

ОТ РЕДАКЦИИ



Продолжая нашу постоянную рубрику, в этом номере журнала предлагаем к дискуссии крайне интересную статью об этиологии злокачественных новообразований (ЗНО) и влиянии на них мутаций. Исследование проводилось группой из США в 69 странах мира.

Деление стволовой клетки, соматические мутации, этиология и профилактика рака*

К. Томасетти, Л. Ли, Б. Вогельштейн

Авторы перевода: Г.М. Муфтахова, Т.В. Шаманская

Опухоли могут быть вызваны мутациями, которые могут наследоваться, факторами окружающей среды или результатом ошибок репликации ДНК (R). Мы изучили взаимосвязь между количеством нормальных стволовых клеток и риском развития 17 типов рака в 69 странах по всему миру. Эти данные показали сильную корреляцию (медиана — 0,80) между онкологическими заболеваниями и нормальными стволовыми клетками во всех странах, независимо от их окружающей среды. Основная роль мутаций R в этиологии рака была поддержана независимым подходом, основанным исключительно на секвенировании генома рака и эпидемиологических данных, который предполагает, что мутации R ответственны за две трети мутаций при раковых заболеваниях у человека. Все эти результаты согласуются с эпидемиологическими оценками раковых заболеваний, которые могут быть предотвращены с помощью изменений в окружающей среде. Более того, они подчеркивают важность раннего выявления заболевания и вмешательства врачей для снижения смертности от многих видов рака, вызванных неизбежными R-мутациями.

В настоящее время общепризнано, что рак является результатом постепенного накопления мутаций гена-драйвера, которые последовательно увеличивают пролиферацию клеток [1–3]. Но что вызывает эти мутации? Роль экологических факторов (E) в развитии рака уже давно очевидна из эпидемиоло-

гических исследований, и это имеет фундаментальные последствия для первичной профилактики. Роль наследственности (H) была убедительно продемонстрирована как близнецовым методом [4], так и идентификацией генов, ответственных за синдромы, предрасполагающие к возникновению рака [3, 5]. Недавно мы предположили, что третий источник — мутации из-за случайных ошибок, допущенных при нормальной репликации ДНК (R), — может объяснить, почему рак гораздо чаще встречается в определенных тканях [6]. Эта гипотеза была основана на нашем наблюдении, что в США риск развития рака в 25 различных тканях сильно коррелировал с общим количеством делений нормальных стволовых клеток в этих тканях [6, 7]. Было подробно описано, что примерно 3 мутации возникают каждый раз, когда делятся нормальные стволовые клетки человека [8, 9]. Поэтому мы пришли к выводу, что основными причинами корреляции между делением стволовых клеток и заболеваемостью раком были мутации гена-драйвера, которые случайным образом являются результатом этих делений. Последние данные, полученные с помощью мышиных моделей, подтверждают мнение о том, что число нормальных клеточных делений диктует риск развития рака во многих органах [10].

Эта гипотеза вызвала много научных и общественных дебатов и путаницы, отчасти потому, что наш анализ ограничивался объяснением относитель-

* Оригинальная статья опубликована в журнале "Science": Tomasetti C., Li L., Vogelstein B. Stem cell divisions, somatic mutations, cancer etiology, and cancer prevention. Science 2017;355(6331):1330–4. doi: 10.1126/science.aaf9011.

ного риска рака среди тканей, а не вкладом каждого из 3 потенциальных источников мутаций (Е, Н и R) в любую форму рака или случай рака. Определение вкладов факторов Е, Н и R в форму рака или случай развития рака является сложной задачей. У некоторых пациентов вклад факторов Н или R может быть достаточно высоким, чтобы вызвать все мутации, необходимые для развития рака у этого пациента, тогда как в других случаях некоторые — мутации могут быть связаны с фактором Н, некоторые — с фактором R, а остальные с фактором Е. Здесь мы выполняем критическую оценку гипотезы о том, что мутации R играют главную роль в развитии рака. Наша оценка основана на ожидании того, что количество эндогенных мутаций (R), возникающих в результате деления стволовых клеток в тканях, в отличие от мутаций, вызванных воздействием окружающей среды, будет одинаково распространено в данной возрастной группе людей. Хотя количество делений стволовых клеток может варьировать в зависимости от генетической конституции (например, у более высоких людей может быть больше стволовых клеток), эти деления запрограммированы в путях (моделях) развития нашего вида. И напротив, вредные экологические и наследственные факторы, каждый из которых может напрямую увеличивать скорость мутаций или количество делений стволовых клеток, значительно различаются у разных людей в различных популяциях.

