



# НЕДЕТСКАЯ СКАЗКА ПРО ДРЕМУЧИЙ ЛЕС, КРОВАВЫЕ РЕКИ И ТЁМНЫЕ ЗАКОУЛКИ В МИРЕ РАКА.



ФАНТАСТИЧЕСКАЯ, НО ОЧЕНЬ ЖИЗНЕННАЯ ИСТОРИЯ.

В этой истории есть завязка и неблагоприятное развитие событий, есть населенный темными чудовищами мир раковой опухоли, но пока что нет определенной развязки. Дело в том, что каждый день трагический конец этой истории с переменным успехом пытаются переписать люди по всему миру: больные и их близкие, врачи и медперсонал, доноры крови и стволовых клеток, ученые и благотворители.

## ДЕЙСТВУЮЩИЕ ЛИЦА И ОБСТАНОВКА

Дело происходит на планете Организм, населенной жителями-клетками.

**КОНТРОЛЁРЫ И ЦЕЛИТЕЛИ** – внутриклеточные регуляторы клеточного цикла, воспроизводства<sup>1</sup> и специализации<sup>2</sup>. Необходимы и присущи каждой клетке. Штат их велик и разнообразен, соразмерно важности их работы<sup>3</sup>, а отношения сложны и зачастую совершенно непонятны сторонним наблюдателям<sup>4</sup>.



**РАК**, правитель собственносозданного государства – неприхотливый, воинственный и дьявольски изобретательный тиран. Сущность его составлена из многочисленных клеточных подданных и потомков, раковых клеток. Они разбиваются на кланы по степени подобия («Клоны» в клеточном мире).

**ФАО** (фибробласты, ассоциированные с опухолью) – преданные слуги и соратники Рака. Регуляторы и вербовщики, по совместительству садовники. Поддерживают Рак в борьбе с противоопухолевыми лекарствами.



**ИММУННЫЕ КЛЕТКИ** благородные рыцари, воины. Натуры творческие и внушаемые. При поступлении разных сигналов, могут как вставать как на сторону Рака, так и противостоять ему. В зависимости от цели в жизни и философии делятся на ордена: Макрофаги, Т-лимфоциты, Натуральные киллеры (Natural Killer НК-клетки), антиген-презентирующие клетки (АПК) и другие.

**СТВОЛОВЫЕ КЛЕТКИ** – сливки клеточного общества. С огромным потенциалом: способны преуспеть в любом деле, на какое их направить. Секрет их успеха прост: они заняты производством новых клеток, которые приобретают требуемую специализацию (дифференцируются).



На планете Организм клетки живут налаженной жизнью: растут, занимаются своей работой, общаются и сотрудничают, изредка переезжают, иногда болеют, со временем стареют и умирают. При необходимости, специально назначенные на эту должность **Стволовые прогениторные клетки** занимаются очень ответственным делом: они производят новые клетки. По природе своей **Стволовые клетки** отличаются огромным потенциалом (мультипотентностью): при необходимости могут произвести самые разные нужные в Организме клетки и поддержать работу Органов-государств.

Время от времени, на хорошо отлаженном конвейере клеточного производства происходят сбои: при поломках механизмов или перебоях в подаче молекулярного сырья (например, нехватке строительных блоков для ДНК - нуклеотидов)<sup>5,6</sup>. В таких условиях **Стволовые клетки** совершенно не могут сосредоточиться и делают непоправимые ошибки. Тогда в череде здоровеньких и ладных новых клеточек появляются неисправимо поврежденные. Специально существующий для таких случаев, целый штат **Контролёров и Целителей** присутствует в каждой уважающей себя клетке. В норму приводят всех, для кого это возможно, даже если в итоге получаются клетки с небольшими генетическими особенностями<sup>7</sup>. Только неизлечимые клетки поступают в утиль. Когда у **Контролёров** случаются проблемы в личной жизни, например, они страдают от серьезной мутации, то это здорово отражается на их работе<sup>2,5,8,9</sup>. Так случилось и в этой истории: неизлечимо больная и поврежденная клетка сбежала и разбила лагерь в тихом уголке. Называть она себя стала **Клетка, иницирующая Рак** – именно такое название, «Рак», дала она своему будущему царству и его населению. Ничего не интересовало эту клетку, кроме захвата всего Организма. Для этого, в первую очередь, нужны были вооруженные подданные.



