

УДК: 616.006; 616-021; 615-036

# Опухолевый рост – современный взгляд на патогенез и фармакотерапию (лекция)

©2021. А.И. Тюкавин<sup>1</sup>, С.В. Сучков<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup> Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

<sup>2</sup> Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет), Москва, Россия

<sup>3</sup> Московский государственный медицинский стоматологический университет им. А.И. Евдокимова, Москва, Россия

\* e-mail: alexander.tukavin@pharminnotech.com

Поступила в редакцию 26.05.2021 г.

После доработки 16.06.2021 г.

Принята к публикации 28.06.2021 г.

В лекции представлены современные сведения о распространенности онкологических заболеваний в мире и в Российской Федерации. Рассмотрены основные факторы риска и причины возникновения злокачественных опухолей. Особое внимание уделено механизмам трансформации нормальных клеток в опухолевые, а также показана роль онкогенов и антионкогенов в инициации злокачественного роста. На основании современных сведений о канцерогенезе продемонстрирована патогенетическая значимость молекулярных механизмов злокачественного роста клеток на различных стадиях (инициации, промоции, прогрессии) опухолевого процесса. Описаны механизмы уклонения опухолей от влияния иммунных и других механизмов, сдерживающих их развитие в организме, а также показано, каким образом происходит метастазирование злокачественных клеток. Представлены современные опухолевые маркеры, на основе которых проводится раннее выявление злокачественных заболеваний. Особое внимание уделено молекулярно-диагностическим подходам к оценке риска возникновения и ранней диагностики злокачественных новообразований. Рассмотрены геномные, эпигенетические и интерактомные опухолевые маркеры, которые применяются в передовых отечественных и зарубежных онкологических центрах. Освещены наиболее перспективные подходы к созданию эффективных противоопухолевых препаратов, полученных на основе последних достижений молекулярной биологии и биоинформатики.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** опухолевый рост; факторы риска; этиология злокачественных опухолей; молекулярные механизмы канцерогенеза; геномные, эпигенетические, интерактомные маркеры опухолевого роста; персонализированная противоопухолевая фармакотерапии

DOI: <https://doi.org/10.17816/phf65284>

## СОКРАЩЕНИЯ:

ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения;

ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота;

РНК – рибонуклеиновая кислота;

УФИ – ультрафиолетовое излучение;

АЭС – атомная электростанция;

MHCI – главный комплекс гистосовместимости класса I;

GRN – сети генной регуляции;

ПНС – паранеопластические синдромы;

IgE – иммуноглобулины E;

IgG – иммуноглобулины G;

ИКТИ – ингибиторы контрольных точек иммунитета.

## ВВЕДЕНИЕ

Одной из актуальных проблем для современной медицины и фармацевтики является разработка и создание инновационных диагностических и лечебных технологий оказания высокоэффективной помощи пациентам, страдающим онкологическими заболеваниями. Патогенетическую основу этого вида патологии составляет опухолевый рост [1, 2].

**Опухолевый рост** – типовая форма нарушения тканевого роста, характеризующаяся неконтролируемым со стороны организма разрастанием ткани, главным признаком которой служит появление качественно измененных (атипичных) клеток. Опухоль образуется в результате нарушения механизмов поддержания нормального клеточного состава органов и тканей – усиления пролиферации и нарушения дифференцировки клеток, с одной стороны, и торможения механизмов их запрограммированной гибели (апоптоза) – с другой.

**Распространенность.** По данным ВОЗ ежегодно в мире выявляется более десяти миллионов новых случаев злокачественных новообразований. Это означает, что каждую минуту на планете 19 пациентам ставится диагноз онкологического заболевания. В Российской Федерации почти у 620 тыс. пациентов в год впервые выявляются злокачественные опухоли. Каждую минуту одному жителю нашей страны ставится онкологический диагноз.

Наиболее распространенными в мире опухолями у людей обоих полов являются: рак легкого, колоректальный, мочевого пузыря, почки, поджелудочной железы и меланомы. Четыре вида опухолей встречаются у представителей только одного пола. У женщин это рак яичников, тела матки и шейки матки. У мужчин – рак предстательной железы. Рак молочной железы в 99% случаев возникает у женщин и очень редко у мужчин.

## КЛАССИФИКАЦИЯ ОПУХОЛЕЙ

Классификации новообразований строятся на основании клинического течения опухоли, локализации, тканевого происхождения, степени дифференцировки и других критериев.

**По клиническому течению** опухоли подразделяют на доброкачественные и злокачественные.

**Доброкачественные опухоли.** К таким опухолям относят различные по клеточному строению (морфологии) новообразования, содержащие атипичные клетки. Доброкачественные опухоли отличает медленный и экспансивный рост. Увеличиваясь в размерах, они раздвигают, сдавливают окружающие органы и ткани, не прорастая и не разрушая их. В абсолютном большинстве случаев доброкачественные опухоли не рецидивируют после радикального удаления и не дают метастазы. Под влиянием разнообразных, не всегда ясных, факторов возможна малигнизация (озлокачествление) доброкачественной опухоли.

**Злокачественные опухоли** отличаются от доброкачественных новообразований:

- прогрессирующим ростом;
- инфильтративным характером развития и спаянностью с окружающими тканями и органами («включенная» опухоль);
- метастазированием и высоким риском рецидивирования после удаления.

Опухоль может врастать в стенку пораженного органа (эндофитный тип) или распространяться из стенки полого органа в просвет его полости (экзофитный тип). Опухоле-

вый узел, образованный преимущественно атипичными мезенхимальными клетками, получил название солидного или медуллярного новообразования. Опухоли, в которых преобладают атипичные клетки стромы органа или ткани, называются скirroмом.

### Виды опухолей

В соответствии с принадлежностью новообразований к одному из четырех основных видов тканей различают опухоли:

- 1) эпителиального происхождения;
- 2) соединительно-тканного происхождения;
- 3) из нервной ткани;
- 4) из меланообразующей ткани.

Тканевое происхождение **доброкачественных опухолей** отражено в их номенклатуре: суффикс «ома» (от древнегреческого «онкома», опухоль) присоединяется к корням слов, обозначающих ткань, являющуюся источником доброкачественной опухоли.

Так, опухоль из хрящевой ткани называется хондромой, из жировой – липомой, из мышечной – миомой, из нервной ткани – невриномой, из покровного эпителия – папилломой, из железистого эпителия – аденомой.

Опухоли центральной нервной системы, происходящие из нейроглии, называются глиомами, а из оболочек мозга – менингиомами. Глиома бывает доброкачественными и злокачественными.

Доброкачественное новообразование из пигментной ткани широко распространены у здоровых людей – невусы (родинки).

**Злокачественные опухоли** из соединительной ткани называются саркомами (от греческого *sarkos* – мясо). Например: хондросаркома, липосаркома, миосаркома, остеосаркома.

Злокачественные опухоли из покровной эпителиальной ткани называются раком, а из железистого эпителия – карциномой. Например: рак кожи, карцинома желудка, аденокарцинома молочной железы.

Злокачественные новообразования из пигментной ткани называются меланомами.

К злокачественным опухолям головного мозга относятся: астрацитомы, глиобластомы и другие.