Наши предыдущие анализы были ограничены популяцией США, которая могла, как считается, подвергнуться относительно однородным условиям окружающей среды [6]. В этом исследовании мы оценили заболеваемость раком в 69 странах, представляя разнообразные окружающие среды, распределенные по всему миру и представляющие 4,8 млрд человек (две трети населения мира). Случаи развития рака были определены на основе анализа 423 регистров онкологических заболеваний, которые были предоставлены Международным агентством по исследованиям рака (IARC) (<http://ci5.iarc.fr/CI5-X/Pages/download.aspx>). Все 17 различных типов рака, зарегистрированные в базе данных IARC, для которых доступны данные о стволовых клетках, были использованы для этого анализа (см. дополнительные материалы). Коэффициенты корреляции Пирсона, пожизненный риск развития рака в данной ткани с продолжительностью жизни стволовых клеток показаны на рис. 1. Сильные, статистически значимые корреляции наблюдались во всех исследованных странах (медиана значения $r = 1,3 \times 10^{-4}$, полный диапазон: $2,2 \times 10^{-5}$ до $6,7 \times 10^{-3}$). Медиана корреляции — 0,80 (95 % диапазон — от 0,67 до 0,84), причем в 89 % странах, имеющих корреляции > 0,70, в возрасте от 0 до 85+ (таблица). Корреляция 0,80 почти идентична той, которая наблюдалась для несколько другого набора тканей, который не вклю-

чал показатели грудной клетки или простаты, в популяции США [6]. Подробная информация о заболеваемости и корреляциях для каждой страны и регистров оценки приводится в табл. S1–S4 (доступны по ссылке www.sciencemag.org/content/355/6331/1330/suppl/DC1).

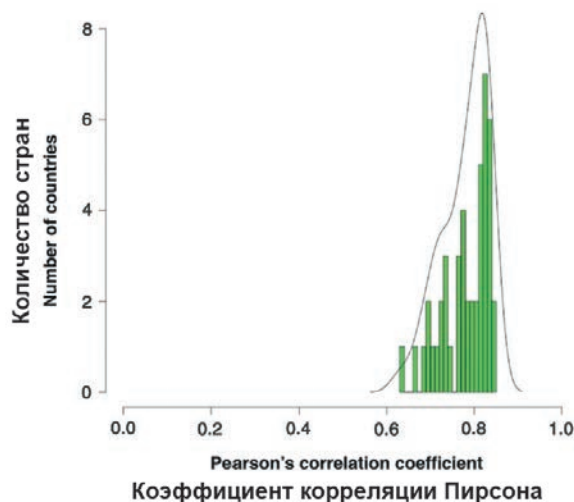


Рис. 1. Корреляции между стволовыми клетками и раковыми заболеваниями в разных странах

Для каждой страны рассчитывалась корреляция между количеством делений стволовых клеток в 17 различных тканях и продолжительностью жизни опухоли в них. Это привело к появлению 69 коэффициентов корреляции, которые были сгруппированы и нанесены на гистограмму. На этой гистограмме ось X представляет коэффициенты корреляции, а ось Y — число стран с соответствующим коэффициентом корреляции. Например, было 7 стран, в которых корреляция между количеством делений стволовых клеток и заболеваемостью раком составляла от 0,82 до 0,83. Они представлены самой высокой зеленой полосой на гистограмме. Средний коэффициент корреляции по всем странам составил 0,8. Черная линия показывает плотность наблюдаемого распределения коэффициента корреляции между разными странами.

Корреляции, представленные на рис. 1, были получены для наиболее доступного возрастного интервала (от 0 до 85+, см. таблицу). Данные о лицах из одних и тех же стран в младшем возрасте указывают, что чем больше рассматриваемый возрастной интервал, тем выше корреляция. Обратите внимание, что заболеваемость раком с возрастом растет в геометрической прогрессии [11], но деление стволовых клеток пропорционально возрасту не увеличивается (с низким или отсутствующим оборотом клеток) в таких тканях, как кости и мозг. Поэтому ожидается, что увеличение оцененного возрастного интервала будет связано с увеличением корреляции между продолжительно-

Корреляции между риском развития рака в 17 тканях и продолжительностью жизни в них делящейся стволовой клетки

