

Status Praesens

Для библиографических ссылок

- Киселёв В.И. Эпигенетическое регулирование маммарного канцерогенеза и возможности его фармакологической коррекции // StatusPraesens. — М.: Изд-во журнала StatusPraesens, 2014. — №4 (21). — С. 35—43.
- Семятов С.М., Ипастова И.Д., Руднева О.Д. О сочетанных с эндометриозом заболеваниях и о качестве женской жизни // StatusPraesens. — М.: Изд-во журнала StatusPraesens, 2014. — №4 (21). — С. 44—51.



next
ПРО
СВЕТ

РМЖ: практический курс ВЫКЛЮЧЕНИЯ ГЕНОВ

Эпигенетическое регулирование маммарного канцерогенеза
и возможности его фармакологической коррекции



Авторы: Всеволод Иванович Киселёв, докт. биол. наук, проф., член-корр. РАН, главный научный сотрудник научно-исследовательского отдела раннего канцерогенеза, профилактики, диагностики и комплексного лечения онкологических заболеваний женских репродуктивных органов Российского научного центра рентгенорадиологии; Владимир Алексеевич Солодкий, докт. мед. наук, проф., член-корр. РАН, директор Российского научного центра рентгенорадиологии; Лев Андреевич Ашрафян, докт. мед. наук, проф., член-корр. РАН, руководитель научно-исследовательского отдела раннего канцерогенеза, профилактики, диагностики и комплексного лечения онкологических заболеваний женских репродуктивных органов Российского научного центра рентгенорадиологии (Москва)

Копирайтинг: Римма Аветисян, Татьяна Добрецова, канд. мед. наук Светлана Маклецова

В 1974 году первая леди США Бетти Форд, супруга президента Джеральда Форда, объявила миру, что в ходе ежегодного обследования у неё был диагностирован рак молочной железы (РМЖ), а для борьбы с недугом она намерена сделать операцию радикальной мастэктомии. Это смелое решение разрушило стену молчания вокруг болезни, о которой в то время не говорили вслух, и подтолкнуло миллионы американок пройти скрининг.

В результате этой беспрецедентной акции темпы обнаружения опухолей молочной железы в США резко возросли, а сам исторический факт назвали «эффектом Бетти Форд». Тем не менее рост заболеваемости раком, который отмечают как в Америке, так и в других благополучных странах, невозможно объяснить лишь большей информированностью и расширением масштабов диагностики. И хотя было доказано, что мутации генов BRCA1 и BRCA2 напрямую связаны с развитием онкологического процесса, по данным статистики, рак молочной железы чаще «покушается» на женщин, у которых нет унаследованных факторов риска. В чём же тогда причины? Может ли современная наука ответить на этот вопрос что-то новое и есть ли у неё уже какие-то практические решения?

Рак молочной железы — самое распространённое онкологическое заболевание в популяции женщин, однако, как оказалось, чаще оно поражает **урбанизированных** представительниц прекрасного пола.

■ Об этом говорит статистика: в 2012 году по всему миру было зарегистрировано примерно 1 670 000 новых

случаев рака; основной контингент заболевших — жительницы развитых стран, распространённость РМЖ у которых в 4 раза превосходит таковую в Юго-Восточной Азии и Африке¹.

■ Это подтверждают исследователи: по их наблюдениям, когда граждане из бедных регионов иммигрируют

[В 2012 году по всему миру было зарегистрировано примерно 1 670 000 новых случаев рака; основной контингент заболевших — жительницы развитых стран.]

в богатые, то через одно или два поколения частота онкологических поражений у этих групп людей достигает показателей западных стран².

На протяжении многих столетий в развитии онкологических процессов в молочной железе «обвиняли» генетическую предрасположенность, однако вышеприведённые факты поставили под сомнение справедливость и окончательность такого «приговора». Кроме того, он был «обжалован» даже самой статистикой: на долю наследственного рака приходится всего 3–5%.

[В одной клетке содержится ДНК протяжённостью около 2 м, а совокупная длина генома человека составляет примерно 10^{11} км, что почти в 700 раз превышает расстояние от Земли до Солнца.]