## ЭТИОЛОГИЯ ОПУХОЛЕЙ

**Факторы риска.** Важнейшим фактором риска онкологических заболеваний различного происхождения и локализации является возраст. Признаки доброкачественной опухоли простаты встречаются у каждого второго российского мужчины после 60 лет и у 90% мужчин после 70 лет. Рак предстательной железы чаще всего возникает после 50 лет. Доброкачественные опухоли молочной железы наиболее часто выявляются у представительниц женского пола в возрасте 14–35 лет, а пик диагностирования рака молочной железы у женщин всего мира приходится на возраст 40–60 лет. Вероятность возникновения рака молочной железы зависит от времени реализации женщиной репродуктивной функции. Это новообразование встречается в три раза чаще, если первые роды случились в 30 лет и позднее.

Частота возникновения рака коррелирует с уровнем индустриализации страны и географией региона постоянного проживания людей, а также с их вредными привычками. Наибольшее число онкологических заболеваний встречается в индустриально развитых странах, а меньше всего опухолей выявляется среди коренного населения

развивающихся стран. Самая высокая заболеваемость колоректальным раком отмечается в странах Северной Америки и, чаще всего, это заболевание возникает у афроамериканцев. Однако в странах африканского континента, откуда они ведут свою родословную, колоректальный рак является редко встречающимся заболеванием.

**Канцерогены.** Под канцерогенами понимают вещества, обладающие способностью вызывать злокачественные опухоли. Различают экзогенные и эндогенные канцерогены. Экзогенные канцерогены поступают в организм из окружающей среды, а эндогенные образуются в том же организме, где вызывают опухоли.

**Экзогенные канцерогены.** Факторы, которые вызывают опухолевый рост прямым воздействием на клетки, называются истинными или полными канцерогенами.

Некоторые вещества сами не обладают существенным канцерогенным эффектом, но при взаимодействии с ними другие химические соединения резко усиливают свои канцерогенные свойства. В таком случае первые называются коканцерогенами. Установлено, что, рабочие, профессионально контактирующие с асбестом, в пять раз чаще умирают от рака легких, если они являются курильщиками.

Некоторые соединения приобретают канцерогенные свойства после метаболических превращений в организме, поэтому их называют пре- или проканцерогенами. При попадании в организм такой продукт химического производства как нафтиламин в печени подвергается биотрансформации до безвредного вещества, которое выделяется почками с мочой. В мочевом пузыре на это вещество действуют ферменты, которые превращают его в истинные канцерогены, вызывающие рак мочевого пузыря.

По происхождению выделяют три группы канцерогенных воздействий: химические, биологические и физические.

**Химические канцерогены.** Наибольшее количество злокачественных заболеваний человека связано с действием химических факторов. Установлено более 1500 органических и неорганических химических соединений, обладающих свойствами канцерогенов. В первую очередь, это продукты горения табака (более 60 химических веществ), ароматические углеводороды (3-4-бензпирен и др.), эпокисды, химические компоненты пищи и некоторых лекарств (орех арека, ароматические углеводороды, диэтилстильбестролы др.).

**Биологические канцерогены.** Ведущая роль среди биологических факторов, вызывающих возникновение опухолей, принадлежит онкогенным ДНК и РНК-содержащим вирусам. Небольшой участок генома вируса, отвечающий за трансформацию нормальной клетки в опухолевую, называется онкогеном. Гены ДНК-онковирусов способны непосредственно внедряться в геном клетки мишени. Интеграция вирусных РНК-генов в клеточный геном происходит опосредованно: после образования и внедрения в генетический аппарат клеток мишеней ДНК-копий. Одним из актуальных биологических канцерогенов является вирус папилломы человека, вызывающий рак шейки матки у женщин старше 30 лет.

**Физические воздействия** (ионизирующая радиация, ультрафиолетовое излучение и др.) могут вызывать развитие злокачественных опухолей (кожи, молочной железы, простаты и др.). При определенном фототипе человека (рыжие, блондины) УФВ вызывает пигментную опухоль – меланому. Отмечен рост числа больных раком щитовидной железы среди населения, проживающего в зоне радиационного заражения после аварии на АЭС в Чернобыле.

Риск возникновения опухолей возрастает у пациентов, проходящих длительный курс лучевой терапии.

**Эндогенные канцерогены.** Потенциально канцерогенными соединениями могут быть желчные кислоты, эстрогены, а также продукты нарушенного обмена триптофана и тирозина. Показано, что продукт метаболизма триптофана 3-гидроксиантралиновая кислота способна вызывать опухолевый рост в мочевом пузыре.

## ПАТОГЕНЕЗ ОПУХОЛЕВОГО РОСТА

Канцерогены повреждают участки ДНК, осуществляющие активирующие или тормозные влияния на деление (пролиферация) и созревание (дифференцировка) клеток.

**Механизмы трансформации нормальных клеток в злокачественные**

**Онкогены.** Генные структуры, обеспечивающие нормальные процессы развития клеток, называются протоонкогенами. Под влиянием канцерогенов протоонкогены становятся онкогенами. Процесс превращения протоонкогенов в онкогены связан с нарушениями (мутациями) генетического кода участка молекулы ДНК, который отвечает за нормальное размножение клеток (пролиферацию), и трансформацией этого участка молекулы в структуру, инициирующую развитие злокачественной опухоли.

Онкогены формируются в результате:

- 1) точечных мутаций в кодирующих последовательностях онкогена, что изменяет структуру его белкового продукта, а соответственно, и взаимодействие белка с мишенью;
- 2) перемещения отдельных фрагментов между хромосомами (транслокации);
- 3) амплификации гена – многократного увеличения числа его копий в генетическом материале отдельных клеток;
- 4) усиления работы некоторых онкогенов во многих опухолях, т.е. стимуляции секреции конечного белкового продукта.

**Онкобелки.** Продуктами генетического аппарата трансформированных клеток являются онкобелки, которые локализуются в ядре, цитоплазме, мембранах клеток. Онкобелки ядра клетки жестко фиксированы, а мембранные и цитоплазматические онкопротеины способны к перемещению. В частности, онкобелки клеточных мембран переходят из мембраны в цитоплазму, и наоборот.

Среди онкобелков выделяют:

- 1) внеклеточные ростовые факторы;
- 2) продукты онкогенов, служащие рецепторами для этих факторов (рецепторные тирозинкиназы);
- 3) онкобелки, кодируемые онкогенами, и группа серин-треониновыхкиназ;
- 4) продукты ядерных онкогенов (тус, мут и др.).

**Функции онкобелков различаются:**

- 1) ядерные ДНК-связывающие белки (онкогены семейства тус, мут) стимулируют синтез ДНК и деления клетки;
- 2) гуанозинтрифосфатсвязывающие онкобелки (онкогены семейства gas) способствуют ориентации клетки в сторону опухолевого роста;
- 3) тирозинзависимые протеинкиназы нарушают механизмы контактного торможения клеток;
- 4) гомологи факторов роста и рецепторов факторов роста стимулируют рост клетки;
- 5) видоизмененные мембранные рецепторы (псевдо-рецепторы) выступают в качестве факторов роста и рецепторов факторов роста.

