

Афина Актипис

эволюционный биолог

клетка- предатель

Откуда взялся рак
и почему его так
трудно вылечить

* Многократно увеличенная раковая клетка в 3D



БОМБОРА
ИЗДАТЕЛЬСТВО

Рак победим

Афина Актипис

**Клетка-предатель. Откуда
взялся рак и почему его
так трудно вылечить**

«ЭКСМО»

2020

УДК 616.006
ББК 55.6

Актипис А.

Клетка-предатель. Откуда взялся рак и почему его так трудно
вылечить / А. Актипис — «Эксмо», 2020 — (Рак победим)

ISBN 978-5-04-159945-4

Избавиться любой ценой или превратить в союзника? Афина Актипис, эволюционный биолог и биолог-онколог, предлагает новый взгляд на рак и его лечение. В своей книге она рассказывает, когда и вследствие чего появились онкологические заболевания, почему рак всегда сопровождал многоклеточные формы жизни и развивался параллельно с ними, как он ведет себя в организме и можно ли его контролировать. Если все еще не получилось одержать победу над раком – может, пришло время переосмыслить отношение к нему, понять его логику и использовать эти знания для лечения? Эволюционный подход, рассматриваемый Афиной Актипис, учитывает непредсказуемую природу рака и направлен на поиск методов для долгосрочного сдерживания болезни, что может стать прорывом. В формате PDF А4 сохранён издательский дизайн.

УДК 616.006
ББК 55.6

ISBN 978-5-04-159945-4

© Актипис А., 2020
© Эксмо, 2020

Содержание

Благодарности	6
1	9
Эволюция во плоти	9
2	17
Как раковые клетки эволюционируют внутри нас	19
Конец ознакомительного фрагмента.	22



Афина Актипис
Клетка-предатель. Откуда взялся рак
и почему его так трудно вылечить

Посвящается всем прекрасным монстрам, что жили до нас

Athena Aktipis

THE CHEATING CELL: How Evolution Helps Us Understand and Treat Cancer

© Copyright 2020 Princeton University Press All rights reserved. No part of this book may be reproduced or transmitted in any form or by any means, electronic or mechanical, including photocopying, recording or by any information storage and retrieval system, without permission in writing from the Publisher

© Иван Чорный, перевод на русский язык, 2021

© ООО «Издательство «Эксмо», 2022

Благодарности

Эта книга – результат многих поздних бесед за кухонным столом, обедов в плохо освещенных переговорных, кофе-брейков в подвале, посиделок на веранде и записей в тетради, сделанных на галерке во время научных встреч под прекрасные выступления моих блестящих коллег. Я благодарна многочисленным коллегам и друзьям, которые делились со мной своими соображениями на протяжении десятилетий, внося свой вклад в идеи, которые легли в основу книги. Было бы нереально поблагодарить каждого из них: у меня состоялись буквально сотни разговоров, которые сформировали мое мышление и идеи для этой книги, и я благодарна каждому, кто поделился со мной своими размышлениями. Спасибо вам. И примите мои извинения за то, что не могу назвать здесь каждого из вас по имени.

Я особенно благодарна своим коллегам, друзьям и студентам, которые нашли время прочитать черновики этой книги и высказать свое мнение: Джессике Айерс, Дэвиду Буссу, Ли Кронку, Полин Дэвис, Марку Флинну, Рiku Гросбергу, Майклу Хечтеру, Стеффи Капсе-таки, Джозефу Мамоле, Пранаву Менону, Ане Плутынски, Памеле Уинфри и всем студентам весеннего курса Карло Малей по эволюции рака 2018 года. Самая особая благодарность Эндрю Риду за то, что он не только прочитал рукопись, но и дал на нее необычайно подробные, вдумчивые и ценные комментарии. Спасибо также Закари Шафферу, Бобу Гатенби, Эми Бодди и многим другим коллегам, которые переписывались со мной во время написания этой книги, отвечали на вопросы и давали полезные советы.

Спасибо сотрудникам издательства *Princeton University Press*, в особенности моему редактору Элисон Калетт, предоставившей в идеальной мотивирующей пропорции моральную поддержку и объективные замечания. Спасибо также моему научному редактору Джейн Ху за полезные замечания, советы по редактированию и поддержку на самых сложных этапах написания книги. Я в огромном долгу перед Амандой Мун, чей наметанный редакторский глаз помог значительно улучшить окончательный вариант рукописи. Спасибо двум анонимным рецензентам и Джеймсу Дегрегори за вдумчивые и подробные комментарии к рукописи. Благодарю моего преданного ассистента Николь Хадсон, безустанно работавшую над сносками, окончательным оформлением и получением разрешений на ряд используемых в издании изображений. Особая благодарность моему старшему лаборанту Кристине Бачиу за огромную помощь на всех этапах создания книги, от первоначальных исследований до окончательного оформления, и особенно за заботу о моей лаборатории, пока все мое внимание было сосредоточено на рукописи. Кристина, спасибо тебе за преданность, поддержку и невероятную отзывчивость. Мне необыкновенно повезло, что эту книгу проиллюстрировал талантливый Алекс Каган. Спасибо, Алекс, за внимание к деталям, терпение и терпимость к моей невероятной (по общему признанию) придирчивости.

Я не смогла бы написать эту работу без поддержки многочисленных университетов, институтов и других организаций, где я работала в процессе написания этой книги. Она была задумана во время замечательного года в *Wissenschaftskolleg zu Berlin* (Институт перспективных исследований в Берлине) в рабочей группе по эволюции рака. Спасибо моим коллегам из этой группы, а также всем остальным научным сотрудникам 2013/2014 учебного года, сформировавшим невероятную интеллектуальную среду, особенно покойному Полу Робертсону. Спасибо тебе, Пол, за чудесные завтраки, во время которых мы обсуждали многие из идей, положенных в основу книги. Ты был мне и дорогим другом, и самым ценным коллегой. Благодарю членов Международного общества изучения эволюции, экологии и рака, создавшим превосходные условия для работы над книгой. Сердечное спасибо сотрудникам кофеен *Berdens* и *Firecreek Coffe*, которые поддерживали у меня в крови идеальный уровень кофеина, пока я писала черновики, а потом неоднократно их редактировала.

Большую часть этой книги я написала, работая доцентом кафедры психологии Университета штата Аризона (США). Спасибо моим коллегам по университету за поддержку. Особая благодарность бывшему заведующему моей кафедры Киту Крнику и нынешнему ее руководителю Стиву Нойбергу за помощь в создании книги и всестороннюю поддержку моей междисциплинарной исследовательской программы. Благодарю ректора УША Майкла Кроу за поддержку и формирование междисциплинарной среды, которая принесла мне больше пользы, чем я могла себе представить.