Продолжив поиски новых «подозреваемых», экспериментаторы обнаружили, что 30–40% заболевших имеют **спорадическую** форму рака. Эта разновидность онкологического процесса, традиционно не связанная с передачей «бракованного»

Из вузовского курса общей биологии

В крохотном ядре каждой клетки находится геном — совокупность наследственного материала. Основу генома представляет ДНК — полимерная молекула, состоящая из двух нитей, которые при помощи водородных связей объединяются во вторичную структуру — «двойную спираль». Цепи ДНК образованы повторяющимися блоками четырёх нуклеотидов, ориентированных друг к другу парно и связанных по принципу комплементарности: аденин (А) с тиминном (Т), гуанин (G) с цитозином (С).

Таким образом, молекула ДНК представляет собой две копии одного и того же «текста» из четырёх «букв»; буквы в копиях не идентичны, но однозначно соответствуют друг другу.

Последовательностью нуклеотидов зашифрован генетический код белков, и участок ДНК, кодирующий **один конкретный белок**, обозначают термином «ген». Тем не менее «считать информацию» генетического кода совсем непросто: ДНК в ядре накручена, словно нитка на катушку, на особые белки — **гистоны**, что обеспечивает её **компактизацию** в клеточном ядре. Комплекс ДНК с гистонами называют нуклеосомой. Накрученные на гистоны гены нельзя «брать в работу» по вполне прозаичным причинам — они физически недоступны в пространстве. От густоты расположения гистонов в активно используемых участках генома зависит интенсивность экспрессии генов.

генетического материала по женской линии, характеризовалась одним и тем же — уменьшением экспрессии* нормального, немутированного гена *BRCA1*. Соответственно, в опухолевой ткани сокращались синтез и количество кодируемого этим геном белка. Таким образом, даже в отсутствие мутаций гена *BRCA1* клетки вели себя таким образом, как будто эта мутация присутствует! Исследователи сделали вывод о том, что в подобной аномалии может быть «виновата» **эпигенетическая модификация** генома, обусловившая **функциональный блок** гена.

Что же это такое — эпигенетика? При всей кажущейся сложности на самом деле всё просто и даже увлекательно.

Выключатель генома

Одна из главнейших догм биологии гласит, что все клетки многоклеточного организма имеют одинаковый геном. Однако, если быть точными, это не совсем так — столь длинный наследственный код (в одной клетке содержится ДНК протяжённостью около 2 м, а совокупная длина генома человека составляет примерно 10^{11} км, что почти в 700 раз превышает расстояние от Земли до Солнца) не может копироваться неисчислимое количество раз, **чтобы при этом не было ошибок**. Они всё равно есть. Это сродни производственному процессу: конвейерная лента «выдаёт» на приёмный стол некий продукт, и каждый экземпляр чем-то незначительно и малозаметно отличается от другого. «Опечатки» в копиях генетического кода в большинстве случаев остаются незамеченными — ввиду его избыточности и взаимозаменяемости одной аминокислоты или триплета другими, синонимичными и не ведущими к смысловым изменениям генетического кода. Таким образом, следует принять постулат — ошибки в генетическом коде при его копировании неизбежны. Причём безобидны они далеко не всегда — и это составляет основу мутационной теории возникновения рака.

Одинаковость генома также не позволяет объяснить огромное количество клеточных разновидностей в организме. Каким образом один набор хромосом формирует сотни и тысячи клеток, отличающихся по расположению и функциям? Если геном одинаковый, а клетки — разные, значит, должны быть задействованы какие-то механизмы, не связанные с последовательностью нуклеотидов в цепочке ДНК. Именно эти изменения и называют эпигенетическими. Греческий префикс *epi-* в слове подразумевает факторы, которые влияют «поверх» или «в дополнение к» генетическим, — под их воздействием происходит **включение или выключение** определённых генов.

Большинство эпигенетических модификаций проявляются только в пределах жизни одного организма, хотя известно, что некоторые из них могут передаваться от одного поколения к другому: например, в случае если нарушение произошло на уровне сперматозоида или яйцеклетки. Кроме того, именно

* Экспрессия генов — процесс, в ходе которого наследственная информация от гена (последовательности нуклеотидов ДНК) преобразуется в функциональный продукт — РНК или белок. По сути, факт экспрессии гена означает, что генетический материал «сидит в работе» и на его основании синтезируются кодируемые им белки.

эпигенетические факторы могут, скорее всего, объяснять довольно быстрое выведение человеком новых сортов растений или пород домашних животных.

