



С

МЕДИЦИНА

БОРЬБА

А

К

Эволюция и естественный отбор открывают пути к разработке принципиально нового подхода к предотвращению рака и к борьбе с ним

*Роберт Гейтенби  
и Джеймс Дегрегори*

ПО

М

ДАРВИНУ

**ОБ АВТОРАХ**

**Роберт Гейтенби** (Robert Gatenby) — врач, руководитель Отдела радиологии и член Объединенного отдела математики и онкологии Онкологического центра им. Ли Моффитта в Тампе.

**Джеймс Дегрегори** (James DeGregori) — профессор биохимии и молекулярной генетики из Медицинского кампуса Аншущ Колорадского университета, автор книги «Адаптивный онкогенез: новый взгляд на эволюцию рака в организме» (*Adaptive Oncogenesis: A New Understanding of How Cancer Evolves Inside Us*, 2018).



**В** этом году по крайней мере у 31 тыс. мужчин — жителей США будет диагностирован рак предстательной железы, распространившийся на другие части тела: костную ткань, лимфатические узлы и т.д. Большинство из них будут лечиться у высококвалифицированных опытных онкологов, в арсенале которых имеется более 50 таргетных химиопрепаратов. И тем не менее примерно в трех четвертях случаев болезнь одержит верх.

Метастазировавший рак редко поддается лечению. Причин тому множество, но все они восходят к идее, высказанной в 1859 г. Чарлзом Дарвиным для объяснения спада и подъема числа разновидностей вьюрков и черепах на Галапагосских островах. Сегодня мы называем этот феномен эволюцией.

Предположим, что раковые клетки — это дарвиновские вьюрки с немного различающимися клювами у особей, обитающих на разных островах. Вьюрки питаются семенами растений, и у этих семян на каждом острове своя форма и свои особенности другого рода. Птицы, чьи клювы наиболее приспособлены к таким особенностям, получают больше пищи и дают больше потомков, которые, в свою очередь, тоже лучше питаются и производят на свет более здоровых и многочисленных птенцов. Птицы с менее развитыми адаптивными признаками не столь успешны. Все это приводит к тому, что на разных островах преобладают виды с определенной формой клюва.

Раковые клетки ведут себя аналогичным образом. В здоровых тканях они успешно развиваются, получая все необходимые питательные вещества и находясь в благоприятных условиях. Если в какой-то из них возникает мутация, клетка оказывается во враждебном окружении и не выдерживает конкуренции за ресурсы с нормальными клетками. Но если прилегающие клетки получают повреждения в результате воспаления — часто его провоцирует раковая клетка, — они уступают последней в жизнестойкости и в конце концов проигрывают в соревновании с ней.

Это одна из теорий онкогенеза — адаптивная, и есть свидетельства ее адекватности, полученные на лабораторных животных: изменяя окружение, мы способствуем развитию патологического процесса, при этом сами раковые клетки остаются интактными. Подобное ускорение малигнизации наблюдается и у людей вследствие повреждения здоровых тканей, например при воспалении кишечника. Вывод таков: чтобы лучше понять

**ОСНОВНЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ**

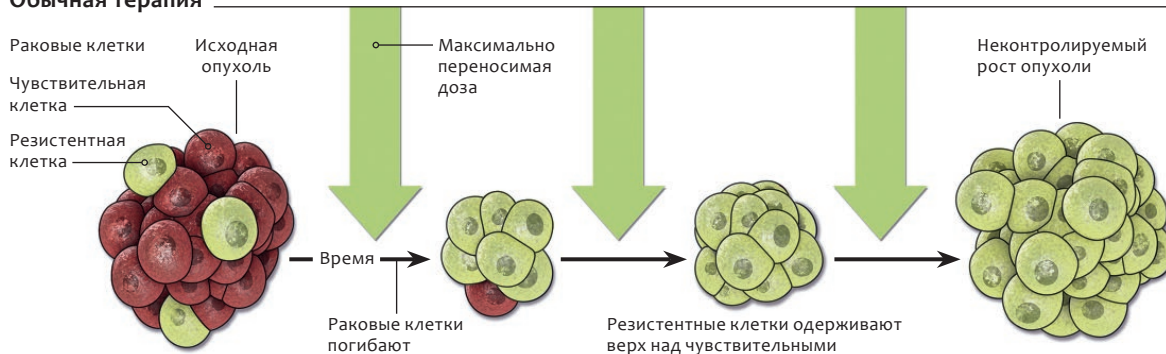
- В попытках одержать победу над раком медики обычно сосредотачивают основное внимание на онкогенных мутациях и применяют для лечения высокие дозы токсичных химиопрепаратов.
- Согласно одной из новых концепций, рост опухоли стимулирует изменения в прилежащих к ней тканях, приводящие к эволюции признаков раковых клеток.
- Используя эволюционный подход, протестированный на животных и в клинических испытаниях на больных, страдающих раком предстательной железы, можно существенно ограничить положительный естественный отбор раковых клеток, снизив в разумных пределах применение химиотерапии.