Чудо, что на протяжении жизни меня окружали многочисленные учителя и наставники, которые обучали, направляли и давали советы по развитию научной карьеры. Спасибо моим учителям из средней школы Уиллоубрука, в особенности Уиллу Нифонгу (открывшему всю красоту языка), Вики Эдвардс (обучившей писать), Джой Джойс (показавшей важность экономического анализа в любой области), Джону Мостаччи (вдохновившим меня на научные исследования) и Эду Раддацу (научившему применять теоретические знания в реальных задачах). Спасибо преподавателям в колледже Рида, особенно научным руководителям Аллену Нейрингеру (показавшему, как важно не застревать в рутине) и Ноэлю Нетусилу (мы встретились, когда я блуждала в трансе по коридорам после ужасного разговора с назначенным мне на первом курсе куратором, и он великодушно «удочерил» меня). Мне посчастливилось быть окруженной преданными своему делу преподавателями в аспирантуре Пенсильванского университета, включая моего научного руководителя Роба Курцбана, покойного Джона Сабини (давшего множество полезных советов), и Шэрон Томпсоншилл (была наставником и другом, когда я нуждалась в этом больше всего). Также спасибо преподавателям кафедры экологии и эволюционной биологии Аризонского университета, где я работала после защиты докторской, в особенности Рiku Мичоду и Авроре Неделку. Особая благодарность руководителю моих исследований – а ныне другу и коллеге – Джону Пепперу – за то, что сначала разжег во мне интерес к эволюции и раку, а затем раздул из него полноценный костер. Спасибо многочисленным коллегам и друзьям, которые поддерживали меня в процессе создания книги: Марти Хейзелтон и Николь Хесс (за решительную и постоянную поддержку в любых вопросах), Саре Хилл (за готовность обсудить разные, даже самые смелые идеи) и Барбаре Наттерсон-Хоровиц (за то, что помогала мне никогда терять из вида общую картину).

Спасибо также коллеге Мэлу Гривзу за лучший совет, который я когда-либо получала во время застольной беседы: «Хорошенько подумайте, прежде чем следовать чьему-то совету». Пожалуй, это единственный совет, которому я следую всегда (тогда же он рекомендовал мне есть меньше соли. Прости, Мэл, от соли я не откажусь).

Я в неоплатном долгу перед нянями и бебиситтер, помогавшими мне присматривать за детьми, пока я писала эту книгу. Особая благодарность Веронике Мата Форд и Лизе Лессард, которые вложили в нашу семью свои сердце и душу.

Я бесконечно благодарна своим родителям Стелиосу Актипису и Хельге Фитц Актипис. Папа, спасибо, что на протяжении всей начальной школы не переставал меня уверять: нужно лишь продержаться до колледжа, и я непременно начну получать от учебы удовольствие. Мама, спасибо, что научила смотреть на мир под разными углами и никогда не бояться браться за что-то новое. Я до сих пор скучаю по тебе каждый день, хотя ты навсегда останешься в моем сердце – а также, вероятно, в груди, мозге, щитовидке и иммунной системе, благодаря микрочимерным клеткам, которые достались мне, пока ты меня вынашивала.

Самая большая благодарность за эту книгу по праву достается моему другу, коллеге и мужу Карло Малею. Спасибо тебе, Карло, за многочисленные ночные беседы, терпеливую правку текста, быстрые ответы на разнообразные вопросы и – самое главное – за то, что так хорошо заботился о наших детях в те многочисленные выходные, что я провела за письменным столом. Спасибо и моим детям, Аванне, Монти и Вону, за неиссякаемую любовь, поддержку и понимание, которые они проявляли, пока я была занята работой. Самой душевной частью

процесса создания этого труда была возможность обсудить со всеми вами изложенные в нем идеи и возложенные на него надежды. Так что огромное спасибо, дорогие дети, за проявленный интерес – и терпение – к этому немного непослушному детищу, которое последние семь лет было частью нашей семьи.

1

Вступление

Эволюция во плоти

Эта книга о раке: его древнем происхождении, современных проявлениях и будущей судьбе. О том, откуда рак взялся, почему существует и почему его так трудно вылечить.

Эта книга также и о новом взгляде на рак – не как на что-то, от чего следует любой ценой избавиться, а, скорее, на то, что следует держать под контролем и превратить в спутника, с которым можно жить.

ЖИВЫЕ ОРГАНИЗМЫ СТРАДАЛИ ОТ РАКА С МОМЕНТА ПОЯВЛЕНИЯ ПЕРВЫХ МНОГОКЛЕТОЧНЫХ ВИДОВ ОКОЛО ДВУХ МИЛЛИАРДОВ ЛЕТ НАЗАД.

Когда мы говорим о жизни на Земле, то, чаще всего представляем себе многоклеточные организмы, такие как животные и растения. Среди клеток организма, по сути, наблюдается разделение труда: они распределяют между собой все функции, необходимые для поддержания жизнедеятельности. С другой стороны, простейшие формы жизни – бактерии, дрожжи и протисты – состоят из одной-единственной клетки, которая выполняет всю работу по поддержанию ее существования. Они доминировали на нашей планете на протяжении двух миллиардов лет, пока не развилась многоклеточная жизнь, и мир еще не знал, что такое рак. Он появился, когда на сцену вышла многоклеточная жизнь – она и привела с собой это новое действующее лицо.

РАК – ЭТО ЧАСТЬ НАС САМИХ, И ТАК БЫЛО С САМОГО НАЧАЛА НАШЕГО СУЩЕСТВОВАНИЯ.

Следы рака были обнаружены в скелетах древних людей, от египетских мумий до охотников-собирателей Центральной и Южной Америки. Он был обнаружен в «колыбели человечества» – Южной Африке – в костях наших ранних предков возрастом 1,7 миллиона лет. Ископаемые следы рака уходят своими корнями еще раньше. Они были найдены в костях млекопитающих, рыб и птиц возрастом в десятки и даже тысячи миллионов лет. Рак восходит к временам доминирования динозавров, и даже еще более далекому прошлому, когда жизнь была микроскопически мала. Он появился, когда большая часть жизни в известном нам виде еще даже не существовала.

Для эффективного противодействия этой болезни необходимо понимать ее эволюционную и экологическую динамику. Вместе с тем следует изменить и свое представление о раке, перестав видеть в нем временную и решаемую проблему и начав воспринимать его как неотъемлемую часть нашей сущности. До появления многоклеточной жизни рака не существовало, так как его клеткам попросту негде было размножаться – не было организмов, которые они могли бы захватывать. Само наше существование в виде многоклеточных организмов – образцов сотрудничества – неразрывно связано с нашей восприимчивостью к раку.

В этой книге мы рассмотрим бесчисленные способы взаимодействия клеток, которые делают нас полноценно функционирующими многоклеточными организмами, например, за счет контроля пролиферации¹ клеток, распределения ресурсов среди нуждающихся в них кле-

¹ Пролиферация (от *лат.* proles – отпрыск, потомство и fero – несу) – разрастание ткани организма путем размножения клеток делением.

ток и построения сложных органов и тканей. Мы также увидим, как рак в ходе эволюции учится использовать в своих интересах присущее нашему организму клеточное взаимодействие: бесконтрольно размножаться, эксплуатировать ресурсы нашего тела и даже превращать его ткани в специализированные фабрики для собственного выживания. Одним словом, рак – это шулер в игре, которая лежит в самой основе многоклеточной жизни.