И точно такие же особенности эпигенетических влияний задействованы в онкогенных процессах.

Генетическая информатика

Существует три основных способа надгенного регулирования. Это и есть главные эпигенетические механизмы (предварительно см. врез «Из вузовского курса общей биологии»).

Метилирование ДНК — присоединение метильной группы (CH_3) к цитозину, расположенному в цепочке ДНК перед гуанином. В результате на нити ДНК появляются метильные группы в виде «ёршиков-наростов». Они создают механические препятствия для продвижения по цепи ДНК фермента транскриптазы (синтезирует «слепок» с ДНК в виде РНК; последняя идёт в рибосомы, которые способны преобразовывать информацию непосредственно в белок). Посредством этого механизма происходит активация/инактивация гена. Запуск процесса обеспечивают три фермента, называемые ДНК-метилтрансферазами. Чаще всего метилирование подавляет активность гена, а деметилирование — его экспрессирует, хотя возможны варианты, когда метилирование блокирует участок ДНК, предназначенный для торможения работы соседних генов. В последнем случае ген, наоборот, «запускается».

Модификация гистонов — ряд процессов, заставляющих «катушку раскручиваться» и освобождать накрученную на гистон ДНК. Наиболее изученный способ освободить ДНК от гистона (модифицировать его) — процесс ацетилирования/деацетилирования. Присоединение к «хвосту» гистона ацетильной группы (остатка уксусной кислоты, CH_3CO) меняет его положительный заряд на нейтральный. В результате распадается чёткая связь с отрицательно заряженными фосфатными группами в ДНК. Гистон отсоединяется от ДНК, а на его место «подсаживаются» факторы, запускающие транскрипцию.

[Большинство эпигенетических модификаций проявляются только в пределах жизни одного организма, хотя известно, что некоторые из них могут передаваться от одного поколения к другому.]

Синтез микроРНК. Это особый класс коротких (19–25 нуклеотидов) молекул РНК, не несущих какой-либо закодированной информации. Однако микроРНК могут связываться с частично комплементарными областями в молекуле целевой информационной РНК (иРНК). В результате этого процесс трансляции (собственно синтеза белка

в рибосомах) становится невозможным также по чисто механическим причинам. Дефектная иРНК поступает на деградацию — в таком виде клетке она без надобности.

Все эти механизмы без исключения задействованы в процессах онкогенеза, в том числе при раке молочной железы.



©ambareden / iStock

Метастазирование с самого начала?

В 1993 году группой британских авторов было организовано чрезвычайно интересное исследование материалов аутопсии женщин 40–50 лет⁴. Все они погибли в результате причин, не связанных с новообразованиями, однако учёные предположили, что отсутствие поставленного при жизни диагноза не может служить достаточным основанием для полного исключения возмож-

тогенных метастазов. Кстати, их локализация никогда не бывает случайной, и при раке молочной железы «под прицел» в первую очередь попадают кости и лёгкие. Таковую избирательность легко объясняют существованием метастатических «ниш» (областей клеточного микроокружения), в которые благополучно «приземляется» диссеминированная опухолевая клетка, после того как покинет первичный очаг⁵. Клетки, «приземлившись» неудачно, гибнут — это своего рода **аналог естественного отбора**.

Кулируют опухолевые клетки, которые в результате диссеминации попадают во вторичные очаги роста и дают начало новому злокачественному образованию. Однако далеко не все такие клетки выживают: основная их часть естественным образом гибнет, а другая формирует «популяции», которые находятся в состоянии «спячки», или **дормантности** (англ. dormant — находящийся в спячке), но при этом сохраняют канцерогенный потенциал.

Существует два вида дормантности. В первом варианте одиночная трансформированная клетка впадает в состояние «анабиоза» — остановки клеточного цикла, при котором она не погибает, но и не активируется. Второй тип дормантности — это «дремлющий» микрометастаз, содержащий около 50–100 клеток, которые примерно в одинаковых пропорциях либо делятся, либо гибнут вследствие апоптоза. Благодаря этому балансу микрометастатический очаг сохраняет исходные размеры и не растёт.

[На ранних стадиях рака, характеризующихся довольно длительно и латентным течением, ни маммография, ни инструментальный анализ не позволяют обнаружить малигнизированного «врага».]

