

ФГБУ НИИ
онкологии
им. Н.Н. Петрова
Минздравсоцразвития
России,
Санкт-Петербург

ФУНДАМЕНТАЛЬНАЯ ОНКОЛОГИЯ В 2011 ГОДУ: ОБЗОР НАИБОЛЕЕ ИНТЕРЕСНЫХ ОТКРЫТИЙ

Е.Н. Имянитов

«Нет ничего удивительного, что в 2011 г. все ведущие научные журналы посвятили 40-летию «войны с раком» специальные серии обзоров и редакторских заметок».

Юбилей «войны с раком»

Практически все специалисты, занимающиеся историей науки, считают 1971 год поворотным в истории онкологии. Именно в 1971 году Президент США Ричард Никсон (Richard Nixon, 1913-1994; рис. 1) дал старт Национальной противораковой программе (National Cancer Act), подразумевающей целый комплекс мер по борьбе с этим заболеванием. Существенно, что по инициативе администрации Президента Никсона фундаментальные исследования механизмов злокачественной трансформации получили приоритетную поддержку, выражающуюся в т.ч. и в многократном увеличении финансирования экспериментальной онкологии. Национальная противораковая программа США внесла беспрецедентный вклад в развитие биомедицинской науки. В 1970-х гг. произошла настоящая революция в молекулярной биологии, приведшая к разработке принципиально новых методов анализа нуклеотидных последовательностей, открытию онкогенов, формированию современной биотехнологии и т.д. В научно-популярной литературе прошедшие четыре десятилетия часто описываются как «война с раком» или «крестовый поход против рака». Хотя следует признать, что реальные достижения учёных оказались несколько скромнее по сравнению с ожиданиями 40-летней давности, сам факт кардинального прогресса в фундаментальной и практической онкологии не вызывает никаких сомнений. Действительно, за прошедшие четыре десятилетия были установлены обязательные компоненты трансформированного фенотипа (см. следующий раздел), выявлены мутации, лежащие в основе ракового перерождения клеток, разработаны и внедрены десятки принципиально новых противоопухолевых препаратов, значительно усовершен-

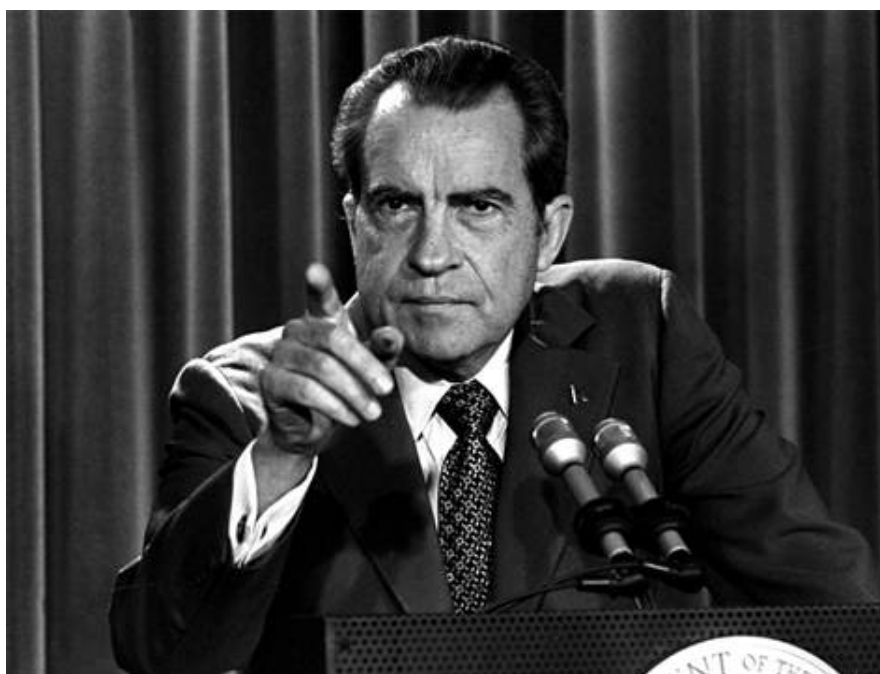


Рис. 1. Ричард Никсон (1913–1994)

ствованы методы диагностики опухолей и т.д., и т.п. Нет ничего удивительного, что в 2011 г. все ведущие научные журналы посвятили 40-летию «войны с раком» специальные серии обзоров и редакторских заметок [1, 5, 7, 9, 11, 13, 17, 19].