Географические регионы	CR 0–85+	CR 0–85	CR 0–80	CR 0–75
Общий	0,80	0,78	0,76	0,75
	(0,67–0,84)	(0,67–0,83)	(0,64–0,82)	(0,63–0,81)
Северная Америка	0,81	0,79	0,78	0,76
	(0,80–0,81)	(0,79–0,80)	(0,77–0,78)	(0,75–0,76)
Латинская Америка и страны Карибского бассейна	0,73	0,72	0,70	0,66
	(0,69–0,78)	(0,67–0,77)	(0,64–0,75)	(0,63–0,73)
Европа	0,82	0,81	0,80	0,78
	(0,74–0,84)	(0,74–0,83)	(0,72–0,82)	(0,70–0,81)
Азия	0,72	0,71	0,70	0,67
	(0,64–0,77)	(0,63–0,78)	(0,62–0,77)	(0,60–0,77)
Африка	NA	NA	0,72	0,72
			(0,71–0,76)	(0,69–0,74)
Океания	0,83	0,82	0,81	0,79
	(0,82–0,83)	(0,81–0,83)	(0,80–0,81)	(0,78–0,79)

Примечание. На рисунке представлены средние коэффициенты корреляции Пирсона и диапазон 95 % в различных географических регионах. Значения в столбцах CR 0–85+, CR 0–85, CR 0–80 и CR 0–75 представляют корреляции, когда риск продолжительности жизни каждого рака (кумулятивный риск, CR) может быть определен с рождения до 85+ лет, с рождения до 85 лет, с рождения до 80 лет и с рождения до 75 лет соответственно. Нет данных о заболеваемости раком для лиц старше 80 лет в странах Африки (таблицы S1–S4). NA – не применимо.

стью жизни делящихся стволовых клеток и заболеваемостью раком (см. таблицу).

Всеобъемлющие корреляции между нормальным делением стволовых клеток и онкологическими заболеваниями, представленные в таблице, удивительны, учитывая объем данных, которые свидетельствуют о значительных различиях в воздействии факторов окружающей среды и связанных с ними случаях развития рака во всем мире [12–16]. Чтобы объяснить основания этого очевидного несоответствия, мы попытались определить, какая доля канцерогенных мутаций является результатом факторов E, H и R. Поскольку эта доля канцерогенных мутаций не была оценена для какого-либо определенного типа рака, то мы разработали подход для достижения цели. Теоретический пример, иллюстрирующий концептуальную основу этого подхода, заключается в следующем. Представьте себе, что популяция людей, в которой все унаследованные мутации были исправлены, переместилась на планету Б, где окружающая среда совершенна. На этой планете факторы E и H равны нулю, и существуют единственные соматические мутации, которые вызваны фактором R. Обратите внимание, что количество мутаций R во всех тканях > 0 , независимо от окружающей среды, потому что безупречная, безошибочная репликация несовместима с основными биологическими прин-

ципами эволюции. Предположим, что затем мощный мутаген E был занесен в среду планеты Б, и все ее жители были одинаково подвержены этому мутагену на протяжении всей своей жизни. Предположим, что он существенно увеличил скорость соматических мутаций в нормальных стволовых клетках, что привело к 10-кратному увеличению риска развития рака, т. е. 90 % всех случаев рака на этой планете теперь были связаны с фактором E. Поэтому их можно было бы предотвратить, избегая воздействия фактора E. Но даже в этой среде может быть показано, что 40 % мутаций генов-драйверов относятся к фактору R (рис. 2A и дополнительные материалы). Этот экстремальный пример демонстрирует, что даже если подавляющее большинство случаев онкологического заболевания можно было бы предупредить за счет снижения воздействия факторов окружающей среды, то большая часть мутаций гена-драйвера, необходимых для возникновения онкологических заболеваний, все же может быть обусловлена фактором R до тех пор, пока количество мутаций, способствующих нормальному делению стволовых клеток, не будет равным нулю. Другими словами, предотвращение раковых заболеваний и этиология мутаций гена-драйвера, которые вызывают эти виды рака, связаны между собой, но имеют разные показатели (см. дополнительные материалы).



