально может привести к восстановлению нормальной активности иммунных клеток и усилению их антиопухолевой активности. Первые статьи на эту тему появились еще в конце 1990-х годов. Но от научной идеи до выхода нового лекарства путь не близкий. Только в 2011 году Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США разрешило выпустить на рынок первый лекарственный препарат этой группы “Ипилимумаб” (блокирует CTLA4), и только в 2014 году одобрение получил препарат “Ниволумаб” (блокирует PD1). Оба этих лекарства представляют собой уже знакомые нам моноклональные антитела к соответствующим белкам. Пока они одобрены только для лечения меланомы, но ведутся клинические исследования возможного применения этого типа лекарств для лечения рака простаты, рака легких и почек. Каждый из препаратов показывает высокую эффективность при лечении метастатической меланомы, а совместное их применение еще и значительно усиливает фармацевтический эффект.

Теперь ученые с большим интересом присматриваются к другим ингибирующим рецепторам, блокировка которых



**Рис. 20.** На поверхности Т-лимфоцитов присутствует белок PD-1, а на поверхности раковой клетки – белок PD-L1. При взаимодействии этих белков происходит “выключение” лимфоцита, и Т-клетка перестает атаковать. В норме этот молекулярный механизм торможения иммунного ответа необходим, чтобы удержать активные лимфоциты под контролем и не позволить им разрушить организм. Но раковые клетки используют его в собственных целях. Лечебные антитела (“ингибиторы контрольных точек иммунного ответа”) налипают на белок PD-L1 и предотвращают его взаимодействие с PD-1. Таким образом Т-лимфоциты сохраняют свою активность и могут эффективно уничтожать опухолевые клетки

потенциально способна усилить антиопухолевый ответ иммунной системы. В настоящее время перспективными объектами для иммунотерапии считаются ингибирующие рецепторы естественных киллеров (KIR), а также белки LAG3, TIM3, CD276. Можно надеяться, что в ближайшие годы появятся новые препараты “точечного” действия, которые закрепят

успех этого типа иммунотерапии и подарят шанс на продление жизни множеству пациентов.

Альтернативным методом активации адаптивного иммунитета в опухоли является технология CAR (Chimeric antigen receptors), когда к собственным Т-лимфоцитам пациента “пришивается” искусственный химерный белок, способный эффективно распознавать опухолевый антиген. Она уже получила одобрение для лечения некоторых видов злокачественных заболеваний крови и показала высокую эффективность на поздних стадиях лейкозов и лимфом. Это очень дорогой (из-за того что клетки конструируются для каждого пациента индивидуально), но очень перспективный метод иммунотерапии.

Нобелевскую премию 2018 года разделили американский иммунолог Джеймс Эллисон, исследовавший свойства CTLA-4, и японский иммунолог Тасуку Хондзё, первооткрыватель белка PD-1. Многие ученые полагают, что авторы технологии CAR также имеют шанс получить эту престижнейшую научную награду в ближайшие годы.

👁 **ФАКТ:** двумя самыми современными методами активации антиракового иммунитета являются терапия, основанная на контрольных точках иммунитета, и технология CAR. Но пока они показали свою эффективность лишь для нескольких разновидностей рака.

## ПОЧЕМУ ИММУНОТЕРАПИЯ РАКА НЕ ВСЕСИЛЬНА (ПОКА?..)

Отдавая должное успехам современной иммунотерапии, невозможно игнорировать тот факт, что пока еще рано говорить о ней как об универсальном методе лечения. Ключевая проблема заключается в том, что усилить иммунный ответ можно лишь в том случае, когда он в принципе есть. А для

этого требуется, чтобы, во-первых, опухоль синтезировала достаточное количество антигенов и, во-вторых, чтобы эти антигены были представлены на поверхности клетки.

Однако далеко не все опухоли в принципе синтезируют опухолевые антигены — при некоторых раках мутации затрагивают лишь регуляторные участки ДНК и перерождение связано не с изменением структуры белков, а лишь с нарушением их регуляции. Другие опухоли умеют свои антигены прятать.

С точки зрения интересов злокачественного новообразования нет опухолевого антигена на поверхности клетки — нет проблемы! Этого результата раковая клетка может добиться несколькими путями. Можно нарушить процесс переваривания клеточных белков. Можно повредить белки-транспортеры, отвечающие за доставку пептидов из цитозоля, где белки перевариваются в эндоплазматический ретикулум, в котором собираются МНС-комплексы. Можно, наконец, нарушить экспрессию самих белков МНС. Пути разные — результат один: процесс нормальной презентации пептидов (и опухолевого антигена в том числе) на поверхности таких клеток оказывается нарушен. А поскольку Т-клетки не способны распознавать антигены иначе как в составе МНС I-комплекса, такие опухолевые клетки и их антигены становятся “невидимыми” для Т-клеточного ответа и, как следствие, теряют чувствительность к иммунотерапии. Перед современной иммунологией стоит вопрос: а можно ли заставить эти опухоли-“невидимки” снова сделаться “видимыми” для иммунной системы? Положительный ответ на него сможет спасти множество человеческих жизней.

☛ **ФАКТ:** термин “антиген” был предложен в начале XX века венгерским микробиологом Ласло Детре в статье, написанной в соавторстве с выдающимся русским ученым Ильей Мечниковым.

## “ДОМАШНИЕ СРЕДСТВА” ДЛЯ ИММУНИТЕТА

Рассказ о том, какие изощренные методы используют ученые, чтобы “разбудить” антираковый ответ и одновременно не слишком навредить организму, в неявном виде уже содержит ответ на вопрос, насколько эффективны всевозможные “домашние” и “народные” средства усиления иммунитета. Если бы экстракт элеутерококка или женьшеня давал хоть сколько-нибудь сопоставимый эффект, неужели бы кто-то стал вкладывать миллиарды в разработку иммунотерапии нового поколения? Уж поверьте, фармацевтические компании умеют считать деньги.

Не стоит думать, будто современные врачи и ученые высокомерно игнорируют опыт своих предшественников. В 2015 году китайка Юю Ту получила Нобелевскую премию за разработку нового эффективного средства от малярии. Много лет она занималась анализом средств народной медицины, основанной на лечении травами. Юю Ту обнаружила, что экстракт из растения *Artemisia annua* (полынь однолетняя) не зря рекомендовался китайскими врачами как средство от этой болезни. В конце концов ей удалось выделить из полыни компонент под названием *Artemisinin*, который оказался способен уничтожать малярийного плазмодия. Это лекарство представляет собой совершенно новый класс антималярийных препаратов, которые убивают возбудителя на ранних стадиях развития и наносят минимальный ущерб организму. Подобная разработка — пример адекватного подхода к достижениям предков, сочетающего уважение к знаниям, полученным в иную эпоху, и трезвый анализ, соответствующий научным нормам сегодняшнего дня.

К сожалению, нам пока неизвестны столь же простые и эффективные природные препараты, усиливающие антираковый иммунитет (хотя “народные методы”, позволяющие иммунитету угробиться, — курение, алкоголизм,



неполноценное питание, нервное истощение и хронический недосып — работают исключительно эффективно!). В лучшем случае от разнообразных “травок” и “грибочков” не будет ни пользы, ни вреда.

В худшем... Как известно всякому хорошему врачу, есть больные, которым нельзя помочь, но нет таких больных, которым нельзя навредить. Прием всевозможных “народных средств” с целью усилить лечение, назначенное врачом (не говоря уже о том, чтобы заменить его), — это почти всегда про “навредить”. В отличие от “таблетки”, которая содержит совершенно определенные, очищенные вещества, любая природная “травка” — это всегда сложная смесь биологически активных молекул, которые могут вступать в самые непредсказуемые (и никем не изученные!) взаимодействия с лекарственными препаратами. Ромашковый или зверобойный чай при простуде — это прекрасно, но, когда речь идет о лечении более сложных и опасных состояний, любая “добавка” должна быть согласована с врачом, чтобы не вышло как в поговорке “Одно лечим, другое калечим”.

Отдельного слова заслуживает такая сугубо отечественная разработка, как иммуномодуляторы. Мировой фармацевтической науке подобный термин не знаком. Ссылка с соответствующей страницы в русской “Википедии” на англоязычную версию приводит нас на страницу “Иммунотерапия” (Immunotherapy). Но даже беглого взгляда на содержание обоих сайтов достаточно, чтобы убедиться, что речь в них идет о совершенно разных вещах. Англоязычная страница посвящена описанию действия лекарственных препаратов, признанных медиками во всем мире, русскоязычная — разгромной, но справедливой критике препаратов, не известных нигде за пределами России (и стран бывшего СССР).

Большинство отечественных средств, имеющих описание “иммуномодулятор”, из тех, что предлагаются в аптеке без рецепта, — это лекарства “недоказанной

эффективности”, к которым врачи-иммунологи относятся в высшей степени критически. Такие препараты, в отличие от “народных средств”, часто имеют длинные наукообразные описания, способные сбить с толку неспециалиста. Зачастую в их составе обнаруживаются молекулы, действительно обладающие иммунной активностью, например интерферон, но присутствуют они там в концентрации, едва ли способной оказать хоть какой-нибудь эффект на организм. По сути это плацебо — вещество без явных лечебных свойств, используемое для имитации лекарственного средства.

Действительно работающие иммуностимуляторы, чья эффективность доказана годами исследований и медицинской практики, такие как интерлейкины, цитокины, интерфероны (в достаточно высокой концентрации), — это сложные в применении лекарственные средства. Они используются, как правило, в стационарах и всегда под пристальным наблюдением врачей из-за большого количества возможных осложнений и побочных эффектов, связанных с риском чрезмерной иммунной реакции. Самолечение этими препаратами абсолютно недопустимо, но, к счастью, они почти не известны и малодоступны широкой публике, в отличие от широко рекламируемых “иммуномодуляторов”.

👁 **ФАКТ:** подавляющее большинство иммуномодуляторов российского происхождения — это лекарства-“пустышки” с недоказанной эффективностью.

## **РАК — ЗАРАЗНАЯ БОЛЕЗНЬ. НО НЕ У ЧЕЛОВЕКА!**

Наиболее впечатляющие примеры того, как рак способен обманывать иммунитет, демонстрируют существующие в природе трансмиссивные, или “заразные”,

опухоли — злокачественные новообразования, которые могут передаваться от одного организма к другому. К счастью, у человека они практически не встречаются. При зарождении трансплантологии было описано несколько случаев, когда пересадка человеку органа, в котором затаились метастазы, привело к развитию рака. Но подобное заражение возможно лишь на фоне мощной иммуносупрессивной терапии, которой подвергаются пациенты после трансплантации органа, чтобы предотвратить его отторжение. В настоящее время трансплантологи избегают использовать для пересадки органы от людей, перенесших рак, так что риск такого заражения ничтожен. Иных вариантов “заразного рака” у человека не существует.

А вот другим биологическим видам повезло меньше. Эпидемия заразного, или, как говорят ученые, “трансмиссивного” рака поставила на грань вымирания один из видов сумчатых хищников — тасманийского дьявола. Впервые заболевание, получившее название “лицевая опухоль тасманийского дьявола”, было описано в Австралии в конце 1990-х годов. Заболевание это первоначально поражает кожу на морде животного и слизистые оболочки ротовой полости, затем опухоль быстро разрастается, давая метастазы во внутренние органы, преимущественно в легкие. Летальность этой болезни абсолютна, через несколько месяцев после заражения дьявол погибает от голода, удушья или злокачественных опухолей во внутренних органах.

За прошедшие десятилетия эпидемия болезни привела к тому, что численность этих и без того довольно малочисленных животных сократилась в некоторых местах до критических показателей. Быстрое распространение опухоли связано с особенностями поведения тасманийских дьяволов — они частенько покусывают друг друга во время спаривания и при совместном поедании падали, и таким образом клетки из опухолей, расположенных на слизистой ротовой полости больного животного, легко попадают в рану

здорового. Сейчас экологи стараются спасти вид от окончательного вымирания, изолировав небольшую популяцию полностью здоровых животных и создав им благоприятные условия для размножения. Одновременно иммунологи пытаются разобраться, почему клетки этой опухоли не отторгаются при попадании в другой организм, как обычно происходит при пересадке органа или ткани.

Первоначально считалось, что важную роль в распространении заболевания сыграл высокий уровень близкородственных скрещиваний в популяции тасманийского дьявола, из-за которого все эти животные имеют высокий уровень генетической идентичности, как близкие родственники. Но сейчас уже очевидно, что это объяснение никак не может считаться исчерпывающим: ведь если попытаться пересадить кусочек здоровой кожи от одного животного другому, он будет отторгнут, а вот с клетками опухоли этого почему-то не происходит.

Другим примером заразного рака является трансмиссивная венерическая опухоль собак, которая, как это следует из названия, передается от животного к животному половым путем. В отличие от напасти, поразившей тасманийского дьявола, которая возникла совсем недавно, это заболевание существует в популяции псовых уже по меньшей мере несколько тысяч лет.

К счастью, эта опухоль не угрожает численности наших четвероногих друзей — она не так агрессивна, как опухоль тасманийских дьяволов, и хорошо поддается лечению, однако с точки зрения “классической иммунологии” ее появление и распространение выглядит столь же необъяснимо.

Ученые рассчитывают, что изучение этих экзотических заболеваний поможет нам лучше понять молекулярные механизмы ускользания обычных (незаразных) опухолей от иммунного контроля и подскажет пути, которыми мы можем его предотвратить.

👉 **ФАКТ:** некоторые, очень редкие, разновидности рака заразны, то есть способны передаваться от особи к особи в пределах вида. К счастью, они не встречаются у человека.

## ПОДВОДЯ ИТОГИ

В этой главе мы узнали об особенностях иммунного ответа при раке и о некоторых молекулярных механизмах, которые опухоли используют, чтобы избежать его. Мы познакомились с основными методами стимуляции иммунитета против опухолей. Разговор о “кривом зеркале жизни” можно считать, в общих чертах, завершенным. Однако, прежде чем закончить наше путешествие в мир молекулярной онкологии, надо разобраться с популярным мифом “Ученые все знают, но скрывают”. Кратким рассказом о том, как устроена современная наука и почему в ней невозможно “тайное знание”, недоступное непосвященным, мы завершим книгу.