## Опухоль под контролем

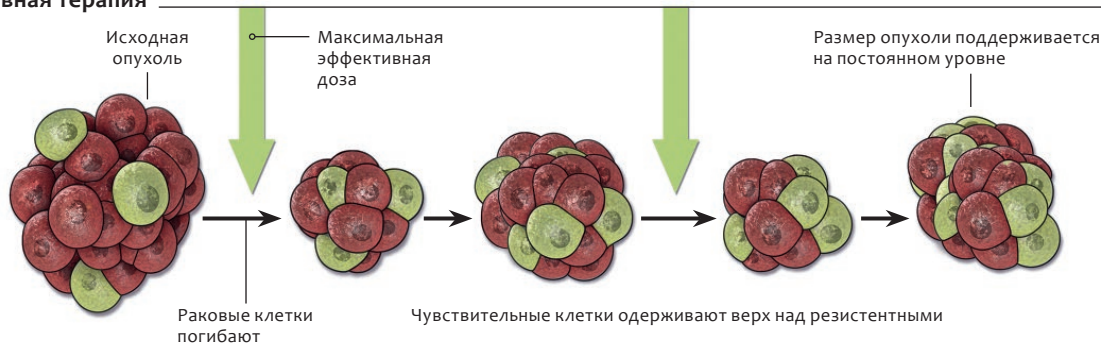
Если процесс развития опухоли зашел слишком далеко, больному обычно назначают химиотерапевтические препараты в погранично высоких дозах, при которых погибают и здоровые клетки, что снижает продолжительность лечения и величину дозы. Но если смотреть на процесс с эволюционной точки зрения, то мы увидим, что тактика «выжженной земли» может привести к возобновлению роста опухоли и гибели пациента. Любая раковая клетка, пережившая первую атаку, приобретает признаки, наделяющие ее устойчивостью к химиотерапии, и быстро делится в бесконкурентной, насыщенной химией среде. Альтернативная терапия,

названная адаптивной, предлагает использовать меньшие дозы препаратов, предотвращая переход всей опухоли в состояние резистентности. Испытания на больных, страдающих раком предстательной железы, показывают, что первый курс химиотерапии приводит к уменьшению размеров опухоли, но какое-то количество клеток выживают и остаются чувствительными к химиотерапии. В конкурентной борьбе они одерживают верх над резистентными клетками и замедляют повторный рост опухоли. Второй курс терапии уничтожает эти чувствительные клетки, и опухоль вновь сжимается.

### Обычная терапия



### Адаптивная терапия



природу онкогенеза, следует обращать больше внимания на изменения в окрестности очага поражения, а не сосредотачиваться только на мутации внутри раковой клетки. Уменьшив степень поражения окружающих тканей, мы сохраним нормальные условия, характерные для здоровой ткани, и — как показывают опыты на животных — не позволим раковым клеткам получить преимущества над нормальными.

Эволюционный подход дал импульс к изменению противораковой терапии, последствия чего мы проверили в ходе клинических испытаний ограниченного масштаба. Лечащие врачи попытались уничтожить последние следы раковых клеток, существенно повысив дозу химиотерапевтического препарата, и вначале это дало эффект: опухоль уменьшилась в размерах или вообще исчезла. Но спустя какое-то время она вернулась

и с успехом противостояла тому самому препарату, который ее «изгнал». В ходе одного клинического испытания с участием пациентов, страдающих раком предстательной железы, мы апробировали альтернативный подход: применили противораковый препарат в количестве, необходимом для сохранения лишь небольшого числа раковых клеток, не уничтожая их полностью. Наша задача состояла в поддержании малой популяции чувствительных к химиотерапии клеток, с тем чтобы предотвратить появление клеток с нежелательным новым признаком — химиорезистентностью. В группе пациентов, у которых опухоль обычно начинала расти бесконтрольно через 13 месяцев, после применения описанной схемы она оставалась под контролем в течение 34 месяцев — при том что пациенты получали половину стандартной дозы химиопрепарата.