ности опухоли. Результаты испытания подтвердили выдвинутую гипотезу: у 39% умерших был выявлен рак молочной железы.

Колоссальный массив необнаруженного рака позволяет этому заболеванию и сегодня свободно и безнаказанно «гулять» в женской популяции, и это при современных возможностях диагностики, которые, казалось бы, и так лишили человечество всякой надежды считать себя здоровым. Безусловно, широкое внедрение маммологического скрининга повысило диагностируемость онкологических болезней молочных желёз, но, к сожалению, не настолько, чтобы значительно снизить смертность. Это связано с тем, что на ранних стадиях рака, характеризующихся довольно длительным и латентным течением, и маммография, и инструментальный анализ не всегда позволяют обнаружить «врага».

Дело в том, что размер первичной опухоли может составлять всего 10^3 – 10^4 клеток, и до момента контакта с сосудистым руслом она представляет собой довольно **безобидное** образование. Как только активируется «ангиогенный переключатель», канцерогенный очаг запускает синтез и секрецию факторов, стимулирующих образование и прорастание новых кровеносных сосудов. Это создаёт основу для **гема-**

Научно доказано, что любой рак, даже диагностированный на ранних стадиях, как минимум в 50% случаев — метастатический. Между тем, согласно клиническому стандарту, лечебные мероприятия направлены по большей части на первичный очаг — на удаление молочной железы либо её секторальную резекцию, а также на химиотерапию и/или лучевую терапию.

При этом стандарт не учитывает, что такая опухоль уже имеет метастатический потенциал из-за активно идущих в ней процессов неоангиогенеза. Часть метастазов гибнет, а те, что невозможно зарегистрировать на момент обследования, продолжают своё существование. В конечном итоге это приводит к рецидиву — он может наступить как **через 5–7 лет, так и по истечении 10–15 лет** от момента постановки первичного диагноза и успешно проведённого лечения⁶.

Исследуя это явление, учёные открыли два новых механизма канцерогенеза.

Грозное равновесие

Сегодня известно принципиально новое явление, которое почему-то почти не обсуждают в онкологическом сообществе. Оказалось, что у женщин с раком молочной железы (равно как и при опухолях другой локализации) в крови **цир-**