## 👉 ЧТО ПОЧИТАТЬ

*“Можно ли повторить чудо самоизлечения от рака?” — переводная статья Дэвида Робсона о спонтанной ремиссии и иммунитете:*

[https://www.bbc.com/russian/science/2015/03/150323\\_vert\\_fut\\_vanishing\\_cancer\\_mystery](https://www.bbc.com/russian/science/2015/03/150323_vert_fut_vanishing_cancer_mystery)

*“Хороший, плохой, злой, или Как разозлить лимфоциты и уничтожить опухоль” — статья Аполлинару Боголюбовой об иммунотерапии рака, опубликованная на сайте “Биомолекула”:*

<https://biomolecula.ru/articles/khoroshii-plokhoi-zloi-ili-kak-razozlit-limfotsity-i-unichtozhit-opukhol>

*“Краткая история открытия и применения антител” — статья Евгения Глуханюка и Оксаны Горяиновой, опубликованная на сайте “Биомолекула”:*

<https://biomolecula.ru/articles/kratkaia-istoriia-otkrytiia-i-primeneniia-antitel>

*“Антиген-невидимка” — статья на сайте “Биомолекула”:*

<https://biomolecula.ru/articles/antigen-nevidimka>

*Статья о российских иммуномодуляторах:*

<http://www.allergya.ru/kb.php?mode=article&k=26>

*Статья о трансмиссивных опухолях:*

[https://elementy.ru/nauchno-populyarnaya\\_biblioteka/433359/Zaraznye\\_raki](https://elementy.ru/nauchno-populyarnaya_biblioteka/433359/Zaraznye_raki)

**ГЛАВА 8**

**ДИВНЫЙ НОВЫЙ МИР  
И МИФЫ О ЗАГОВОРЕ  
В ОНКОЛОГИИ**





“Альтернативные теории”, объясняют ли они возникновение рака или устройство Вселенной, не могут существовать без нападок на научное мировоззрение. В случае рака такие нападки, как правило, маскируются под критику существующей системы здравоохранения и фармацевтической индустрии. Критика эта во многом справедлива, фармацевтические компании подчас действительно больше заботятся о прибыли, чем о спасении человеческих жизней. Например, они крайне неохотно вкладывают средства в разработку лекарств от редких болезней — стоимость исследований будет так же высока, как для препарата массового спроса, а окупаемость — из-за небольшого числа пациентов — гораздо ниже. И едва ли существует на этом свете хотя бы одно государство, граждане которого были бы полностью удовлетворены качеством своей системы здравоохранения. Однако, опираясь на естественное недовольство людей существующим порядком вещей, “мифотворцы” вбрасывают в информационное пространство идеи, не имеющие ничего общего с реальностью. Эту группу мифов, по аналогии с политическими мифами о всеисилии небольшой тайной группы людей, лелеющих черные замыслы против человечества, можно назвать “мифами

о мировом заговоре” официальной медицины и фармацевтических компаний. В этой картине мира главным пунктом (пунктиком?) значится идея о том, что универсальное лекарство от рака уже существует (или вот-вот будет изобретено), но коррумпированные медики и алчные фармацевтические компании скрывают его от человечества. В более мягком варианте этот миф звучит как утверждение: “Альтернативные методы медицины (вроде упоминавшейся выше соды) куда эффективнее, чем лечение, принятое официальной медициной, но коррумпированные медики и алчные фармацевтические компании...”

Чтобы разобраться, почему эти утверждения никак не могут соответствовать истине, мы познакомимся с принципами доказательной медицины, узнаем о современных методах разработки лекарств и убедимся, что “шила в мешке не утаишь”, а основной тенденцией современной онкофармакологии является не создание “волшебной таблетки”, способной вылечить все разновидности рака, а разработка прицельных таргетных препаратов, основанных на знании молекулярных особенностей болезни отдельного пациента. В будущем этот подход, получивший название “персональной”, или “прецизионной”, медицины, вероятно, будет распространен и на другие сложные многофакторные заболевания. Краткий обзор новых медицинских технологий, основанных на “больших данных”, завершит наше путешествие в мир молекулярной онкологии.

## **ЧТО ДОКАЗЫВАЕТ ДОКАЗАТЕЛЬНАЯ МЕДИЦИНА?**

*Post hoc, ergo propter hoc.* Это латинское выражение, означающее “После этого — значит по причине этого”, — одна из самых распространенных логических ошибок, которые люди совершают в повседневной жизни. Мыслитель Нассим Талеб

связывает эту привычку нашего ума с потребностью в “нарративе”, со стремлением описать хаос реальности в виде структуры — “истории”, упорядоченной причинно-следственными связями (по большей части вымышленными).

“Я пил ХХХ и благодаря этому выздоровел” — что не так в этом утверждении, являющемся самой распространенной формой отзыва об эффективности лекарственного препарата? Помимо уже упоминавшейся “ошибки выжившего” (большинство ли пивших ХХХ выздоровели, или, может быть, рассказчик — единственный, кому так повезло?), оно указывает на причинно-следственную связь, которой может и не быть. Известно, что “если насморк лечить, то он пройдет за семь дней, а если не лечить, то за неделю”. Спонтанная ремиссия бывает не только при раке. Больше того, именно в случае онкологических заболеваний ее вероятность подобна чуду, а для многих других, менее тяжелых, состояний она — вполне нормальное явление. Наконец, возможно, что рассказчик и так уже был на пути к выздоровлению и препарат ХХХ тут совершенно ни при чем.

За рамками упоминания о чудо-средстве могут остаться какие-то важные факты, которые на самом деле повлияли на самочувствие. Например, при ОРВИ важным фактором, облегчающим состояние больного, выступает обильное питье. Пациент, принимавший “пустышку” и запивавший ее большим количеством воды, мог действительно почувствовать себя лучше, но вовсе не из-за лекарства (которого не было), а из-за питья (которому он не придавал никакого значения).

И наконец, люди — социальные существа, у которых сложно организованные психические процессы оказывают значительное влияние на физическое самочувствие. Общеизвестно существование “эффекта плацебо”, когда больной ощущает улучшение просто от того, что знает, что его лечат, хотя никаких активных веществ в препарате, который он принимает, нет. После беседы с симпатичным сочувствующим врачом многие пожилые люди, страдающие на пенсии

от социальной изоляции, тоже чувствуют себя лучше. “Доброе слово лечит” — это знали еще древние. Но хорошо бы иметь возможность отличить эффект “доброго слова” от собственно лекарственного эффекта, действующего независимо от личных качеств доктора.

Из всего вышесказанного должно быть ясно, что единственный (сколь угодно удачный) опыт использования лекарственного средства никак не может служить доказательством его эффективности. Для того чтобы доказать, что препарат действительно работает, необходимо провести исследование на достаточно большой группе больных, чтобы результаты испытания были статистически значимыми. Такие эксперименты называются клиническими исследованиями.

“Золотым стандартом” проверки эффективности лекарственного препарата признан подход, получивший название “двойное слепое плацебоконтролируемое исследование”. Слово “слепое” в названии метода указывает на то, что пациенты — участники эксперимента не знают, получают ли они лекарственный препарат или “пустышку” — плацебо. “Двойное слепое” подразумевает, что не только пациенты, но и медицинские работники, непосредственно принимающие участие в исследовании, не в курсе, какой из двух препаратов они дают тому или иному больному. Все лекарственные пробы зашифрованы и расшифровываются лишь после завершения эксперимента, когда данные по эффективности лечения уже собраны. Такой подход позволяет минимизировать вмешательство “личного фактора” как со стороны больных, так и со стороны врачей и максимально приблизить “клинический эксперимент” к “лабораторному”. В случае тестирования нового препарата от болезни, для которой уже существуют лекарства, вместо плацебо используется известный препарат, и именно в сравнении с ним анализируется новое средство. Является ли оно более эффективным? Более безопасным?

Лекарства, не прошедшие подобной проверки, по умолчанию считаются препаратами с недоказанной клинической

эффективностью и в идеале вообще не должны назначаться врачами. К сожалению, реальность, особенно российская, далека от идеала, и многие доктора “по старинке” или, напротив, “в русле новейших тенденций” вписывают в рецепты и такие сомнительные средства.

Как отличить лекарственный препарат от “пустышки”, если вы не специалист? Самым простым решением будет обратиться к доступным в интернете спискам лекарств с недоказанной эффективностью. Но если вы не доверяете чужому мнению и хотите разобраться самостоятельно, то можете провести собственное исследование. Для этого нужны время, терпение и приличное знание английского языка.

Если лекарство позиционируют как “уникальное” и “не имеющее аналогов”, необходимо прежде всего проверить, существуют ли публикации, посвященные действию этого препарата, в международных научных изданиях. Для этого нужно обратиться к базе данных PubMed. Публикаций должно быть не одна-две, а по меньшей мере десятков. Есть ли какие-то ссылки на “двойные слепые плацебоконтролируемые исследования” лекарства, особенно если его позиционируют как “новейшую разработку”? Если нет — это должно насторожить. Посмотрите, какое действующее вещество указано в препарате, и проверьте, используется ли эта субстанция в зарубежных аналогах, производимых известными фармацевтическими компаниями в Европе и США, и если да, то в каких концентрациях она там присутствует. Разумеется, существуют различные дозировки для разных терапевтических целей, однако если разница в количестве активного компонента между зарубежным и отечественным аналогом очень велика (и не в пользу отечественного препарата), то это повод заподозрить лекарство в недостаточной эффективности. Если выяснится, что лечащий врач регулярно назначает вам “пустышки”, то это серьезная причина задуматься о консультации с другим специалистом.

В реальном мире, где далеко не все имеют доступ к качественной медицинской помощи и “спасение утопающих — дело рук самих утопающих”, полезно иметь в виду, что существуют международные протоколы лечения тех или иных заболеваний (в том числе и онкологических), основанные на мировом опыте медицинского сообщества (и результатах клинических исследований). Информацию и доступ к интернациональным стандартам предлагает, в частности, Guidelines International Network, всемирный банк данных рекомендаций по диагностике и лечению.

Информация о клинических испытаниях, которые проводятся в мире и в России, является открытой. В частности, портал Российского общества клинической онкологии предоставляет список клинических испытаний, направленных на борьбу с раком, в которых могут принять участие заинтересованные пациенты с соответствующими диагнозами.

Использование статистических методов для объективного анализа эффективности лекарственных препаратов — это лишь вершина айсберга, и оно обозначает тенденцию современных наук о живом к движению в сторону строгости и точности. Таким образом биология пытается ответить на вызовы сегодняшнего дня, самым серьезным из которых является проблема “больших данных” (Big Data).

👁 **ФАКТ:** все гомеопатические препараты являются лекарствами с недоказанной эффективностью.

## ТИХАЯ РЕВОЛЮЦИЯ — BIG DATA В МОЛЕКУЛЯРНОЙ ОНКОЛОГИИ

Мы все живем во времена революции, но эта тихая, ползучая трансформация общества лишь изредка обнаруживает себя в публичных скандалах вроде обсуждения влияния социальных сетей на выборы президента США. Старые политические

игроки пока еще сохраняют свое влияние, но новое и отнюдь не иллюзорное могущество принадлежит тем, кто владеет данными и умеет обращаться с ними, и эта власть со временем будет только возрастать. Big Data меняет правила политической игры, оказывает влияние на экономику и социальную жизнь. Что же касается науки, то использование больших данных в биологии радикально изменило облик этой науки на глазах всего лишь одного поколения ученых.

Всего каких-то два-три десятка лет назад, не говоря уже о временах более отдаленных (ничтожный по историческим меркам промежуток времени), главной проблемой молекулярной биологии был острый дефицит экспериментальных результатов. Очистка и кристаллизация белков и получение информации об их пространственной структуре были сложным многолетним таинством, похожим на алхимическое превращение. Секвенирование (расшифровка последовательности) гена или белка — многомесячным проектом, достойным отдельной статьи. Теоретическая биология занималась разработкой предсказательных алгоритмов для всего и вся. Предсказания эти при всей своей неточности были очень востребованы, поскольку позволяли хоть как-то прикрыть и залатать зияющие прорехи нашего незнания.

Внедрение новых методов со временем, конечно, повышало производительность научного труда, но это происходило медленно и постепенно. Если за первую кристаллизацию белка дали Нобелевскую премию, то всего несколько десятилетий (подчеркнем — десятилетий!) спустя эта задача стала рядовой темой для дипломной работы в каком-нибудь профильном институте. Научные данные накапливались медленно и обдумывались подолгу. Было время, и его свидетели еще живы, когда хорошим тоном для ученого, изучавшего закономерности пространственного строения белков, считалось помнить (в общих чертах) структуры всех известных белков — сейчас такое просто невозможно себе представить.

Так же медленно накапливалась информация о динамических свойствах живых систем. С кем взаимодействует данный белок? Как изменяется активность данного гена в ходе определенного биологического процесса? Ответ на каждый такой вопрос требовал серии непростых экспериментов.

Ситуация изменилась быстро и драматично. Появились экспериментальные методы, позволяющие анализировать экспрессию десятков тысяч генов одновременно, следить за поведением тысяч белков, отслеживать мутации во всем геноме. Результаты, полученные в ходе таких высокопроизводительных экспериментов, расширили наши представления о молекулярных основах живого и одновременно стали источником принципиально нового системного кризиса, который в свое время был предсказан писателем-фантастом и по совместительству глубоким философом-футуристом Станиславом Лемом. Он назвал его “самозатемнением” науки.

Иногда, обозревая многостраничные перечни статей, выдаваемые поисковыми системами в ответ на небольшой запрос, нет-нет да и подумаешь: не исключено, что мы уже обладаем всей необходимой для понимания жизни информацией, просто эта информация из рук вон плохо организована... Молекулярная биология перестала страдать от дефицита данных и стала задыхаться, придавленная их избытком. Этот кризис в полной мере затронул и молекулярную онкологию.