В совокупности онкобелки обеспечивают функционирование ключевых информационных каналов управления опухолевым ростом. Они осуществляют беспрепятственное прохождение сигналов – активаторов пролиферации от поверхности мембраны в ядро клетки, а также торможение механизмов апоптоза атипичных клеток.

**Антионкогены.** С одной стороны, в геноме нормальных клеток имеется большое количество генов – потенциальных индукторов опухолевого роста. С другой, клетки обладают высоким противоопухолевым потенциалом. Торможение (супрессия) опухолевого роста осуществляется системой белков антионкогенов.

**Гены-супрессоры** опухолевого роста подразделяют на три группы: хранители клеточного цикла, гены общего контроля и гены, поддерживающие «среду обитания». Ведущая «охранная» функция отводится белкам семейств продукта гена ретинобластомы (pRb) и опухолевого супрессора p53.

Семейство белков pRb контролирует процесс деления в нормальных условиях и играет ключевую роль в остановке клеточного цикла и переходе в состояние *cellsenescence* (клеточного старения).

Белки семейства p53 проявляют активность в условиях повреждения ДНК и играют регуляторную роль в индукции апоптоза и клеточного старения.

Так называемые санитарные белки защищают геном от потенциально онкогенных мутаций путем репарации ДНК. Они включают «молекулярные машины» – ферменты (геликазы), которые поддерживают функцию теломеров. Гены, поддерживающие «среду обитания», экспрессируют белки, которые защищают клетку от повреждающих факторов, генерируемых стромальными клетками окружения.

**Признаки злокачественного перерождения тканей.** При опухолевом перерождении в атипичных клетках:

- 1) отсутствует необходимость получения дополнительных сигналов для деления (пролиферации) клеток;
- 2) потеряна способность клеток реагировать на сигналы, которые сдерживают пролиферацию;
- 3) блокированы рецепторы и заторможены сигнальные пути апоптоза;
- 4) наблюдается «взрыв» репликативного потенциала – резкое ускорение синтеза дочерней молекулы ДНК на матрице родительской молекулы ДНК;
- 5) отмечается геномная нестабильность (ускоренное накопление мутаций);
- 6) формируются механизмы инвазии и метастазирования;
- 7) активируются неоангиогенез и адаптация окружающих опухоль стромальных компонентов к потребностям ее роста;
- 8) наблюдается феномен ускользания атипичных клеток от иммунного надзора;
- 9) отмечается развитие воспаления в зоне опухолевого роста, практически всегда предшествующее и/или сопутствующее такому росту;
- 10) наблюдается активация аэробного гликолиза, поддерживающего злокачественный рост.

### СТАДИИ РАЗВИТИЯ ОПУХОЛЕЙ

Процесс превращения нормальной клетки в опухолевую клетку состоит из трех стадий:

- 1) инициации;
- 2) промоции;
- 3) прогрессии опухоли.

**Стадия инициации.** Опухолевый процесс запускается, когда в клетке накапливается критическое число мутаций и других генетических изменений, приводящих к нарушениям регуляции клеточного цикла. Одной из причин инициации опухолевого процесса является высокая частота мутаций в геноме опухолевой клеточной линии (нестабильность генома). В результате генетической нестабильности при делении раковых клеток происходит быстрое накопление критического числа и видов онкогенных мутаций, которые формируют в клетках злокачественный генотип и опосредуют их неопластические свойства.

**Протоонкогены.** Рассматривают три основных механизма активации протоонкогенов:

- 1) мутации в первичной структуре протоонкогенов, например, семейства RAS;
- 2) амплификация (увеличение числа копий гена в ДНК клетки), например, онкогенов семейства MYC;
- 3) превращение протоонкогена в активный онкоген вследствие структурных перестроек генома клетки, вызванных потерей части генетической информации при обмене материалом между хромосомами.

**Антионкогены.** Важная роль в запуске опухолевого процесса принадлежит подавлению экспрессии генов, кодирующих белки антионкогены. Нарушения онкосупрессорных функций белков может быть следствием точечных мутаций в кодирующих и регуляторных областях соответствующего гена, приводящих к сбою считывания информации и образованию функционально неполноценных онкосупрессоров. Важным фактором запуска канцерогенеза является и тот факт, что с генетической точки зрения протоантигены действуют как доминантные факторы, а гены-супрессоры опухолевого роста – как рецессивные факторы.

**Гены-модуляторы.** В последнее время большую роль в инициации опухолевого процесса отводят мутаторным генам (генам-модуляторам), нарушение функции которых увеличивает темп возникновения мутаций и других генетических изменений, способствующих канцерогенезу.

При всей важности активации онкогенов ключевую роль в инициации опухолевого процесса связывают с нарушениями генов-супрессоров, которые влияют на прохождение клеточного цикла и регулируют процесс запрограммированной гибели клеток. Продолжительность стадии инициации зависит от характера и размера первичного генетического «полома», с одной стороны, и факторов, противостоящих опухолевой трансформации (иммунитет, пол, возраст и др.), с другой. По разным оценкам стадия инициации может составлять от нескольких суток до десятков лет.

**Стадия промоции** связана с действием факторов, которые активируют размножение опухолевых (иницированных) клеток (промоторов). В процессе деления такие клетки приобретают новые свойства, которые дают им особые преимущества перед остальными для выживания и развития в агрессивной среде. Например, опухолевые клетки «включают» внутри себя генераторы сигналов, стимулирующих пролиферацию, и блокируют действие внешних регуляторных стимулов (цитокины и др.), направленных на торможение размножения атипичных клеток.

В стадии промоции опухолевые клетки утрачивают одно из фундаментальных свойств нормальных клеток – вступать в апоптоз после строго ограниченного числа делений, становясь «бессмертными». Для этого блокируют мембранные рецепторы клеточной гибели (TNFRSF –

Tumor Necrosis Factor Receptor Superfamily), тормозятся механизмы, опосредующие выход из митохондрий в цитоплазму факторов апоптоза (цитохрома С, прокаспаз), а также инактивируются ферменты (каспазы), ключевые участники сигнальных путей, инициирующие запрограммированную клеточную гибель.

В опухоли ослабевают механизмы взаимного удержания (контактов) злокачественных клеток и внеклеточного матрикса. При нарушении этих механизмов в нормальной ткани клетки самоуничтожаются. Опухолевая клетка, в отличие от нормальной, при нарушении или утрате контакта с внеклеточным матриксом не погибает, а сохраняет жизнеспособность за счет активации процесса аутофагии. Вследствие дезорганизации микрофиламентоватипичные клетки злокачественных опухолей обретают подвижность. С этого момента, независимо от размера опухоли, ее клетки становятся способными к инвазии и метастазированию. Они могут образовывать новые очаги опухолевого роста за пределами первичной злокачественной опухоли.

**В стадии опухолевой прогрессии** происходит клеточная трансформация злокачественной опухоли. В результате генетической нестабильности опухоль из первично моноклонального образования превращается в поликлональное клеточное сообщество. В ней одновременно существуют несколько клонов атипичных клеток с различными наборами онкогенных мутаций. За счет жесткой конкуренции и отбора в злокачественной опухоли сохраняются только те клоны, которые отличаются повышенной способностью выживать и развиваться в агрессивной для них внутренней среде организма.

