

ДАЙДЖЕСТ

Не поспішайте звинувачувати в раці звично підозрюваних
(нова теорія формування пухлини в організмі)

Don't blame the usual suspect for cancer
(a new theory of tumor formation in the organism)

Carlos Sonnenschein, Ana M. Soto.

New scientist, 2011, N 2842, P. 30–31.

(16 December 2011)

Автори вказують, що їх шлях до нової теорії розвитку раку розпочався понад 40 років тому, коли Карлос Сонненшайн вирішив розібратися, яким чином оваріальні естрогени стимулюють проліферацію клітин-мішеней у матці, піхві, грудній залозі, гіпофізі та інших органах. Вочевидь зрозумілим для нього було, що першим кроком має бути отримання культури клітин, чутливих до естрогенів, і це було зроблено вперше.

Цей запланований експеримент підштовхнув і другого автора статті, Ану Сото, приєднатися до лабораторії, оскільки така клітинна культура могла б стати перспективним інструментом вивчення регуляції експресії генів естрогеном, що того часу було популярною темою. Але дослідники зіткнулися з парадоксальною поведінкою цієї клітинної лінії: в лабораторних тваринах клітини проліферували тільки під дією естрогену, тоді як у культурі вони проліферували однаково добре як в присутності естрогену, так і без нього.

Згідно з переважними того часу теоріями, клітини багатоклітинного організму в культурі мали проліферувати тільки в присутності фактора росту, зовнішнього сигналу, а без нього повинні були залишатися у стані спокою, тоді як одноклітинним організмам для проліферації зовнішній сигнал не потрібен. З цього виникло питання: з огляду на те, що компоненти клітинного циклу одноклітинних і багатоклітинних еукаріот принципово однакові, які тоді можна знайти в загальноприйнятій теорії пояснення різного вихідного стану цих клітин?

Отже, автори статті зайнялися пошуком такої інформації у літературі і не знайшли будь-яких свідчень щодо радикальної зміни вихідного стану клітин в процесі еволюції від одноклітинних орга-

нізмів до багатоклітинних. Це стало поштовхом до пошуку агента, який пояснив би суперечливі результати щодо ролі естрогенів *in vivo* та *in vitro*.

Агент, який зупиняв в організмі проліферацію клітин з естрогенними рецепторами, автори згодом знайшли в сироватці крові. Тобто виходило, що естроген лише знімав блокуючий ефект сироватки. В клітинній культурі цей агент був відсутній, і тому естроген не мав ніякої дії. По кількох роках після публікації цих даних, у науці встановився висновок, що вихідний стан ембріональних стовбурових клітин — проліферація, а репродуктивний спокій в лімфоцитах індукується, а не закладений первісно. Тобто, багатоклітинні організми розвинули шляхи регулювання проліферації власних клітин: вони завжди готові до поділу, але стримуються впливом інших клітин і фізичними обмеженнями тканин, в яких вони знаходяться.

Набравши дворічний досвід досліджень, автори розпочали роботу над книгою про клітинну проліферацію і рак. В той час вони, як й інші, вважали, що рак є проблемою клітинної проліферації, і що їх розуміння контролю клітинної проліферації допоможе розкрити механізми канцерогенезу.

Але наприкінці 19-го сторіччя існував й інший погляд на рак, як на тканинне захворювання, подібне до порушення ембріонального розвитку. І тільки 1914 року німецький біолог Теодор Бовері припустив, що рак є захворюванням клітинного рівня.

Цей клітинно-центричний погляд, сьогодні відомий як теорія соматичної мутації (*somatic mutation theory*), зайняв домінуючу позицію разом з початком революції в молекулярній біології, підтримуючись геноцентричною концепцією, що все в біології має пояснюватися на молекулярному рівні.

Ця історична перспектива змусила авторів переглянути різні експерименти, що не могли бути пояснені з позицій клітинно-центричної теорії. Серед них експерименти, в яких відбувалася редиференціація ракових клітин при внесенні їх у тканину здорового органа, з якого вони походили (наприклад, клітин раку печінки — в печінку, клітин ембріональної карциноми в бластоцитому). Інший факт — дослідження, в якому показано, що нормальні клітини стають патологічними при трансплантації їх у хибне місце, наприклад, ембріональних клітин — в яєчко.

Усі такі експерименти автори інтерпретують, як доказ, що нормальна архітектоніка органа підтримується тканинними взаємодіями, тими ж, що визначають морфогенез в ембріоні. Грунтуючись на цьому, автори створили теорію поля тканинної організації (tissue organisation field theory) в канцерогенезі та розробили плани експериментів для її перевірки.

В одному з цих експериментів автори діяли канцерогеном тільки на строму грудної залози щура, після чого по рекомбінації строми з нормальними нативними епітеліальними клітинами в залозі розвивався рак. І навпаки, внесення клітин із ракової пухлини груді в нормальну строму грудної залози, приводило до формування нормальної епітеліальної тканини. Ці експерименти засвідчили оборотність раку і надали підстави для припущення, що дослідження тканинних взаємодій може бути шляхом не тільки до кращого розуміння раку, але і його реверсії.

Автори статті вважають, що їх теорія краще за теорію соматичних мутацій узгоджується з феноменами, що спостерігаються під час ембріонального розвитку, які важко буває пояснити подіями клітинного рівня. І нормальний розвиток, і канцерогенез розгортаються на тканинному рівні біологічної організації. Клітинно-центрична точка зору, з іншого боку, у своїх ключових положеннях усе менше узгоджується зі знайденими новими даними, які долучаються до теорії як разові додатки або як «загадкові етапи». Що ж до прямої перевірки головної теорії канцерогенезу — і тим виправдання ідеї, що «клітина-засновник» дійсно є ініціатором ракової пухлини, — технічні труднощі на цьому шляху на даний момент нездоланні.

Отже, це незакінчена історія. В той час, як вплив відкриттів непередбачуваний і залежить від безлічі невідомих, все ж навіть проста ідентифікація парадокса може розглядатися як найкращий провісник наукового і технологічного осяяння.

І.М. Пилипенко