Что мы могли узнать о той или иной опухоли при помощи методов “классической” молекулярной биологии? Проверить типичные мутации — p53, BRCA и т. д. Посмотреть уровень экспрессии основных лигандов и рецепторов факторов роста и гормонов, чтобы понять, какие именно сигнальные пути усиливают клеточное деление, определить особенности обмена, проверить маркеры присутствия иммунных клеток и на их основании сделать вывод об иммунном статусе — обо всех этих методах уже говорилось выше, и многие из них успели стать частью повседневной клинической практики.



Какие возможности у “новейшей биологии” охарактеризовать ту же самую опухоль? Во-первых, можно отсекувенировать весь опухолевый геном и проверить мутации ВО ВСЕХ генах (а не только в известных онкогенах и онкосупрессорах). Во-вторых, можно измерить уровень активности опять-таки ВСЕХ генов в данной опухоли и посмотреть, как он изменяется, например, в ответ на лечение. ВСЕ гены — это примерно 20 000. 20 000 данных, полученных при изучении одной-единственной опухоли (на самом деле больше), вместо 20–30 (и это если брать по максимуму) параметров, определяемых классическими методами. Вы уже примерно представили масштаб проблемы?

А ведь это только цветочки. В последние годы стремительно развивается технология “по клеточного” анализа, позволяющего исследовать уровень активности генов не в образце, а в каждой конкретной клетке. С помощью этого метода с одного образца ткани можно собрать уже не 20 000 данных, а  $20\,000 * N$ , где  $N$  — количество клеток, причем необязательно раковых. Данный метод можно использовать и для того, чтобы охарактеризовать качество клеточного микроокружения. А речь, повторяю, идет все еще об одном пациенте и одном-единственном образце опухоли. А пациентов таких в мире (потенциально) миллионы и миллионы, и опухоль у каждого может быть вовсе даже не одна...

Так рождаются огромные таблицы, бесконечные ряды данных. Разливаются моря и океаны научной информации, в которой, однако, современная биология чувствует себя не как “рыба в воде”, а скорее как утопающий, из последних сил пытающийся выбраться на сушу. Информация далеко не то же самое, что знание! Чтобы превратить первое во второе, требуется значительное интеллектуальное усилие. И результат его отнюдь не гарантирован. На сегодняшний день существует огромный зазор между бескрайней мощью высокопроизводительных методов и ограниченными

возможностями существующих подходов к объяснению и использованию производимых ими данных.

Прямо сейчас в сотнях и тысячах лабораторий по всему миру специалисты, сочетающие знание биологии с владением передовыми информационными технологиями, — биоинформатики — ищут, как заставить новые многочисленные данные “заговорить”. Биология XXI века, вне всякого сомнения, будет наукой о Big Data. Молекулярная онкология наших дней выступает как экспериментальный полигон для передовых методов, которые позже распространятся и в другие области науки о живом.

👉 **ФАКТ:** тенденции развития мирового рынка труда говорят о том, что биоинформатики и эксперты по анализу данных будут самыми востребованными специалистами в ближайшие десятилетия.

## И ЧИСЛОМ, И УМЕНИЕМ!

Конечно, не стоит думать о новых технологиях как о бедствии. Если появление высокопроизводительных методов и вызвало некоторый “затор” в фундаментальной науке, то успех от их прикладного использования превзошел самые смелые ожидания. Новые технологии радикально ускорили разработку лекарственных средств, в том числе и от рака.

Поиск потенциальных лекарственных субстанций многие века был делом скорее интуиции и везения, чем расчета — вспомните историю пенициллина, выделенного из плесени, которая случайно выросла на чашке с бактериальной культурой у Флеминга, или иприт, ставший родоначальником химиотерапии. Везение продолжает оставаться немаловажным фактором успеха, однако в наши дни поиск потенциальных лекарств стал гораздо более целенаправленным. Понимание того, что в основе любого физиологического процесса лежит

сеть определенных молекулярных взаимодействий, привело к формированию концепции “лекарственной мишени”, целенаправленного воздействия на которую и добиваются ученые, занимающиеся разработкой новых лекарств в наши дни.

Лекарственная мишень может быть более или менее доступна прямому воздействию в зависимости от того, находится она на поверхности клетки, циркулирует в крови (как большинство токсинов) или же действует внутри клетки. В первом и втором случае основным направлением фармацевтических исследований становятся поиск и оптимизация специфических антител к данной целевой молекуле. Моноклональные антитела, о которых подробно говорилось в предыдущей главе, берут на себя решение многих фармацевтических задач, но не всех. По-прежнему непростой проблемой остается поиск препаратов, действующих на мишени, которые находятся внутри клетки, куда белки проникнуть не могут. Здесь на помощь биологам приходят химики.

До середины 1980-х годов биологическую активность новых веществ — кандидатов в лекарства — изучали, как правило, на животных либо на клеточных культурах. Такие исследования длились долго и были сильно ограничены в количестве и разнообразии тестируемых веществ. (За неделю плотной работы при таком подходе в среднем можно было оттестировать 20–50 соединений.) Все кардинально изменилось с появлением технологий так называемого высокопродуктивного скрининга, в ходе которого за несколько дней можно провести тестирование на конкретную мишень сотен тысяч и миллионов соединений. Появление этого метода значительно ускорило процесс поиска новых активных молекул. Как правило, на первых этапах проводится скрининг больших и разнообразных массивов (библиотек) химических веществ. В настоящее время большинство крупных фармкомпаний и исследовательских центров имеют такие коллекции веществ и регулярно пополняют их новыми соединениями, чтобы обеспечить как можно более разнообразный состав молекулярной библиотеки.

Первичный скрининг никогда не дает готовое лекарство. Однако полученные данные по активности того или иного вещества или группы веществ (хитов) становятся отправной точкой для дальнейшего поиска и “оптимизации” активных молекул. Оптимизация хитов включает зачастую синтез сотен и тысяч различных соединений, пока не будет достигнута нужная активность. Чтобы сократить число лабораторных экспериментов, ученые используют компьютерные методы исследования. Анализ трехмерной структуры белка, взятой из Банка данных белковых структур (PDB), может подсказать потенциальные точки (сайты) связывания для будущих лекарств, а дальнейшее компьютерное моделирование молекулярных взаимодействий предскажет пути оптимизации дизайна вещества (чаще группы веществ), способного связаться с данным белком в выбранных местах (эдакий биохимический пазл), и т. д.

Отдельного упоминания заслуживает направление в разработке лекарств, основанное на последовательном “усилении” активных фрагментов (FBDD). При FBDD происходит тестирование сравнительно небольших молекул, чье слабое связывание с мишенью можно тем не менее обнаружить, используя современные биофизические методы. Дальнейшая “оптимизация” фрагмента включает “наращивание” в нужных направлениях новых частей будущего лекарства, что порой оказывается гораздо более простой задачей, чем другие подходы. FBDD — молодое направление в фармакологии, активно развивающееся в последние 15 лет, однако на рынке уже есть два антираковых препарата, созданных этим путем: “Вемурафениб” и “Венетоклак”, а клинические испытания проходят еще как минимум два десятка молекул, появившихся в результате такого собирания из фрагментов.

Новые технологии производства лекарственных средств увеличивают число доступных фармацевтических препаратов и предоставляют врачам более широкие возможности для подбора лекарств, соответствующих потребностям каждого

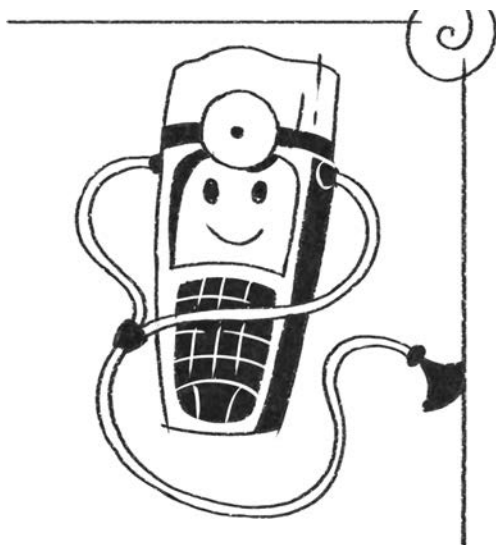
конкретного больного. Однако за это ускоренное развитие приходится платить свою цену. Современный врач (особенно врач-онколог) не может позволить себе годами лечить пациентов одними и теми же “дедовскими” методами, усвоенными в мединституте. Он должен учиться всю свою жизнь, чтобы быть в курсе новейших достижений медицинской науки и иметь возможность помочь своим пациентам.

☛ **ФАКТ:** в среднем из 5000–10 000 веществ-кандидатов, взятых фармкомпаниями в разработку, на стадию доклинических исследований (опыты на животных) выходят 250. Из них на стадию клинических исследований попадает только пять, и лишь одно в конце концов становится лекарственным препаратом — получает широкое клиническое использование.

## *Лирическое отступление*

### Доктор в мобильном телефоне

Электронные гаджеты и приложения сегодня не только помогают нам оставаться на связи со всем миром, но и устраивают нашу личную жизнь, следят за поддержанием баланса съеденных и потраченных калорий, дают рекомендации по поддержанию оптимального уровня физической активности. Не за горами их использование в качестве карманного медицинского консультанта, способного просигнализировать о появлении проблемы задолго до того, как она станет очевидна. (Ранняя



диагностика — залог успешного лечения большинства болезней, не только рака.)

В последние годы в магазинах мобильных приложений появились программы, позволяющие диагностировать начало болезни Паркинсона — тяжелого неврологического заболевания, связанного с нарушением выработки нейромедиатора дофамина. Симптомом этого заболевания на поздних стадиях является выраженное дрожание (тремор) рук (первоначальное название болезни Паркинсона — “дрожательный паралич”). Этому этапу предшествует период скрытого развития болезни, когда у пациента накапливаются проблемы с мелкой моторикой, однако первые симптомы, как правило, не замечаются и не осознаются больным. Работа с мобильным телефоном — набор номера, набор текстовых сообщений — подразумевает совершение множества мелких точных движений. Собрав статистику по нормальной двигательной активности пользователя, приложение по диагностике болезни Паркинсона способно “забить тревогу”, обнаружив, что движения стали менее точными и более медленными, на этапе, когда эти нарушения еще не осознаются больным.

Ведется разработка подобных приложений для контроля состояния онкологических больных: после операции и успешной химиотерапии им предлагается ежедневно проводить самодиагностику по нескольким простым параметрам — наличие или отсутствие боли, изменение веса, настроение и т. д., чтобы не упустить возможный рецидив болезни. Разумеется, использование таких приложений не способно заменить очную консультацию специалиста и лабораторную диагностику — такая задача перед ними и не ставится. Их цель — улучшить качество контроля состояния пациента в паузах между посещениями врача, что особенно важно при лечении онкологических заболеваний, которое может длиться годами.

Поговаривают о разработке приложений по предварительной диагностике родинок, подозрительных с точки зрения возможного перерождения в меланому. Наверняка к моменту выхода этой книги появится что-то еще. Технологии развиваются так стремительно, что поспеть за ними писателю нет никакой возможности — дай бог хотя бы очевидные тенденции ухватить.

Развитие медицинских приложений в ближайшие годы сделает доступнее диагностику многих патологических состояний. Однако их эффективное использование возможно лишь в случае радикальной перестройки отно-

шения людей, которым придется привыкнуть к мысли, что новые технологии, расширяя наши возможности, налагают на нас и новую ответственность за здоровье.

## ТАЙНОЕ СТАНОВИТСЯ ЯВНЫМ

Настало время вплотную заняться мифом о “мировом заговоре” в онкофармакологии. Разумеется, есть надежда, что читатель, добравшийся до заключительной части книги, уже и сам сообразил, что многообразие причин и форм онкологических заболеваний попросту исключает существование единственной волшебной таблетки “от рака”. Даже иммунотерапия, которая по определению является наиболее универсальным подходом к лечению онкологических заболеваний, включает в себя множество разнообразных методов и лекарственных средств. Однако на всякий случай вот вам еще несколько аргументов, которые можно использовать в дискуссиях со сторонниками подобного мировоззрения (безо всякой, впрочем, гарантии на успех).

Для того чтобы в первом приближении заставить пошатнуться миф “Средство от рака существует, но ученые и (или) фармкорпорации скрывают его от общества”, достаточно обратиться к самой что ни на есть бытовой логике. От рака умирают не только обычные люди, но и весьма богатые, знаменитые, влиятельные персоны, люди-кумиры, такие как Дмитрий Хворостовский или Стив Джобс. Трудно представить, чтобы среди разработчиков тайного суперлекарства, существуй оно на самом деле, не оказалось бы ни одного поклонника Apple. Так же как невозможно представить себе фармацевтическую корпорацию, владеющую подобным секретом и удержавшуюся от искушения вылечить столь богатого и влиятельного пациента. (Единичное выздоровление всегда можно списать на спонтанную ремиссию, так что риск разоблачения тут был бы ничтожен, а возможные

выгоды — огромны.) И все-таки, ко всеобщему глубокому сожалению, Джобс умер.

Любая “теория заговора” в науке базируется на архетипических историях об ученых-одиночках, совершающих переворот в научной картине мира. Пастер и Флеминг в свое время действительно могли бы утаить сделанные открытия, что, вероятно, отсрочило бы появление вакцины от бешенства и открытие антибиотиков на пару десятков лет. Но современная фундаментальная наука устроена иначе, чем даже 100 лет назад, а уж такая прикладная задача, как разработка нового лекарственного препарата, и подавно требует участия десятков, если не сотен людей, полностью посвященных в происходящее. Предположить, что все они окажутся упертыми маньяками-человеконенавистниками, думающими исключительно о выгоде нанявшей их фармацевтической компании, — даже в “голливудской логике” фильмов о суперзлодеях подобный сценарный ход кажется чересчур неправдоподобным. Парочка суперзлодеев — это еще куда ни шло, но сотня — явный перебор. Разумеется, настоящего конспиролога никакими доводами не проберешь, но, к счастью, таких упертых не много. Будем надеяться, что вам повезет.