Результаты наших предварительных испытаний могут указать путь к сдерживанию патологического процесса до того момента, когда он станет угрожать жизни пациента, и спасти больных, получающих избыточные дозы препаратов, несовместимые с жизнью.

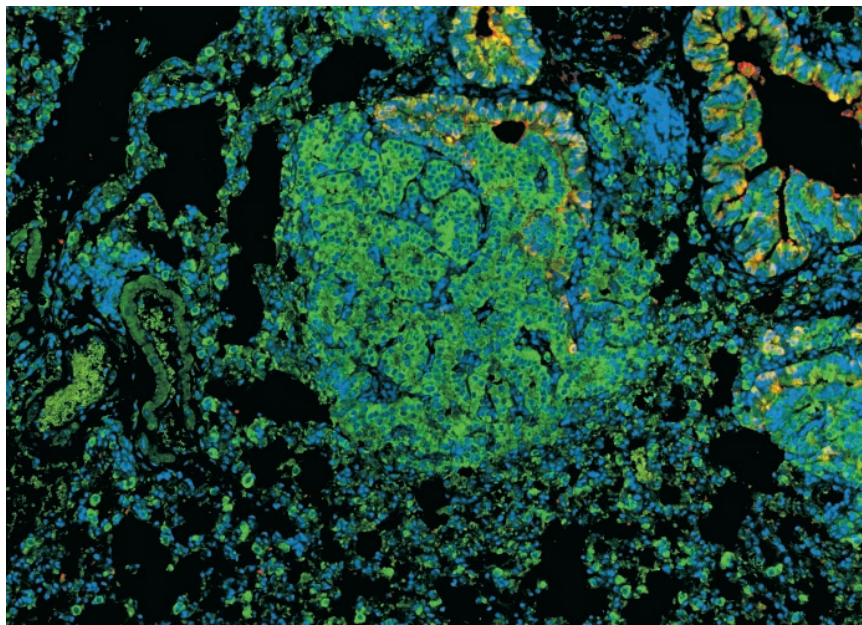
### Почему возникает рак?

Спросите любого онколога, врача или исследователя: «Почему возраст, курение или воздействие радиоизотопов повышают риск развития рака?» — и вы почти наверняка услышите в ответ: «Все эти факторы вызывают мутации». Отчасти так оно и есть. Сигаретный дым или радиация действительно приводят к возникновению мутаций, а с возрастом они накапливаются. Мутации наделяют клетки новыми свойствами, в частности повышают скорость деления и жизнестойкость, а также способствуют проникновению в другие органы и ткани.

Однако такой взгляд упускает из виду один важный фактор, который выступает движущей силой эволюции не только на уровне целого организма или популяции, но и на уровне одной клетки. Этот фактор — окружающая среда.

Мы хорошо знаем, что эволюция живых существ, населяющих Землю, в высочайшей степени зависела от трансформации среды их обитания, в частности от увеличения площади суши, повышения содержания газов в воздухе и воде, изменения температуры. Все это привело к отбору организмов с новыми, адаптивно полезными свойствами и тем самым к увеличению биологического разнообразия. Дарвин написал в своей статье «Происхождение видов», вышедшей в 1859 г.: «Благодаря борьбе за выживание любые вариации, даже самые незначительные, если они хоть в какой-то степени наделяют индивидов полезными свойствами, выгодно отличающими их от сородичей того же вида, будут способствовать их сохранению и передаче приобретенных признаков потомкам». Дарвин предположил, что конкуренция за ограниченные ресурсы должна благоприятствовать индивидам с признаками, наиболее отвечающими окружению. И когда это окружение изменяется, наиболее благоприятными становятся другие признаки и преимущества получают приобретшие их особи.

Дарвиновский подход применим и к эволюции раковых клеток. Несмотря на то что один из нас (Джеймс Дегрегори) по образованию молекулярный



*Рак легких на ранней стадии развития (ярко-зеленый). Часть клеток опухоли после первого курса химиотерапии стала резистентной и в конкурентной борьбе с нормальными клетками одерживает верх. Опухоль продолжает расти.*

биолог, а другой (Роберт Гейтенби) — врач, вопросы эволюции и экологии всегда интересовали нас. Знакомство с соответствующей литературой, в начале не связанное с нашей текущей работой, в конце концов привело к обнаружению параллели между движущими силами эволюции и результатами наблюдений за ходом патологического процесса у наших пациентов и реакцией на терапию.