Чем лучше мы разберемся в природе рака, тем более эффективными будут его профилактика и лечение; мы поймем, что не только одному человечеству он доставляет столько страданий. Любые формы многоклеточного существования подвержены раку. В процессе эволюции наши взаимоотношения с раком сыграли свою роль в том, кем мы в итоге стали. И если мы хотим по-настоящему постичь, что такое рак, нам следует разобраться, как он менялся в ходе эволюции и как параллельно с ним менялись и мы.

Чтобы все это понять, мы можем обратиться к миру дикой природы. Один из самых красивых примеров – хохлатый кактус. Иногда в результате повреждения или инфекции в клетках на растущей верхушке кактуса возникают мутации, которые нарушают естественный контроль над пролиферацией клеток во время роста растения. Это зачастую приводит к появлению поразительных структур: огромным пустынным кактусам с неким подобием короны наверху, напоминающим мозги горшечным кактусам, садовым кактусам с узловатыми геометрическими поверхностями, вызывающими ассоциации с современным искусством (рис. 1.1). Хохлатые кактусы высоко ценятся профессиональными ботаниками и просто любителями этих растений за красивые и необычные мутантные формы.

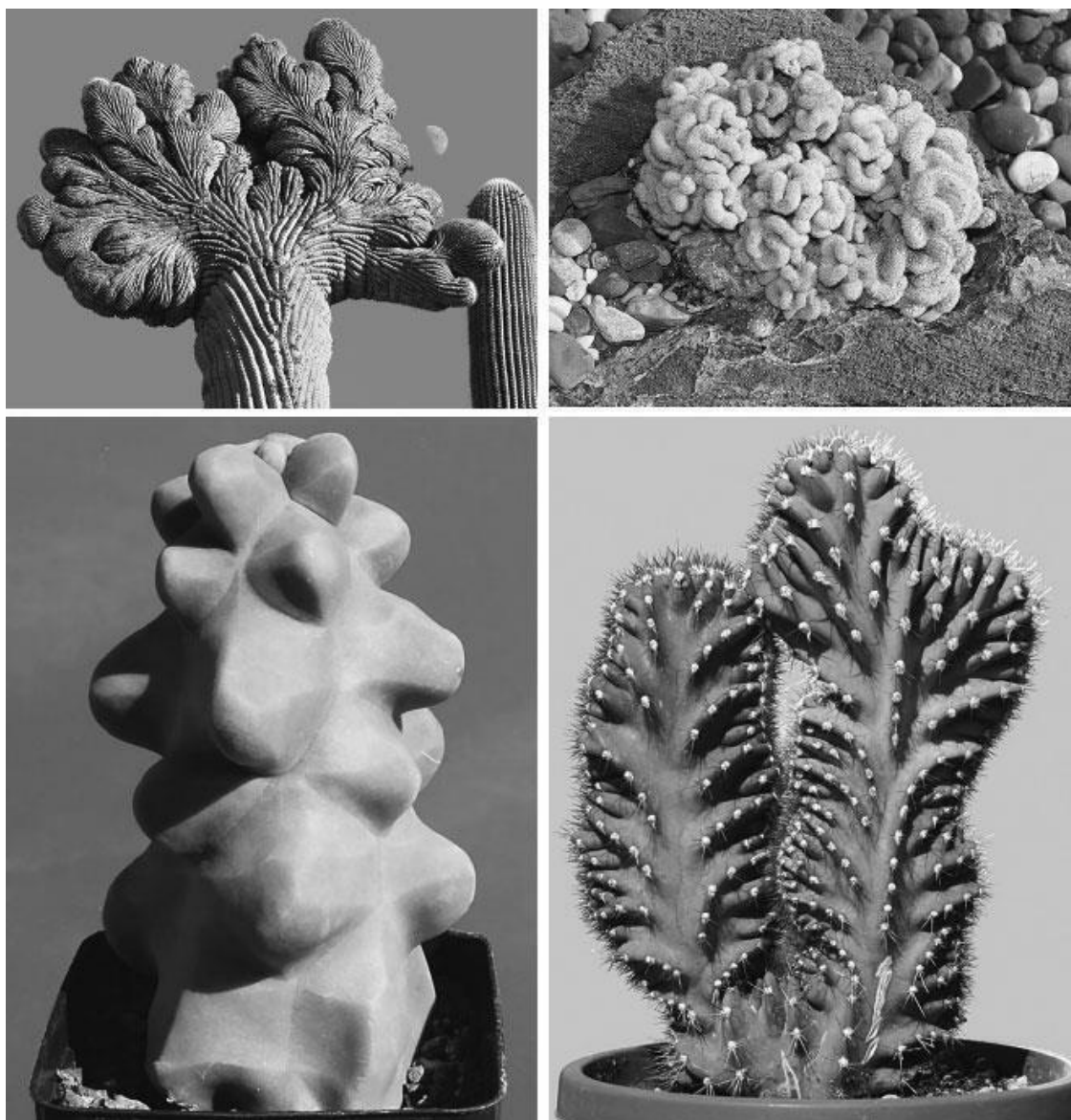


Рисунок 1.1. В результате нарушения нормального роста у кактуса вероятно развитие аномальных образований. Это может привести к появлению множества красивых и уникальных структур, схожих с раковыми опухолями у животных. Это похоже на рак явление у растений, именуемое фасциацией, способно негативно сказываться на их жизнедеятельности, включая менее обильное цветение и большую предрасположенность к травмам и болезням, однако такие растения могут при должном уходе жить с этими опухолеподобными образованиями десятилетиями. Изображения слева направо: хохлатый кактус *Caryopacris*, *Carnegiea gigantea*; кактус-мозг *Mammillaria elongata cristata*; кактус тотемного столба, *Pachycereus schottii* f. *Monstrosus* и *Cereus jamacaru* f. *cristatus*

Впервые увидев хохлатый кактус во время поездки в Аризону многие годы назад, я была впечатлена красотой и геометрией растения. Вернувшись в гостиничный номер, я несколько часов рассматривала фотографии этих естественных биологических структур и читала о них. Я узнала, что нарушения нормального роста у этого вида кактусов были вызваны полученными во время шторма повреждениями, или воздействием бактерий и вирусов, или просто мутациями в процессе роста.

Кроме того, я выяснила, что мутации, нарушающие нормальный рост растения, встречаются не только у кактусов – им подвержены многие виды растений, от одуванчиков до сосен.

В ботанике этот процесс называется фасциацией. Такие деформированные растения зачастую более чувствительны, чем обычные представители их вида, и порой у них не происходит нормального цветения, из-за чего им сложнее размножаться – к счастью для них, им в этом активно помогают садовники и ботаники. С должным уходом хохлатые кактусы и другие подверженные фасциации растения могут жить с этими похожими на опухоли образованиями десятилетиями.

Изучение хохлатых кактусов положило начало моему увлечению раком во всех формах жизни. Я тогда подумала: если мы хотим понять рак – что он собой представляет и почему может ставить под угрозу наше здоровье и жизнь, – то нам нужно выяснить его происхождение, то есть эволюционные истоки рака на древе жизни. Изучая это, я обнаружила, что рак и опухолеподобные образования свойственны для всех форм многоклеточной жизни. Оказалось, что эти образования встречаются не только у кактусов, но и у множества других организмов. Я нашла фотографии грибов, кораллов, водорослей и насекомых с напоминающими опухоли наростами. И обнаружила, что рак распространен среди всех животных – от диких до содержащихся в зоопарках и одомашненных.