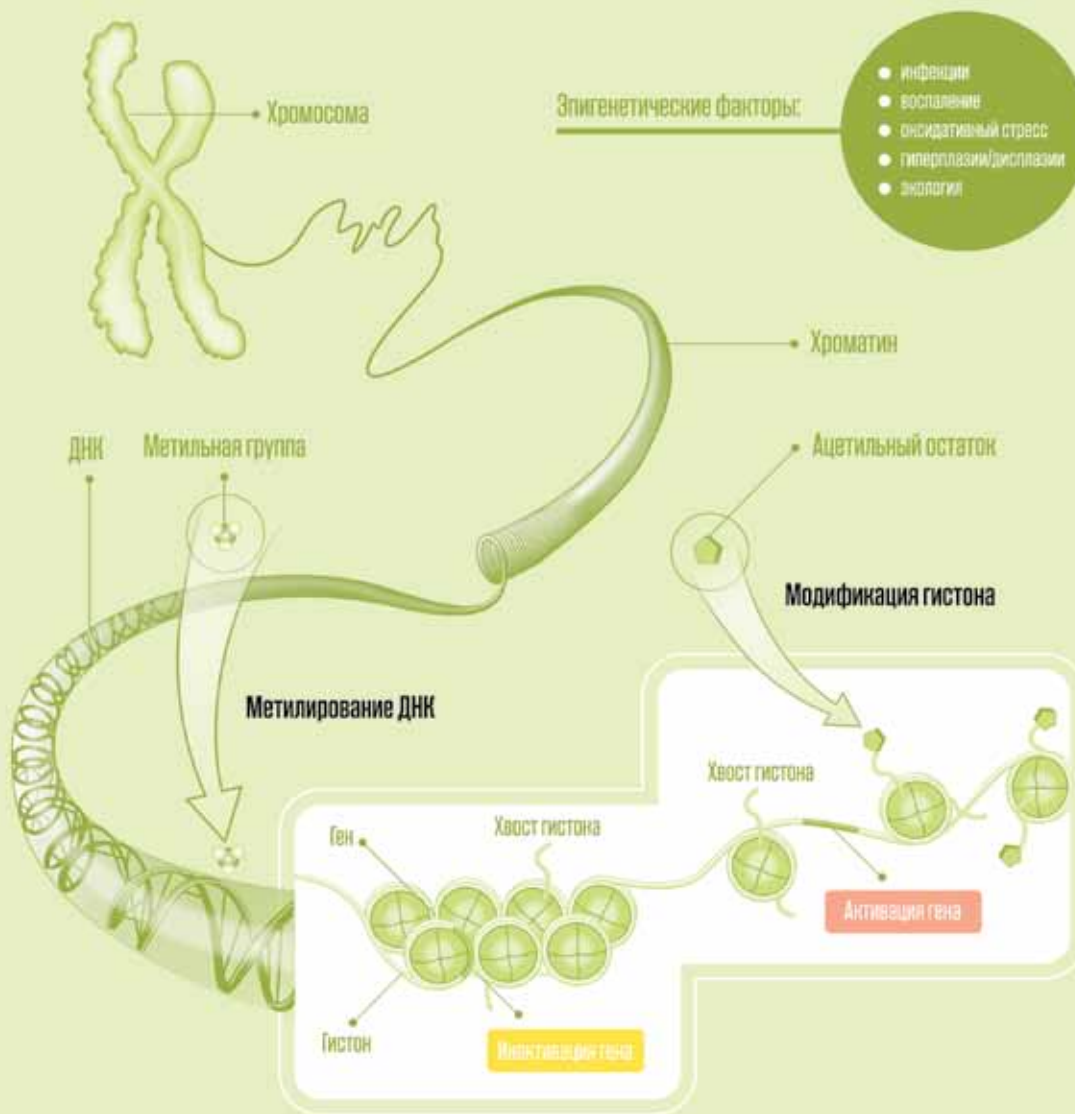
Стволовые клетки со знаком минус

Ещё одна новость канцерогенеза касается стволовых клеток. Согласно современным представлениям, источником злокачественных новообразований служат небольшие популяции недифференцированных туморогенных клеток, имеющих фенотип стволовых, — так называемых **опухолевых стволовых клеток**. Впервые их обнаружили при остром миелолейкозе в середине 1990-х годов⁷, а несколько позже было доказано, что эти клетки присутствуют во всех солидных опухолях⁸.

Рак возникает из туморогенных опухолевых клеток по типу стволовых — сегодня это подтверждают и многочисленные исследования^{9,10,11}. Дополнительным аргументом, подтверждающим роль опухолевых стволовых клеток в канцерогенезе, считают их способность индуцировать рост вторичных опухолей — копий первичных очагов — при трансплантации малого количества таких клеток (от 10 до 500) животным с иммунодефицитом.

Стволовые опухолевые клетки способны к самообновлению и дифферен-

ЭПИГЕНЕТИКА, «ЗАПУСКАЮЩАЯ» КАНЦЕРОГЕНЕЗ



ПРИСОЕДИНЕНИЕ МЕТИЛЬНОЙ ГРУППЫ В РЕГУЛЯТОРНОЙ (ПРОМОТОРНОЙ) ОБЛАСТИ ОПУХОЛЬ-СУПРЕССОРНЫХ ГЕНОВ (МЕТИЛИРОВАНИЕ ДНК) В СОЧЕТАНИИ С ПРИСОЕДИНЕНИЕМ АЦЕТИЛЬНОГО ОСТАТКА К ГИСТОНАМ ХРОМАТИНА (АЦЕТИЛИРОВАНИЕ ГИСТОНОВ) АКТИВИРУЕТ ГЕННУЮ ЭКСПРЕССИЮ. ПРОТИВООПУХОЛЕВАЯ ЗАЩИТА ОРГАНИЗМА ПРИ ЭТОМ РЕЗКО СНИЖАЕТСЯ.

цировке, для них характерны повышенная антиапоптотическая и теломеразная активность, **устойчивость к химио- и радиотерапии**, а также способность к **миграции и метастазированию**.