\*Контролёры вынесены за пределы клетки для художественной выразительности и привлечения внимания к их важности. Однако стоит понимать, что в действительности они находятся внутри каждой клетки.

# ЕРЕТСЯ РАК

ЛУЧШИЕ СПЕЦИАЛИСТЫ  
ПО МИТОЗУ - ЗДЕСЬ!



КЛЕТОК  
ПРОИЗВОДСТВО  
НОВЫХ

ер  
ерен-  
ВКИ

РАКОВАЯ КЛЕТКА

контролёр с личными проблемами

# КОРОЛЕВО



ВНЕКЛЕТОЧНЫЙ  
МАТРИКС

Cav-1  
FAP

МОЛЕКУЛЯРНЫЕ ЗЕЛЯ -  
ЭКСОСОМЫ

VEGF, FGF,  
SDF1,

DAO

# СТВО РАКА

КОВАРНЫЙ  
РАК



МОЛЕКУЛЯРНЫЕ ЗЕЛЬЯ - ЭКСОСОМЫ

**П**оэтому **Клетка, иницирующая Рак**, изучила, перестроила и стала незаконно использовать механизм для производства новых клеток. Теперь все процессы протекали очень быстро, неумело, со множеством промахов и неточностей<sup>10</sup>. Дело в том, что для производства подданных в царстве **Рака** совершенно не нужны были трудолюбивые и строгие **Конролёры и Целители** – нездоровые и невнимательные идеально вписывались в обстановку. В таких условиях клетки получались быстро, и все были похожи на саму **Клетку, иницирующую Рак** – неприхотливые, гнусные и практически бессмертные<sup>10</sup>. Вся эта клеточная масса и управляла своим растущим царством.

Верные единым принципам, **Раковые клетки** сразу включались в штамповку новых соратников. По схожести мышления (генетической информации, генотипа) они формировали кланы под названием «Клоны». Все «Клоны» безоговорочно признали достижения **Клетки, иницирующей Рак**, в основании темного Царства. Принадлежащий ей и похожий на нее «Клон» был почтительно назван Первичная Опухоль. Справедливости ради, стоит сказать, что некоторые из последователей получались даже более беспринципными и неприхотливыми, чем основоположница царства **Рака**<sup>11</sup>. Им-то и удавалось перетянуть одеяло власти на себя: преумножить своих подданных и занять большую территорию. Иногда самым изворотливым удавалось прорваться на соседние территории. Там, в других Органах и Тканях, они организовывали независимые темные царства – **Метастазы**<sup>10</sup>.

**Раковые клетки** не только перенаселяли занятую территорию, но и меняли ее на свой извращенный вкус. Незатейливый и светлый лесок Внеклеточный Матрикс, полный воздуха и съедобной растительности, постепенно превращался в темную душную чащу<sup>12</sup>. Помимо этого, дышать нормальным клеткам вблизи Ракового царства было настолько нечем, что этой хвори дали свое имя – **Гипоксия**<sup>13</sup>. Лекари тех времен документировали, что обычные клетки в таких условиях вели себя странно и отказывались хорошо работать, а иногда даже умирали. Сторонники **Рака**, напротив, приспособились и отлично себя чувствовали.

Конечно, другие государства и здоровые клетки заметили неладное. Сначала они посылали **Раку** сигналы, что такое неконтролируемое производство новых клеток непозволительно. По мере развития конфликта, они стали отправлять в темное царство своих разведчиков и воителей, **Иммунные клетки**, и даже привлекли союзников с других планет (**Врачей-онкологов**). Война шла с переменным успехом, но **Рак** всегда оставался на занятой территории, даже если нес в ходе борьбы серьезные потери.