Так, большинство онкологов склонны думать, что онкогенная мутация всегда наделяет соответствующие клетки полезными для них свойствами, но мы уяснили для себя, что на самом деле главенствующую роль играет один классический эволюционный принцип: мутация сама по себе не полезна и не вредна для организма. Ее действие зависит от особенностей ближайшего окружения. Ни у одного из дарвиновских вьюрков нет какого-то особенно хорошего клюва, просто у некоторых птиц он наиболее приспособлен к одним средовым условиям, а у других — к иным. Аналогично мы полагаем, что мутация в гене, давшая начало раковому процессу, не наделяет клетку преимуществами, передаваемыми по наследству, и даже может быть вредна, если снижает способность клетки использовать ресурсы прилегающих тканей.

Уверенности в нашей правоте придала теория палеонтологов Найлза Элдреджа (Niles Eldredge) и Стивена Джея Гулда (Stephen Jay Gould), которые указывали на то, что у многих видов характерные признаки сохранялись миллионы лет, судя по ископаемым останкам, а затем в ответ на резкое драматическое средовое изменение трансформировались. Это навело нас на мысль, что некоторые

ткани изначально «не благоволят» мутациям, но затем в них происходят изменения — например, начинается воспаление в легких курильщика — и условия для мутаций становятся благоприятными.

Впервые мы наблюдали такой феномен, исследуя возрастные изменения костного мозга, приведшие к развитию лейкоза у мышей. Кертис Хенри (Curtis Henry) и Андрий Марусик (Andriy Marusyk), работающие сегодня в Университете Эмори и Онкологическом центре им. Ли Моффитта соответственно, ранее проводившие совместные исследования на популяциях молодых и старых мышей в лаборатории Дегрегори, индуцировали благоприятствующие развитию рака мутации в нескольких стволовых клетках костного мозга животных. Обнаружилось, что одинаковые мутации сказываются на судьбе этих клеток по-разному в зависимости от возраста: у старых мышей в отличие от молодых они вызывают пролиферацию. И определяется это не процессами, происходящими в мутировавших клетках, а особенностями метаболизма и активности генов нормальных клеток окружающих тканей. Так, в немутировавших стволовых клетках костного мозга старых мышей активность генов, опосредующих деление стволовых клеток и их развитие, уменьшилась, но вернулась к прежнему уровню, когда мы индуцировали в этих клетках онкогенные мутации. Однако при этом мутации, благоприятные для клеток, оказали вредное воздействие на организм в целом. В норме упомянутые стволовые клетки выступают как ключевые игроки в иммунных процессах, но популяционный взрыв численности мутантных клеток индуцирует лейкоз.

С другой стороны, у подготовленных соответствующим образом молодых стволовых клеток в тканях молодых мышей уже имеется достаточный потенциал для роста и использования энергии, который в полной мере соответствует тому, что может дать им окружение. Следовательно, такие клетки не получают никаких преимуществ от онкогенных мутаций, которые мы индуцируем. Популяция мутантных клеток не увеличивается.

Почему все происходит именно так? Конечно, мы можем избежать возникновения новых мутаций, бросив курить и не подвергаясь действию мутагенных агентов, но многие, а возможно, и все накопившиеся в течение нашей жизни мутации никуда не денутся. Есть только один способ улучшить ситуацию: обратить вспять изменения в тканях, связанные со старением, курением и другими онкогенными факторами и тем самым сделать онкогенные мутации менее действенными. Сами мутации не исчезнут, но вероятность того, что получившие их клетки приобретут преимущества, уменьшится.

Разумеется, ничего сходного с омолаживающей «живой водой» здесь нет. Здоровый образ жизни —

занятия спортом, правильное питание, отказ от курения — могут поддерживать ткани нашего тела в нормальном состоянии, и это наилучшая стратегия на сегодня. Но если окажется, что имеются некие ключевые средовые факторы, благоприятствующие развитию рака, мы сможем влиять на них, чтобы замедлить малигнизацию. Наши эксперименты на мышах показали, что при уменьшении активности белков, вызывающих воспаление и повреждение тканей, клетки, несущие онкогенные мутации, перестают делиться, а нормальные клетки начинают доминировать. Но следует учесть, что мыши содержались в стерильных условиях, а для человека это неприемлемо, поскольку при этом не возникает воспалительная реакция — составляющая иммунного ответа.