При наличии опухолевых стволовых клеток для последующего канцерогенеза чрезвычайно важно их **микроокружение**. Даже нормальные клетки организма могут существовать только в условиях их локального микроокружения («ниши»). Например, нейроны головного мозга нуждаются в присутствии рядом глиальных клеток, иммунцитов, а также относительно рыхлого каркаса, куда «проведено» хорошее кровоснабжение и налажен лимфоотток. Изолированный нейрон нефункционален и быстро подвергается апоптозу. Опухолевые стволовые клетки в такой же степени чувствительны к микроокружению. Более того, выяснилось, что «сбой» в микроокружении может служить тем самым **эпигенетическим фактором**, смещающим равновесие в сторону активации опухолевого роста.

Эпигенетика воспаления

Именно эпигенетической модификацией генома можно объяснить оба обсуждаемых сценария канцерогенеза — выход «спящих» клеток из состояния дормантности (1) и активацию опухолевых стволовых клеток (2). Было доказано, что именно эпигенетические факторы регулируют **«включение»** большинства функционально значимых **генов** у опухолевых стволовых клеток¹².

Была прослежена тесная взаимосвязь между опухолевым ростом и хроническим воспалением. Выход опухоли из дор-

мантного состояния и последующий её рост автоматически означает, что в микроокружении опухолевых клеток активируются процессы **пролиферации, ангиогенеза, иммуносупрессии**. Опухоль формирует и меняет своё микроокружение — это обязательное условие для её выживания. Точно такие же биологические «преобразования» (пролиферация, ангиогенез, иммуносупрессия) типичны для **хронического воспаления** и служат основой его доказанной связи с канцерогенезом^{13,14}. Иными словами, хроническое воспаление само по себе несёт канцерогенный потенциал — создавая характерную **провоспалительную** микросреду, необходимую для существования и возможной активации опухолевых стволовых клеток. Меняющееся микроокружение, т.е. «ниша», представляя собой совокупность клеток и генерируемых ими растворимых факторов, при определённом стечении обстоятельств может выступать в качестве эпигенетического фактора, который «разбудит» спящие клетки и запустит рост опухоли.

К настоящему моменту накоплен большой объём экспериментальных доказательств того, что во многих случаях рак можно рассматривать как **болезнь** опухолевых стволовых клеток, активируемых локальным **воспалительным** микроокружением^{15–19}. Причём такое взаимодействие имеет двусторонний характер. С одной стороны, окружающая стволовую клетку опухоли «провоспалительная ниша» регулирует её туморогенные свойства и «даёт им добро» на метастатическую активность. С другой — секретлируемые стволовой клеткой аттрактанты и сигнальные молекулы формируют провоспалительное микроокружение, необходимое для дальнейшей опухолевой прогрессии в новых премеагнатических нишах²⁰. Подобное



[Уже накоплен большой объём экспериментальных доказательств того, что во многих случаях рак можно рассматривать как болезнь опухолевых стволовых клеток, активируемых локальным воспалительным микроокружением.]

«общение» стволовых клеток опухоли с их провоспалительным микроокружением также реализуется на «языке» эпигенетики²¹.

Почему возникают рецидивы?

Рак молочной железы чаще всего диагностируют, когда первичная опухоль достигает размера 10^4 – 10^5 клеток. Женщине с диагностированным новообразованием назначают весь спектр стандартных лечебных процедур, в числе которых — оперативное вмешательство. Однако сегодня доказано, что радикальная мастэктомия имеет нежелательный эффект — **стимулирует процессы диссеминации** и способствует формированию синдрома дормантности. Это явление называют «минимальной остаточной болезнью», которая рано или поздно способна привести к рецидиву.

Традиционная терапия рака молочной железы направлена исключительно на часть опухоли, уже почти исчерпавшую свой канцерогенный потенциал, поскольку при больших размерах цепочка клеточных делений далеко «отошла» от стадии опухолевых стволовых клеток. Огромный массив клеток, невзирая на внушительные размеры, не представляет опасности, так как по природе своей почти не способен дать начало вторичным очагам и метастазам.

[Радикальная мастэктомия имеет нежелательный эффект — стимулирует процессы диссеминации и способствует формированию синдрома дормантности. Это явление называют «минимальной остаточной болезнью».]

Злокачественная часть опухоли, состоящая из опухолевых стволовых клеток, напротив, не «поддаётся» действию стандартных лечебных мероприятий (химио- и лучевой терапии). Указанные методы лечения не действуют ни на дормантные клетки, ни на дормантные метастазы, в основе формирования которых лежат опухолевые стволовые клетки, располагающие запасом химиорезистентности (гораздо резуль-

тативнее работают системы репарации ДНК, у которых больше возможностей подавлять апоптоз).