Значительная часть этого успеха обеспечивалась коварностью **Раковых клеток**. Они не только быстро штамповали себе подобных последователей, но и перетягивали на свою сторону здоровые клетки со всего Организма! Эти клетки были одурманены молекулярными зельями, например, под видом съедобных экзосом<sup>14,15</sup>. Казалось бы, клетки – неглупые создания, зачем же им что-то принимать из рук злодеев?! Дело в том, что экзосомы – привычный способ клеточного общения, хороший пир. Обычно каждая клетка приносит собственноклеточно приготовленные пузырьки экзосом с содержащимися в них молекулами (регуляторными и сигнальными протеинами, липидами, м-РНК, микро-РНК и многими другими). Клетки радостно их едят и так обмениваются клеточными новостями и сообщениями. Какая же клетка не съест хорошую порцию экзосом! Не подозревали эти

наивные создания, что в своих экзосомах **Рак** – коварный! – скармливает им пропагандистские молекулы, легко усвояемые и запоминающиеся<sup>16</sup>.

Так, от случая к случаю меняя состав экзосом, **Рак** перетянул на свою сторону часть иммунных клеток-воителей из ордена **Макрофагов**, одурманил и обезвредил представителей ордена **Натуральные Киллеры**, подготовил местное население к своему вторжению на их незахваченные еще территории для формирования там **Местастазов**<sup>17,18</sup>.

Одними из самых ярких сторонников Рака стали **Фибробласты, ассоциированные с опухолью (ФАО)**. Они начали заниматься самой грязной работой: участвовать в пересадке темного леса **Внеклеточного Матрикса**, бороться с посылаемыми из других Органов иммунными воинами и помогать **Клонам** захватывать новые территории под **Метастазы**<sup>19,20</sup>. **ФАО** настолько хорошо втянулись в систему, что могли и сами заниматься пропагандой и перетягивать здоровые клетки на свою, онкологическую, сторону. Кроме этого, **ФАО** помогали **Раку** в одном очень важном для него деле – организации разветвленной сети трубопроводов – кровеносных сосудов<sup>21</sup>. По ним **Рак** воровал из соседних здоровых областей драгоценный кислород и питание. Их хватало для поддержания жизни разрастающейся массы его неприхотливых подданных.

**Раку** даже удалось одурачить некоторых воителей из армии иммунных клеток, посылаемой из других частей организма<sup>22,23</sup>. **Иммунные клетки** почти как французы – сразу любят всех, кто говорит на их языке. **Рак** же умел быстро стряпать примитивные, но понятные для иммунных клеток фразы (молекулы и рецепторы в клеточном разговорнике). Поэтому часть армии **иммунных клеток** либо не распознала в нем врага, либо даже начала его поддерживать. Так, на него стали работать **Макрофаги, ассоциированные с опухолью (МАО)**<sup>24</sup>, которые охотно помогали в захвате новых областей и постройке сосудистого трубопровода. **Раку** удалось привлечь на свою сторону **Регуляторные Т-лимфоциты** тоже помогали **Раку** и водили за нос своих недавних коллег из иммунной армии, усыпляя их бдительность. **Натуральные Киллеры (НК)** честно сопротивлялись, сотрудничать отказались, но под действием ракового зелья совершенно обессилели<sup>23</sup>. Самыми стойкими оказались **цитотоксические Т-лимфоциты (Т-киллеры)**: с переменным успехом, поддерживаемые **Т-хелперами**, они расправлялись с раковыми клетками, но **Рак** успевал пополнить свои ряды все новыми и новыми **Клонами**<sup>22</sup>. **Антиген-презентирующие клетки (АПК)**, обычно читающие карты местности, направляющие и подгоняющие иммунные войска, тоже не поддались дурману, но раковые клетки либо умело маскировались под здоровые, либо просто грубо обезвреживали **АПК**<sup>23</sup>.