Я задалась вопросом: почему рак столь распространен среди всех форм многоклеточной жизни? Он является проблемой исключительно многоклеточных организмов, состоящих из большого количества клеток, которые обычно сотрудничают и регулируют свое поведение, чтобы делать нас полностью функционирующими организмами. У одноклеточных форм жизни не бывает рака, так как они состоят из одной-единственной клетки, и для одноклеточной жизни пролиферация – это, по сути, и есть размножение. Для многоклеточных же существ чрезмерная клеточная пролиферация может нарушить нормальное развитие и структуру организма.

Вы, может, и воспринимаете себя цельным существом, однако на деле состоите из 37 триллионов клеток, каждую миллисекунду взаимодействующих между собой и координирующих свое поведение, чтобы вы могли полноценно функционировать. Количество клеток в организме человека ошеломляет – их более чем в четыре тысячи раз больше, чем людей на Земле. Все эти отдельные клетки взаимодействуют, развиваются, потребляют, обрабатывают сигналы, экспрессируют гены² и вырабатывают белки. Каждая из клеток – словно крошечный гомункул, сидящий внутри нас, который берет информацию извне, обрабатывает ее посредством сложной взаимосвязи между генами и изменяет свои функции в ответ на полученные сигналы. В каждой клетке имеется набор практически одинаковых генов, однако они производят уникальное сочетание белков, а также имеют свое поведение и физиологические особенности. Масштабы взаимодействия, происходящего внутри нашего организма, поражают воображение. Как 30 триллионов отдельных клеток могут образовывать нечто, выглядящее единым существом с единым набором целей? Как я могу при всем этом ощущать себя столь цельной?

Один из вероятных ответов на этот вопрос предлагает эволюционная биология: мы действуем как единый организм и ощущаем себя таковым, потому что в ходе эволюции стали тесно сотрудничающим клеточным сообществом. Почти миллиард лет формирования многоклеточных структур привели к появлению клеток, которые своими функциями способствуют выживанию и размножению взаимодействующего клеточного сообщества как единого целого. В интересах всего организма наши клетки ограничивают свою пролиферацию, разделяют труд, регулируют использование ресурсов и даже совершают суицид. Уровень сотрудничества внутри нашего тела превосходит все, чего когда-либо удавалось добиться людям, – клетки внутри нас живут словно в утопии, разделяя ресурсы, заботясь об общей окружающей среде и регулируя свое поведение во благо всего организма.

² Экспрессия генов – процесс, в ходе которого наследственная информация от гена (последовательности нуклеотидов ДНК) преобразуется в функциональный продукт – РНК или белок. Регуляция экспрессии генов позволяет клеткам контролировать собственную структуру и функцию.

Иногда, однако, в этом клеточном взаимодействии происходит сбой, и тогда в организме может быть запущен эволюционный и экологический процесс, кульминацией которого становится самая вопиющая форма клеточного обмана – рак. Он развивается, когда клетки перестают сотрудничать и координировать свои действия в интересах многоклеточного организма и начинают злоупотреблять ресурсами, разрушать общую среду организма и бесконтрольно размножаться. Внутри организма эти недобросовестные клетки могут обладать эволюционным преимуществом перед нормальными, несмотря на то, что могут негативно влиять на здоровье и перспективы выживания организма, частью которого являются.

Итак, эволюция сделала нас невероятно функциональными многоклеточными организмами, однако никуда не деться от того факта, что мы представляем собой скопление клеток. Поэтому она естественным образом протекает и внутри нашего организма. Клетки в теле человека эволюционируют подобно организмам в живой природе. Это совершенно новый подход к рассмотрению нас с вами, ведь традиционно человека принято считать единой и относительно неизменной «сущностью». Между тем мы не одна, а, скорее, много сущностей, и клетки, из которых мы состоим, по мере нашего старения продолжают меняться, зачастую в направлениях, подвергаящих нас риску развития рака.

КЛЕТКИ, КОНЕЧНО, ЯВЛЯЮТСЯ НАШЕЙ СОСТАВНОЙ ЧАСТЬЮ, ОДНАКО ВО МНОГИХ СМЫСЛАХ ОНИ ПРЕДСТАВЛЯЮТ СОБОЙ ВЕСЬМА САМОСТОЯТЕЛЬНЫЕ ОРГАНИЗМЫ.

Они экспрессируют гены, обрабатывают информацию, у них есть собственное поведение – они двигаются, потребляют ресурсы и строят внеклеточное вещество, создавая ткани и органы, например образуя ткани. Кроме того, они представляют собой популяцию внутри нашего организма, которая эволюционирует в сложной среде. Чтобы понять, что представляет собой рак и почему мы ему подвержены, необходимо рассматривать клетки с этих обеих точек зрения – как часть нашего организма и как самостоятельные развивающиеся сущности внутри нас.

С точки зрения нашего организма рак представляет собой угрозу нашему выживанию и благополучию. С точки зрения же самих клеток злокачественные клетки делают лишь то же самое, что и все остальные живые существа на планете – эволюционируют в ответ на условия окружающей среды, порой тем самым нанося вред системе, частью которой являются. Это приводит к парадоксальному на первый взгляд сценарию: эволюция благоволит организмам, эффективно справляющимся с подавлением рака, однако в то же время она симпатизирует и клеткам внутри нашего тела с типичными для раковых клеток характеристиками, такими как быстрая пролиферация и быстрый обмен веществ. Казалось бы, эти два факта противоречат друг другу: как эволюция может одновременно благоволить и раковым клеткам, и организмам с эффективными механизмами их подавления? На страницах этой книги я покажу, как, рассматривая все с точки зрения эволюции, можно разрешить этот, казалось бы, явный парадокс.

МАСШТАБЫ КЛЕТОЧНОГО СОТРУДНИЧЕСТВА В ОРГАНИЗМЕ ЧЕЛОВЕКА ПОРАЖАЮТ ВОООБРАЖЕНИЕ.

Вместе с тем еще более поразительно то, насколько стойкими оказываются наши тела перед недобросовестными клетками, подвергаящими их угрозе рака. У многоклеточных организмов за миллиарды лет эволюции выработалось несколько механизмов подавления рака, позволяющих держать недобросовестные клетки под контролем. У разных видов находят невероятное разнообразие и эффективность этих механизмов, и наблюдение за ними в действии может помочь нам в поиске более эффективных методов лечения рака у людей. Может быть, подобно хохлатым кактусам, способным сосуществовать со своими похожими на опухоли наростами на протяжении десятилетий, мы тоже могли бы научиться жить с раком.

До того как узнала об эволюционной природе рака, я считала его довольно неинтересной болезнью. Моя работа была сосредоточена на фундаментальных вопросах эволюции жизни на Земле: почему многие организмы являются социальными? Почему особи не прекращают сотрудничество, несмотря на то, что часть из них непременно начинает им злоупотреблять? Меня всегда привлекали теоретические вопросы, так что я старалась избегать любой темы, которая, казалось, требовала запоминания бесконечного перечня фактов без какой-либо систематизации. Мне казалось, что рак является одной из таких тем – никакой теоретической базы, лишь бесконечное множество исследований одного механизма за другим без надежды на открытие каких-либо общих принципов. Эта область, безусловно, заслуживала изучения из-за своей важности для здравоохранения, однако у меня не было совершенно никакого интереса заниматься ею.