Рис. 2. Этиология мутаций и профилактика ЗНО в гипотетическом плане и реальной жизни

Пациенты, подвергающиеся воздействию факторов окружающей среды, например таких, как табачный дым, окружены облаком. Расчетное число драйверных мутаций, которые могут быть приписаны к факторам внешней среды (Е), наследственным (Н) и репликативным (R) факторам представлены серым, синим (содержащим «Н») и желтым кружками соответственно. Для упрощения понимания объясним, что каждый пациент со ЗНО показан как имеющий 3 варианта драйверных мутаций, но расчеты представлены в процентах. Таким образом, если при определенном виде ЗНО существуют 3 драйверные мутации и R-факторы составляют 33 % от них, то 1 мутация обозначается R.

А — гипотетический сценарий включает воображаемое место, планету Б, где все унаследованные мутации были исправлены и где отсутствуют вредные факторы окружающей среды. Затем обитатели подвергаются воздействию мощного мутагена, который повышает риск развития ЗНО в 10 раз так, что 90 % ЗНО на этой планете можно предотвратить. У некоторых индивидуумов на этой планете все мутации обусловлены факторами окружающей среды (Е), тогда как у 2 больных в нижнем правом углу все мутации — нарушениями репликации (R). У других пациентов только некоторые из соматических мутаций в их опухолях вызваны факторами окружающей

среды (Е). Даже несмотря на то, что 90 % ЗНО могут быть профилированы путем исключения контакта с новым мутагеном, 40 % драйверных мутаций обусловлены нарушениями процессов репликации ДНК (R). На рис. В—D представлены примеры из реальной жизни этиологии мутаций и профилактики различных видов ЗНО. В — ориентировочная пропорция драйверных мутаций при аденокарциноме легкого, обусловленных влиянием факторов окружающей среды и неэкологических факторов, представлены в виде серых и желтых кружков соответственно. Несмотря на то, что развитие 89 % случаев аденокарциномы легкого может быть профилировано [17], мы вычислили, что 35 % (95 % ДИ 30–40) от общего числа драйверных мутаций не связаны с наследственными факторами (Н) и факторами окружающей среды (Е), и предположительно обусловлены нарушением процессов репликации ДНК (R). С — ориентировочная пропорция драйверных мутаций при протоковой аденокарциноме поджелудочной железы, при которой наследственные факторы играют известную роль. Было подсчитано, что примерно 37 % [17] случаев развития протоковой аденокарциномы поджелудочной железы могут быть профилированы, но не более 18 % и 5 % драйверных мутаций при этом виде ЗНО оцениваются как обусловленные факторами окружающей среды (Е) и наследственными (Н) факторами соответственно. Остальные 77 % (95 % ДИ 82–94) от общего числа драйверных мутаций не связаны с наследственными факторами (Н) и факторами окружающей среды (Е) и предположительно обусловлены нарушением процессов репликации ДНК (R). D — ориентировочная пропорция драйверных мутаций при раке предстательной железы, где, как считается, факторы окружающей среды не играют существенной роли [17], а вклад наследственных факторов оценивается в 5–9 %. Ни один из этих видов ЗНО не может быть предотвращен, и менее 5 % драйверных мутаций этих ЗНО обусловлены факторами окружающей среды (Е) и наследственными (Н) факторами. Оставшиеся 95 % общего числа драйверных мутаций не связаны с наследственными факторами (Н) и факторами окружающей среды (Е) и предположительно обусловлены нарушением процессов репликации ДНК (R). Рисунок предоставлен The Johns Hopkins University.

Этот теоретический пример мало чем отличается от того, что происходит на Земле в отношении этиологии наиболее распространенной формы рака легких — аденокарциномы. Эпидемиологические исследования показали, что почти 90 % ее случаев можно предотвратить, и что табачный дым является основным компонентом фактора Е. Курение, профессиональное облучение, ионизирующее излучение, загрязнение воздуха и диета играют второстепенную