В этой стадии развитию опухоли противодействует иммунная система – происходит активация натуральных киллеров и цитотоксических Т-лимфоцитов, а также антиген-презентирующих клеток (макрофагов, дендритных клеток). В свою очередь опухолевые клетки вырабатывают проопухолевые цитокины (трансформирующий фактор роста – TGF- $\beta$  и др.), а также стимулируют продукцию Т-регуляторных клеток, которые усиливают размножение клеток. В атипичных клетках происходит торможение экспрессии генов главного комплекса гистосовместимости МНСI, что делает опухолевые клетки неузнаваемыми для иммунной системы.

Одним из эффективных молекулярных механизмов уклонения (эвазии) опухоли от иммунной клеточной атаки является экспрессия опухолевыми клетками белков, которые, взаимодействуя со структурами цитотоксических Т-лимфоцитов, включают в них иммунный тормоз. По-английски иммунный тормоз называют *checkpoint* – контрольная точка, которую иммунитету нужно пройти, чтобы включить механизм уничтожения идентифицированной чужой мишени.

Если между противоопухолевым иммунитетом организма и механизмами, способствующими росту новообразования, устанавливается баланс («паритет»), то злокачественная опухоль может клинически «безмолвствовать» на протяжении многих лет. Например, быстрорастущему раку толстой кишки от одной клетки до опухоли размером около 6 см требуется 6–8 лет, а медленно растущему – порядка 50 лет.

**Неоангиогенез и метастазирование.** Быстро развивающееся злокачественное новообразование требует повышенного снабжения клеток продуктами для метаболизма. Если размер опухоли превышает 1-2 мм, то она под влиянием факторов роста начинает формировать свою собственную микрососудистую сеть (неоангиогенез). Ключевую роль в возникновении ангиогенного фенотипа злокачественных клеток играет подавление опухолью функции

супрессора p53, который, помимо запуска апоптоза, экспрессирует ингибиторы факторов роста микрососудов. Подвижность, приобретенная раковыми клеткам, позволяет им проникать в соседние ткани, а также выходить в просвет кровеносных и лимфатических сосудов и перемещаться с током крови и лимфы по всему организму.

В крови под влиянием провоспалительных факторов опухоли происходит активация тромбоцитов и образование комплексов (конгломератов), включающих кровяные пластинки и опухолевые микрочастицы. Благодаря этому, раковые клетки обретают защиту от разрушения иммунной системой. Также у них повышается вероятность задержки в системе микроциркуляции органов и тканей.

В микрососудах опухолевые клетки прикрепляются к поверхности эндотелия и дают начало росту вторичных очагов активно пролиферирующих раковых клеток – метастазов. Во вторичном узле опухоли неопластические клетки попадают в иное, чем в первичном очаге, клеточное микроокружение, что изменяет фенотипические характеристики метастазов. Гетерогенность клеток основного и вторичного опухолевого узлов определяет большую устойчивость последних к действию механизмов противоопухолевой защиты организма, а также разную чувствительность клеток первичной опухоли и метастазов к фармакотерапии.

**Опухолевые маркеры.** Онкомаркерами называют специфические продукты жизнедеятельности опухолей и/или вещества, продуцируемые клетками нормальных тканей в ответ на наличие в организме злокачественных новообразований. С помощью био(онко)маркеров оценивают интенсивность процессов повреждения клеток, а также определяют природу злокачественного роста и прогноз опухолевого заболевания. Интенсивно развиваются технологии прижизненной визуализации биомаркеров. Биомаркеры опухолевого роста могут быть определены раньше, чем появятся клинические признаки онкологического заболевания. Кроме того, уровень экспрессии этих веществ является важным прогностическим фактором течения и эффективности лечения опухолей.

**Геномные маркеры.** В связи с развитием геномных технологий (полногеномное секвенирование и др.) появилась возможность исследовать мутации сразу нескольких тысяч генов у одного пациента с помощью микрочипов (рис. 1).

Для разных типов опухолей исследуют изменения экспрессионного спектра генов на уровне РНК или спектра регуляторных последовательностей, таких как микро-РНК и других. Появилась возможность определить единичные или

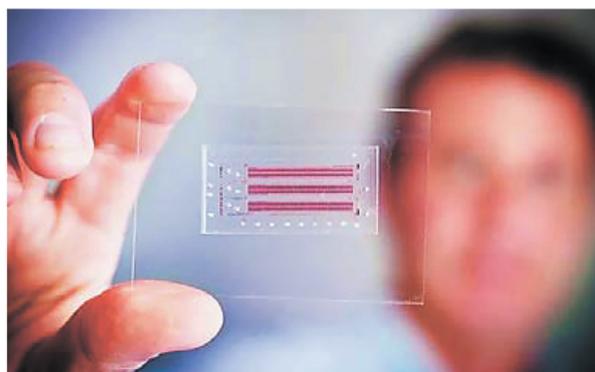


Рис. 1. Микрочип для диагностики злокачественных опухолей  
Fig. 1. Microchip for the diagnosis of malignant tumors

групповые изменения экспрессии генов, которые связаны с клиническим течением опухоли, инвазией, метастазированием и ответом на лечение.

**Эпигенетические маркеры.** Мишенями для оценки функционирования эпигенетических механизмов регуляции экспрессии генов являются: метилирование ДНК, модификация гистонов и РНК-интерференция.

Наиболее актуальным подходом эпигенетического маркирования является диагностика индивидуального «метилотипа» пациентов. Под «метилотипом» понимают совокупность генов, наиболее часто метилированных при определенном типе опухоли. Процессы метилирования вовлечены в регуляцию экспрессии и инактивации генов на уровне транскрипции посредством плотности упаковки ДНК и гистонов в хроматин.

Исследование метилирования генома с помощью микрочипов, в том числе аномального метилирования генов-супрессоров, открывает новые горизонты для диагностики маркеров прогноза болезни. Выявление аномального метилирования генов, отвечающих за общие и частные пути регуляции жизнедеятельности злокачественной клетки, может показывать, как далеко зашел опухолевый процесс, насколько интенсивно идет рост опухоли и процесс метастазирования. Определение подобных генов позволит использовать профиль метилирования, в сочетании с другими молекулярно-генетическими данными, в качестве маркера как для ранней диагностики злокачественных процессов, так и для определения прогноза заболевания.

**Интерактомные опухолевые маркеры.** Интерактомика (англ. Interactomics) – это междисциплинарное научное направление, в рамках которого изучаются взаимодействия между геномом и белками (протеомом) и последствия этих взаимодействий, а также исследуются связи белков между собой. Последние, как ферменты, регулируют все метаболические процессы (метаболизм) в клетках организма.

С позиций интерактомики организм можно представить, как многомерную сетевую модель, базовыми элементами которой являются геном, протеом и метаболит, объединенные между собой постоянно изменяющимися связями внутри каждого элемента и между ними. Интерактомная модель живой системы представляет собой информационный аналог морфофункциональной организации органов и тканей организма [4, 5].

Биологические системы сложны по своей природе. Их поведение регулируется взаимодействием многих молекулярных компонентов (например, кодирующих и некодирующих РНК, белков), которые структурированы в многочисленные регуляторные слои. Точное изображение клетки в составе биологической системы требует знаний о взаимодействиях элементов и, в частности, о регуляторном слое, описанном как сети генной регуляции. Регуляторные сети генов, как и все биологические сети, включают такие биологические компоненты как узлы, а их взаимодействия представляются в виде ребер (или краев) (рис. 2).