Впрочем, шутки в сторону — существуют и более глубокие и далеко не столь “бытовые” объяснения того факта, что современная онкофармакология (а шире — современная наука в целом) может порой преувеличивать свои достижения, но не в состоянии скрыть их. Эти объяснения коренятся в принципах организации научного поиска в наши дни.

Дело тут не в каких-то особых личных качествах ученых. Фундаментальной наукой занимаются отнюдь не святые, а самые обычные люди со своими слабостями и недостатками. А уж прикладные исследования фармацевтических компаний и вовсе ставят во главу угла исключительно будущую доходность. И в науке, и в фарминдустрии периодически происходят скандалы из-за подлогов (реже, чем в других сферах, но случаются). Однако, если присмотреться к этим разоблачениям,



легко увидеть, что они всегда связаны с преувеличением того или иного эффекта и никогда — с преуменьшением. И подобная закономерность далеко не случайна.

Рассмотрим в общих чертах процесс разработки лекарства на основе предложенных химиками активных субстанций, технология получения которых была описана выше. Часто он начинается в какой-нибудь независимой биологической или медицинской лаборатории. Фармацевтические корпорации редко ведут свои исследования “с нуля”, обычно они лишь “снимают сливки” с результатов фундаментальной науки. Получив от коллег вещества, которые связывают предполагаемую “лекарственную мишень”, биологи начинают изучать их биологическую активность сначала в культурах клеток, а потом на лабораторных животных — мышах или крысах.

Результаты своих экспериментов ученые в обязательном порядке должны публиковать в научных журналах: количество и рейтинг научных статей — это главный критерий успеха в современном научном мире. Причем, поскольку онкологической тематикой занимается очень много ученых, в этой области особенно важно не просто совершить открытие, но успеть опубликовать его первым. Успел — слава и денежные гранты для новых исследований достанутся тебе. Не успел — уйдут в другой институт. В такой ситуации “придерживать” многообещающие результаты — себе дороже.

С точки зрения научного метода отрицательный результат — тоже результат, но на практике дела обстоят совсем не так радужно. Опубликовать статью, состоящую из одних лишь “не” — “не действует”, “не влияет”, “не изменяет”, — очень сложно. Это приводит к тому, что ученым приходится раз за разом “изобретать велосипед”. Из-за того что результаты неудачных экспериментов почти никогда не публикуются, такие эксперименты обречены повторяться снова и снова. Однако есть у подобной расточительности и своя

положительная сторона. Во-первых, очень сложно опубликовать ложное сообщение о неэффективности потенциально интересного вещества, чтобы “закрыть тему”. Во-вторых, эффект, по небрежности пропущенный одной лабораторией, может быть обнаружен в другой при повторной постановке опыта.

Если научный институт видит в результатах изысканий своих сотрудников коммерческий потенциал, он может запатентовать ту или иную молекулу, тот или иной метод. Но патентование — это публичная официальная процедура. Чтобы защитить свои права на интеллектуальную собственность, ее необходимо обнародовать. Если же просто “спрятать открытие под подушкой”, то на него с высокой вероятностью наткнется кто-то другой. Такая система (от которой многие исследователи далеко не в восторге) побуждает отдельных, не слишком щепетильных ученых преувеличивать свои достижения, но совершенно не располагает скрывать их.

Прежде чем активная молекула станет лекарством, она должна пройти множество проверок — на токсичность, на усваиваемость, на канцерогенность — и показать свою эффективность сначала в экспериментах на животных, а потом в клинических испытаниях на людях. Эти проверки требуют огромных финансовых вложений, которые могут достигать нескольких миллиардов долларов. Такие затраты ни одной лаборатории не по карману. Кроме того, биологические институты, работающие с клеточными культурами и лабораторными животными, просто не имеют права организовывать исследования с участием пациентов. Поэтому, проведя предварительные опыты на животных и убедившись в хорошем потенциале метода, ученые, как правило, предлагают свою разработку фармацевтической компании.

Та изучает результаты исследований (обращая внимание на качество и количество публикаций в том числе) и, если находит их достаточно перспективными, вкладывает деньги в разработку препарата. Скрывается ли этот факт? Вовсе нет.

Фармацевтическая корпорация, как любой бизнес, стремится увеличить свою капитализацию и привлечь побольше рыночных средств. Открытие нового направления повышает стоимость акций компании, поэтому о нем будут трубить на всех углах. А вот если лекарство-кандидат не оправдает возложенных на него ожиданий, то это, напротив, будут замалчивать до последнего, чтобы избежать обвала. Так же как и в науке, в фармацевтическом бизнесе иногда бывает выгодно преувеличить свои успехи, но никогда — преуменьшить.

Крупных компаний на лекарственном рынке несколько. Узнав о том, что конкуренты взялись разрабатывать перспективное направление, другие игроки начинают собственные исследования. Молекула или антитело запатентованы? Не беда, можно попытаться найти аналог для химического вещества или синтезировать другое антитело с похожей активностью. Наличие конкуренции и высокая стоимость клинических испытаний не дают компании-лидеру расслабиться и “почивать на лаврах”. Вот, например, как на сегодняшний день обстоят дела с иммунотерапией нового поколения на основе ингибиторов контрольных точек иммунного ответа. В 2011 году компания BMS выпустила на американский рынок уже упоминавшийся препарат “Ипилимумаб” (торговое название Yervoy). В 2014 году эта же компания вывела на рынок “Ниволумаб” (Opdivo). В том же году компания Merck выпустила “Пембролизумаб” (Keytruda). В 2016 году корпорация Roche совместно с компанией Genentech представили “Атезолизумаб” (Tecentriq), а в 2017 году на рынке появились еще два препарата — “Авелумаб” (Bavencio) и “Дурвалумаб” (Imfinzi). Первая разработка стала результатом сотрудничества сразу трех больших фармацевтических компаний — Merck KGaA, Pfizer и Eli Lilly, вторая — плодом кооперации двух компаний, MedImmune и AstraZeneca. Этот краткий обзор новостей фармацевтического рынка держит в напряжении не хуже репортажа

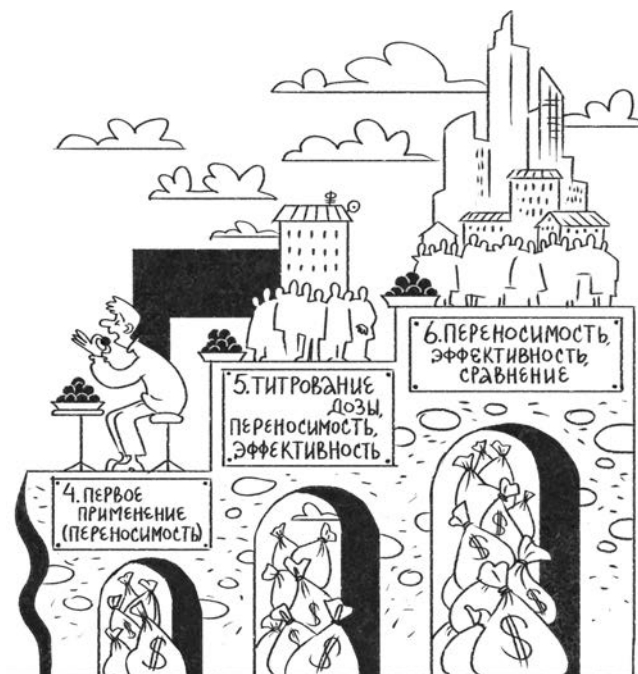
с марафонского забега: “Бегун под номером «43» вырвался вперед... Но нет, на повороте его обходит бегун под номером «112»...” Компании в этом “забеге” буквально “дышат в спину” друг другу. Победитель получит если не “все”, то, во всяком случае, многое. Опоздавший потратит те же миллиарды долларов зря — захватить пустующий рынок неизмеримо легче, чем пытаться отвоевать кусок, который успели “застолбить” твои конкуренты.

Фармацевтические корпорации ускоряют выход лекарства на рынок как могут. Частенько в жертву этой гонке приносится детальное исследование побочных эффектов, иногда эффективность препарата преувеличивается в недобросовестной рекламе. Это нехорошо, но выгодно и потому объяснимо. Но “закрытие” препарата, уже готового к массовому производству, влечет за собой гарантированные многомиллиардные убытки и “головы с плеч”. На подобную меру компании идут лишь в исключительных случаях и никогда из соображений “вдруг препарат окажется слишком эффективным и другие наши лекарства станут не нужны”, но всегда по причине всплывших побочных эффектов, чреватых огромными исками со стороны пациентов. Важно понимать, что оценить эффективность препарата заранее — до клинических испытаний — невозможно. Препарат, показавший впечатляющую эффективность на крысах, может оказаться совершенно неэффективным в отношении людей. Так что на этом этапе скрывать фармацевтической компании просто нечего, а после клинических испытаний скрыть их результаты почти нереально. Формат современного медицинского эксперимента с участием людей требует абсолютной прозрачности и информированного согласия от пациентов и врачей (иначе его результаты просто не будут признаны официальными инстанциями и деньги окажутся потрачены впустую). Количество людей, вовлеченных в процесс на данном этапе, исчисляется уже сотнями, а иногда и тысячами. Какая уж тут “абсолютная секретность”...



Рис. 21. Разработка лекарственных препаратов начинается с лабораторных испытаний и тестов на животных. Каждый следующий этап исследований стоит в несколько раз дороже предыдущего

Так устроен союз фундаментальной науки и прикладной фармакологии в наши дни. Слабые стороны подобной системы видны, что называется, невооруженным глазом. Запретельно высокая стоимость клинических испытаний оборачивается дороговизной новых онкопрепаратов, а стремление к публикации “любой ценой” приводит к тому, что ученые самокритично называют “низкой воспроизводимостью” целого ряда опубликованных научных результатов. Все же одного у нее не отнять — эта система исключает возможность сокрытия важной научной информации (во всяком случае, в таких конкурентных областях, как молекулярная онкология). Тайное в ней неизменно становится явным.



**Рис. 22.** Только после того как безопасность препарата доказывают на животных, его начинают осторожно тестировать на людях. С каждым разом число испытуемых возрастает. Самым дорогим этапом разработки лекарства является массовое клиническое испытание на пациентах с применением “двойного слепого метода” контроля. Только после его успешного проведения препарат может быть официально допущен на рынок лекарственных средств

- ☛
**ФАКТ:** самым известным случаем отзыва с рынка уже одобренного медицинского препарата стала история “Талидомида” – снотворного, совершенно безопасного для лабораторных животных, но обнаружившего тератогенный эффект у человека. Женщины, принимавшие этот препарат во время беременности, рожали детей с выраженными уродствами, например без рук. Талидомидовая трагедия, в результате которой в мире в период с 1956 по 1962 год родилось около 10 000 детей с врожденными уродствами, заставила многие страны пересмотреть су-

ществующую практику лицензирования лекарственных средств и ужесточить требования к клиническим испытаниям препаратов. Фармацевтическая компания была обязана выплатить значительные денежные компенсации семьям пострадавших детей, но иски в ее адрес (уже от самих выросших жертв) продолжают поступать до сих пор.

## **ПЕРСОНАЛЬНАЯ МЕДИЦИНА — СВЕТЛОЕ БУДУЩЕЕ ЧЕЛОВЕЧЕСТВА**

Скорость прироста научных данных меняет не только облик академической науки. Постепенно на стыке взаимодействия научных лабораторий, фармацевтических компаний и медицинских учреждений начинают вырисовываться контуры нового подхода к лечению рака и других сложных заболеваний. Этот подход по-русски называют “персональная медицина”, хотя зарубежные исследователи предпочитают использовать термин *precision medicine* — точная медицина. Суть его в краткой форме можно выразить формулой “лечить не болезнь, а больного”.

Эта максима подразумевает, что, преломляясь в особенностях организма, обусловленных его уникальным генотипом и неповторимой личной историей, любая болезнь — а особенно такое многоликое и многофакторное заболевание, как рак, — приобретает индивидуальные черты, без учета которых не может быть эффективного лечения.

Само по себе это направление медицинской мысли не ново. Во все времена именно умение выявить индивидуальный характер того или иного заболевания отличало хороших и выдающихся врачей. Однако вплоть до недавнего времени не существовало никаких методов объективной количественной оценки вклада подобного “личного начала” или же они были настолько дорогостоящи и трудоемки, что никак не поддавались внедрению в массовую медицинскую

практику. Появление мощных и стремительно дешевеющих высокопроизводительных методов и одновременно мощных вычислительных систем радикальным образом изменило привычное положение дел.

В идеальном (но уже обозримом, а частично даже и воплощаемом) будущем лечение злокачественных опухолей представляется таким: пациент обращается к врачу, тот берет у него на анализ небольшой фрагмент опухоли. Определяется генотип новообразования, сравнивается с генотипом здоровых клеток пациента, выявляются ключевые и сопутствующие мутации. Одновременно проводится анализ клеток микроокружения опухоли, позволяющий понять механизмы, вовлеченные в угнетение местного иммунного ответа. Анализируются особенности местного энергетического обмена и кровоснабжения. Результаты всех этих многочисленных измерений вносятся в специальную компьютерную программу, которая анализирует данные на основе имеющейся у нее информации о чувствительности опухолей к различным типам лекарств в зависимости от мутаций, типа энергетического обмена, пола, возраста, генотипа пациента и предлагает одну или несколько схем лекарственной терапии из нескольких препаратов, взаимно усиливающих друг друга, для уничтожения опухоли и оптимальный вариант иммунотерапии.