Новые характеристики злокачественного фенотипа

На протяжении всей истории существования теоретической онкологии учёные пытались сформулировать, какие конкретные признаки отличают опухолевые клетки и ткани от их нормальных предшественников. Прогресс в данной области, представляющей основу для разработки направлений противоопухолевой терапии, затруднялся огромным биологическим разнообразием проявления новообразований. Тем не менее, на рубеже XX и XXI вв. удалось выделить и классифицировать несколько чётких, подкреплённых молекулярно-генетическими данными тенденций. Наиболее ясное обобщение этих признаков было представлено в работе Дугласа Ханахана (Douglas Hanahan) и Роберта Вайнберга (Robert Weinberg), появившейся на страницах первого номера журнала Cell за 2000 г. [10]. Нет ничего удивительного, что этот обзор в течение первых 10 лет своего существования был процитирован в научной литературе около 10000 раз! Что считалось обязательными характеристиками злокачественного фенотипа 10 лет назад?

Самодостаточность в отношении сигналов пролиферации. Клетки, формирующие многоклеточный организм, по-видимому, не имеют «встроенной» программы к делению. Иными словами, нормальная клетка никогда не делится сама по себе; для запуска пролиферативной программы необходим сигнал извне, доставляемый эндокринной системой (гормоны), паракринными механизмами (тканевые факторы роста), или через синаптические окончания нейронов (нейротрофика). Трансформированная клетка генерирует подобные сигналы самостоятельно, вне зависимости от потребностей организма, что и приводит к безостановочному делению опухолевого клона.

Потеря чувствительности к сигналам, сдерживающим процесс пролиферации. Все многоклеточные представители живой природы выработали в процессе эволюции несколько уровней защитных систем, препятствующих несанкционированному накоплению клеток. В случае появления нежелательной популяции клеток организм-хозяин может продуцировать сдерживающие антипролиферативные сигналы. Трансформированные клетки, в отличие от нормальных, утратили способность к восприятию таких сигналов.

Замедление процессов программируемой клеточной гибели. Нормальные клетки могут распознавать собственные повреждения ДНК и другие биохимические изменения, представляющие угрозу с точки зрения злокачественной трансформации. При появлении подобных нарушений запускается «суицидная» программа, приводящая к самоуничтожению потенциально опасных клеток. Рако-

вые клетки, в отличие от нормальных, утратили способность к самоэлиминации, что позволяет им сохранять жизнеспособность несмотря на наличие повреждений ДНК и ассоциированных с гиперпролиферацией стрессовых условий существования.

Неограниченный репликативный потенциал клеток (преодоление «лимита Хэйфлика»). Примерно полвека назад американский учёный Леонард Хэйфлик (Leonard Hayflick) установил, что нормальные клетки могут делиться не более 100-150 раз, после чего весь клон (т.е. исходная клетка и её потомки, обладающие соответственно меньшим резервом возможных делений) утрачивает возможность к самовоспроизведению. Преодоление лимита Хэйфлика является необходимым условием злокачественной трансформации; демонстрацией этого свойства является тот факт, что в лабораторных условиях только опухолевые клетки могут подвергаться многолетнему культивированию, в то время как долгосрочные культуры нормальных клеток получить не удаётся.

Инвазия и метастазирование. Эти особенности злокачественной трансформации почти всегда упоминаются в качестве ключевых компонентов злокачественного опухолевого роста. Под инвазией подразумевается способность растущей опухолевой массы нарушать целостность окружающих анатомических пространств и прорасти в соседние органы и ткани. Метастазирование представляется несколько более комплексным процессом: оно включает способность трансформированных клеток отщепляться от первичного очага, сохранять жизнеспособность в процессе передвижения по кровотоку или лимфотоку и, главное, фиксироваться и образовывать очаги опухолевого роста в различных органах и тканях.

Геномная нестабильность. Для опухолевой клетки характерно ускоренное накопление мутаций, что, по крайней мере, отчасти связано со снижением эффективности процессов репарации ДНК. Подобная особенность приводит к чрезвычайной биологической пластичности новообразований, которые способны быстро приспосабливаться к изменяющимся условиям метаболизма и разнообразным лечебным воздействиям.

Активация ангиогенеза. Целый ряд экспериментальных данных свидетельствует о том, что опухолевые клетки могут сформировать клинически распознаваемое новообразование лишь в том случае, если они продуцируют факторы неоангиогенеза. Таким образом, формирование сосудистой сети опухоли происходит не само по себе, а за счёт активных, управляемых трансформированными клетками биологических процессов.