Размер узла (node) – это свойство, поддающееся количественной оценке (например, кратное изменение в двух различных экспериментальных ситуациях; это позволяет включить динамический компонент (т.е. изменение времени) в графическое представление сети). Ширина ребра представляет собой силу связи (например, коэффициент корреляции). Цвета узлов идентифицируют различные сетевые модули.

GRN – это идеальная реконструкция взаимодействий между генетическими элементами, включающая в себя влияние транскрипционных факторов на экспрессию их мишеней, а также эпигенетические и многие другие дополнительные уровни молекулярной регуляции.

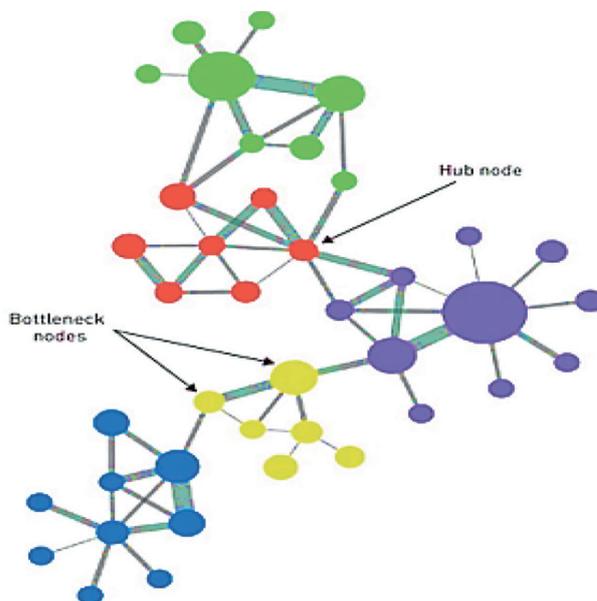


Рис. 2. Топология сети и ее значение  
Fig. 2. Network topology and its meaning

Мутантные гены опухолевых клеток организуются в «генные сети», которые контролируют метаболические процессы и вовлекаются в генез конкретных видов опухолевых заболеваний. В «генных сетях» опухолевых клеток имеются главные (центральные) гены и дополнительные (вспомогательные) гены, так называемые гены-модификаторы. Для каждой опухоли характерен свой специфический набор сетевых генов и свой функциональный генетический модуль.

В целом, злокачественное заболевание как форма патологии проявляется не в нарушениях работы отдельных молекул, а в формировании **сетевого патологического синдрома**, который рассматривают как совокупность взаимодействий или ребер, узлов, модулей и других компонентов интерактома.

Для оценки специфичных для рака молочной железы сетей взаимодействия генов, имеющих решающее значение для выяснения механизмов развития опухоли с точки зрения биологической сети, устанавливаются типовые сети взаимодействия ген-ген образцов рака, основанного на профилях экспрессии генов, идентифицируются сети взаимодействия ген-ген и пути, связанные с локализацией рака, его подтипами и стадиями (рис. 3).

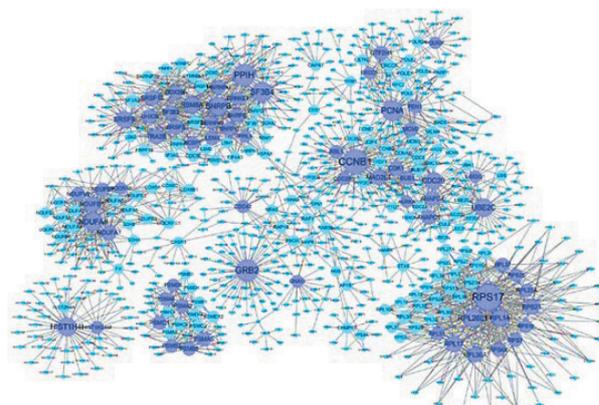


Рис. 3. Генные сети взаимодействия, связанные с раком молочной железы  
Fig. 3. Gene interaction networks associated with breast cancer

Гетерогенность соматических мутаций в раковых клетках препятствует построению унифицированных сетей межбелковых взаимодействий. Неоднородность эпигенетического ландшафта в клетках различных видов опухолей позволяет выстраивать опухолеспецифические карты белковых взаимодействий и на этой основе предсказывать вероятность развития и специфику опухолевого роста, а также прогнозировать благоприятный или неблагоприятный исход заболевания (рис. 4).

Экспрессия генов BRCA1 и его взаимодействующих партнеров BRCA2 и MRE11 с высокой степенью коррелируют у выживших пациентов (good output). Зеленые ребра указывают на высокую корреляцию в экспрессии между парами. Эта корреляция нарушена (красные ребра) у пациентов, которые умерли в результате рака молочной железы (poor output).

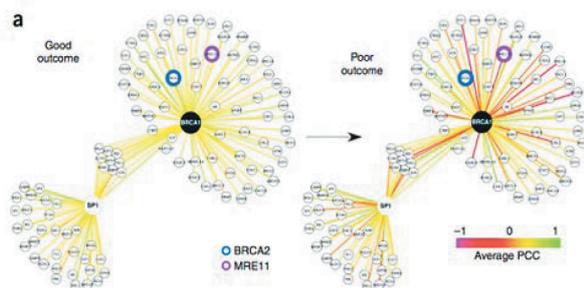


Рис. 4. Различия в динамических свойствах интерактома при опухолях молочной железы. PCC – коэффициент корреляции Пирсона

Fig. 4. Differences in the dynamic properties of interactome in breast tumors. PCC – Pearson's correlation coefficient

Как видно, сетевые структуры (как метаболические, так и регуляторные) являются уникальными источниками биомаркеров принципиально нового поколения. На их основе ИТ-инструментария может совершенствоваться предиктивно-диагностические, превентивно-профилактические и лечебно-реабилитационные медицинские технологии оказания персонализированной помощи онкологическим больным.

**Классификации TNM.** Для первичной оценки стадии опухолевого процесса, выбора стратегии лечения опухоли и прогноза в клинической практике широко используется система TNM (Tumor – опухоль, Node – лимфатический узел, Metastasis – метастазы).

В этой системе T характеризует первичный очаг опухоли (объем); N – наличие/отсутствие метастазов в регионарных лимфатических узлах; M – определение наличия/отсутствия отдаленных метастазов.

Дополнительно вводятся символы: G – характеристика степени дифференцировки неопластических клеток; P – степень прорастания стенки полых органов; R – наличие/отсутствие опухоли после проведенного лечения.

Например:

T1, N0, M0 – первая стадия рака;

T1-3, N1-2, M0 – третья стадия рака;

любая T и любые N при M1 – четвертая стадия рака.

В последнем случае излечение от онкологического заболевания на современном уровне медицины невозможно. Метастазирование более чем в 90% случаев является основной причиной смерти от злокачественных опухолей.

**Местное и системное действие опухоли на организм**

Злокачественные новообразования по мере своего развития оказывают местное и системное действие на организм.