### От предупредительных мер к терапии

Эволюционный подход, помимо предупредительных мер, может способствовать действенности уже существующей терапии путем уменьшения вероятности развития резистентности к лекарственным веществам. Эволюция резистентности характерна и для совсем других сфер. Возможно, наиболее показательный пример — вековая борьба между крестьянами и насекомыми-вредителями. Более 100 лет на рынке появляются все новые и новые инсектициды, и ко всем им в конце концов возникает резистентность. Стало ясно, что, пытаясь уничтожить абсолютно всех насекомых и распыляя инсектициды во все больших и больших дозах, мы порождаем еще более серьезные проблемы, поскольку эволюционный процесс имеет соревновательный характер.

Остановимся на этом более подробно. Вспомним, что насекомые в пределах крупных популяций, обитающие на данном поле, конкурируют друг с другом за пищу и пространство и что они неидентичны между собой (точно так же, как неидентичны раковые клетки одной опухоли). Почти все признаки, в том числе чувствительность к инсектицидам, у них различаются. Распыляя большие количества инсектицидов (или назначая больному большие дозы противораковых препаратов), фермер (или онколог) уничтожает подавляющее большинство насекомых (или раковых клеток). Однако некоторое количество насекомых (или клеток) обладают признаками, благодаря которым они становятся более устойчивыми и, вытеснив менее стойких, в отсутствие конкуренции начинают быстро размножаться. Стратегия фермеров в такой ситуации состоит в применении пестицидов в умеренных количествах. Вместо полного уничтожения вредителей они контролируют их численность, переводя систему в состояние конкуренции. В таком случае чувствительность насекомых к инсектицидам поддерживается на определенном уровне.

Такие же уроки извлекли медики из опыта применения антибиотиков: от избыточного их использования следует отказаться во имя укорачивания эволюционного цикла, в ходе которого появляются резистентные к лекарственным препаратам патогены. Но пока такой подход в онкологии не применяется.

Подобно фермерам, рассеивавшим над своими полями громадное количество инсектицидов, врачи сегодня, как правило, назначают онкологическим больным химиотерапевтические препараты «в максимально переносимой дозе» (*maximum tolerated dose, MTD*), продолжая лечение до тех пор, пока не наступит улучшение. Почти все противоопухолевые препараты повреждают здоровые ткани, и этот побочный эффект может быть очень тяжелым и даже фатальным. Концепция приема препарата до наступления улучшения исходит из традиционного показателя эффективности лечения, основанного на изменении размера опухоли. Препарат считается эффективным, если его прием приводит к уменьшению опухоли, в противном случае его отменяют.

Для большинства больных и лечащих врачей химиотерапия, убивающая наибольшее число раковых клеток с применением максимально возможного количества «убойных» препаратов, похоже, считается оптимальным подходом. Но, как и в ситуации с контролем численности насекомых-вредителей и лечением инфекционных заболеваний, этот подход в случае перехода процесса в неизлечимую фазу с эволюционной точки зрения не годится, поскольку запускает целый ряд событий, которые ускоряют размножение резистентных раковых клеток.

Еще один урок, который можно извлечь из мероприятий по контролю численности насекомых-вредителей, состоит в том, что «план управления резистентностью» может сдерживать численность нежелательных популяций, часто до бесконечности. Поможет ли такая стратегия неизлечимо больным пациентам? Мы этого пока не знаем, но результаты экспериментов и ранних клинических испытаний позволяют надеяться на то, что ответ будет положительным.

Если через месяц после начала химиотерапии опухоль у пациента уменьшилась на 50%, то, согласно эволюционной стратегии, лечение следовало бы прекратить. Такой подход имело бы смысл использовать, если известно, что ни один из способов лечения — химиотерапия, гормональная терапия,

хирургия, иммунотерапия — не помог. Если лечение недостижимо, остается один путь — сдерживать рост опухоли и метастазирование, насколько это возможно. Прекращение химиотерапии означает, что в организме остается большое количество раковых клеток. Опухоль возобновляет рост и в конце концов достигает прежних размеров. Но все то время, пока опухоль восстанавливала свои размеры в отсутствие химиотерапии, большинство ее клеток были чувствительны к противоопухолевым препаратам. Фактически мы могли бы использовать эти чувствительные клетки, на-

ходящиеся под нашим контролем, для подавления роста резистентных клеток, которые мы контролировать не могли. В результате при таком подходе можно было держать раковые клетки под контролем гораздо дольше, чем при использовании максимально возможных доз, и при этом снизить уровень токсичности и повысить качество жизни больного.