В 2011 г. Дуглас Ханахан и Роберт Вайнберг выпустили продолжение своей исторической статьи [11]. По их мнению, за прошедшее десятилетие интенсивных исследований список обязательных характеристик опухолевого фенотипа пополнился несколькими новыми пунктами:

Адаптация стромальных компонентов к потребностям опухолевого роста. Длительное время предполагалось, что элементы стромы образуют лишь пассивный каркас для размножающихся опухолевых клеток. Сенсационные открытия последних лет установили, что подобное утверждение далеко от истины. Многочисленные факты свидетельствуют, что стромальные компоненты опухолей заметно отличаются от таковых в нормальных тканях; некоторые исследователи даже настаивают на том, что фибробласты, инфильтрирующие эпителиальные новообразования, содержат соматические мутации, отличные от таковых в опухолевых клетках и необходимые для жизнедеятельности злокачественного новообразования. Продемонстрированы многочисленные случаи симбиоза трансформированных клеток и окружающих их фибробластов. В частности, независимость малигнизированного эпителия от внешних пролиферативных сигналов может обеспечиваться не аутокринной стимуляцией как таковой, а секрецией факторов роста фибробластами, населяющими опухоль. В свою очередь, эпителиальные клетки секретируют целый спектр биологически активных веществ, регулирующих адаптацию стромальных элементов к потребностям опухолевого роста.

Воспаление. Самые первые «теории рака», сформулированные ещё на рубеже XIX–XX вв., непременно включали попытки объяснить феномен злокачественной трансформации явлениями воспалительного характера. Действительно, воспалительные процессы зачастую сопровождаются выбросом различных биомолекул, стимулирующих пролиферацию клеток. Современные представления о механизмах рака предполагают, что воспаление практически всегда предшествует и/или сопутствует опухолевому росту, создавая благоприятную среду для увеличения клеточной массы. Воспалительные явления могут вызываться как внешними неблагоприятными воздействиями (например, влиянием инфекционных, химических или физических агентов), так и отражать неудачные противоопухолевые реакции со стороны иммунной системы.

Ускользание от иммунного надзора. «Иммунная теория» рака длительное время оставалась одной из самых популярных концепций теоретической онкологии. Сторонники подобных воззрений полагают, что в многоклеточном организме регулярно формируется великое множество трансформированных клеток, однако последние эффективно распознаются и устраняются системой иммунного надзора. Эти представления не в полной мере согласуются с клиническими наблюдениями: в частности, тяжёлые иммунодефицитные состояния действительно сопровождаются существенным увеличением риска отдельных категорий злокачественных патологий, но спектр этих новообразований ограничивается относительно редкими заболеваниями – некоторыми неоплазмами вирусной этиологии или опухолями соединительной ткани. Тем не менее, принято считать, что селекция «успешного» трансформированного клона предусматривает отбор тех опухоль-инициирующих соматических мутаций, которые в

наименьшей степени изменяют антигенный репертуар клетки. Не исключено, что некоторые опухоли обладают способностью к активной продукции цитокинов, угнетающих местные иммунные реакции.

Аэробный гликолиз. Процессы оксидативного фосфорилирования являются основным источником энергии для тех клеток и тканей, которые находятся в условиях полноценной оксигенации. В случае недостатка кислорода метаболический распад глюкозы осуществляется без участия митохондрий, посредством быстрого, но относительно малоэффективного процесса – гликолиза. Великий немецкий биохимик Отто Варбург (Otto Warburg, 1883–1970; рис. 2) в середине XX века произвёл серию исторических экспериментов, в которых обнаружилось новое, необычное свойство опухолей: оказалось, что трансформированные клетки разлагают глюкозу по гликолитическому пути даже в том случае, если они находятся в условиях беспрепятственного доступа к кислороду. Предполагается, что аэробный гликолиз может предоставлять некоторые преимущества для злокачественного роста, т.к. он позволяет осуществлять более эффективный синтез необходимых для формирования новых клеток макромолекул и органелл.

Разумеется, представления об обязательных характеристиках трансформированного фенотипа не являются догмой – напротив, они постоянно пополняются новыми



Рис. 2. Отто Варбург (1883–1970)

ми фактами и гипотезами. В последнее время большое внимание привлёк феномен т.н. эпителиально-мезенхимального перевоплощения (ЭМП) трансформированных клеток (Epithelial Mesenchymal Transition, EMT). Считается, что клетки эпителия практически не способны к миграции внутри организма, в то время как мезенхимальные клетки, напротив, могут перемещаться на довольно значительные расстояния и закрепляться в отдалённых анатомических областях. Под ЭМП подразумевается феномен (обратимого) приобретения эпителиальными клетками отдельных мезенхимальных свойств, проявляющийся в экспрессии соединительно-тканых молекулярных маркеров, утрате черт эпителиальной дифференцировки, приобретении способности к миграции и т.д. ЭМП играет существенную роль в нормальном онтогенезе, обеспечивая перемещение предшественников эпителиальных ростков внутри эмбриона. ЭМП часто рассматривается как неотъемлемый компонент опухолевой прогрессии, обеспечивающий инвазию и метастазирование злокачественного клона. Примечательно, что феномен ЭМП в некоторой степени перекликается с представлениями об обязательной «дедифференцировке» или «блоке дифференцировки» опухолевых клеток, которые были весьма популярными несколько десятилетий назад.