**Местное действие.** Под местным действием новообразований подразумеваются эффекты, связанные с увеличением

объема опухолевого узла и с инвазией опухоли в близлежащие ткани: сдавление и/или смещение опухолью органов и тканей с нарушением их функции; прорастание полых органов и кровеносных сосудов; нарушение гемодинамики и лимфооттока.

**Системные эффекты.** В результате системного действия опухолей на организм формируются паранеопластические синдромы. При онкологических заболеваниях наблюдаются эндокринные нарушения (избыточная продукция глюкокортикоидов при раке легкого) и расстройства электролитного обмена (высокое содержание кальция при остеосаркомах и метастазах в кости скелета). Гематологический ПНС проявляется гиперактивацией системы гемостаза и патологическим эритроцитозом при раке почки и тяжелой анемией при нарушениях метаболизма железа, ингибировании эритропоэза и синтеза эритропоэтина, вызванных опухолевыми процессами в костном мозге. При усиленном синтезе цитокинов (TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-1) нарушается аппетит (анорексия) и развивается кахексия. Под кахексией или общей атрофией понимают истощение организма, характеризующееся резко выраженным общим исхуданием и физической слабостью.

## ПРИНЦИПЫ ПРОФИЛАКТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

**Злокачественная опухоль как объект терапии.** Прогресс молекулярной биологии и медицины существенно расширил представления о причинах и ведущих механизмах опухолевого роста.

Вместе с тем опухолевый рост остается одной из величайших загадок патологии живых систем. Злокачественная опухоль, возникнув в органе или ткани как «интегрированное» сообщество однородных атипичных клеток, выходит из-под контроля регуляторных и исполнительных систем организма. По мере роста опухоль начинает сама терять контроль над процессами, лежащими в основе ее собственного развития как патологической системы. В опухолевой ткани постоянно появляются новые клеточные клоны, отличные от первичных атипичных клеток. Эти клоны обладают повышенной выживаемостью и агрессивностью, а между вновь возникающими сообществами атипичных клеток идет «непримиримая борьба» за размножение в агрессивной для них среде. В результате злокачественная опухоль из моноклонального образования превращается в разнородное (гетерогенное) сообщество раковых клеток, утративших свои первичные специфические функции, но постоянно воспроизводящее новые атипичные клетки, которые становятся опасными для самой опухоли.

С увеличением массы автономных гетерогенных клеточных сообществ в опухолях прогрессируют процессы функционального разобщения клеток и разрушения первичной опухолевой ткани. Происходит ослабление контактов злокачественных клеток между собой и внеклеточным матриксом пораженного органа. Возникают очаги некроза вследствие ишемии и локального воспаления опухолевой ткани.

Для выживания опухоли как автономного патологического образования включаются механизмы переноса (транслокации) раковых клеток с кровью, лимфой и другими способами в здоровые органы и ткани – метастазирование. Вновь возникающие (вторичные) очаги опухолевого роста развиваются по тем же закономерностям, что и первичная опухолевая ткань. При этом, в отличие от последней, атипичные клетки метастазов уже несут в себе гены повышенной устойчивости к агрессивным для них воздействиям. Клетки метастазов, пройдя «селекцию» на выживаемость в первичном очаге опухолевого роста, обладают повышенной устойчиво-

стью к традиционной химиотерапии. Развитие метастазов является одной из ключевых проблем в клинической онкологии и основной причиной рецидивов заболевания у больных злокачественными опухолями.

**Профилактика.** Профилактика является одной из важнейших задач в противораковой терапии. Она проводится по трем направлениям:

**Первичная профилактика** направлена на пропаганду и создание необходимых условий для здорового образа жизни, регламентирование трудовой деятельности, изучение роли факторов внешней среды и производства в развитии опухолей и ограничение контактов населения с канцерогенными веществами.

**Вторичная профилактика** – комплекс организационных мероприятий системы здравоохранения, направленный на раннее выявление онкологических заболеваний и лечение их на начальных стадиях.

**Третичная профилактика** – комплекс лечебно-диагностических мероприятий направленных на предотвращение рецидивов заболевания после проведенного лечения. Он включает в себя наблюдение в онкологическом диспансере, медикаментозную противорецидивную и заместительную противоопухолевую терапию.

**Лечение злокачественных новообразований** носит комплексный характер. В онкологической практике применяются:

**I. Методы, направленные на непосредственное удаление, уничтожение или торможение роста опухолевых клеток:**

- 1) хирургические вмешательства (более или менее радикальное удаление опухоли и окружающих тканей, лимфоузлов и т.д.);
- 2) химиотерапия (цитостатики, антиметаболиты, противоопухолевые антибиотики, препараты платины, полихимиотерапия);
- 3) лучевая (радио) терапия (гамма-излучение, проникающее на любую глубину; нейтроны, проникающие на ограниченную глубину; электроны, проникающие на очень небольшую глубину);
- 4) гормональная терапия;
- 5) криотерапия;
- 6) фотодинамическая терапия препаратами, которые могут разрушать клетки злокачественной опухоли под воздействием светового потока определенной длины волны.

**II. Методы, повышающие собственную антиопухолевую защиту организма:**

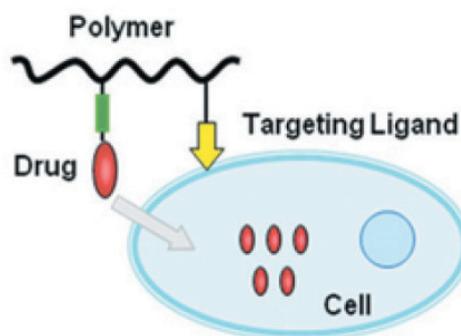
1. Усиление неспецифического компонента иммунитета иммуномодуляторами и иммуностимуляторами (оптимизация цитокиногенеза, системы комплемента, индукция интерферонов и др.).
2. Усиление продукции антиопухолевых антител и пролиферации антиопухолевых Т-лимфоцитов.
3. Трансплантация аутологичных стволовых клеток периферической крови.
4. Усиление экспрессии опухолевых антигенов для естественной индукции антиопухолевого ответа, переключения с низкодозового на высокодозовый вариант (и с продукции IgE на IgG).
5. Оптимизация системы экранирования опухолевых антигенов.
6. Применение иммуно-позитронно-эмиссионной томографии, позволяющей, в частности, определить экспрессию маркеров, которые могут стать объектом иммунотерапии.

Одной из актуальных проблем фармацевтики завтрашнего дня является разработка и внедрение в онкологическую

практику уникальных лекарственных препаратов, созданных на основе карт молекулярных взаимодействий в организме человека. Столь многообещающие прогнозы дает новое направление в системной биологии – интерактомика, наука о взаимодействии белков внутри клетки.

**III. Биотерапия, иммунотерапия:**

- 1) иммунотерапия цитокинами (интерлейкин-2, интерферон-альфа, интерферон-гамма, фактор некроза опухолей);
- 2) активная специфическая иммунотерапия (противоопухолевые вакцины);
- 3) клеточная терапия (опухоль-инфильтрирующие лимфоциты, клоны опухоль-специфических цитотоксических Т-лимфоцитов);
- 4) использование антител против антигенов опухолевых клеток, в том числе химерных структур (иммуноглобулины, нагруженные ферментами, химиопрепаратами, радионуклидами и т.д.), а также моноклональных антител.