Первые шаги в этом направлении уже делаются — в клинической практике используют информацию о часто мутировавших генах. Постепенно в медицинский обиход внедряются все более мощные информационные технологии, собираются и систематизируются статистические данные о взаимодействиях различных противоопухолевых препаратов. Информация о генотипах опухолей, пациентов и эффективности различных типов лечения собирается в базы данных и становится основой для поиска скрытых закономерностей, позволяющих усилить действие известных лекарств.



Основным камнем преткновения все еще остается заоблачно высокая цена новых методов диагностики и лечения, но, как показывает весь предыдущий опыт развития человечества, какой бы дорогой и эксклюзивной ни была технология, она стремительно дешевеет, выходя на широкий рынок.

Онкологические заболевания были неотъемлемой частью жизни Homo sapiens на протяжении тысячелетий человеческой культуры и предшествовавших им десятков тысячелетий эволюции вида “человек разумный”. Они — наша эволюционная плата за многоклеточность и высокую продолжительность жизни. Но хотя до окончательного решения ракового вопроса пройдет, по-видимому, еще не одно десятилетие, момент, когда этот “биологический долг” будет, наконец, нами выплачен, уже не за горами. И тогда из ужаса и проклятья рак станет тем, чем должен быть, — интересным научным феноменом, “кривым зеркалом”, в которое уже без страха, но по-прежнему с неослабевающим любопытством будут заглядывать новые поколения ученых, пытающихся понять, как устроена жизнь.

👁 **ФАКТ:** специалисты полагают, что медицина будущего должна удовлетворять четырем критериям (подход P4): носить предсказательный и упреждающий характер, учитывать индивидуальные особенности пациента и инициировать активную вовлеченность больного в процесс излечения. Последний пункт подразумевает, что в процессе лечения пациент будет не пассивным объектом медицинских манипуляций, а сознательным и активным партнером врача.

## 👁 ЧТО ПОЧИТАТЬ

*Цикл статей о клинических исследованиях, опубликован на сайте “Биомолекула”:*

<https://biomolecula.ru/specials/clinical-trials>

“Драг-дизайн: как в современном мире создаются новые лекарства” — статья Антона Чугунова о современных методах разработки лекарств, опубликованная на сайте “Биомолекула”:

<https://biomolecula.ru/articles/drag-dizain-kak-v-sovremennom-mire-sozdaiutsia-novye-lekarstva>

Обзорная статья, посвященная P4-подходу в онкологии (на английском языке):

Hood L., Friend S. H. Predictive, personalized, preventive, participatory (P4) cancer medicine // *Nature Reviews Clinical Oncology*, 2011, 8, 184–187.

“Пациентский активизм и борьба с хроническими заболеваниями” — статья Анны Петренко о пациентском активизме, опубликованная на сайте “Биомолекула”:

<https://biomolecula.ru/articles/patsientskii-aktivizm-i-borba-s-khronicheskimi-zabolevaniiami>

## Послесловие

### Не наукой единой...

**М**не хотелось бы, и я имею полное право, завершить наше путешествие в мир молекулярной онкологии на позитивной ноте. Но, если интерес, с которым вы взяли в руки эту книгу, не является “чисто академическим”, едва ли вы сможете искренне разделить мой оптимизм. Я и сама, по правде говоря, разделяю его лишь отчасти. Если вам или кому-то из ваших близких поставлен онкологический диагноз и вы торопливо листаете страницы книги, чтобы понять, что происходит, вас едва ли утешит надежда на то, что когда-нибудь люди полностью победят рак или по меньшей мере возьмут его под контроль. Сейчас эта болезнь существует. Она стала менее смертоносна, чем 100 лет назад, но от нее по-прежнему умирают. Прогнозы бывают разными, хотя надежда остается всегда.

Что делать, что думать, как пережить происходящее здесь и сейчас? Как отыскать смысл в страданиях, сопутствующих болезни? Как примириться с возможной смертью любимого человека? Со своей собственной возможной смертью, в конце концов?

Как ученый-биолог я не обязана отвечать на эти вопросы, но как человек, которому доводилось переживать смерть родных и друзей и задумываться о собственной смертности, я не могу его не поставить. Хотя я понимаю, что ступаю на зыбкую и опасную почву, где любое неточное слово может восстановить кого-то против меня. Я хочу поделиться

собственным опытом, но не стану говорить от себя. Мне известно многое о молекулярных механизмах рака, но я определенно не чувствую себя достаточно сведущей в вопросах человеческого страдания, чтобы притязать хоть на какой-то авторитет в вопросах жизни и смерти. Религия предлагает ответы, но они подходят не всем. Однако в XX веке жил человек, на чью уверенность в том, что смысл человеческой жизни сохраняется даже в самых невыносимых обстоятельствах, может опереться любой, кто чувствует, что его собственные духовные силы на исходе. Так, во всяком случае, мне кажется. Разумеется, это всего лишь частное мнение, а не истина в последней инстанции. Вы вольны предпочесть другие авторитеты, другие пути примирения с собой и с жизнью.

Этого человека звали Виктор Франкл (1905–1997). Австрийский психолог с еврейскими корнями, он прошел через нацистские лагеря смерти, но сумел не только выжить и не сломаться, но и обратить опыт, приобретенный такой страшной ценой, на благо человечеству. Виктор Франкл стал основоположником логотерапии, психотерапевтического подхода, основанного на обнаружении смысла в жизни пациента. Позднее этот метод был развит его учениками, в том числе и популярным в России психологом Альфридом Лэнгле. Впрочем, отзвуки этого гуманистического подхода можно отыскать в трудах многих заметных “душеведов” второй половины XX века, даже принадлежавших формально к совершенно другим школам и направлениям.

Виктор Франкл настаивает на том, что нет и не может быть таких обстоятельств, в которых человеческая жизнь утратила бы всякий смысл. Болезнь и смерть могут отнять у нас многое, но не в состоянии лишить нас этого последнего достоинства. Вот как пишет об этом австрийский психолог в главной книге своей жизни “Человек в поисках смысла”\*: “Какое, однако, мы имеем право утверждать, что жизнь

\* Франкл В. Человек в поисках смысла. — М.: Прогресс, 1990.

никогда и ни для кого не перестает иметь смысл? Основанием для этого служит то, что человек в состоянии даже безвыходную ситуацию превратить в победу, если рассматривать ее под человеческим углом зрения. Поэтому даже страдание включает в себе возможность смысла. Само собой разумеется, что речь здесь идет только о ситуациях, которые нельзя устранить, нельзя избежать и нельзя изменить, о страдании, которое не может быть устранено. Как врач я, конечно, имею в виду, прежде всего, неизлечимые болезни, неоперируемые раковые опухоли. Осуществляя смысл, человек реализует сам себя. Осуществляя же смысл, заключенный в страдании, мы реализуем самое человеческое в человеке. Мы обретаем зрелость, мы растем, мы перерастаем самих себя. Именно там, где мы беспомощны и лишены надежды, будучи не в состоянии изменить ситуацию, — именно там мы призваны, ощущаем необходимость измениться самим”.

Ученик Франкла Альфريد Лэнгле в своей книге “Жизнь, наполненная смыслом”<sup>\*</sup> приводит следующий пример: “Госпожа Б. почувствовала отчаяние, когда ей поставили диагноз — рак — и сказали, что операция не принесет улучшения. Что она могла сделать в такой ситуации? Приблизительно в это же время она узнала, что двое ее детей планируют поездку в Америку. Она сразу увидела по крайней мере одну возможность того, как ей действовать в новых обстоятельствах, — она решила не говорить о своей болезни детям. Женщина знала, что они не воспользуются единственным шансом совершить поездку, если узнают о ее диагнозе. Этим своим решением она не позволила болезни полностью распоряжаться ею и диктовать, как она должна себя вести. Страдая от рака, который — так уж случилось — существовал, она тем не менее испытывала определенное удовлетворение в связи с тем, что и в этой безвыходной ситуации кое-что зависело

<sup>\*</sup> Лэнгле А. Жизнь, наполненная смыслом. Логотерапия как средство оказания помощи в жизни. — М.: Генезис, 2017.

от нее, потому что был найден ответ на вопрос, зачем ей следует выдерживать эти страдания”.

Это рассказ не о том, что больному нужно непременно скрывать свою болезнь от близких — бывают разные семьи, разные отношения, разные обстоятельства. Лэнгле делает совсем другие выводы из этой истории: “Жизнь многих людей показывает, что никогда не бывает так, чтобы судьба полностью распорядилась нами. Есть то, чего нельзя избежать, но у нас также всегда есть возможность поступать хоть в чем-то независимо от обстоятельств. Однако если человек «зацикливается» на претензиях к судьбе, требуя от нее отменить неизбежное или изменить уже произошедшее — ставя, таким образом, заведомо невыполнимые условия, — то все другие возможности для действия постепенно исчезают из его поля зрения. Наибольшая опасность, связанная с ударами судьбы, пожалуй, заключается в том, что человек становится депрессивным, постоянно думает только о том, что все могло бы быть по-другому, счастливее и лучше, если бы не эта судьба... Но жизнь устроена так, что выбирать ее условия по своему желанию возможно далеко не всегда.

Когда человек сталкивается с ударами судьбы и осознает, что он бессилён их предотвратить, для него не так уж важна причина его страданий; она становится вещью второстепенной, поскольку не доступна его влиянию. Главным теперь становится его решение: захочет ли он принять страдание или попытается уклониться от судьбы (через отрицание реальности, наркотики, самоубийство). Только за ним остается право выбора того, как он страдает и ради чего стоит жить дальше — появятся ли у него новые отношения и ценности, ради которых он, несмотря на все страдания, готов продолжать жить. То, ради чего человек страдает, относится к самому сокровенному в его жизни. Что же еще, кроме сущности самого человека, может проявиться при этом? Страдание принадлежит к интимнейшей сфере личности, и поэтому его неуместно

использовать для того, чтобы разыгрывать из себя героя. Здесь важнее всего оставаться самим собой”.

В мире, в том числе и в России, действует множество благотворительных организаций, помогающих пациентам с онкологическими диагнозами. Одна из них была основана совсем недавно, в 2018 году, онкологом Андреем Павленко, который неожиданно для себя оказался в роли пациента с диагнозом “рак желудка третьей степени”. Взгляд на проблемы онкологических больных “с другой стороны” — пациента (пусть и привилегированного), а не врача — позволил Андрею изнутри увидеть все недостатки современной отечественной системы помощи раковым больным. Он использовал свой человеческий и врачебный авторитет, чтобы привлечь внимание к существующим проблемам, и, едва оправившись от тяжелого многомесячного лечения, взялся за организацию фонда, основной целью которого является помощь пациентам и повышение квалификации отечественных врачей. История Андрея Павленко в очередной раз подтверждает, что человек сильнее любых обстоятельств. Он способен сделать источником вдохновения, источником деятельности даже смертельную болезнь и обратить свое страдание в помощь другим. Бояться болезни, бояться смерти — естественно для смертного существа, осознающего свой предел. Но, пока мы живы, в наших силах сопротивляться отчаянию. Победить болезнь дано не каждому, победить смерть пока еще не дано никому, но у человека остается возможность сохранить себя, свое достоинство и свои ценности и уйти непобежденным.





## Заключение

### Пути научного познания — притча о слонах и слепцах

“Кризис перепроизводства” научного знания, о котором говорилось выше, дал начало новому научному направлению, которое получило название “системная биология”. Его задача — восстановить целостную биологическую картину мира на современном уровне научного развития и не дать науке о живом “утонуть в деталях”. В мире “узких специалистов” системные биологи притязают на сохранение обобщенного “синтетического” взгляда на биологические явления и заново учатся видеть за деревьями лес.

Ученые, работающие в этой области, любят иллюстрировать смысл своей деятельности старинной индийской притчей о слоне и слепцах:

“Привели как-то в один город слона. Многие захотели увидеть его. Среди них были и известные на всю округу слепые мудрецы. Но как увидеть слона, если ты слеп?

— Я знаю, — сказал один мудрец, — мы ощупаем его.

— Хорошая идея, — согласились другие. — Так мы сможем узнать, какой он — этот СЛОН.

Итак, шестеро мудрецов пошли «смотреть» на слона.

Первый нащупал большое плоское ухо. Оно медленно двигалось вперед и назад.

— Это веер! Слон похож на веер! — воскликнул он.

Второй мудрец стоял возле ноги слона и трогал ее. Она была круглой и могучей.

— М-м-м... это что-то круглое и толстое... Слон похож на дерево! — воскликнул он.

— Вы оба не правы, — сказал третий. — Да, он круглый, но не толстый и к тому же очень гибкий! Он похож на веревку!

Этот мудрец нащупал хвост слона.

— Ну, нет! Слон похож на копье! Да — круглый, да — тонкий, но не гибкий! — воскликнул четвертый, который ощущал бивни слона.

— Нет, нет, — закричал пятый, — слон — как высокая стена. Большая, широкая и шершавая, — так он говорил, ощущая бок слона.

Шестой мудрец держал в руках слоновий хобот.

— Все вы не правы, — сказал он, — слон похож на змею.

— Нет, на веревку!

— Нет, змею!

— Стену!

— Вы ошибаетесь!

— Я прав!

Шестеро слепых мудрецов безудержно кричали друг на друга. Их спор продолжался целый день. Потом еще один, затем неделю, а к единому мнению они так и не пришли. Каждый мудрец представлял себе лишь то, что могли чувствовать его руки и верил только себе. В результате каждый думал, что только он прав и знает, на что похож слон. Никто не хотел слушать, что говорят ему другие. Поэтому они никогда так и не узнали, как выглядит слон”.