В лаборатории Гейтенби начали апробировать этот подход в 2006 г., используя математические модели и компьютерное моделирование. Пока такие модели редко применяются при планировании схемы лечения, но при большом числе имеющихся в нашем распоряжении возможностей нам в конце концов придется прибегнуть к их помощи. Такая ситуация — обычное дело для физики, где моделирование помогает планировать эксперименты. В нашем случае нам нужно определить оптимальную дозу тестируемого препарата. Следующий шаг — апробирование этой дозы в опытах на мышах с целью проверить концепцию, согласно которой контроль опухоли можно существенно улучшить с помощью эволюционной стратегии.

Результаты, которые мы уже получили, позволили перейти от экспериментов на животных к клиническим испытаниям. Эту работу мы проводили совместно с Цзинсуном Чжаном (Jingsong Zhang) из Онкологического центра им. Ли Моффитта, который специализируется на лечении больных с раком предстательной железы. С его помощью, а также благодаря привлечению математиков и специалистов в области эволюционной биологии мы разработали модель эволюционной динамики для раковых клеток предстательной железы в процессе лечения. С ее помощью мы моделировали реакцию опухоли на введение соответствующего препарата в разных дозах и в конце концов идентифицировали некий набор доз, которые держали опухоль под контролем долгое время без увеличения численности популяции резистентных клеток.

## Понимание, что патологический процесс подчиняется законам эволюции, вселяет в нас уверенность в том, что у нас есть шанс контролировать его

Затем мы опросили больных с метастазировавшим раком предстательной железы, чтобы найти тех из них, кто согласился бы участвовать в клиническом испытании нового подхода. На сегодня мы имеем такие результаты: из 18 добровольцев 11 пока проходят терапию. При стандартной схеме лечения контроль над метастатической опухолью предстательной железы удавалось осуществлять в среднем в течение 13 месяцев. В наших испытаниях этот период составил 34 месяца, а поскольку более половины наших пациентов все еще проходят лечение, мы не можем оценить верхний порог выживаемости. Результаты были получены при 40-процентной дозе препарата от таковой при стандартной терапии. Говорить о внедрении метода в клиническую практику рано. Тот факт, что он работает при раке предстательной железы, не означает, что мы получим такой же результат, скажем, при раке желудка.

### Рак как эволюционирующая система

Эволюционная модель развития рака и борьбы с ним позволяет приподнять завесу тайны над этим грозным заболеванием. Его склонность к «удару из-за угла» без видимой причины, а также способность видоизменяться и возвращаться даже после эффективной, но высокотоксичной терапии

вселяет в пациентов безнадежность и порождает веру в магическую силу недуга. Но понимание, что патологический процесс подчиняется законам эволюции, как и все другие биологические системы, вселяет в нас уверенность в том, что у нас есть шанс контролировать его. Даже в отсутствие лечения, основываясь на понимании законов эволюционной динамики, мы можем, изменив стратегию, достичь оптимального результата. Превентивные меры должны быть направлены на то, чтобы создать условия, наиболее благоприятные для роста нормальных клеток и подавления пролиферации клеток с онкогенными мутациями.

Долгое время сообщество онкологов мечтало о появлении «серебряной пули» — препарата, который может уничтожить все раковые клетки, не затрагивая здоровые. Рак за это время научился извлекать пользу из эволюционного процесса, чтобы «обхитрить» все появляющиеся препараты. Но мы тоже можем использовать преимущества эволюции. Мы можем расширить «сферу деятельности» дарвиновской теории и разработать более реалистичные подходы к предотвращению и контролю этого заболевания. ■

Перевод: Н.Н. Шафрановская

Выходит 6 раз в год

Познавательный журнал для хороших людей

«Дмитрий Иванович, пора заняться работой» — так академик Н. Н. Зинин с афористической краткостью выразил настороженное отношение к Д. И. Менделееву многих представителей российского химического сообщества

В раковых клетках, поврежденных химиотерапией, активируются «спящие» гены, помогающие опухоли выжить и приобрести устойчивость к лекарствам

Каждые несколько лет под вулканом Стромболи формируется новый магматический канал взамен «старого» — это приводит к необычно мощным извержениям

Клеточные белки, ищущие повреждения в ДНК, оптимизируют и комбинируют механизмы поиска, чтобы находить «мишень» за наименьшее время и без потерь энергии

Вопреки мифу, русская водка приобрела сорокаградусную крепость не благодаря Д. И. Менделееву, а законодательно — для компенсации выдыхания «крепкого вина» при хранении и транспортировке

[www.scfh.ru](http://www.scfh.ru)