роль [17, 18]. Более того, наследственные факторы не были вовлечены в развитие аденокарциномы легкого [19]. Для определения доли мутаций, связанных с неэкологическими и ненаследственными причинами развития аденокарциномы легких, был разработан подход, основанный на интеграции секвенирования генома и эпидемиологических данных. Ключевым моментом является признание связи между уровнями мутаций в типе рака и этиологией соматических мутаций, которые при нем обнаруживаются. В частности, если фактор окружающей среды приводит к увеличению частоты встречаемости нормальных соматических мутаций с помощью фактора x , то $(x-1)/x$ соматических мутаций, обнаруженных при раке, можно отнести к этому экологическому фактору (см. дополнительные материалы). Например, если у пациентов, подвергнутых воздействию фактора E , частота мутаций, которая в 3 раза выше, чем у пациентов, не подвергавшихся этому воздействию, то две трети мутаций у облученных пациентов могут быть отнесены к фактору E . Этот метод полностью независим от каких-либо данных или знаний о нормальном делении стволовых клеток. Мы применили этот подход к пациентам с аденокарциномой легких, как показано на рис. 2В. У 8 из 20 больных все мутации генов-драйверов можно отнести к фактору E . У 10 из 20 пациентов часть мутаций гена-драйвера связана с фактором E . И у 2 больных, изображенных внизу справа на рис. 2В, ни одна из мутаций гена-драйвера не относится к фактору E . Мы считаем, что 35 % (95 % ДИ 30–40) общего количества мутаций гена-драйвера обусловлены факторами, которые согласно текущим эпидемиологическим исследованиям не связаны с факторами H или E , и, следовательно, связаны с фактором R . Эти данные основаны на консервативных предположениях относительно риска, обусловленного факторами, не связанными с курением. Например, мы предположили, что увеличение мутаций в результате плохого питания идентично увеличению, вызванному курением сигарет. Таким образом, по оценкам Национального центра по изучению ЗНО (Великобритания), подавляющее большинство (89 %) случаев развития аденокарциномы легких можно предупредить [17], но даже в этом случае более трети мутаций гена-драйвера (35 %) при раке легкого можно отнести к фактору R .

Этот же аналитический подход может быть применен к другим онкологическим заболеваниям, при которых эпидемиологические исследования показали менее четкую роль факторов окружающей среды. На рис. 2С показана аденокарцинома поджелудочной железы. Считается, что около 37 % ее случаев можно предотвратить (против 89 % при аденокарциноме легкого) [17]. Используя данные секвенирования экзосом и крайне консервативные предположения о влиянии

факторов окружающей среды, мы подсчитали, что 18 % мутаций гена-драйвера обусловлены факторами окружающей среды, максимум 5 % — наследственными факторами, а остальные 77 % (95 % ДИ 67–84) — неэкологическими и ненаследственными факторами, предположительно фактором R (см. дополнительные материалы). Как и при аденокарциноме легких, эти результаты не зависят от каких-либо предположений о делении стволовых клеток или о размере (количестве) их делений.

Третий класс злокачественных опухолей включает в себя те, в которых присутствовал только очень небольшой эффект факторов E или H [17], такие как рак мозга, костей или простаты. Например, очень высокая доля мутаций гена-драйвера при раке предстательной железы может быть отнесена к фактору R (95 %; рис. 2D, см. дополнительные материалы). Раньше причины таких типов рака были неясными, так как не было доказательств того, что 2 наиболее общепризнанные причины рака, окружающая среда и наследственность, играют существенную роль. Признание того, что 3-й источник мутаций, например обусловленных фактором R , является повсеместным, помогает объяснить патогенез этих ЗНО. Даже если в будущих эпидемиологических или генетических исследованиях будут идентифицированы ранее неизвестные факторы E или H , которые позволят предотвратить 90 % случаев рака предстательной железы, процент мутаций, вызванных фактором R , по-прежнему будет очень высоким, как показано на примере планеты B на рис. 2А.

На следующем этапе мы подсчитали пропорцию драйверных мутаций, обусловленных факторами окружающей среды (E) и наследственными факторами (H) при 32 типах ЗНО (см. дополнительные материалы и таблицы S5–S6; доступны по ссылке www.sciencemag.org/content/355/6331/1330/suppl/DC1). Мы рассматривали мутации, не связанные с факторами окружающей среды (E) и наследственными факторами (H), как обусловленные нарушениями репликации ДНК (R). Данные виды ЗНО были хорошо изучены путем проведения эпидемиологических исследований и представлены в базе данных Национального центра по изучению ЗНО (Великобритания) [17, 20–22]. Для женского населения Великобритании мутации, связанные с факторами окружающей среды (E , справа), нарушениями репликации ДНК (R , в центре) и наследственными факторами (H , слева) представлены на рис. 3 (см. рис. S2, где эквивалентно представлено мужское население и табл. S6, где показаны числовые значения для обоих полов; доступны по ссылке www.sciencemag.org/content/355/6331/1330/suppl/DC1). Медиана пропорции драйверных мутаций, обусловленных факторами окружающей среды (E), была равна 23 % при всех видах ЗНО. Данное