Завершая эту книгу, я чувствую себя всеми этими слепцами сразу. Я, как могла, пыталась “ощупать” огромное явление со всех сторон и донести мои хаотичные ощущения до читателя. Задача не из легких, но хочется надеяться, что в общих чертах с нею удалось справиться. Бивни и хвост особенно удались художнику — однако остается открытым вопрос, а получилось ли нарисовать слона? И складывается ли из деталей молекулярных превращений и клеточных реакций общая картина рака — не только болезни, но особого

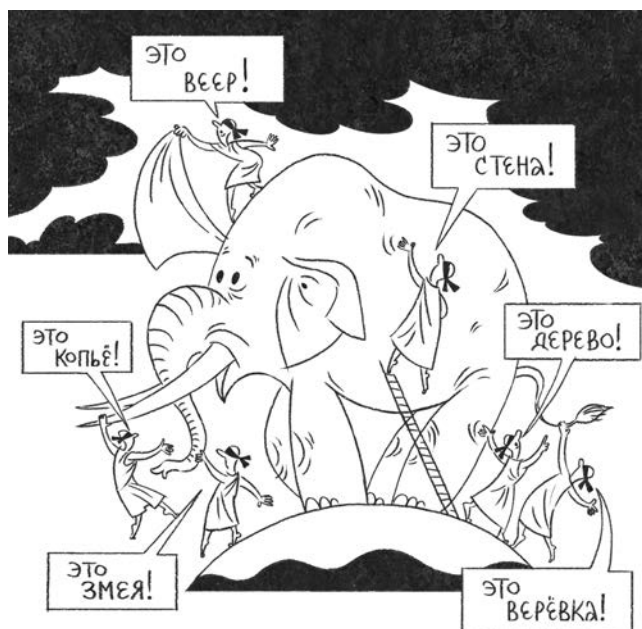


Рис. 23. Слепые мудрецы и слон – универсальная метафора научного поиска

состояния живой материи? Народное мифотворчество постоянно обновляется, не упустили ли мы каких-то совсем свеженьких мифов?

Ответить на этот вопрос сможете только вы, мои читатели. Я буду рада вашим отзывам, вопросам и пожеланиям, которые можно посылать по адресу: [anf@alpinabook.ru](mailto:anf@alpinabook.ru). И обязательно постараюсь учесть их в будущих изданиях книги.

*Р. С. Кстати, у истории о слепоте и слонах есть и альтернативное прочтение, гуляющее по просторам интернета (авторство неизвестно): «Собрались однажды шесть слепых слонов в надежде выяснить совместными усилиями, что же такое человек. Один слон пощупал человека ногой и сказал: «Человек — это что-то маленькое и плоское». Остальные тоже пощупали человека ногой и единодушно согласились с первым...»*



## Благодарности

**А**втор выражает благодарность всем коллегам и друзьям, беседы с которыми дали материал для этой книги и чьи советы были воистину бесценны на стадии работы над рукописью и сделали ее гораздо лучше, чем она первоначально задумывалась. Особая благодарность моим коллегам из Института Кюри: Татьяне Поповой, Андрею Зиновьеву, Инне Куперштейн и Эле Зуевой. Их профессиональная помощь и дружеская поддержка много помогли мне при вхождении в новый для меня мир молекулярной онкологии.

Основатели сайта “Биомолекула” Антон Чугунов и Вера Башмакова сподобили меня несколько лет тому назад ступить на стезю популяризатора науки. Именно из статей, опубликованных “Биомолекулой”, начала формироваться эта книга. Мои друзья Наталья Марченко, Евгения Чикаленко и Марианна Маркова с энтузиазмом поработали “экспериментальными кроликами”, прочитав самую первую версию книги, и вселили в автора уверенность, что из этого что-то может выйти. Мой брат Иван Кондратов помог с написанием главы про современные подходы к разработке лекарств. Спасибо им всем.

Отдельной и неизменной благодарности заслуживают мои родители — за то, что привели меня в этот мир и научили любить его; мой учитель Александр Козленко, открывший для меня красоту и сложность биологии, и начальник нашего департамента Эммануэль Барийо, чье решение взять меня на работу в Институт Кюри в 2014 году можно считать

незримым, но абсолютно необходимым прологом к этой книге.

И наконец, я безмерно благодарна Павлу Подкосу, издателю “Альпины нон-фикшн”, с энтузиазмом отозвавшемуся на идею написания этой книги и терпеливо ждавшему ее завершения почти два года.

# Библиография

**П**олный список литературы, перелопаченной автором в процессе написания этой книги, составляет не одну сотню именованных, но я сомневаюсь в практической пользе столь подробной библиографии для научно-популярного издания.

Поэтому при формировании итогового списка предпочтение отдавалось обзорным статьям, позволяющим получить более-менее целостное представление о тех или иных разделах молекулярной онкологии, затронутых в книге, однако прямые ссылки на ключевые экспериментальные работы, упомянутые в тексте, также приведены.

## Литература ко всей книге

АЛЬБЕРТС Б., БРЕЙ Д. и др. Молекулярная биология клетки. — М.: Мир, 1994. (*Для того чтобы разобраться в молекулярных механизмах управляющих жизнью здоровой клетки.*)

МУКЕРДЖИ С. Царь всех болезней. Биография рака. — М.: АСТ, 2013. (*История развития методов лечения рака.*)

HANAHAN, D.; WEINBERG, R. A. Hallmarks of Cancer: The Next Generation // *Cell*, 2011, 144 (5), 646–674. (*Классический научный обзор ключевых признаков рака. Фундаментальная работа, задавшая направление исследованиям в области молекулярной онкологии на ближайшие десятилетия.*)

WEINBERG R. A. The biology of cancer. — New York: Garland Science, Taylor & Francis Group, 2014. (*Фундаментальная монография о молекулярных механизмах рака.*)

## Глава 1. Мифы истерические и исторические

AURENGO A. Comment Marie Curie a révolutionné la médecine, *Le Figaro Santé*, 08.03.2018. <http://sante.lefigaro.fr/article/comment-marie-curie-a-revolutionne-la-medecine/>

BROWN J. R. Brown & Thornton J. L. Percivall Pott (1714–1788) and Chimney Sweepers' Cancer of the Scrotum // *British Journal of Industrial Medicine*, 1957 Jan; 14 (1), 68–70.

Cancer — World Health Organization. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cancer>  
<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cancer>

Cancer survival for common cancers. <https://www.cancerresearchuk.org/health-professional/cancer-statistics/survival/common-cancers-compared>

DAVID A. R. & ZIMMERMAN M. R. Cancer: an old disease, a new disease or something in between? // *Nature Reviews Cancer*, 2010, 10, 728–733.

FAGUET G. B. A brief history of cancer: Age-old milestones underlying our current knowledge database // *International Journal of Cancer*, 2015, May 5; 136 (9), 2022–2036.

Online Summary of Trends in US Cancer Control Measures <https://progressreport.cancer.gov/after/survival>

PINQUART M. & DUBERSTEIN P. R. Depression and cancer mortality: a meta-analysis // *Psychological Medicine*, 2010, 40 (11), 1797–1810.

SATIN J. R., LINDEN W., PHILLIPS M. J., Depression as a predictor of disease progression and mortality in cancer patients: a meta-analysis // *Cancer*, 2009, 115 (22), 5349–5361.

SIEGEL R. L., KIMBERLY D. M., AHMEDIN J. Cancer statistics, 2017 // *A Cancer Journal for Clinicians*, 2017, 67, 7–30.

SKUSE A. Wombs, Worms and Wolves: Constructing Cancer in Early Modern England // *Social History of Medicine*, 27 (4), 632–648.

UMAR A., DUNN BK, GREENWALD P. Future directions in cancer prevention // *Nature Reviews Cancer*, 2012, 12, 835–848.



## Глава 2. Загадки нашего генома и мифы о природе рака

ГОРБАНЬ А., ХЛЕБОПРОС Р. Демон Дарвина. Идея оптимальности и естественный отбор. — М.: Наука, 1988.

КИСЕЛЕВ Л. Л., АБЕЛЕВ Г. И., КИСЕЛЕВ Ф. Л. Лев Зильбер — создатель отечественной школы медицинских вирусологов // Вестник российской академии наук. 2003. Т. 73. №7. С. 647–659.

КИСЕЛЕВ Ф. Л., БОРИНСКАЯ С. А. Вакцина против рака — первые успехи // Природа. 2007. №3.

КИСЕЛЕВ Ф. Л., ИМЯНИТОВ Е. Н., КИСЕЛЕВА Н. П., ЛЕВИНА Е. С. Молекулярная онкология: от вирусной теории к лечению рака. — М.: Геос, 2013.

AMES B. N., DURSTON W. E., YAMASAKI E., LEE F. D. Carcinogens are Mutagens: A Simple Test System Combining Liver Homogenates for Activation and Bacteria for Detection // *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 1973, 70 (8), 2281–2285.

BARTEL D. P., UNRAU P. J. Constructing an RNA world // *Trends in Cell Biology*, 1999, 9 (12), M9 — M13.

ВИЕМОТ С., ВЕИРА С. Genetics: junk DNA as an evolutionary force // *Nature*, 2006, 443 (7111), 521–524.

COUZIN-FRANKEL J. Biomedicine. The bad luck of cancer // *Science*, 2015, 347 (6217):12.

PETRUCELLI N., DALY M. B., PAL T. BRCA1- and BRCA2-Associated Hereditary Breast and Ovarian Cancer. 1998, Sep 4 [updated 2016 Dec 15]. In: Adam M. P., Ardinger H. H., Pagon R. A., Wallace S. E., Bean L. J. H., Stephens K., Amemiya A., editors. *SourceGeneReviews*® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle, 1993–2018.

ZUR HAUSEN H. Viruses in human cancers // *Science*, 1991, Nov 22; 254 (5035), 1167–1173.

SHIN C., PADHY L. C., MURRAY M., WEINBERG R. A. Transforming genes of carcinomas and neuroblastomas introduced into mouse fibroblasts // *Nature*, 1981, 90 (5803), 261–264.

SMITHERS D. W. Family Histories of 459 Patients with Cancer of the Breast // *The British Journal of Cancer*, 1948, 2 (2), 163–167.

VAN GENT D. C., KANAAR R. Exploiting DNA repair defects for novel cancer therapies. *Molecular and Cellular Biology*, 2016, 27 (14), 2145–2148.

VOGELSTEIN B., KINZLER K. W. Cancer genes and the pathways they control // *Nature Medicine*, 2004, 10 (8), 789–799.

WEINBERG C. R., ZAYKIN D. J. Is bad luck the main cause of cancer? // *Journal of the National Cancer Institute*, 2015, 107 (7).

YOSHIDA K., MIKI Y. Role of BRCA1 and BRCA2 as regulators of DNA repair, transcription, and cell cycle in response to DNA damage. *Cancer Science*, 2004, 95 (11), 866–871.

### Глава 3. Секреты клеточного деления и мифы о химиотерапии

ЗИНЧЕНКО В. П., ДОЛГАЧЕВА Л. П. Внутриклеточная сигнализация. — Пущино: Аналитическая микроскопия, 2003. (Электронная версия учебного пособия.)

CAPDEVILLE R., BUCHDUNGER E., ZIMMERMANN J., MATTER A. Glivec (STI571, imatinib), a rationally developed, targeted anticancer drug // *Nature Reviews Drug Discovery*, 2002, Jul; 1 (7), 493–502. Chen R., Shi L., Hakenberg J., Naughton B., Sklar P., Zhang J., Zhou H., Tian L., Prakash O., Lemire M., Sleiman P., Cheng W. Y., Chen W., Shah H., Shen Y., Fromer M., Omberg L., Deardorff M. A., Zackai E., Bobe J. R., Levin E., Hudson T. J., Groop L., Wang J., Hakonarson H., Wojcicki A., Diaz G. A., Edelman L., Schadt E. E., Friend S. H. Analysis of 589, 306 genomes identifies individuals resilient to severe Mendelian childhood diseases // *Nature Biotechnology*, 2016, 34 (5), 531–538.

Cytotoxic Chemotherapy Mechanisms of Action. <https://www.mycancergenome.org/content/molecular-medicine/pathways/cytotoxic-chemotherapy-mechanisms-of-action>

DEVITA V. T. JR, CHU E. A history of cancer chemotherapy. *Cancer Research*, 2008, 68 (21), 8643–8653.

JORDAN V. C. Tamoxifen as the first targeted long-term adjuvant therapy for breast cancer // *Endocrine-Related Cancer*, 2014, 21 (3), 235–246.

NOWELL P. C. The clonal evolution of tumor cell populations // *Science*, 1976, 194 (4260), 23–28.

VOGELSTEIN B., KINZLER K. W. Cancer genes and the pathways they control // *Nature Medicine*, 2004, 10 (8), 789–799.

VU T., CLARET F. X. Trastuzumab: updated mechanisms of action and resistance in breast cancer // *Frontiers in Oncology*, 2012, 2, 62.

WHITE J. Secret superheroes // *New Scientist*, 223 (2979), 28–29.

#### Глава 4. История HeLa и мифы о смерти и бессмертии

СКЛУТ Р. Бессмертная жизнь Генриетты Лакс. — М.: Карьера Пресс, 2012.

ABEGGLEN L. M., CAULIN A. F., CHAN A., LEE K., ROBINSON R., CAMPBELL M. S., KISO W. K., SCHMITT D. L., WADDELL P. J., BHASKARA S., JENSEN S. T., MALEY C. C., SCHIFFMAN J. D. Potential Mechanisms for Cancer Resistance in Elephants and Comparative Cellular Response to DNA Damage in Humans // *The Journal of the American Medical Association*, 2015, 314 (17), 1850–1860.

DAWSON M. A., KOUZARIDES T. Cancer epigenetics: from mechanism to therapy // *Cell*, 2012, 150 (1), 12–27.

FLYNN R. L., COX K. E., JEITANY M., WAKIMOTO H., BRYLL A. R., GANEM N. J., BERSANI F., PINEDA J. R., SUV M. L., BENES C. H., HABER D. A., BOUSSIN F. D., ZOU L. Alternative lengthening of telomeres renders cancer cells hypersensitive to ATR inhibitors // *Science*, 2015, 347 (6219), 273–277.