Затем, защитив докторскую, я перешла в университет Аризоны, где начала работать вместе с Джоном Пеппером, одним из первых исследователей эволюции рака – совершенно новой на тот момент области. Я поняла, что рак на клеточном уровне представляет собой пример того, что я уже изучала: проблемы поддержания сотрудничества в крупномасштабных эволюционных системах в свете наличия недобросовестных особей.

Мое представление о раке начало меняться. Я осознала, что это живая сущность, быстро эволюционирующая в экосистеме нашего организма. Она подчиняется тем же правилам, что и любая эволюционная и экологическая система. Посмотрев на рак с этой точки зрения, я положила начало пониманию всех его хитросплетений.

Великий эволюционный биолог Феодосий Добржанский – один из пионеров эволюционного мышления в XX веке – однажды сказал: «Ничто в биологии не имеет смысла, кроме как в свете эволюции». Увидев рак в этом аспекте, я поняла: биология рака прежде казалась мне полной бессмыслицей, именно потому что я не пыталась рассмотреть его через призму эволюции и экологии.

Если бы Добржанский был сейчас жив, он точно так же мог бы сказать: «Ничто в биологии рака не имеет смысла, кроме как в свете эволюции». Эволюция, экология и теория сотрудничества³ являются отправной точной для понимания того, почему рак столь сложен, сокрушителен и изменчив, и они могут помочь нам лучше понять, кто мы такие, разобраться, как рак повлиял – и продолжает влиять – на всю многоклеточную жизнь.

Эволюционная биология объясняет существование рака на двух разных уровнях. Прежде всего, она демонстрирует, как изменение клеток в нашем организме – часто называемое соматической эволюцией – приводит к этому заболеванию. Рак – сама эволюция во плоти. Клетки отличаются по уровню своей эволюционной приспособленности внутри нашего тела: одни размножаются быстрее и выживают дольше других. Клетки, которым удается больше размножиться и дольше прожить, впоследствии составляют большую часть следующего поколения, и в итоге доминируют в популяции. Это самая настоящая эволюция за счет естественного отбора – точно то же проходит и в природе.

Кроме того, эволюционная биология помогает объяснить, почему на протяжении всей жизни на Земле рак никуда не делся. Организмы в течение миллионов лет обзаводились механизмами подавления рака – поддержания соматической эволюции под контролем, – чтобы наша жизнь была долгой и успешной. Именно благодаря этим системам подавления рака многоклеточная жизнь вообще стала возможной – без них недобросовестные клетки попросту бы не давали многоклеточным организмам шансов на выживание. Проблема в том, что эти системы несовершенны. С точки зрения эволюции держать эти потенциально раковые клетки под стопроцентным контролем попросту нереально.

³ Влияние адаптаций, появившихся, чтобы увеличить репродуктивный успех социальных партнеров действующего субъекта.

Причин, по которым невозможно полностью подавить рак, много, и каждая из них по-своему примечательна. Так, среди прочего организмы в ходе эволюции не научились полностью избавляться от болезни, потому что им пришлось пойти на компромисс ради других характеристик, влияющих на эволюционную приспособленность, например, репродуктивной способности. Низкому риску развития рака может сопутствовать пониженная репродуктивная функция, из-за чего способность к его подавлению в ходе эволюции ограничивается. Кроме того, организмам мешает меняющаяся внешняя среда: современные люди подвержены воздействию различных мутагенов вроде сигаретного дыма и таких негативных факторов образа жизни, как низкий уровень физической активности, которые увеличивают восприимчивость к раку. Существует и более странная причина невозможности полной победы над раком, а именно конкуренция в процессе нашего роста между генами, унаследованными от отца и от матери. Часть отцовских генов настроена эпигенетическими механизмами на стимулирование роста и пролиферации клеток, и тем самым они повышают риск развития рака. Существование рака обусловлено двумя соперничающими эволюционными процессами, протекающими на двух разных уровнях: клетки изменяются в организме путем соматической эволюции, а эволюция самих организмов не может привести к полному подавлению этого процесса.

Среда обитания во многом определяет судьбу потенциальных раковых клеток – погибнут они или же выживут и будут процветать. В биологии рака окружающая опухоль среда называется микроокружением опухоли. По сути, это экосистема, в которой опухоль функционирует, обладающая многими свойствами природных экосистем. Микроокружение опухоли обеспечивает необходимые ресурсы для выживания и процветания ее клеток, однако среда может также и поставить их выживание под угрозу в случае истощения запасов, накопления продуктов распада и охоты иммунной системы на раковые клетки. Раковые клетки способны менять свое окружение – так, например, они могут ограничить ресурсы соседним клеткам и оставлять после себя различные продукты распада, например кислоты. Между тем подобные изменения способны разрушить экосистему, в которой обитают раковые клетки, затруднив тем самым их выживание и процветание. Подобное уничтожение микроокружения может создать давление отбора, вынуждающее эти клетки прийти в движение. Клетки, которым удастся переместиться в новую и более благоприятную для них среду в организме, выживут и оставят после себя больше клеточного потомства, способствуя появлению агрессивных метастатических клеток. Таким образом, микроокружение играет центральную роль в появлении и развитии рака. Точно так же как мы не можем понять причину и механизмы формирования живых организмов, не зная ничего об их среде обитания, чтобы выяснить, как и почему эволюционируют раковые клетки, нам необходимо знать, что именно происходит вокруг раковой опухоли.

Когда говорят про рак, зачастую проводят аналогию с войной: пациенты «сражаются», «борются», «побеждают» или «проигрывают». Сравнение рака с войной звучит довольно громко и убедительно. Оно помогает добиваться финансирования исследований болезни и объединяет людей вокруг общей цели, однако данная аналогия способна и ввести в заблуждение. Невозможно полностью искоренить то, что является неотъемлемой частью нас самих. Подобный агрессивный подход к болезни кажется обоснованным, если рассматривать рак как врага, которого необходимо уничтожить. Проблема в том, что, если закрыть глаза на то, чем является рак на самом деле (а именно популяцией различных клеток, которые изменяются в ответ на любую терапию), мы рискуем упустить из виду куда менее агрессивные варианты лечения.

Эта популярная аналогия с войной способствует подходу, который чреват и другими последствиями. При агрессивном лечении рака мы можем дать эволюционное преимущество клеткам, нечувствительным к данному типу лечения, что сделает его менее эффективным в долгосрочной перспективе. Что касается рака в терминальной стадии, то терапия с максимальной дозировкой зачастую является не самой идеальной стратегией. Кроме того, подобный агрессивный подход может отрицательно сказаться и на профилактике рака. Люди, которым

преподносят аналогию с войной, менее склонны принимать какие-либо меры по предупреждению рака, например отказ от курения. Использование подобной воинственной терминологии относительно лечения рака может привести к повышению уровня стресса у больных и их родных.