**Polymer–Drug–Targeting Ligand Conjugation**

Рис. 5. Схема конструкции таргетных препаратов  
Fig. 5. Scheme of the construction of targeted drugs

**Целевая (таргетная) терапия.** Под термином «таргетная» терапия подразумевается целая стратегия, основанная на работе с индивидуальными (или пакетированными) фармакотерапевтическими мишенями, вовлеченными в опухолевый процесс (рис. 6). Часть из таких препаратов является моноклональными АТ, другие подавляют функции ферментов, определяя процессы сигнализации, необходимого для осуществления клеткой своих функций или запуска клеточного деления, третьи тормозят ангиогенез.

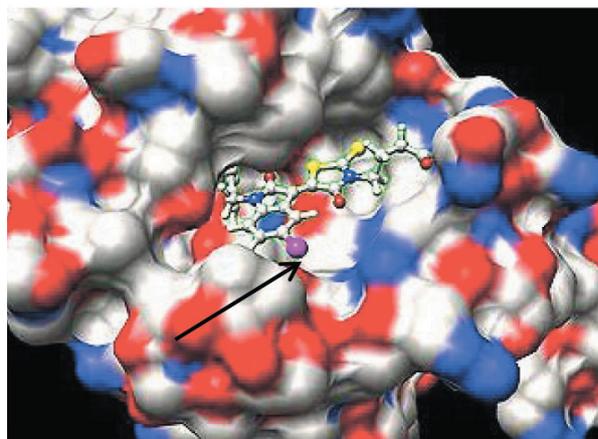


Рис. 6. Малая молекула стыкуется с белком  
Fig. 6. Small molecule docks with protein

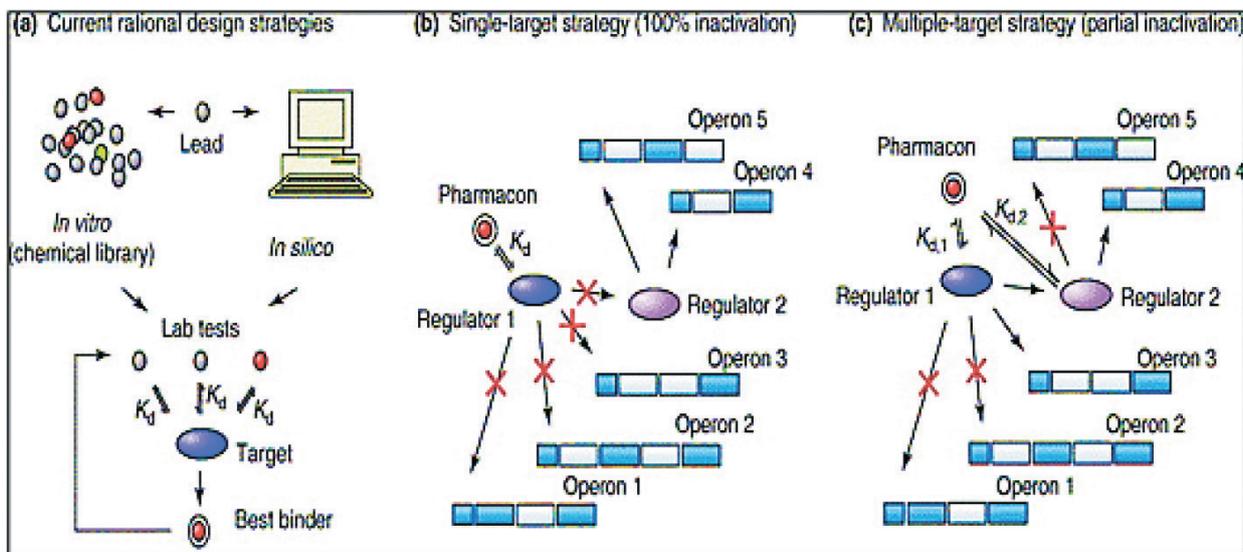


Рис. 7. Мультитаргетинг, направленный на реализацию терапевтического потенциала разработанной фармакологической структуры  
 Fig. 7. Multitargeting aimed at realizing the therapeutic potential of the developed pharmacological structure

Каждый из препаратов таргетной терапии обладает уникальным воздействием на определенную мишень (или группу мишеней), играющую в развитии опухолей ключевую роль. Для получения таких лекарств широко используется молекулярный докинг (англ. molecular docking) (рис. 6). Это метод молекулярного моделирования, позволяющий предсказать наиболее выгодную для образования устойчивого комплекса ориентацию и конформацию одной молекулы (лиганда) в сайте связывания другой (рецептора, фермента).

Например, для разработки мультитаргетных препаратов используются методы высокопроизводительного скрининга и молекулярного моделирования (рис. 7а).

Механизмы взаимодействия лигандов с белком определяются с помощью молекулярной стыковки (докинг) или компьютерного моделирования взаимодействия лиганд-белок. Для подбора лигандов используется библиотека соединений, которые после дальнейшей модификации и тестирования могут выступить как соединение-кандидат для дальнейшего тестирования на животных и людях. Полученный аналог лиганда связывается с белком-регулятором и полностью инактивирует его (рис. 7б). Лекарственное средство может одновременно взаимодействовать с несколькими регуляторами, в результате чего наблюдается его частичная инактивация (рис. 7с).

Первый таргетный препарат – Герцептин (трастузумаб), блокирующий тирозинкиназы, успешно применяется для лечения опухолей молочных желез. В настоящее время разработаны противоопухолевые вакцины, обладающие возможностью индуцировать стабильный иммунный ответ сразу на несколько опухолевых эпитопов, а также новое поколение ингибиторов протеинкиназ, которые тормозят опухолевую пролиферацию и индуцируют проапоптотические и другие противоопухолевые механизмы.

Обнадеживающие результаты в лечении опухолей получены при использовании нанопрепаратов, относящихся к семейству нанотераностикумов, объединивших в границах одной молекулы функции визуализации (диагностики) и терапевтического воздействия (рис. 8).

**V. Чек-пойнт терапия.** Ингибиторы контрольных точек иммунитета (check-point inhibitors) совершили революцию в онкологии. Основными отличиями этой группы препаратов от «предшествующей революции» – таргетной терапии – является то, что при использовании ингибиторов

контрольных точек иммунитета терапевтический эффект может наблюдаться практически при всех типах злокачественных новообразований (опухоль-неспецифичный механизм действия). Они не влияют на эффекты других классических способов лечения опухолей (химио- и таргетная терапия) и позволяют не проводить поддерживающую противоопухолевую терапию (рис. 9).

На рисунке 9: слева – PD-L1 связывается с PD-1 и подавляет уничтожение опухолевых клеток Т-лимфоцитами; справа – при блокировании PD-L1 или PD-1 восстанавливается способность Т-лимфоцитов уничтожать опухолевые клетки.