Все эти стратегии сильны сами по себе, но и на этом **Рак** не остановился. Самое главное свое оружие и резерв – его собственные **Раковые Стволовые клетки** – он тщательно защищал и прятал в башне под названием **Ниша**<sup>25</sup>. Разумеется, при тоталитарном режиме **Рака** у них не было никакой свободы, и работали они исключительно на его нужды: восстанавливали потери в составе и – под прикрытием и контролем **ФАО** и **МАО** – пытались отстроить новые **Метастазы**. Прятал **Рак** свои **Стволовые Клетки** по простой причине: будучи настолько умными (потентными), они могут выжить практически в любых обстоятельствах и восстановить все раковое царство<sup>25</sup>, даже если остальные подданные и союзники погибнут от рук сопротивляющихся армий Организма или **Врачей**.

**К**артина, на которой главный персонаж **Рак**, неизбежно получается страшной и мрачной. И не было бы на ней светлых пятен, если бы неутомимые **врачи и ученые** не ломали голову над новыми стратегиями борьбы. Они работают одновременно над множеством направлений, в которых **Рак** силен: обучают и перевооружают **Иммунную армию** сопротивления<sup>26,27</sup>, изобретают способы переправки убийственных зелий в Царство **Рака**<sup>28,29</sup>, пытаются раскрыть местонахождение и внешний вид **Раковых Стволовых Клеток**<sup>30,31</sup>, ищут закономерности возникновения **Рака** и способы ранней диагностики<sup>32,33</sup>, пытаются выстроить схемы по поимке **раковых клеток** сбегających от лекарств<sup>34</sup>; и многое другое. Для этого в каждом отдельном случае важно знать, как именно была повреждена Клетка, инициирующая рак, и какие Контролеры и Целители были выведены из строя, описать подробно все Клоны, выяснить, какие из здоровых клеток Раку удалось переманить на свою сторону. По мере понимания отдельных кусочков этой сложной мозаики, удастся помочь все большему числу пациентов. Случаи полного выздоровления удручающе редки, но прогресс постоянный и неустанный.