Наиболее принципиальным направлением эволюции представлений о природе злокачественного роста является формирование концепций о функциональном взаимодействии различных компонентов опухоли. На протяжении всего предшествующего времени новообразования расценивались как более-менее гомогенные структуры, представляющие из себя случайное нагромождение относительно равноправных трансформированных клеток. Даже если в некоторых неоплазмах и наблюдалась определённая гетерогенность, её считали пассивным следствием нестабильности ракового генома. Недавно целая серия элегантных работ представила доказательства существования иерархии опухолевых клеток, что позволяет рассматривать новообразование как своеобразный «орган». Весьма вероятно, что многим типам малигнизаций присуще существование т.н. стволовых клеток. Стволовые клетки, в отличие от «дифференцированных» клеток опухоли, составляют лишь небольшую часть опухолевой массы (<1%), при этом они не только способны к неограниченному самовоспроизведению, но и отличаются по некоторым фенотипическим характеристикам от основной клеточной популяции новообразования. Поистине сенсационные эксперименты последних лет свидетельствуют о том, что стволовые клетки новообразований способны «дифференцироваться» не только непосредственно в «опухолевые» элементы, но и служить источником для построения «вспомогательных систем жизнеобеспечения», например, продуцировать формирующие внутриопухолевую сосудистую сеть эндотелиоциты!!! Представления об «органной» организации неоплазм ставят под сомнение многие догмы экспериментальной онкологии, которые рассматривали злокачественную трансформацию преимущественно как про-

цесс патологического перерождения индивидуальной клетки, во многом игнорируя особенности взаимодействия этой клетки с окружающими тканями и с организмом в целом.

Поиск субстанций, способных к специфическому подавлению пролиферации анеуплоидных клеток

В норме каждая клетка человека содержит 23 пары хромосом. Если количество копий хотя бы одной из хромосом отличается от двух, такое состояние кариотипа называется анеуплоидией. Практически все опухоли имеют аномалии числа хромосом. Примечательно, что анеуплоидность сопровождается определенной реакцией клетки на это состояние. Например, в случае трисомии (наличия трёх копий вместо двух) одной из хромосом наблюдается избыточная продукция белков, кодируемых представленной на экстра-хромосоме генами. Компенсаторные реакции клетки включают, в частности, целый ряд процессов, направленных на элиминацию излишних белковых молекул.

Tang et al. [18] предположили, что вызванное анеуплоидией дискомфортное состояние раковой клетки можно использовать в качестве мишени для противоопухолевой терапии. Они произвели тестирование ряда химических субстанций на предмет избирательной антипролиферативной активности по отношению к анеуплоидным клеткам. Эксперименты установили, что подобными свойствами обладают AICAR (индуктор АМФ-индуцируемой протеинкиназы), 17-AAG (ингибитор белка-шаперона Hsp90), а также chloroquine (супрессор аутофагии). По-видимому, перечисленные вещества усиливают наблюдающийся при анеуплоидии дисбаланс белков, что в конечном счёте приводит к гибели клеток. Примечательно, что упомянутые выше препараты угнетали деление не только искусственно созданных анеуплоидных мышечных эмбриональных фибробластов, но и демонстрировали цитотоксический эффект по отношению к культурам опухолевых клеток.

Иматиниб–опосредованное угнетение КИТ в гастроинтестинальных стромальных новообразованиях (ГИСТ) стимулирует локальный противоопухолевый иммунный ответ

Иматиниб является специфическим ингибитором тирозинкиназ ABI, КИТ и PDGFR-A. Угнетение передачи пролиферативных сигналов, посылаемых этими киназами, является основным механизмом действия данного препарата. Balachandran et al. [2] обнаружили новый аспект в последствиях применения иматиниба. В экспериментах на мышцах ими было установлено, что подавление функции КИТ в гастроинтестинальных стромальных опухолях приводит не только к замедлению деления трансформированных клеток, но и к снижению экспрессии фермента индоламин-2,3-диоксигеназы (indoleamine 2,3-dioxygenase, IDO). К настоящему времени накоплено не-

мало аргументов, что IDO является супрессором локального противоопухолевого иммунитета; эта молекула превращает аминокислоту триптофан в биологически активные субстанции, которые подавляют активность CD8+ Т-лимфоцитов и активируют Treg-клетки. В исследовании Valachandran et al. [2] специфическая деплеция CD8+ Т-лимфоцитов приводила к утрате лечебного эффекта иматиниба. Существенно, что новообразования с иматиниб-резистентной мутацией в гене KIT теряли способность отвечать на терапию снижением уровня IDO и активацией местного противоопухолевого иммунитета.