значение варьировало значительно: более 60 % при таких видах ЗНО, как рак легкого, пищевода и кожи, и 15 % и менее при раке предстательной железы, головного мозга и молочной железы. Когда эти данные были нормализованы по показателю заболеваемости для каждого из 32 видов ЗНО в популяции, мы подсчитали, что 29 % мутаций при ЗНО, развивающихся на территории Великобритании, были обусловлены факторами окружающей среды (E), 5 % — наследственными факторами (H) и 66 % — нарушениями репликации ДНК (R). По оценкам Национального центра по изучению ЗНО (Великобритания), 42 % данных случаев ЗНО можно было бы предотвратить. Учитывая математическое соотношение между этиологией ЗНО и возможностью профилактики их развития (см. дополнительные материалы по ссылке www.sciencemag.org/content/355/6331/1330/suppl/DC1), удельный вес мутаций, вызванных факторами окружающей среды всегда меньше, чем удельный вес ЗНО, которые можно предотвратить, избегая этих факторов. Таким образом, наша оценка, что максимум 29 % мутаций при этих видах онкологических заболеваний обусловлены факторами окружающей среды (E), согласуется с предположением, что 42 % случаев ЗНО можно было бы предотвратить, избегая известных факторов риска.

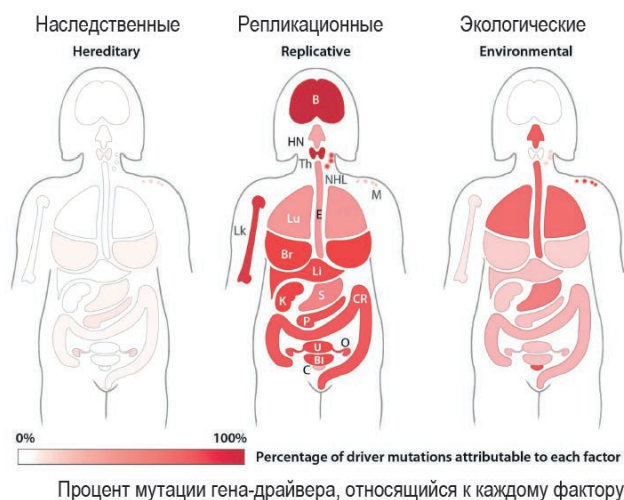


Рис. 3. Этиология драйверных мутаций у женщин со ЗНО

Для каждого из 18 типов ЗНО схематически показана доля мутаций, являющихся наследственными, обусловленных влиянием факторов окружающей среды или нарушением в репликации ДНК (т. е. не связанных с факторами окружающей среды и наследственными факторами). В сумме эти 3 пропорции составляют 100 %. Цветовые обозначения для наследственных, репликативных факторов и факторов окружающей среды идентичны и различаются от белого (0 %) до ярко красного (100 %). Числовые

значения, используемые при построении этого рисунка, а также значения для других 14 типов ЗНО, не указанных здесь, представлены в табл. S6. (доступна по ссылке www.sciencemag.org/content/355/6331/1330/suppl/DC1). Обозначения: В — центральная нервная система; В1 — мочевого пузыря; Вг — молочная железа; С — шейка матки; CR — колоректальная зона; E — пищевод; HN — область головы и шеи; К — почки; Li — печень; Lk — лейкоз; Lu — легкие; М — меланома; NHL — неходжкинские лимфомы; О — яичники; Р — поджелудочная железа; S — желудок; Th — щитовидная железа; U — матка. Рисунок предоставлен The Johns Hopkins University.

Результаты, описанные выше, имеют важное значение для понимания основных причин развития ЗНО, а также для уменьшения смертности от этих заболеваний. Равномерно высокая корреляция между количеством делений стволовых клеток и риском развития ЗНО в различных тканях была показана в странах со значительно различающимися факторами окружающей среды. Этот факт подтверждает идею о том, что мутации, обусловленные нарушением репликации ДНК (R), вносят значительный вклад в развитие ЗНО (см. также рис. S1; доступен по ссылке www.sciencemag.org/content/355/6331/1330/suppl/DC1). Однако фактический вклад R-мутаций в развитие конкретного типа ЗНО не может быть надежно рассчитан, исходя из данных корреляций. Подходы, описанные в настоящей работе, включая комбинации результатов секвенирования геномов ЗНО и консервативный анализ факторов окружающей среды и наследственных факторов, обеспечивают подобную оценку. Они указывают, что даже при аденокарциноме легкого нарушения репликации ДНК (R) ответственны за треть общего числа мутаций, тогда как табачный дым (в том числе в виде пассивного курения), диета, радиация и профессиональные вредности обуславливают развитие оставшихся мутаций. При ЗНО, развитие которых менее тесно связано с факторами окружающей среды, таких как рак поджелудочной железы, опухоли центральной нервной системы, костной системы и простаты, большинство мутаций обусловлены нарушениями репликации ДНК (R).