**ОБУЧЕНИЕ ИММУННОЙ АРМИИ**

**ХИТРАЯ УПАКОВКА ПРОТИВОРАКОВЫХ ЛЕКАРСТВ**

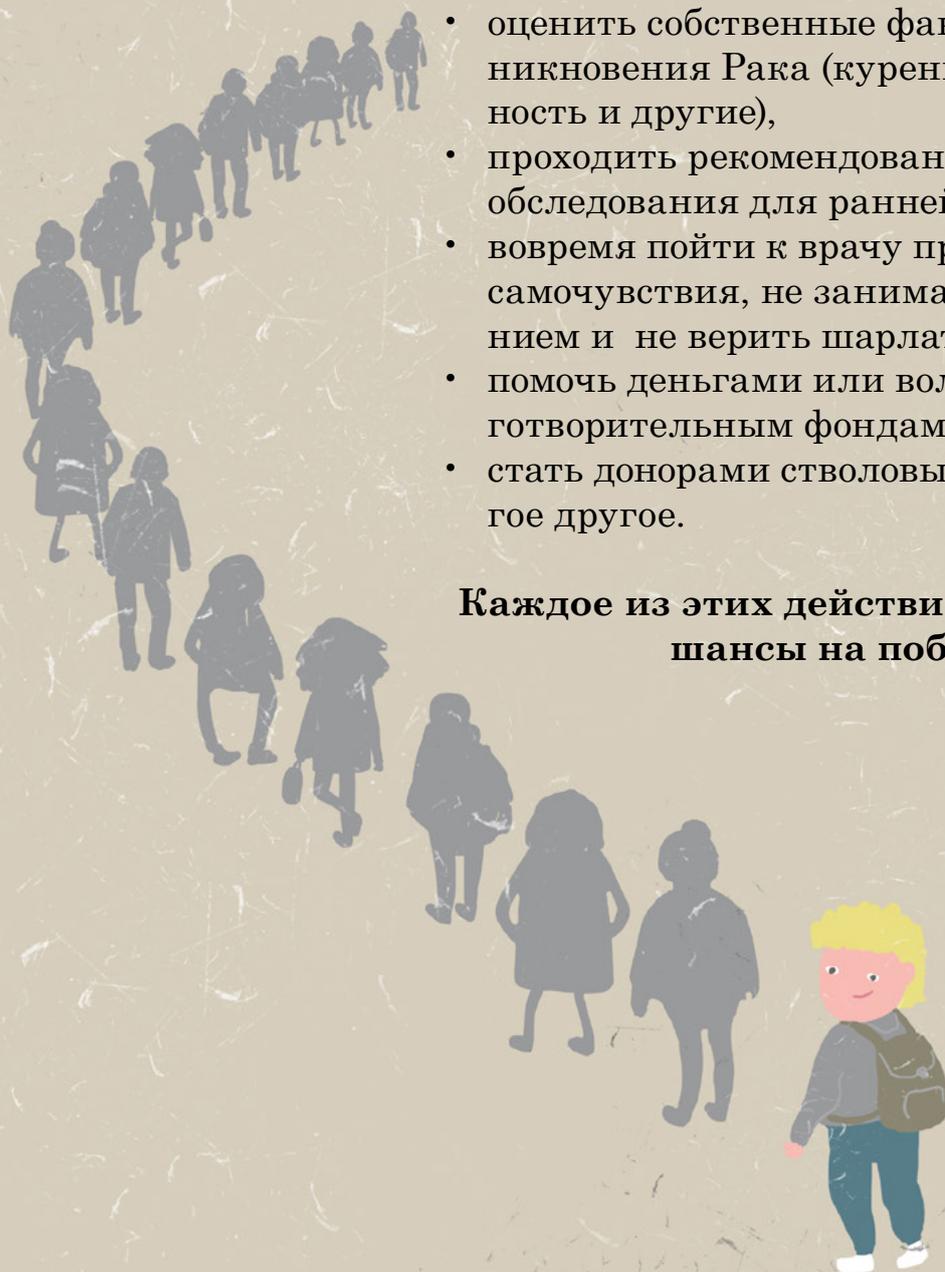
**РАЗРАБОТКА СТРАТЕГИЙ**



**КАЖДЫЙ,  
АБСОЛЮТНО КАЖДЫЙ ЧЕЛОВЕК  
МОЖЕТ СТАТЬ НЕЗАМЕНИМОЙ ЧАСТЬЮ  
ЭТОЙ НЕРАВНОЙ БОРЬБЫ:**

- разобраться, в чем дело (и прочтение этой статьи уже шаг!),
- оценить собственные факторы риска возникновения Рака (курение, наследственность и другие),
- проходить рекомендованные по возрасту обследования для ранней диагностики,
- вовремя пойти к врачу при ухудшении самочувствия, не заниматься самолечением и не верить шарлатанам,
- помочь деньгами или волонтерством благотворительным фондам и хосписам,
- стать донорами стволовых клеток и многое другое.