Идеология представленной выше работы подтверждается ещё одним исследованием топ-уровня [14]. Многочисленные эксперименты указывают на несколько неожиданное свойство карцином – избыточное поглощение триптофана. Считается, что «мотивацией» для селекции опухолевых клеток с повышенной утилизацией триптофана является локальный иммуносупрессирующий эффект его производных. Одним из ключевых ферментов распада триптофана представляется упомянутая в предыдущем абзаце индоламин-2,3-диоксигеназа (IDO); установлено, что многие разновидности неоплазм демонстрируют гиперэкспрессию IDO. Опухоли мозга расцениваются как исключение из этого правила, т.к. они не содержат физиологически значимых количеств IDO. Opitz et al. [14] искали причину отсутствия IDO в этой категории новообразований; они обнаружили, что клетки глиом экспрессируют вместо IDO сходный по своей функции фермент – триптофан-2,3-диоксигеназу (tryptophan 2,3-dioxygenase, TDO). TDO метаболизирует триптофан в кинуренин (kynurenine, Kyn). В серии изящных экспериментов было установлено, что кинуренин активно способствует опухолевому росту, как за счёт непосредственного усиления биологической агрессивности трансформированных клеток (например, увеличения подвижности или способности образовывать колонии), так и посредством топического угнетения противоопухолевого иммунитета.

Собаки помогают выявлять рак простаты

Хорошо известно, что многие млекопитающие обладают отменным обонянием. Примечательно, что несмотря на фантастический технологический прогресс в детекции микроколичеств различных веществ, использование обученных животных остаётся незаменимым компонентом в целом ряде сфер человеческой деятельности. В качестве



Рис. 3. Бельгийская овчарка

одного из примеров можно привести привлечение служебных собак к идентификации наркотиков при таможенном контроле, обнаружению взрывчатых веществ в местах массового скопления народа или поиску людей при различных спасательных мероприятиях.

В 2011 г. французские учёные Cornu et al. [6] опубликовали результаты крайне интригующего эксперимента. В течение двух лет они приучали бельгийскую овчарку (рис. 3), содержащуюся в специальном армейском подразделении, дискриминировать запах мочи здоровых мужчин и пациентов с карциномой простаты; правильная идентификация образца от онкологического больного поощрялась вознаграждением. Дальнейший эксперимент включал многократные попытки обнаружить случай рака простаты в панели из 6 препаратов, включающей 5 контрольных и 1 «правильный» образец мочи. Собака дала верные ответы в 30 из 33 случаев. Примечательно, что один из образцов, выбранных овчаркой «неправильно», принадлежал мужчине, у которого при повторном обследовании был обнаружен рак простаты! Уместно прокомментировать, что организация эксперимента предусматривала весьма адекватный подбор контрольных образцов: как и «истинные» случаи рака простаты, они принадлежали мужчинам, которые были направлены на биопсийное исследование в связи с повышением уровня простатического антигена или настораживающими результатами ректального обследования. Работа Cornu et al. [6] свидетельствует, что моча пациентов с карциномой предстательной железы содержит специфические вещества, которые могут улавливаться обонянием обученных животных и, возможно, какими-либо инструментальными методами.

Патогенность «молчащих» мутаций

Генетический код состоит всего из четырёх «букв» (оснований ДНК) – аденина (adenine, A), гуанина (guanine, G), цитозина (cytosine, C) и тимина (thymine, T). Эти 4 «буквы» формируют триплеты (кодоны); соответственно, существует 64 возможных «слова» - комбинации из трёх нуклеотидов (рис. 4). «Словарный запас» генома зна-