HAO X., LUO H., KRAWCZYK M., WEI W., WANG W., WANG J., FLAGG K., HOU J., ZHANG H., YI S., JAFARI M., LIN D., CHUNG C., CAUGHEY B. A., LI G., DHAR D., SHI W., ZHENG L., HOU R., ZHU J., ZHAO L., FU X., ZHANG E., ZHANG C., ZHU J. K., KARIN M., XU R. H., ZHANG K. DNA methylation markers for diagnosis and prognosis of common cancers // *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2017, 114 (28), 7414–7419.

HEYN H., ESTELLER M. DNA methylation profiling in the clinic: applications and challenges // *Nature Reviews Genetics*, 2012, 13 (10), 679–692.

JONES P. A., ISSA J. P., BAYLIN S. Targeting the cancer epigenome for therapy // *Nature Reviews Genetics*, 2016, 17 (10), 630–641.

LEVINE A. J., OREN M. The first 30 years of p53: growing ever more complex // *Nature Reviews Cancer*, 2009, 9 (10), 749–758.

LIN J., EPEL E., BLACKBURN E. Telomeres and lifestyle factors: roles in cellular aging // *Mutation Research*, 2012, 730 (1–2), 85–89.

OUYANG L., SHI Z., ZHAO S., WANG F. T., ZHOU T. T., LIU B., BAO J. K. Programmed cell death pathways in cancer: a review of apoptosis, autophagy and programmed necrosis // *Cell Proliferation*, 2012, 45 (6), 487–498.

NEBBIOSO A., TAMBARO F. P., DELL'AVERSANA C., ALTUCCI L. Cancer epigenetics: Moving forward // *PLoS Genetics*, 2018, 14 (6), e1007362.

REYA T., MORRISON S. J., CLARKE M. F., WEISSMAN I. L. Stem cells, cancer, and cancer stem cells // *Nature*, 2001, 414 (6859), 105–111.

SHAY J. W., WRIGHT W. E. Role of telomeres and telomerase in cancer // *Seminars in Cancer Biology*, 2011, 21 (6), 349–353.

ТАКАHASHI K., YAMANAKA S. Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors // *Cell*, 2006, 126 (4), 663–676.

## Глава 5. Вопросы метаболизма и мифы о всемогуществе “правильного питания”

ALEXANDER J. L., WILSON I. D., TEARE J., MARCHESI J. R., NICHOLSON J. K., KINROSS J. M. Gut microbiota modulation of chemotherapy efficacy and toxicity // *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, 2017, 14 (6), 356–365.

АМБАЛАМ P., РАМАМ M., ПУРАМА R. K., ДОБЛЕ M. Probiotics, prebiotics and colorectal cancer prevention // *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*, 2016, 30 (1), 119–131.

Diet and cancer. <https://www.cancerresearchuk.org/about-cancer/causes-of-cancer/diet-and-cancer>

GOPALAKRISHNAN V., SPENCER C.N., NEZI L., REUBEN A., ANDREWS M.C., KARPINETS T.V., PRIETO P.A., VICENTE D., HOFFMAN K., WEI S.C., COGDILL A.P., ZHAO L., HUDGENS C.W., HUTCHINSON D.S., MANZO T., PETACCIA DE MACEDO M., COTECHINI T., KUMAR T., CHEN W.S., REDDY S.M. & OTHERS. Gut microbiome modulates response to anti-PD-1 immunotherapy in melanoma patients // *Science*, 2018, 359 (6371), 97–103.

GREENWALD P., CLIFFORD C.K., MILNER J.A. EUR J. Diet and cancer prevention // *Cancer*, 2001, 37 (8), 948–965.

KELLY C.R., KAHN S., KASHYAP P., LAINE L., RUBIN D., ATREJA A., MOORE T., WU G. Update on Fecal Microbiota Transplantation 2015: Indications, Methodologies, Mechanisms, and Outlook // *Gastroenterology*, 2015, 149 (1), 223–237.

MARTINEZ-OUTSCHOORN U.E., PEIRIS-PAGES M., PESTELL R.G., SOTGIA F., LISANTI M.P. Cancer metabolism: a therapeutic perspective // *Nature Reviews Clinical Oncology*, 2017, 14 (1), 11–31.

OSTRANDER G.K., CHENG K.C., WOLF J.C. WOLFE M.J. Shark cartilage, cancer and the growing threat of pseudoscience // *Cancer Research*, 2004, 64 (23), 8485–8491.

PEREZ P.F., DORE J., LECLERC M., LEVENEZ F., BENYACOB J., SERRANT P., SEGURA-ROGGERO I., SCHIFFRIN E.J., DONNET-HUGHES A. Bacterial imprinting of the neonatal immune system: lessons from maternal cells? // *Pediatrics*, 2007, 119 (3), 724–732.

SCHWABE R.F., JOBIN C. The microbiome and cancer // *Nature Reviews Cancer*, 2013, 13 (11), 800–812.

VAN DER WEYDEN M.B., ARMSTRONG R.M., GREGORY A.T. The 2005 Nobel Prize in physiology or medicine // *The Medical Journal of Australia*, 2005, 183 (11–12), 612–614.

VANDER HEIDEN M.G., CANTLEY L.C., THOMPSON C.B. Understanding the Warburg effect: the metabolic requirements of cell proliferation // *Science*, 2009, 324 (5930), 1029–1033.

UMAR A., DUNN B. K., GREENWALD P. Future directions in cancer prevention // *Nature Reviews Cancer*, 2012, 12 (12), 835–848.

## Глава 6. Окружение опухоли и мифы о метастазах

ЦИММЕР К. Паразит — царь природы. Тайный мир самых опасных существ на Земле. — М.: Альпина нон-фикшн, 2012.

BOSMAN F. T., STAMENKOVIC I. Functional structure and composition of the extracellular matrix // *The Journal of Pathology*, 2003, 200 (4), 423–428.

BUSSARD K. M., MUTKUS L., STUMPF K., GOMEZ-MANZANO C., MARINI F. C. Tumor-associated stromal cells as key contributors to the tumor microenvironment // *Breast Cancer Research*, 2016, 18 (1), p. 84.

CHAFFER C. L., WEINBERG R. A. A perspective on cancer cell metastasis // *Science*, 2011, 331 (6024), 1559–1564.

CUZICK J., OTTO F., BARON J. A., BROWN P. H. & OTHERS. Aspirin and non-steroidal anti-inflammatory drugs for cancer prevention: an international consensus statement // *The Lancet Oncology*, 2009, 10 (5), 501–507.

DVORAK H. F. Tumors: Wounds That Do Not Heal. Similarities Between Tumor Stroma Generation and Wound Healing // *The New England Journal of Medicine*, 1986, 315 (26), 1650–1659.

FOLKMAN J. Role of angiogenesis in tumor growth and metastasis // *Seminars in Oncology*, 2002, (6 Suppl 16), 15–8.

FRANZETTI G. A., LAUD-DUVAL K., VAN DER ENT W., BRISAC A., IRONDELLE M., AUBERT S., DIRKSEN U., BOUVIER C., DE PINIEUX G., SNAAR-JAGALSKA E., CHAVRIER P., DELATTRE O. Cell-to-cell heterogeneity of EWSR1-FLI1 activity determines proliferation/migration choices in Ewing sarcoma cells // *Oncogene*, 2017, 36 (25), 3505–3514.

FRANTZ C., STEWART K. M., WEAVER V. M. The extracellular matrix at a glance // *Journal of Cell Science*, 2010, 123 (Pt 24), 4195–4200.

GAGGIOLI C., HOOPER S., HIDALGO-CARCEDO C., GROSSE R., MARSHALL J. F., HARRINGTON K., SAHAI E. Fibroblast-led collective

invasion of carcinoma cells with differing roles for RhoGTPases in leading and following cells // *Nature Cell Biology*, 2007, 9 (12), 1392–1400.

KALLURI R. The biology and function of fibroblasts in cancer // *Nature Reviews Cancer*, 2016, 16 (9), 582–598.

KAPLAN R. N., RIBA R. D., ZACHAROULIS S., BRAMLEY A. H. & OTHERS. VEGFR1-positive haematopoietic bone marrow progenitors initiate the pre-metastatic niche // *Nature*, 2005, 438 (7069), 820–827.

KESSENBROCK K., PLAKS V., WERB Z. Matrix metalloproteinases: regulators of the tumor microenvironment // *Cell*, 2010, 141 (1), 52–67.

MANTOVANI A., ALLAVENA P., SICA A., BALKWILL F. Cancer-related inflammation // *Nature*, 2008, 454 (7203), 436–444.

NELSON C. M., BISSELL M. J. Of extracellular matrix, scaffolds, and signaling: tissue architecture regulates development, homeostasis, and cancer // *Annual Review of Cell and Developmental Biology*, 2006, 22, 287–309.

PACHMAYR E., TREESE C., STEIN U. Underlying Mechanisms for Distant Metastasis — Molecular Biology // *Visceral Medicine*, 2017, 33 (1), 11–20.

PEINADO H., LAVOTSHKIN S., LYDEN D. The secreted factors responsible for pre-metastatic niche formation: old sayings and new thoughts // *Seminars in Cancer Biology*, 2011, 21 (2), 139–146.

RICH R. M., ROSENFELD P. J., PULIAFITO C. A., DUBOVY S. R. & OTHERS. Short-term safety and efficacy of intravitreal bevacizumab (Avastin) for neovascular age-related macular degeneration // *Retina*, 2006, 26 (5), 495–511.

YANG J., WEINBERG R. A. Epithelial-mesenchymal transition: at the crossroads of development and tumor metastasis // *Developmental Cell*, 2008, 14 (6), 818–829.

## Глава 7. Тонкости распознавания “свой-чужой” и мифы об иммунитете

Терапевтические антитела. Спецпроект электронного журнала “Биомолекула”. <https://biomolecula.ru/specials/antitela>

- ЯРИЛИН А. А. Иммунология. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010.
- BLUM J. S., WEARSCH P. A., CRESSWELL P. Pathways of antigen processing // *Annual Review of Immunology*, 2013, 31, 443–473.
- БОТТАZZI B., RIBOLI E., MANTOVANI A. Aging, inflammation and cancer // *Seminars in Immunology*, 2018, 40, 74–82.
- JUNE C. H., O'CONNOR R. S., KAWALEKAR O. U., GHASSEMI S., MILONE M. C. CAR T cell immunotherapy for human cancer // *Science*, 2018, 359 (6382), 1361–1365.
- KUCEROVA P., CERVINKOVA M. Spontaneous regression of tumour and the role of microbial infection — possibilities for cancer treatment // *Anticancer Drugs*, 2016, 27 (4), 269–277.
- LIU J. K. The history of monoclonal antibody development — Progress, remaining challenges and future innovations // *Annals of Medicine and Surgery (Lond)*, 2014, 3 (4), 113–116.
- MANTOVANI A., SICA A. Macrophages, innate immunity and cancer: balance, tolerance, and diversity // *Current Opinion in Immunology*, 2010, 22 (2), 231–237.
- MURCHISON E. P. Clonally transmissible cancers in dogs and Tasmanian devils // *Oncogene*, 2008, 27, 19–30. Papac R. J. Spontaneous regression of cancer // *Cancer Treatment Reviews*, 1996, 22 (6), 395–423.
- MURGIA C., PRITCHARD J. K., KIM S. Y., FASSATI A., WEISS R. A. Clonal origin and evolution of a transmissible cancer // *Cell*, 2006, 126 (3), 477–487.
- PARDOLL D. M. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy // *Nature Reviews Cancer*, 2012, 12 (4), 252–264.
- RASHIDI A., FISHER S. I. Spontaneous remission of acute myeloid leukemia // *Leukemia & Lymphoma*, 2015, 56 (6), 1727–1734.
- REEVES E., JAMES E. Antigen processing and immune regulation in the response to tumours // *Immunology*, 2017, 150 (1), 16–24.
- SCHREIBER R. D., OLD L. J., SMYTH M. J. Cancer immunoediting: integrating immunity's roles in cancer suppression and promotion // *Science*, 2011, 331 (6024), 1565–1570.



SYN N. L., TENG M. W. L., МОК T. S. K., SOO R. A. De-novo and acquired resistance to immune checkpoint targeting // *The Lancet Oncology*, 2017, 18 (12), e731 — e741.

VESELY M. D., KERSHAW M. H., SCHREIBER R. D., SMYTH M. J. Natural innate and adaptive immunity to cancer // *Annual Review Of Immunology*, 2011, 29, 235–271.

## Глава 8. Дивный новый мир молекулярной онкологии и мифы о заговоре в медицине

BARABASI A. L., OLTVAI Z. N. Network biology: understanding the cell's functional organization // *Nature Reviews Genetics*, 2004, 5 (2), 101–113.

Evidence-based medicine. [https://en.wikipedia.org/wiki/Evidence-based\\_medicine](https://en.wikipedia.org/wiki/Evidence-based_medicine)

HOOD L., FRIEND S. H. Predictive, personalized, preventive, participatory (P4) cancer medicine // *Nature Reviews Clinical Oncology*, 2011, 8 (3), 184–187.

КАИТИН К. И. Deconstructing the drug development process: the new face of innovation // *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 2010, 87 (3), 356–361.

LUO J., WU M., GOPUKUMAR D., ZHAO Y. Big Data Application in Biomedical Research and Health Care: A Literature Review // *Biomedical Informatics Insights*, 2016, 8, 1–10.

MASIC I., МИОКОВИЧ М., МУХАМЕДАГИЧ Б. Evidence based medicine — new approaches and challenges // *Acta Informatica Medica*, 2008, 16 (4), 219–225.

SACKETT D. L., ROSENBERG W. M., GRAY J. A., HAYNES R. B., RICHARDSON W. S. Evidence based medicine: what it is and what it isn't // *British Medical Journal*, 1996, 312 (7023), 71–72.

The Drug Development Process (FDA). <https://www.fda.gov/forpatients/approvals/drugs/>

UMAR A., DUNN B. K., GREENWALD P. Future directions in cancer prevention // *Nature Reviews Cancer*, 2012, 12 (12), 835–848.

Послесловие. Не наукой единой...

Лэнгле А. Жизнь, наполненная смыслом. Прикладная логотерапия. — М.: Генезис, 2017.