**Каждое из этих действий увеличивает шансы на победу.**



1. Sherr, C. J. & Bartek, J. Cell Cycle–Targeted Cancer Therapies. *Annual Review of Cancer Biology* 1 (1), 41–57, doi:10.1146/annurev-cancerbio-040716-075628 (2017).
2. Wang, J., Sun, Q., et al. A Differentiation Checkpoint Limits Hematopoietic Stem Cell Self-Renewal in Response to DNA Damage. *Cell* 158 (6), 1444, doi:10.1016/j.cell.2014.08.033 (2014).
3. Dominguez-Brauer, C., Thu, K. L., Mason, J. M., Blaser, H., Bray, M. R. & Mak, T. W. *Molecular Cell Review Targeting Mitosis in Cancer: Emerging Strategies.* , doi:10.1016/j.molcel.2015.11.006 (2015).
4. Shaltiel, I. A., Krenning, L., Bruinsma, W. & Medema, R. H. The same, only different - DNA damage checkpoints and their reversal throughout the cell cycle. *Journal of cell science* 128 (4), 607–20, doi:10.1242/jcs.163766 (2015).
5. Tubbs, A. & Nussenzweig, A. Endogenous DNA Damage as a Source of Genomic Instability in Cancer. *Cell* 168 (4), 644–656, doi:10.1016/j.cell.2017.01.002 (2017).
6. Bester, A. C., Roniger, M., et al. Nucleotide deficiency promotes genomic instability in early stages of cancer development. *Cell* 145 (3), 435–46, doi:10.1016/j.cell.2011.03.044 (2011).
7. Sudmant, P. H., Rausch, T., et al. An integrated map of structural variation in 2,504 human genomes. *Nature* 526 (7571), 75–81, doi:10.1038/nature15394 (2015).
8. Muller, P. A. J. & Vousden, K. H. p53 mutations in cancer. *Nature Cell Biology* 15 (1), 2–8, doi:10.1038/ncb2641 (2013).
9. Kastan, M. B. & Bartek, J. Cell-cycle checkpoints and cancer. *Nature* 432 (7015), 316–323, doi:10.1038/nature03097 (2004).
10. Hanahan, D. & Weinberg, R. A. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell* 144 (5), 646–74, doi:10.1016/j.cell.2011.02.013 (2011).
11. Mcgranahan, N. & Swanton, C. *Leading Edge Review Clonal Heterogeneity and Tumor Evolution: Past, Present, and the Future.* *Cell* 168, 613–628, doi:10.1016/j.cell.2017.01.018 (2017).
12. Leight, J. L., Drain, A. P. & Weaver, V. M. Extracellular Matrix Remodeling and Stiffening Modulate Tumor Phenotype and Treatment Response. *Annual Review of Cancer Biology* 1 (1), 313–334, doi:10.1146/annurev-cancerbio-050216-034431 (2017).
13. Petrova, V., Annicchiarico-Petruzzelli, M., Melino, G. & Amelio, I. The hypoxic tumour microenvironment. *Oncogenesis* 7 (1), 10, doi:10.1038/s41389-017-0011-9 (2018).
14. Rajagopal, C. & Harikumar, K. B. The Origin and Functions of Exosomes in Cancer. *Frontiers in oncology* 8, 66, doi:10.3389/fonc.2018.00066 (2018).
15. Luga, V., Zhang, L., et al. Exosomes mediate stromal mobilization of autocrine Wnt-PCP signaling in breast cancer cell migration. *Cell* 151 (7), 1542–56, doi:10.1016/j.cell.2012.11.024 (2012).
16. Xu, B. & Wang, T. Intimate cross-talk between cancer cells and the tumor microenvironment of B-cell lymphomas: The key role of exosomes. *Tumor Biology* 39 (6), 101042831770622, doi:10.1177/1010428317706227 (2017).
17. Azmi, A. S., Bao, B. & Sarkar, F. H. Exosomes in cancer development, metastasis, and drug resistance: a comprehensive review. *Cancer metastasis reviews* 32 (3–4), 623–42, doi:10.1007/s10555-013-9441-9 (2013).
18. Maia, J., Caja, S., Strano Moraes, M. C., Couto, N. & Costa-Silva, B. Exosome-Based Cell-Cell Communication in the Tumor Microenvironment. *Frontiers in cell and developmental biology* 6, 18, doi:10.3389/fcell.2018.00018 (2018).