		Second Letter					
		T	C	A	G		
First Letter	T	TTT } Phe TTC } TTA } TTG } Leu	TCT } TCC } TCA } TCG } Ser	TAT } Tyr TAC } TAA } Stop TAG } Stop	TGT } Cys TGC } TGA } Stop TGG } Trp	T	C
	C	GTT } GTC } GTA } GTG } Leu	GCT } GCC } GCA } GCG } Pro	GAT } His GAC } GAA } Gln GAG } Gln	CGT } CGC } CGA } CGG } Arg	C	A
	A	ATT } Ile ATC } ATA } ATG } Met	AGT } ACC } ACA } ACG } Thr	AAT } Asn AAC } AAA } Lys AAG } Lys	AGT } Ser AGC } AGA } Arg AGG } Arg	A	G
	G	GTT } GTC } GTA } GTG } Val	GCT } GCC } GCA } GCG } Ala	GAT } Asp GAC } GAA } Glu GAG } Glu	GGT } GGC } GGA } GGG } Gly	G	G

Рис. 4. Генетический код (заимствовано с сайта <http://withfriendship.com/images/b/9378/Genetic-code-image.jpg>)

чительно меньше возможностей «генетического алфавита» – действительно, кодированию подлежат «всего» 20 аминокислот и сигнал остановки трансляции (стоп-кодон). Таким образом, 64 триплета кодируют лишь 21 смысловую детерминанту. Получается, что практически каждая аминокислота имеет несколько альтернативных варианта кодировки (рис. 5). Нуклеотидные замены, которые не меняют смысл кода, называются «молчашими» («синонимичными») мутациями. Например, замена Т на Ц в третьей позиции триплета ТТТ не отражается на аминокислотной последовательности белка, т.к. получившийся кодон – ТТЦ – также кодирует фенилаланин (рис. 5). Означает ли это, что все подобные замены не могут иметь никаких биологических последствий?

В прошедшем году Brest et al. [4] опубликовали интересное наблюдение. Они изучали физиологические последствия синонимичной замены с.313С>Т (СТG>ТТG, лейцин) в гене IRGM (Immunity-Related GTPase M), достоверно ассоциированной с воспалительным заболеванием кишечника – болезнью Крона. Исследователям удалось установить, что протективный вариант (С) образует комплексы с регуляторной микроРНК miR-196, в то время как предрасполагающий вариант Т не может участвовать в таком взаимодействии. Как следствие, неспособность индивидуумов с неблагоприятным аллелем Т осуществлять эффективное подавление экспрессии IRGM затрудняет элиминацию (аутофагию) клеток кишечного

эпителия, инфицированных *E. coli*, что и приводит к эскалации воспалительного процесса.

Новый ген наследственного рака молочной железы

Серия наших собственных работ, направленных на поиск новых генов семейного рака молочной железы (РМЖ), в 2011 г. увенчалась определённым успехом. Есть основания надеяться, что полученные нами данные найдут своё применение не только в практической онкологии, но и в медицинской генетике.

Известно, что «канонические» гены наследственного РМЖ (BRCA1, BRCA2, СНЕК2 и т.д.) отвечают не более чем за 20-25% случаев семейной агрегации заболевания. Причины формирования риска РМЖ в оставшихся родословных остаются неизвестными. Поиск новых РМЖ-ассоциированных генов представляется достаточно важной задачей. Во-первых, сведения о присутствии РМЖ-предрасполагающих мутаций у той или иной женщины позволяют сформировать индивидуальный комплекс медицинских мероприятий, направленных на профилактику и своевременную диагностику этого заболевания. Во-вторых, данные последних лет свидетельствуют о том, что наследственные раки нуждаются в особых, отличных от «спорадических» карцином, схемах лечебных воздействий [12].

Для своих исследований мы отобрали группу пациентов с РМЖ, которые демонстрировали клинические при-