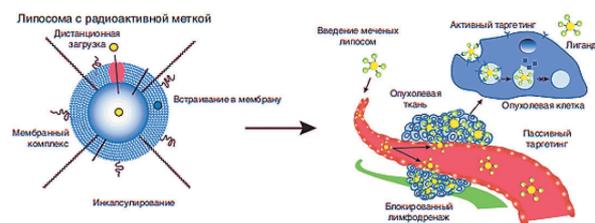


Рис. 8. Использование липосом и радиоактивных меток для визуализации целевой доставки лекарств и оценки эффективности противоопухолевой терапии  
 Fig. 8. The use of liposomes and radioactive labels to visualize targeted drug delivery and assess the effectiveness of anticancer therapy

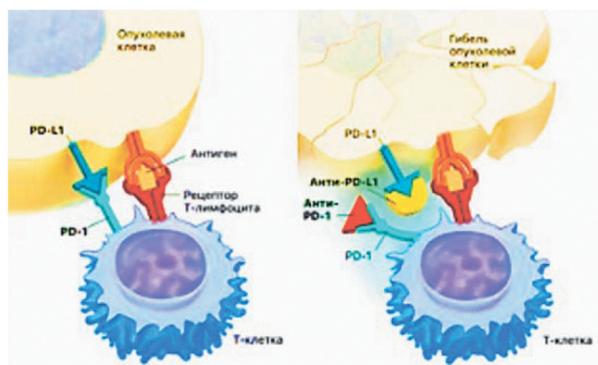


Рис. 9. Механизм уклонения опухоли от иммунной атаки организма (иммунный тормоз – checkpoint)  
 Fig. 9. The mechanism of evasion of the tumor from the immune attack of the body (immune brake – checkpoint)

Появление ИКТИ открыло перспективу сохранения терапевтического эффекта неограниченно долгое время, а возможно, и надежду на победу над злокачественными опухолями.

**VII. Генная терапия.** Принципиально новым направлением является поиск и селекция геномных мишеней, способных удовлетворять задачам генотаргетирования,

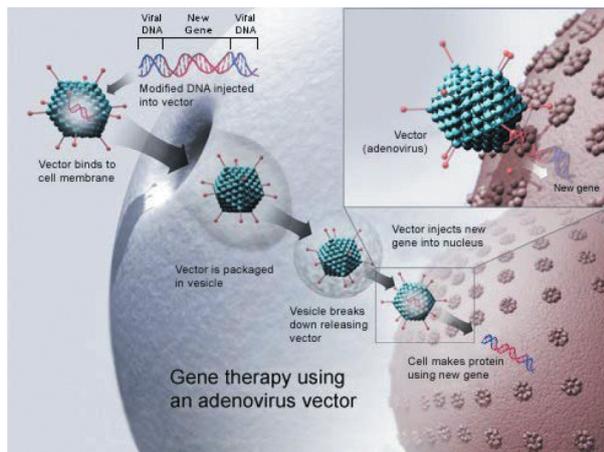


Рис. 10. Генная терапия с использованием аденовирусного вектора  
Fig. 10. Gene therapy using an adenoviral vector

эффективность которого определяется, прежде всего, механизмами доставки геноматериала – так называемой «векторной системой» (рис. 10).

Современные варианты генотерапии основаны на:

- 1) нормализации работы мутированного гена;
- 2) обучении иммунной системы распознаванию опухоли.

Соответственно, основными методами генотерапии являются:

- добавление гена;
- ингибирование гена;
- замещение гена;
- инактивация или уничтожение специфических генов;
- модификация некодирующих генных элементов.

В некоторых случаях аденовирус вставляет новый ген в клетку (рис. 10). Если лечение успешно, то новый ген будет производить функциональный белок, который остановит рост опухоли.

Другим перспективным направлением является генотерапия с применением наночастиц, «одетых» АТ-«навигаторами», что позволяет обеспечить адресную доставку гена-онкосупрессора к самой опухоли и ее метастазам. Особый вариант генотерапии – введение геноконструкции, обеспечивающей синтез антисмысловой РНК, что лишает опухолевую клетку способности синтезировать тот или иной белок.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Патология: учебник / под редакцией А.И. Тюкавина. – Москва: ИНФРА-М, 2020. – 844 с.

2. Основы персонализированной и прецизионной медицины. Учебник для медицинских вузов и факультетов / под редакцией С.В. Сучкова. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2020. – 624 с.

3. Yan W, Xue W, Chen J, et al. Biological Networks for Cancer Candidate Biomarkers Discovery. *Cancer Informatics*. 2016; 15(S3): 1–7. DOI: 10.4137/CIN.S39458.

4. Qian T, Zhu S, Hoshida Y. Use of big data in drug development for precision medicine: an update. *Expert Rev. Precis. Med. Drug Dev*. 2019; 4(3): 189–200. DOI: 10.1080/23808993.2019.1617632.

## ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Александр Иванович Тюкавин**, д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой физиологии и патологии Санкт-Петербургского государственного химико-фармацевтического университета Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия; e-mail: alexander.tukavin@pharminnotech.com

**Сергей Викторович Сучков**, д-р мед. наук, профессор, профессор кафедры патологии Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия; профессор кафедры клинической аллергологии и иммунологии Московского государственного медицинского стоматологического университета им. А.И. Евдокимова, Москва, Россия; e-mail: ssuchkov57@gmail.com

## ADDITIONAL INFORMATION ABOUT AUTHORS

**Alexander I. Tyukavin**, Doctor of Medicine (MD), Professor, Head of the Department to Physiology and Pathology, Saint Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia; e-mail: alexander.tukavin@pharminnotech.com

**Sergei V. Suchkov**, Doctor of Medicine (MD), Professor, Professor of the Department of Pathology of the I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University), Moscow, Russia; Professor of the Department of Clinical Allergology and Immunology, A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia; e-mail: ssuchkov57@gmail.com

**Авторы заявляют, что у них нет конфликта интересов.**

# Tumor growth – a modern view of pathogenesis and pharmacotherapy (lecture)

©2021. A.I. Tyukavin<sup>1</sup>, S.V. Suchkov<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup> Saint Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia

<sup>2</sup> I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University), Moscow, Russia

<sup>3</sup> A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia

\* e-mail: alexander.tukavin@pharminnotech.com

Received May 22, 2021;

Revised June 16, 2021;

Accepted June 28, 2021

The lecture presents up-to-date information on the prevalence of cancer in the world and in the Russian Federation. The main risk factors and causes of malignant tumors are considered. Particular attention is paid to the mechanisms of transformation of normal cells into tumor cells, and the role of oncogenes and anti-oncogenes in the initiation of malignant growth is shown. Based on modern information about carcinogenesis, the pathogenetic significance of the molecular mechanisms of malignant cell growth at various stages (initiation, promotion, progression) of the tumor process is shown. The mechanisms of evasion of tumors from the influence of immune and other mechanisms that restrain their emergence and development in the body are described, and it is also shown how the spread (metastasis) of malignant cells occurs. The modern tumor markers are presented, on the basis of which the earlier detection of malignant diseases is performed. Particular attention is paid to molecular diagnostic approaches to assessing the risk of occurrence and early diagnosis of malignant neoplasms. Genomic, epigenetic and interactomic tumor markers, which are used in leading domestic and foreign oncological centers, are considered. The most promising approaches to the creation of effective anticancer drugs obtained on the basis of the achievements of molecular biology and bioinformatics are highlighted.

**KEYWORDS:** tumor growth; risk factors; etiology of malignant tumors; molecular mechanisms of carcinogenesis; genomic; epigenetic; interactomic markers of tumor growth; personalized anticancer pharmacotherapy