19. Gascard, P. & Tlsty, T. D. Carcinoma-associated fibroblasts: orchestrating the composition of malignancy. *Genes & development* 30 (9), 1002–19, doi:10.1101/gad.279737.116 (2016).
20. Erdogan, B. & Webb, D. J. Cancer-associated fibroblasts modulate growth factor signaling and extracellular matrix remodeling to regulate tumor metastasis. *Biochemical Society transactions* 45 (1), 229–236, doi:10.1042/BST20160387 (2017).
21. Lee, S. W., Kwak, H. S., Kang, M.-H., Park, Y.-Y. & Jeong, G. S. Fibroblast-associated tumour microenvironment induces vascular structure-networked tumouroid. *Scientific Reports* 8 (1), 2365, doi:10.1038/s41598-018-20886-0 (2018).
22. Wellenstein, M. D. & De Visser, K. E. Review Cancer-Cell-Intrinsic Mechanisms Shaping the Tumor Immune Landscape. , doi:10.1016/j.immuni.2018.03.004 (2018).
23. Bhome, R., Bullock, M. D., et al. A top-down view of the tumor microenvironment: structure, cells and signaling. *Frontiers in cell and developmental biology* 3, 33, doi:10.3389/fcell.2015.00033 (2015).
24. Soncin, I., Sheng, J., et al. The tumour microenvironment creates a niche for the self-renewal of tumour-promoting macrophages in colon adenoma. *Nature Communications* 9 (1), 582, doi:10.1038/s41467-018-02834-8 (2018).
25. Plaks, V., Kong, N. & Werb, Z. The cancer stem cell niche: how essential is the niche in regulating stemness of tumor cells? *Cell stem cell* 16 (3), 225–38, doi:10.1016/j.stem.2015.02.015 (2015).
26. Medler, T. R., Cotechini, T. & Coussens, L. M. Immune Response to Cancer Therapy: Mounting an Effective Antitumor Response and Mechanisms of Resistance. , doi:10.1016/j.trecan.2015.07.008 (2015).
27. Lim, W. A. & June, C. H. The Principles of Engineering Immune Cells to Treat Cancer. *Cell* 168 (4), 724–740, doi:10.1016/j.cell.2017.01.016 (2017).
28. Senapati, S., Mahanta, A. K., Kumar, S. & Maiti, P. Controlled drug delivery vehicles for cancer treatment and their performance. *Signal Transduction and Targeted Therapy* 3 (1), 7, doi:10.1038/s41392-017-0004-3 (2018).
29. Tran, S., DeGiovanni, P.-J., Piel, B. & Rai, P. Cancer nanomedicine: a review of recent success in drug delivery. *Clinical and translational medicine* 6 (1), 44, doi:10.1186/s40169-017-0175-0 (2017).
30. Cojoc, M., Mäbert, K., Muders, M. H. & Dubrovska, A. A role for cancer stem cells in therapy resistance: Cellular and molecular mechanisms. *Seminars in Cancer Biology* 31, 16–27, doi:10.1016/J.SEMCANCER.2014.06.004 (2015).
31. Zhang, C.-L., Huang, T., Wu, B.-L., He, W.-X. & Liu, D. Stem cells in cancer therapy: opportunities and challenges. *Oncotarget* 8 (43), 75756–75766, doi:10.18632/oncotarget.20798 (2017).
32. Hamam, R., Hamam, D., et al. Circulating microRNAs in breast cancer: novel diagnostic and prognostic biomarkers. *Cell Death and Disease* 8 (9), e3045, doi:10.1038/cddis.2017.440 (2017).
33. Kaiser, J. “Liquid biopsy” promises early detection for cancer. *Science* , doi:10.1126/science.aat0349 (2018).
34. Gottesman, M. M., Lavi, O., Hall, M. D. & Gillet, J.-P. Toward a Better Understanding of the Complexity of Cancer Drug Resistance. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology* 56 (1), 85–102, doi:10.1146/annurev-pharmtox-010715-103111 (2016).