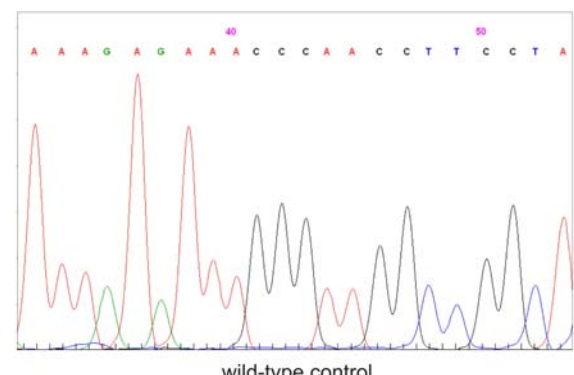
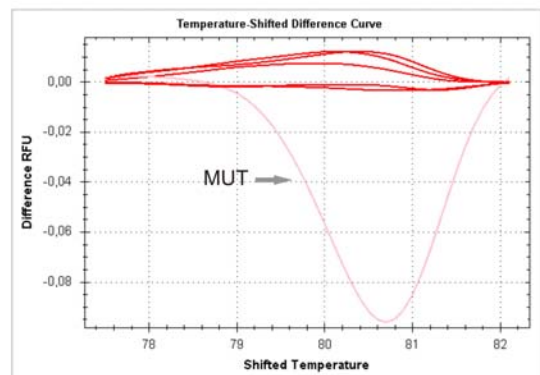
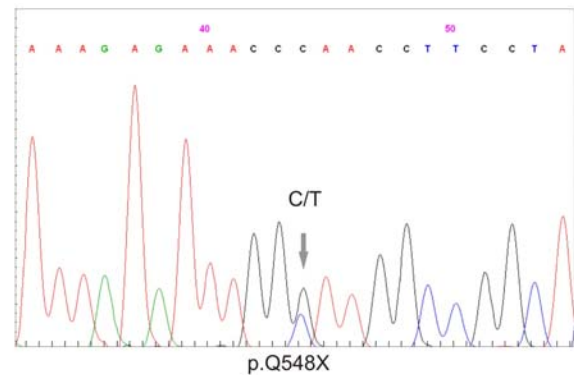
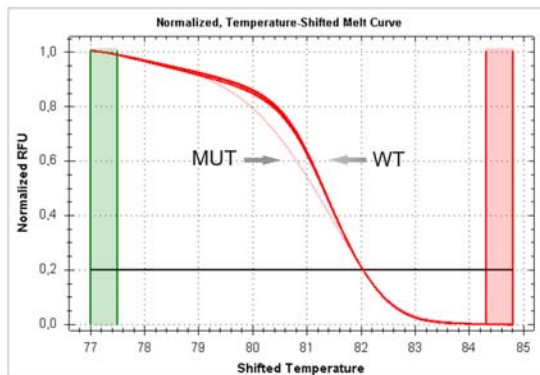


Рис. 5. Детекция мутации с.1642 С>Т (Q548X) в гене BLM.

знаки наследственного рака (РМЖ у матери или сестры, или билатеральность поражения молочных желёз, или молодой возраст на момент начала заболевания), но оказались негативными в отношении известных РМЖ-ассоциированных мутаций. Мы подвергли систематическому анализу несколько десятков генов, которые демонстрируют сходные функции с BRCA1, BRCA2 и т.д., т.е. участвуют в процессах репарации ДНК. В ходе этих экспериментов было обнаружено, что при наследственном РМЖ часто наблюдается носительство мутаций в гене BLM [16]. Продукт гена BLM участвует в поддержании целостности генома. Его гомозиготная инактивация приводит к возникновению достаточно редкого заболевания – синдрома Блума, проявляющегося низким ростом (150 см и менее), гиперчувствительностью к ультрафиолетовому излучению, нарушениями фертильности и возникновением злокачественных новообразований в относительно молодом (20-30 лет) возрасте [8]. Гетерозиготное носительство мутаций в гене BLM сопряжено как минимум с 6-кратным увеличением риска РМЖ, что сопоставимо с пенетрантностью гена BRCA2. Унаследованные дефекты в гене BLM отвечают примерно за 1-2% заболеваемости РМЖ в Российской Федерации. Среди здоро-

вых людей встречаемость BLM-гетерозигот составляет примерно 0.2-0.3%.

Примечательно, что спектр мутаций данного гена в России ограничивается единственным вариантом - с.1642 C>T (Q548X) (рис. 5). Этот результат можно расценивать как ещё один весомый аргумент в пользу неожиданной генетической однородности восточных славян [3]. Высокая встречаемость носителей аллеля BLM с.1642 C>T (Q548X) у жителей нашей страны позволяет предположить, что на территории России проживают как минимум несколько десятков пациентов с синдромом Блума. Отсутствие соответствующих наблюдений в опрошенных нами крупных медико-генетических центрах заставляет заподозрить, что многие случая синдрома Блума остаются нераспознанными вследствие недостатка знаний об этом заболевании.

Благодарности

Данная работа выполнена при поддержке грантов Министерства образования и науки Российской Федерации (№ 02.740.11.0780), Правительства Москвы (№ 15/12-Ген-М) и Российского Фонда Фундаментальных исследований (№11-04-00227).