РАК НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ВРАГОМ В ПРИВЫЧНОМ ДЛЯ НАС СМЫСЛЕ ЭТОГО СЛОВА. ЭТО НЕ КАКАЯ-ТО ОРГАНИЗОВАННАЯ И ОДНОРОДНАЯ АРМИЯ, КОТОРОЙ ОТДАН ПРИКАЗ УНИЧТОЖИТЬ НАС ЛЮБОЙ ЦЕНОЙ.

Нет, он представляет собой дезорганизованную и разрозненную популяцию клеток, динамически реагирующую на наше лечение. Когда мы боремся с раком, то сражаемся с неизбежным процессом эволюции. Мы можем замедлить его или перенаправить, однако остановить его нам не под силу.

Рак – это самое настоящее воплощение эволюции. Мы предрасположены к нему, потому что состоим из популяции клеток, которая изменяется на протяжении всей нашей жизни. Рак будет существовать, пока на нашей планете будет многоклеточная жизнь. Чем раньше мы это осознаем, тем раньше сможем начать применять имеющиеся знания для того, чтобы успешно держать его под контролем.

Невозможно победить в войне с процессами эволюции: экологическими изменений в нашем организме, недобросовестного злоупотребления многоклеточным сотрудничеством отдельными клетками. Тем не менее в наших силах корректировать эти процессы так, чтобы минимизировать причиняемый им вред. Можно научиться делать рак менее агрессивным, чтобы мы могли с ним мирно сосуществовать.

Итак, мы имеем на выбор два варианта: вести с раком войну на полное уничтожение или же применять обходные стратегии, используя его слабые места. Это чем-то напоминает противоположные военные стратегии двух греческих богов войны: Афины и Ареса. Я выросла в греческой семье в Афинах, а потом жила в пригороде Чикаго, и греческая мифология занимала важное место в моем детстве. Меня отчасти воспитывала бабушка Афина (в честь которой меня и назвали). Разумеется, мне было очень интересно понять свою тезку. Афина – богиня мудрости и войны, но не какой попало войны – она богиня военной стратегии и тактики. Афина побеждает не за счет грубой силы, а путем изучения целей и слабостей противника, чтобы потом, вооружившись этими знаниями, одержать победу с минимальными усилиями и без чрезмерного сопутствующего ущерба. Арес, напротив, подходит к сражению с максимальной агрессией, ставя перед собой задачу любой ценой нанести противнику максимальный урон.

Какой из этих двух подходов будет более эффективным в случае рака? Нужно ли бороться с ним грубой силой, подобно Аресу, или же лучше разработать стратегию (как это сделала бы Афина), которая бы учитывала уязвимые места неприятеля? Судя по тому, что нам известно о раке, нет никаких сомнений, что подход Афины с большей вероятностью продлит жизнь больным, а также поможет добиться ее максимального качества (и я говорю так не просто потому, что меня в честь нее назвали).

РАК – ЭТО НЕОТВРАТИМАЯ ЧАСТЬ ЖИЗНИ КАК ОТДЕЛЬНЫХ ЛЮДЕЙ, ТАК И МНОГОКЛЕТОЧНЫХ ОРГАНИЗМОВ В ЦЕЛОМ.

В этой книге я попытаюсь, отталкиваясь от нашей эволюционной истории, разобраться, что именно представляет собой рак, почему он появляется, и какие можно придумать более эффективные способы его лечения. Я приведу доводы в пользу того, что рак – это не просто болезнь, а нечто, неразрывно связанное с такими вещами, как зарождение жизни, проблемы крупномасштабного сотрудничества, природа многоклеточности и сам процесс эволюции.

2

Почему рак эволюционирует?

Давайте немного поиграем. Какое из этих утверждений о раке верно?

1. Мы болеем раком, потому что он помогает контролировать численность человеческой популяции.

2. Мы болеем раком, потому что он напоминает нам о необходимости лучше заботиться о своем здоровье.

3. Мы болеем раком, потому что нашему потомству выгодно, чтобы мы умирали, не успев превратиться для них в обузу.

4. Мы болеем раком, потому что клетки нашего организма, которые выживают и быстрее размножаются, оставляют после себя больше клеток-потомков.

Все эти утверждения, может, и звучат правдоподобно, однако верно из них лишь последнее. Обратите внимание, что в каждом утверждении существование рака объясняется с разных точек зрения: в первом – что рак развивается в интересах нашего вида, во втором – в интересах отдельных людей, в третьем – в интересах наших потомков, а в четвертом – в интересах отдельных клеток.

Если клетки быстро размножаются и выживают, когда этого не должно происходить, это может иметь для организма разрушительные последствия.

Наши тела призваны быть оплотами клеточного сотрудничества, с развитыми системами совместного использования ресурсов и создания благоприятной для клеток среды, которая помогала бы им выживать, процветать и выполнять все необходимые нам функции. Раковые клетки злоупотребляют этим сотрудничеством, получая эволюционное преимущество перед своими нормальными соседями. Этот процесс, по сути, мало отличается от эволюции организмов в природе (за некоторыми исключениями, к которым я еще вернусь).

Эволюцией называется изменение частоты генов в популяции с течением времени. Внутри нашего тела частота различных генетических мутаций среди клеток меняется каждый раз, когда клетка делится или умирает. Клетки, подобно организмам, конкурируют друг с другом за возможность выжить и размножиться. Наиболее приспособленные к среде нашего тела (лучше всего справляются с задачей выживания и репродукции) со временем занимают все больше места в клеточной популяции, из которой состоят наши многоклеточные организмы. К сожалению, одним из способов получения клеткой эволюционного преимущества перед своими соседями является обход ограничений на пролиферацию и выживание, которые обычно препятствуют появлению рака.

Идея о том, что рак представляет собой эволюционный процесс, далеко не нова – она насчитывает несколько десятилетий. В 1970-х годах исследователь рака Питер Ноуэлл назвал рак эволюционным процессом, основанным на накоплении генетических мутаций. В том же десятилетии врач, а по совместительству эволюционный биолог Джон Кэрнс отметил, что в нашем организме наверняка имеются защитные механизмы, помогающие предотвращать развитие рака. Своими корнями эта концепция уходит еще дальше, а именно к мысли о том, что в процессе развития нашего организма в нем происходит конкурентная борьба (высказанной Вильгельмом Ру в конце 1800-х годов); к идее, что клеточные мутации могут привести к «эгоистичному» поведению клеток (предложенной Теодором Бовери в начале 1900-х годов), а также к предположению о поэтапном развитии рака (выдвинутом Лесли Фоулдсом в середине 1900-х годов). В конце 1990-х и начале 2000-х годов эта область стала расширяться по мере того, как исследователи, включая специалиста по биологии рака Мела Гривза, эволюционного генетика

Леонарда Нанни, специалиста по вычислительной и эволюционной биологии Карло Малей и многих других, начали изучать рак, используя методы и наработки эволюционной биологии.