Представленные данные и проведенный анализ должны помочь в объяснении взаимосвязи репликационных мутаций и ЗНО [23–28]. Во-первых, эти данные показывают, что корреляция между заболеваемостью ЗНО и числом делений стволовых клеток в различных тканях не может быть объяснена особенностью популяции населения США и существующих там факторов окружающей среды. Эта корреляция наблюдается повсеместно, как и следовало ожидать для таких фундаментальных биологических процессов, как деление стволовых клеток. Во-вторых, эти результаты недвусмысленно и количественно пока-

зывают различия между этиологией ЗНО и возможностью предотвращения ЗНО. Как показано на рис. 2 и 3, эти концепции не эквивалентны. Развитие ЗНО, при которых 50 % мутаций обусловлены нарушениями репликации ДНК (R), все еще можно предотвращать. Причина состоит в том, что обычно требуется более одной мутации для развития болезни. Возникновение ЗНО, для формирования которых требуются 2 мутации, все еще можно предотвратить, если одна из них была связана с нарушениями репликации (R), а другая с влиянием факторов окружающей среды, которых можно избежать.

Наши результаты полностью согласуются с эпидемиологическими данными о числе ЗНО в развитых странах, которые потенциально могут быть предотвратимы путем улучшения окружающей среды и изменения образа жизни. По оценкам Национального центра по изучению ЗНО (Великобритания) можно предотвратить развитие 42 % случаев ЗНО [17]; по оценкам Центра по контролю заболеваний и их профилактике (США) показано, что 21 % смертей от ЗНО населения в возрасте младше 80 лет может быть предотвращен [29]. Не менее важным является и то, что данное исследование предоставило молекулярное объяснение значительного и, по всей видимости, непрофилактируемого риска развития ЗНО, который давно представлял загадку для эпидемиологов. Конечно, возможно, что практически все мутации при всех ЗНО обусловлены факторами окружающей среды, большинство из которых еще не обнаружены. Однако это представляется несовместимым с теми фактами, что в процессе деления каждой клетки возникают 3 мутации, и тем, что нормальные стволовые клетки продолжают делиться на протяжении всей жизни.

Наши исследования дополняют, а не противоречат представлениям классической эпидемиологии. Например, признание 3-го основного фактора (мутации в результате нарушения репликации ДНК), лежащего в основе риска развития ЗНО, предоставляет важную

информацию для эпидемиологических исследований, указывая на онкологические образования, которые еще не могут быть объяснены наличием R-мутаций (т. е. онкологические заболевания, при которых происходит слишком мало делений стволовых клеток для объяснения показателей заболеваемости). Такие виды ЗНО хорошо подходят для дальнейших эпидемиологических исследований. Кроме того, R-мутации представляются сейчас неизбежными, но вполне возможно, что их можно будет избежать в будущем. Так, существуют по меньшей мере 4 причины R-мутаций в нормальных клетках: квантовые эффекты от соединения нуклеотидов [30]; ошибки, создаваемые полимеразой [31]; гидролитическое дезаминирование оснований [32] и повреждение эндогенно продуцируемыми активными формами кислорода или другими метаболитами [33]. Влияние последнего фактора теоретически можно снизить, применяя антиоксиданты [34]. Эффекты всех 4 факторов, описанных выше, принципиально можно уменьшить путем внедрения в ядра соматических клеток более эффективных генов, обеспечивающих репарацию, или другими новаторскими подходами.