Литература

1. *Alberts B.* The challenge of cancer. *Science*. – Vol.331. – P.1491.
2. *Balachandran V.P., Cavnar M.J., Zeng S., Bamboat Z.M., Ocuin L.M., Obaid H., Sorenson E.C., Popow R., Ariyan C., Rossi F., Besmer P., Guo T., Antonescu C.R., Taguchi T., Yuan J., Wolchok J.D., Allison J.P., DeMatteo R.P.* Imatinib potentiates antitumor T cell responses in gastrointestinal stromal tumor through the inhibition of Ido // *Nat. Med.* – 2011. – Vol.17. – P.1094-100.
3. *Balanovsky O., Roots S., Psbenichnov A., Kivisild T., Churnosov M., Evseeva I., Pocheshkbova E., Boldyreva M., Yankovsky N., Balanovska E., Villems R.* Two sources of the Russian patrilineal heritage in their Eurasian context // *Am. J. Hum. Genet.* – 2008. – Vol.82. – P.236-250.
4. *Brest P., Lapaquette P., Souidi M., Lebrigand K., Cesaro A., Vouret-Craviari V., Mari B., Barbry P., Mosnier J.F., Hébuterne X., Harel-Bellan A., Mograbi B., Darfeuille-Michaud A., Hofman P.* A synonymous variant in IRGM alters a binding site for miR-196 and causes deregulation of IRGM-dependent xenophagy in Crohn's disease // *Nat Genet.* – 2011. – Vol.43. – P.242-245.
5. *Chaffer C.L., Weinberg R.A.* A perspective on cancer cell metastasis // *Science*. – 2011. – Vol.331. – P.1559-1564.
6. *Cornu J.N., Cancel-Tassin G., Ondet V., Girardet C., Cussenot O.* Olfactory detection of prostate cancer by dogs sniffing urine: a step forward in early diagnosis // *Europ. Urol.* – 2011. – Vol.59. – P.197-201.
7. *Drake N.* Forty years on from Nixon's war, cancer research 'evolves' // *Nat. Med.* – 2011. – Vol.17. – P.757.
8. *German J., Sanz M.M., Ciocci S., Ye T.Z., Ellis N.A.* Syndrome-causing mutations of the BLM gene in persons in the Bloom's Syndrome Registry // *Hum Mutat.* – 2007. – Vol.28. – P.743-753.
9. *Haber D.A., Gray N.S., Baselga J.* The evolving war on cancer // *Cell*. – 2011. – Vol.145. – P.19-24.
10. *Hanabán D., Weinberg R.A.* The hallmarks of cancer // *Cell*. – 2000. – Vol.100. – P.57-70.
11. *Hanabán D., Weinberg R.A.* Hallmarks of cancer: the next generation // *Cell*. – 2011. – Vol.144. – P.646-674.
12. *Imyanitov E.N., Moiseyenko V.M.* Drug therapy for hereditary cancers // *Hered Cancer Clin Pract*, 2011, 9, 5.
13. *Kiberstis P., Marshall E.* Cancer crusade at 40. Celebrating an anniversary // *Introduction. Science*. – 2011. – Vol.331. – P.1539.
14. *Opitz C.A., Litzenburger U.M., Sabm F., Ott M., Tritschler I., Trump S., Schumacher T., Jestaedt L., Schrenk D., Weller M., Jugold M., Guillemin G.J., Miller C.L., Lutz C., Radlwimmer B., Lehmann I., von Deimling A., Wick W., Platten M.* An endogenous tumour-promoting ligand of the human aryl hydrocarbon receptor // *Nature*. – 2011. – Vol.478. – P.197-203.
15. *Schreiber R.D., Old L.J., Smyth M.J.* Cancer immunoediting: integrating immunity's roles in cancer suppression and promotion // *Science*. – 2011. – Vol.331. – P.1565-1570.
16. *Sokolenko A.P., Iyevleva A.G., Preobrazhenskaya E.V., Mitiushkina N.V., Abysheva S.N., Suspitsin E.N., Kuligina E.S., Gorodnova T.V., Pfeifer W., Togo A.V., Turkevich E.A., Ivantsov A.O., Voskresenskiy D.V., Dolmatov G.D., Bit-Sava E.M., Matsko D.E., Semiglazov V.F., Fichtner I., Larionov A.A., Kuznetsov S.G., Antoniou A.C., Imyanitov E.N.* High prevalence and breast cancer predisposing role of the BLM c.1642 C>T (Q548X) mutation in Russia // *Int. J. Cancer*. – 2012 (in press).

17. *Stratton M.R.* Exploring the genomes of cancer cells: progress and promise // *Science*. – 2011. – Vol.331. – P.1553-1558.
18. *Tang Y.C., Williams B.R., Siegel J.J., Amon A.* Identification of aneuploidy-selective antiproliferation compounds // *Cell*. – 2011. – Vol.144. – P.499-512.
19. *Valastyan S., Weinberg R.A.* Tumor metastasis: molecular insights and evolving paradigms // *Cell*. – 2011. – Vol.147. – P.275-292.