Мне посчастливилось прийти в область эволюции рака в середине 2000-х годов, когда она переживала колоссальный подъем. Он стал результатом появления новых инструментов и методов геномики, позволившим ученым взглянуть на эволюционную динамику опухолей и проследить линии раковых клеток (так называемые клональные экспансии) в процессе развития рака. Клональной экспансией называется группа клеток с общим предком и какой-то общей мутацией. Как нам известно, клетки, успешно размножающиеся и процветающие в среде нашего организма, оставляют после себя больше клеток-потомков, что и дает начало клональной экспансии. Некоторые клональные экспансии состоят из клеток, которые обладают преимуществом в пролиферации или выживании по сравнению со своими соседями (процесс, который эволюционные биологи называют естественным отбором). Другие клональные экспансии могут образовываться в результате случайных процессов (что эволюционные биологи называют генетическим дрейфом).

В ситуации с клетками в нашем организме мутации, позволяющие им быстро делиться и чаще выживать, будут все чаще встречаться в популяции за счет естественного отбора, создавая тем самым благодатную почву для рака. Естественный отбор – это процесс изменения характеристик популяции с течением времени в результате разного уровня размножения и выживания отдельных индивидов внутри популяции, обладающих разными чертами. Вместе с тем эволюция также может происходить и в результате случайных факторов, влияющих на успех клеток. Генетический дрейф происходит в небольших популяциях – организмов, клеток или любых живых существ, – когда случайные события приводят к тому, что некоторые индивиды чаще выживают и оставляют больше потомства. Оба этих процесса – естественный отбор и генетический дрейф – играют свою роль в развитии рака внутри нас. В рамках данной книги я сосредоточилась на естественном отборе, потому что именно он помогает понять один из главных эволюционных парадоксов рака: как эволюция может привести раковые клетки к разрушению организма, который необходим им для выживания.

Как раковые клетки эволюционируют внутри нас

Мы привыкли считать эволюцию невероятно медленным процессом: на протяжении тысяч лет появляются случайные вариации, которые порой оказываются благоприятными для обладающих ими организмов, в результате чего популяция индивидов постепенно меняется, подстраиваясь под условия окружающей среды. Поскольку мы воспринимаем эволюцию как что-то очень медленное, может быть непросто понять, как этому процессу могут быть подвержены клетки нашего тела. Как эволюция может привести к появлению и господству раковых клеток за время всего одной человеческой жизни? Ответ прост: внутри человеческого организма эволюция протекает гораздо быстрее. Время генерации раковой клетки (от ее появления до первого деления) невероятно мало – зачастую порядка одного дня, – а размер популяции измеряется миллиардами, в результате чего скорость эволюции сильно возрастает.

НА САМОМ ДЕЛЕ ЗА ВРЕМЯ ОДНОЙ ЧЕЛОВЕЧЕСКОЙ ЖИЗНИ УСПЕВАЕТ СМЕНИТЬСЯ БОЛЬШЕ ПОКОЛЕНИЙ КЛЕТОК, ЧЕМ ЛЮДЕЙ ЗА ВСЮ ИСТОРИЮ ЧЕЛОВЕЧЕСТВА.

Но что же происходит с эволюцией рака, когда мы погибаем? Можем ли мы действительно называть происходящее внутри нашего тела эволюцией, если раковые клетки в итоге убивают организм, в котором живут? Можно ли говорить о том, что вид эволюционировал, если он в конечном счете вымер? Разумеется, можно: никто не станет утверждать, что динозавры не эволюционировали из-за того, что они в итоге вымерли, или то, что вид, ставший тупиковой ветвью развития, не является частью этого процесса.

Подобно тому как целые виды вымирают в ходе эволюции, популяции раковых клеток эволюционируют, пока это не заведет их в тупик. На самом деле такая тупиковая эволюция раковых клеток является примером более общего явления, именуемого в эволюционной биологии эволюционным самоубийством. При этом у популяции организмов появляются черты, которые в конечном счете обрекают на вымирание всего вида: например, они могут начать настолько эффективно потреблять ресурсы, что ничего не оставят для будущих поколений, либо обзавестись чрезмерно яркими украшениями для привлечения особей противоположного пола, из-за которых вся популяция окажется катастрофически уязвимой перед хищниками. К тому же раковые клетки не всегда оказываются тупиковой ветвью клеточной эволюции. Как вы убедитесь, иногда они могут передаваться другим индивидам и распространяться в популяции. Заразный рак был обнаружен у ряда видов, включая домашних собак, тасманских дьяволов и нескольких моллюсков. У всех них раковые клетки могут покинуть организм-носитель, попасть в новый и вырасти в нем. Благодаря этому они могут пережить своего первоначального носителя, и их эволюция перестает быть ограничена продолжительностью его жизни. Между тем подобная заразность раковых клеток не является необходимым условием для эволюции: подавляющее большинство умирает внутри организма-носителя, и пока этот день не наступит, рак будет подвержен естественному отбору и генетическому дрейфу, подобно любой другой эволюционирующей популяции.

ДЛЯ ЭВОЛЮЦИИ РАКОВЫХ КЛЕТОК ПОСРЕДСТВОМ ЕСТЕСТВЕННОГО ОТБОРА НЕОБХОДИМО СОБЛЮДЕНИЕ ОПРЕДЕЛЕННЫХ УСЛОВИЙ: РАЗНООБРАЗИЕ, НАСЛЕДУЕМОСТЬ И РАЗЛИЧНАЯ СТЕПЕНЬ ПРИСПОСОБЛЕННОСТИ.

Другими словами, клетки должны отличаться по своим характеристикам, которые, в свою очередь, должны наследоваться при их делении и оказывать влияние на приспособленность клеток к условиям среды обитания (то есть на их выживание и размножение). Удовлетворяют

ли раковые клетки этим условиям? Определенно да. Раковые клетки представляют собой разнообразную популяцию с наследуемыми признаками, которые влияют на их адаптируемость. Давайте подробнее рассмотрим каждое из этих условий естественного отбора, а также то, как им отвечают раковые клетки.

Разнообразие: человек начинает свой жизненный путь с одной-единственной клетки. Многих из нас учили, что при делении этой клетки ее ДНК копируется, в результате чего получаются триллионы генетически идентичных клеток, из которых состоят наши организмы. На самом деле это не совсем так. Наши тела состоят из почти идентичных клеток, в каждой из которых содержится ДНК, регулирующая нормальное клеточное поведение. Проблема в том, что с каждым делением клетки эту ДНК необходимо копировать, а процесс копирования несовершенен. С каждым повторением цикла существует вероятность ошибки, а также вероятность того, что эта ошибка не будет обнаружена и исправлена в процессе генетической «корректировки». Из-за генетических мутаций клетки в нашем организме не являются идентичными.

Насколько сильно эти клетки отличаются друг от друга? Различий больше, чем вы могли бы себе представить. Большинство клеток в нашем организме несут в себе уникальные мутации, появившиеся в результате ошибок при копировании ДНК или других причин, таких как повреждение от солнечного излучения или воздействие химических веществ. Помимо этого генетического разнообразия, имеют место и эпигенетические вариации, когда отличаются не сами гены, а их экспрессия в клетках. В каждой клетке часть ДНК «свернута», благодаря чему ее можно считывать и производить в соответствии с приведенной в ней инструкцией белков, в то время как остальная ДНК «связана» и не производит белков. Эти эпигенетические различия сказываются на вариациях в поведении клеток, например на том, будут ли они двигаться, потреблять ресурсы или обмениваться сигналами с соседями. Генетические и эпигенетические различия служат топливом для соматической эволюции⁴.