Франкл В. Человек в поисках смысла. — М.: Прогресс, 1990.

# Предметно-именной указатель

## А

Аденозинтрифосфат (АТФ) 158–161, 164, 173  
Акулий хрящ 14, 158, 183, 186, 188  
Алкилирующие препараты 101, 107  
Аллергия 207, 232, 233  
Ангиогенез 192, 199, 200, 201  
Антигены 140, 141, 222, 223, 225–228, 231–233, 235, 240, 245  
Антигены опухолевые 223, 229, 231, 234, 235, 240, 244, 245  
Антиметаболиты 101  
Антифолаты 98, 101  
Апоптоз, *см. также*  
    Запрограммированная гибель клеток 10, 50, 128–137, 148, 152, 173  
Аутофагия 132, 153

## Б

Балтимор, Дэвид 75  
Белки 48, 50–58, 60–65, 70, 71, 78, 85, 86, 88, 100, 101, 103, 110–115, 118, 131, 132, 136, 139, 140, 146, 148, 152, 158, 161, 164, 170, 171, 194, 198,

199, 202, 203, 222, 223, 225–227, 229–231, 240, 241, 243, 245, 261, 262, 265, 266

Блэкберн, Элизабет 139  
Бреннер, Сидней 129

## В

Вайнберг, Роберт 10, 34, 213  
Варбург, Отто, *см. также*  
    Эффект Варбурга 162, 163, 165, 187  
Вёзе, Карл 64  
Везикулы 211  
Вирус папилломы человека 74, 76  
Вирусы 47, 58, 64, 73–77, 178, 207, 211, 217, 224, 225, 234, 238, 295  
Вирус Эпштейна — Барр 75  
Воспаление 10, 15, 44, 73, 121, 164, 181, 206–208, 219, 220, 224

## Г

Генетический код 46  
Геном 13, 46, 47, 52, 54–58, 61–63, 65–69, 71, 73, 75, 77, 78, 81, 82, 85–88, 97, 101, 108, 132, 133, 143–147, 150, 152, 165, 173, 174, 183, 262, 263

Гепатит В 207  
Гепатит С 207  
Гердон, Джон 150  
Гибридная технология 228  
Гилман, Альфред 97  
Гипоксия 128, 133, 166, 198  
Гликолиз 161, 162, 164–166, 198  
Глюкоза 50, 51, 110, 159–161,  
163–169, 171–173, 187,  
198, 206  
Гольй землекоп (*Heterocephalus glaber*) 184  
Гомеостаз 9, 129, 170, 172  
Грейдер, Кэрол 139  
Гриффит, Фредерик 44–46  
Гудман, Луис 97

## Д

Джобс, Стив 37, 269  
Джоли, Анджелина 81, 83  
ДНК 45, 46, 49–65, 70–72,  
85–88, 100–104, 111, 113,  
114, 133, 134, 137–140,  
146, 148, 163, 173, 174,  
207  
репликация 61, 88, 101–103  
системы, или пути  
репарации  
(восстановления) 61,  
62, 70, 85, 88, 140  
Добржанский, Феодосий 235  
Доказательная медицина  
219, 256  
Дульбекко, Ренато 75

## Е

Естественный отбор 65, 68,  
105, 127, 235, 237, 295

## З

Зильбер, Лев 75, 295

## И

Изменчивость 64, 68, 234  
Иммунитет 15, 211, 217, 220,  
222–225, 227, 231, 233,  
234, 240, 244, 246, 248,  
251  
контрольные точки  
иммунитета 240, 244  
Иммунная система 10, 31, 44,  
75, 116, 132, 179, 187,  
207, 210, 213, 217, 218,  
222, 223, 225–227, 229,  
231–239, 243, 245  
Иммунный ответ 12, 112,  
165, 213, 218, 219, 221,  
223–226, 231, 234–244,  
251, 273, 278  
Иммунomodуляторы 247, 248,  
252  
Иммуноредактирование  
опухоли 235  
Иммунотерапия 12, 15, 116,  
182, 188, 217, 218, 220,  
237, 243–246, 251, 269,  
273, 278  
Инвазия 10, 191, 192, 194, 195  
Иприт 97, 101, 200, 264

## К

Канцерогены 39, 43, 71, 72,  
74, 77, 81, 95, 150, 176  
Карцинома 24, 33, 140, 147,  
193, 211  
Карцинома Льюиса 211  
Кёлер, Георг 228

- Классификация  
онкологических  
заболеваний 32, 33
- Классификация стадий рака  
191
- Клетка  
запрограммированная  
гибель клеток, *см.*  
*также* Апоптоз 50, 112,  
125, 127, 129, 132, 137,  
152, 153  
типы 48, 100, 138, 144, 212,  
222
- Клетки врожденного  
иммунитета 75, 165,  
222, 224, 240
- Клетки приобретенного  
иммунитета 165, 222
- Клеточное деление 9, 10,  
58–60, 69–71, 97–102,  
104, 109, 111, 113–116,  
118, 121, 127, 128, 132,  
137–139, 148, 151, 152,  
176, 192, 193, 203, 262
- Клеточный цикл 93, 99–103,  
106, 109, 112, 114, 118,  
122, 132, 134, 138, 152  
G0-фаза 100, 138  
G2-фаза 102  
S-фаза 101, 102  
контрольные точки  
клеточного цикла 102,  
240  
M-фаза 102, 194
- Ключевые признаки рака 10,  
11, 62, 99, 131, 160, 167,  
204, 236, 237, 293
- Коли, Уильям 23, 220
- Коллаген 202, 203
- Крик, Фрэнсис 53, 59, 64
- Культура HeLa, *см. также*  
Лакс, Генриетта 123,  
125, 141–143, 153, 297
- Кюри, Мария 28, 29
- Л**
- Лакс, Генриетта, *см. также*  
Культура HeLa 141, 297
- Лейкоз 23, 98, 118, 149, 244
- Лейн, Уильям 183, 184
- Лиганды 110–112, 114–116,  
121, 262
- Лимфома 34, 75
- Лимфома Беркитта 75
- Лэнгле, Альфريد 282–284
- М**
- Маккарти, Маклин 45
- Маклеод, Колин 45
- Макромолекулы 50, 52, 63,  
64, 113, 140, 173, 223,  
228, 230
- Максимов, Александр 148
- Маршалл, Барри 180
- Межклеточный матрикс 195,  
201–203, 205, 207
- Меланома 34, 72, 210, 211,  
219, 242, 268
- Метаболизм 9, 157, 158, 160,  
162, 165, 187, 206
- Метаболическая  
специализация клеток  
166
- Метастазирование 10, 31, 32,  
85, 187, 191, 192, 195,  
197, 199, 203, 204, 209,  
212, 213

- Микробиом 178, 179, 181–183, 187, 188  
 Микрофлора 178, 181, 188  
 Мильштейн, Сезар 228  
 Митохондрии 50, 134, 136, 160, 161, 173–175  
 Мифы о раке 13, 15, 19, 24, 36, 43, 125, 157, 158, 161, 169, 171, 176, 183, 186, 188, 251, 255, 269, 289  
 Мономеры 50, 51, 58, 64  
 Мутагены 70–73, 77, 85, 107  
 Мутации 46, 65–68, 71, 72, 77–85, 87, 88, 103, 105, 106, 108, 113, 115, 127, 128, 133, 135–138, 142, 146, 163, 197, 210, 236, 245, 262, 263, 278
- Н**
- Наследственность 14, 15, 43, 45, 46, 60, 67, 68, 80, 84, 87, 108  
 Нерс, Пол 115  
 Нобелевская премия 12, 28, 59, 64, 75, 76, 115, 117, 122, 129, 139, 150, 180, 228, 244, 246, 261
- О**
- Оловников, Алексей 138, 139  
 Олтмен, Сидни 64  
 Онковирусы 14, 43, 76, 223  
 Онкогены 78–81, 87, 88, 113, 115, 118, 121, 146, 212, 263  
 Онкомаркеры 140, 141, 152  
 Онкосупрессоры 78–81, 87, 88, 114, 115, 121, 146, 263
- Онкофетальные белки 140, 152, 223  
 Орджел, Лесли 64  
 Основная догма молекулярной биологии 53, 63  
 «Ошибка выжившего» 36
- П**
- Павленко, Андрей 285  
 Пастер, Луи, *см. также* Эффект Пастера 161, 270  
 Педжет, Стивен 209  
 Персональная медицина 256, 277  
 Плацебо 248, 257, 258  
 Позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) 163, 164, 187, 206  
 Полимеры 50, 51, 58–60  
 Половые гормоны 110, 116  
 Потт, Персивалл 26  
 Пребиотики 182  
 Предел Хейфлика 138, 228  
 Предметастазные ниши 210  
 Признаки живого 8, 9  
 Принципы компарментализации 49  
 Пробиотики 182  
 Прогестерон 116
- Р**
- Радиотерапия 23, 29, 95, 137  
 Рак груди 21, 23, 29, 32, 33, 35, 36, 78, 80–85, 88, 89, 108, 116, 117, 120, 175, 177, 209

Рак желудка 34, 35, 79, 80,  
176, 179, 207, 285  
Рак кишечника 32, 35, 36, 80,  
140, 175, 177, 207, 208  
Рак легких 23, 35, 36, 44, 73,  
177, 210, 242  
Рак мочевого пузыря 221  
Рак печени 23, 36, 76, 77, 140,  
207  
Рак предстательной железы  
35, 117  
Рак грубочиста 26  
Рак шейки матки 36, 74, 76  
Рак яичников 80, 84, 85, 88, 116  
Ремиссия 98, 105, 106, 239  
спонтанная 219, 251, 257,  
269  
Репликация 61, 88, 101–103  
Рецептор 48, 110–112, 114–  
119, 121, 134, 162, 199,  
225–227, 240–243, 262  
Рецидив 23, 35, 94, 104, 106,  
119, 151, 221, 268  
Рибосома 49, 53, 54, 65, 96  
РНК 49–51, 53, 58, 63–65, 100  
Роус, Фрэнсис 75

## С

Салстон, Джон 129  
Саркома Юинга 34, 79  
Сигнальные пути 93, 110–  
116, 121, 199, 212, 262  
Симбиоз 166–168, 173  
Смитерс, Дэвид 82  
Статистика онкологических  
заболеваний 25, 26, 34,  
35, 39, 80, 84, 219  
Стволовые клетки 126,  
148–153, 194

Стресс 14, 19, 20, 30, 31, 133,  
139

Суэйзи, Патрик 37

## Т

Таксаны 102  
Тасманийский дьявол 249,  
250  
Теломераза 139, 140, 148, 152,  
153  
Теломеры 137, 139, 140, 152,  
153  
Темин, Говард 75  
Тестостерон 116, 117  
Тест Эймса 73  
Технология CAR 244  
Топоизомераза 101, 102  
Транскрипционные  
факторы 111, 114, 134,  
146, 150  
Трансмиссивная  
венерическая опухоль  
собак 250  
Трансмиссивные, или  
заразные, опухоли  
248–250, 252

## У

Уинтер, Грег 229  
Уоддингтон, Конрад 144, 146  
Уоррен, Робин 180  
Уотсон, Джеймс 59

## Ф

Факторы роста 114–116, 176,  
199, 203, 239, 262  
Фарбер, Сидни 98, 102, 105  
Франкл, Виктор 282, 283

## Х

- Хаггинс, Чарльз 117  
Ханахан, Дуглас 10  
Хант, Тимоти 115  
Хартвелл, Ли 115  
Хаузен, Харальд цур 76  
Хворостовский, Дмитрий 37, 269  
Хейфлик, Леонард, *см. также*  
    Предел Хейфлика 137, 138  
Хеликобактер пилори (*Helicobacter pylori*) 179, 180  
Химиотерапия 15, 23, 85, 86, 93–107, 115, 121, 122, 137, 140, 163, 168, 181, 182, 191, 194, 200, 221, 235, 264, 268  
Хондзё, Тасуку 244  
Хорвиц, Роберт 129  
Хромосомы 60–62, 66, 83, 85, 102, 113, 114, 118, 138, 139, 148, 152, 228

## Ц

- Циклины 114, 115  
Цитоплазма 49, 50, 102, 131, 161, 174, 201, 229, 230

## Ч

- Чек, Томас 64

## Ш

- Шостак, Джек 139

## Э

- Эвери, Освальд 45  
Эволюция 9, 49, 64, 68, 69, 79, 105, 126, 158, 219, 235, 237, 238, 279  
Эластин 202, 203  
Эллисон, Джеймс 244  
Эмбриогенез 129  
Эпигенетические метки 146, 147  
Эпигенетический ландшафт 144, 145  
Эпителиально-мезенхимальный переход 193, 205, 213  
Эпителиальные клетки 33, 193  
Эстроген 110, 116, 117  
Эффект Варбурга 162, 164, 166, 169, 187  
Эффект Пастера 162

## Я

- Яманака, Синъя 150





Мария Кондратова

# КРИВОЕ ЗЕРКАЛО ЖИЗНИ

Главные мифы о раке,  
и что современная наука  
думает о них

Руководитель проекта *А. Шувалова*

Корректоры *И. Астапкина, С. Чупахина*

Компьютерная верстка *М. Поташкин*

Оформление обложки и макет *А. Бондаренко*

Подписано в печать 28.05.2019. Формат 60×90/16.  
Бумага офсетная № 1. Печать ролевая струйная.  
Объем 20 печ. л.

ООО «Альпина нон-фикшн»  
123007, г. Москва,  
ул. 4-я Магистральная, д. 5, строение 1, офис 13  
Тел. +7 (495) 980-5354  
[www.nonfiction.ru](http://www.nonfiction.ru)

Отпечатано в АО «Т8 Издательские Технологии»  
109316, г. Москва, Волгоградский пр-т, д. 42, корп. 5  
Тел.: 8(499)322-38-30

Знак информационной продукции  
(Федеральный закон № 436-ФЗ от 29.12.2010 г.)

16+