В настоящее время в результате старения человеческой популяции ЗНО являются наиболее распространенной причиной смерти во всем мире [12]. Первичная профилактика — лучший способ снизить смертность от ЗНО. Распознавание 3-го фактора в развитии ЗНО — R-мутаций — не уменьшает важности первичной профилактики, но подчеркивает, что не все виды ЗНО можно предотвратить, избегая воздействия окружающей среды (см. рис. 2 и 3). К счастью, первичная профилактика ЗНО является единственным способом предотвращения рака и может быть улучшена в будущем. Вторичная профилактика ЗНО, например, раннее выявление заболевания и вмешательство врача, также может быть спасительной. Для ЗНО, развитие которых обусловлено исключительно R-мутациями, вторичная профилактика является единственным вариантом.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. L. A. Garraway, E. S. Lander, Cell 153, 17–37 (2013).
2. M. R. Stratton, P. J. Campbell, P. A. Futreal, Nature 458, 719–724 (2009).
3. B. Vogelstein et al., Science 339, 1546–1558 (2013).
4. L. A. Mucci et al., JAMA 315, 68–76 (2016).
5. Z. K. Stadler et al., J. Clin. Oncol. 28, 4255–4267 (2010).
6. C. Tomasetti, B. Vogelstein, Science 347, 78–81 (2015).
7. C. Tomasetti, B. Vogelstein; <https://arxiv.org/abs/1501.05035> (2015).
8. M. Lynch, Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 107, 961–968 (2010).
9. C. Tomasetti, B. Vogelstein, G. Parmigiani, Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 110, 1999–2004 (2013).
10. L. Zhu et al., Cell 166, 1132–1146.e7 (2016).
11. C. O. Nordling, Br. J. Cancer 7, 68–72 (1953).
12. B. W. Stewart, C. P. Wild, Eds., World Cancer Report 2014 (IARC, Lyon, France, 2014).
13. G. Edgren, H. O. Adami, E. Weiderpass, O. Nyr n, Gut 62, 1406–1414 (2013).
14. D. G. Hoel, T. Wakabayashi, M. C. Pike, Am. J. Epidemiol. 118, 78–89 (1983).
15. B. K. Edwards et al., Cancer 116, 544–573 (2010).
16. A. Jemal et al., CA Cancer J. Clin. 61, 69–90 (2011).
17. Cancer Research UK, Statistics on preventable cancers; www.cancerresearchuk.org/health-professional/cancerstatistics/risk/preventable-cancers.
18. U.S. Office of the Surgeon General and U.S. Office on Smoking and Health, The Health Consequences of Smoking: A Report of the U.S. Surgeon General (U.S. Department of Health and Human Services, 2004).
19. Cancer Research UK, Lung cancer risks and causes; www.cancerresearchuk.org/about-cancer/type/lung-cancer/about/lung-cancer-risks-and-causes.
20. Cancer Research UK, Inherited cancer genes and increased cancer risk; www.cancerresearchuk.org/about-cancer/causes-of-cancer/inherited-cancer-genes-and-increased-cancer-risk/inherited-genes-and-cancer-types-inherited_genes4.
21. Cancer Research UK, Statistics by cancer type; www.cancerresearchuk.org/health-professional/cancer-statistics/statistics-by-cancer-type.
22. D. M. Parkin, L. Boyd, L. C. Walker, Br. J. Cancer 105 (suppl. 2), S77–S81 (2011).
23. N. A. Ashford et al., Science 347, 727 (2015).
24. C. Gotay, T. Dummer, J. Spinelli, Science 347, 728 (2015).
25. J. D. Potter, R. L. Prentice, Science 347, 727 (2015).
26. M. Song, E. L. Giovannucci, Science 347, 728–729 (2015).
27. C. Tomasetti, B. Vogelstein, Science 347, 729–731 (2015).
28. C. Wild et al., Science 347, 728 (2015).
29. U.S. Centers for Disease Control and Prevention, Up to 40 percent of annual deaths from each of five leading US causes are preventable; www.cdc.gov/media/releases/2014/p0501-preventable-deaths.html.
30. I. J. Kimsey, K. Petzold, B. Sathyamoorthy, Z. W. Stein, H. M. Al-Hashimi, Nature 519, 315–320 (2015).
31. T. A. Kunkel, Cold Spring Harb. Symp. Quant. Biol. 74, 91–101 (2009).
32. J. C. Fromme, G. L. Verdine, Adv. Protein Chem. 69, 1–41 (2004).
33. A. R. Collins, Eur. J. Cancer 41, 1923–1930 (2005).
34. L. R. Ferguson et al., Semin. Cancer Biol. 35 (suppl.), S5–S24 (2015).

Статья поступила в редакцию: 15.07.2017. Принята в печать: 20.09.2017.

Article was received by the editorial staff: 15.07.2017. Accepted for publication: 20.09.2017.