Наследуемость: под наследуемостью подразумевается корреляция между чертами родителей и потомства. При отсутствии наследуемости невозможна передача потомству каких-либо качеств, которые помогли биологическим родителям выжить и размножиться. Наследуемы ли генетические и эпигенетические различия между клетками? Конечно, да. С каждым делением клетки мутации в ее ДНК копируются и передаются потомкам. Различия в экспрессии ДНК также могут быть унаследованы, поскольку эпигенетические изменения в ДНК тоже копируются в процессе деления клетки. Таким образом, мы можем представить свой организм как огромное генеалогическое древо клеток, и его ствол соответствует самой первой клетке, из которой развился весь организм, – оплодотворенной яйцеклетке. А каждая ветвь олицетворяет клеточное деление, в ходе которого были унаследованы характеристики клетки (см. рисунок 2.1). Мутации могут передаваться по этому клеточному генеалогическому древу точно так же, как они передаются от родителей своим детям.

Различная степень приспособленности: имеется в виду, что индивиды с одними чертами оставляют после себя больше потомства, чем с другими. Отличаются ли клетки нашего организма по количеству производимого ими клеточного потомства? Да. С самого нашего зарождения в материнской утробе одни клетки размножаются быстрее и интенсивнее, чем другие. В одних тканях пролиферация клеток протекает активнее, чем в других, и даже клетки одной ткани делятся с разной скоростью. Многие из этих расхождений в пролиферации обусловлены естественными эпигенетическими различиями между клетками (то есть различиями в экспрессии генов), которые позволяют нам должным образом развиваться в полноценно функционирующие многоклеточные организмы с пальцами на ногах, ушами, внутренними органами. Эпигенетические различия между клетками необходимы для нормального формирования, однако они также могут способствовать восприимчивости к раку.

⁴ Накопление генетических и эпигенетических мутаций в соматических (неполовых) клетках.

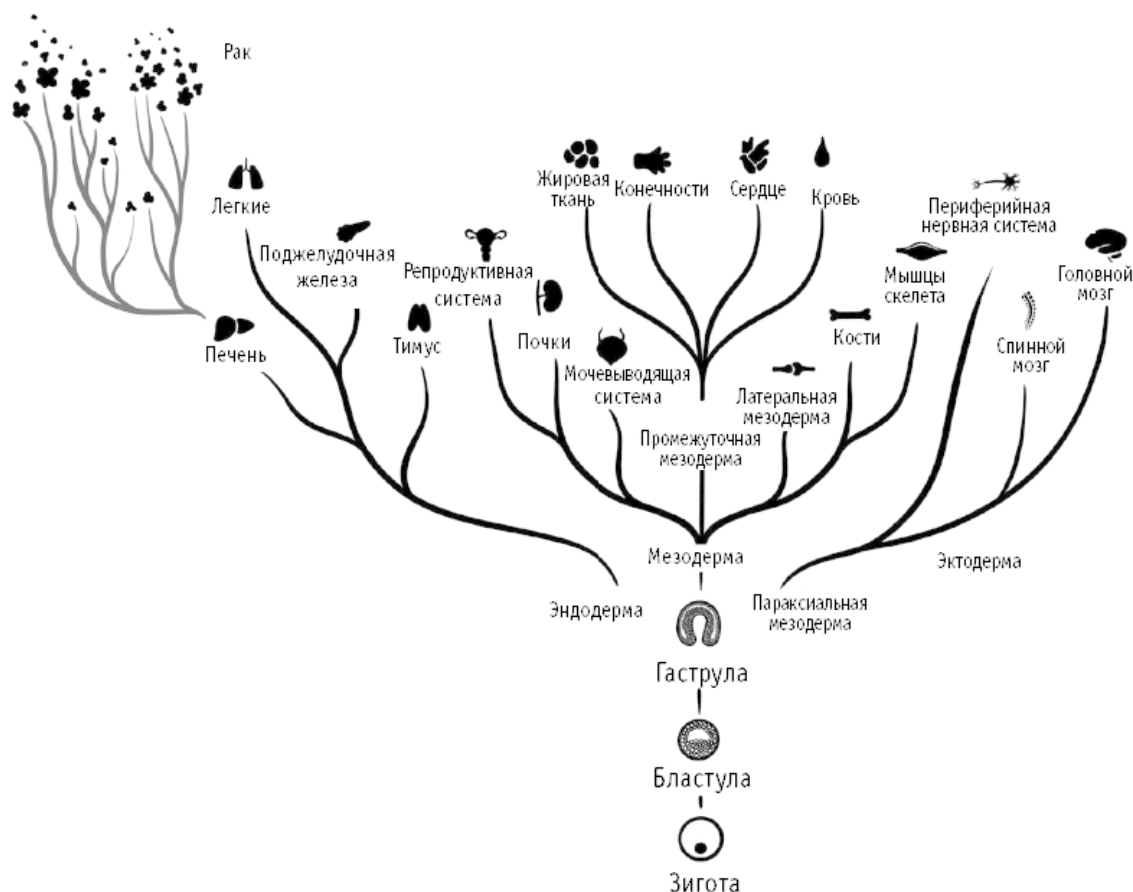


Рисунок 2.1. На рисунке изображено эволюционное дерево клеток нашего тела с момента зачатия до полного развития. Рак показан слева в виде «густой» ветки. Наш организм развивается из одной оплодотворенной яйцеклетки (зиготы), которая многократно делится, сначала образуя полый шарик из клеток (бластулу), который затем выворачивается в особую форму (гастроулу), где появляются разные типы клеток, из которых в итоге возникнут все клетки тела. Рак развивается из мутировавших клеток, которые размножаются слишком быстро, стремительно распространяясь по популяции соматических клеток, составляющих ткани, — здесь показано на примере рака печени, сформировавшегося из ее структуры

Другие различия в скорости размножения клеток связаны с мутациями в последовательностях ДНК, отвечающих за то, когда клетка «решает», что ей пора делиться. При наличии мутаций, которые позволяют клеткам активнее делиться, их доля в клеточной популяции возрастает с каждым поколением. Ветви клеточного эволюционного дерева, соответствующие более «плодовитым» клеткам, выглядят особенно разветвленными, так как оставляют после себя огромное количество потомков, которые, в свою очередь, сами оставляют еще больше (см. рисунок 2.1). Выживание также является важным фактором репродуктивных различий. Клетки, обладающие чертами, которые увеличивают вероятность их выживания, оставляют после себя больше потомков, чем клетки, которые вероятнее всего погибнут.

Конец ознакомительного фрагмента.

Текст предоставлен ООО «ЛитРес».

Прочитайте эту книгу целиком, [купив полную легальную версию](#) на ЛитРес.

Безопасно оплатить книгу можно банковской картой Visa, MasterCard, Maestro, со счета мобильного телефона, с платежного терминала, в салоне МТС или Связной, через PayPal, WebMoney, Яндекс.Деньги, QIWI Кошелек, бонусными картами или другим удобным Вам способом.