Таким образом, печальная малоуспешность традиционной противоопухолевой химиотерапии (равно как и рецидивы опухоли и метастазы на её фоне) имеет своё объяснение. Такое лечение уничтожает только развитые (дифференцированные) опухолевые клетки, не затрагивая нечувствительные опухолевые стволовые клетки, которые называют **туморогенными** совсем не зря.

Реальные возможности фармакологии

На основании всего вышесказанного можно сделать важный, **клинически значимый** вывод. Чтобы противорецидивные стратегии при лечении рака молочной железы увенчались успехом, нужны средства, способные:

1) подавить или уничтожить стволовые клетки опухоли (как активные, так и спящие);

2) прервать патогенетические цепочки эпигенетических модификаций генома опухолевых клеток.

Безусловно, средства с такими свойствами должны обладать и профилактическим воздействием в отношении рака. Несмотря на всю фантастичность подобного фармакологического вызова, выяснилось, что природа уже давно

изобрела всё сама. Как оказалось, перспективная для создания таких средств субстанция содержится в **брокколи и других овощах семейства крестоцветных**. Сам компонент, именуемый 3,3'-дииндоллилметаном (DIM), представляет собой продукт физиологических превращений **индол-3-карбинола**^{*22}. Это вещество было выделено и синтезировано в России, причём на его основе создано уже несколько лекарственных средств.

Механизм действия препаратов индол-3-карбинола опосредован мягким антиэстрогенным эффектом. Как известно, в молочной железе, равно как и в других тканях организма, эстрогены соединяются со специфическими рецепторами в ядре клетки, образуя с ними устойчивый комплекс. Это комплексное образование «эстроген-эстрогеновый рецептор» напрямую взаимодействует с геномом и внутриклеточными белками, которые запускают синтез иРНК, цитокинов и факторов роста. Именно последние (в числе которых сосудистый эндотелиальный фактор роста [VEGF], инсулиноподобный фактор роста [IGF] и некоторые другие) стимулируют в конечном итоге пролиферацию клеток молочной железы.

Не менее важно, что в результате катаболизма эстрогена образуются два метаболита с противоположными свойствами: первый, 2-ОНЕ (2-гидроксиэстрон), — не влияет на пролиферацию клеток («хороший» эстроген), второй же, 16 α -ОНЕ (16 α -гидроксиэстрон), — служит агонистом эстрогена и стимулирует рост опухолевых клеток («плохой» эстроген). Содержание этих метаболитов в крови позволяет оценить риск канцерогенного процесса. Чем выше уровень 16 α -ОНЕ, тем, соответственно, больше вероятность рака в эстрогензависимых тканях, в частности в молочной железе. И, напротив, преобладание 2-ОНЕ обеспечивает гибель опухолевых клеток и устойчивость к их дальнейшему образованию.

Индол-3-карбинол блокирует ключевые рецепторы эстрогенчувствительных клеток к влияниям «плохих» метаболитов эстрогена и экзогенных канцерогенов, в результате чего избыточная пролиферация замедляется или прекращается вовсе^{23,24}. Дополнительно индол-3-карбинол обладает **высокой из-**

* Первым в мире лекарственным средством на основе субстанции индол-3-карбинола, предназначенным для профилактики рака молочной железы и подавления зарождающегося канцерогенеза, в том числе на фоне мастопатии, стал «Индинол Форто». Отличительной чертой данного препарата служит высокая воспроизводимость терапевтического эффекта за счёт стабилизации нестабильного индол-3-карбинола. Для достижения этой чрезвычайно важной цели фармацевтам потребовались десятилетия.

бирательностью в отношении опухолевых стволовых клеток. Эти клетки, достигая предела своей злокачественности, в условиях *in vitro* приобретают округлую форму и образуют объёмные клеточные конгломераты, называемые маммосферами. Учёные испытали эффективность индол-3-карбинола путём добавления его в среду культивирования маммосфер. Как оказалось, метаболит этого вещества (DIM) вызывает гибель опухолевых стволовых клеток²⁵.

Приём препаратов, содержащих индол-3-карбинол, на фоне стандартных схем лечения рака молочной железы позволяет избежать химио- и радиорезистентности — он усиливает чувствительность опухолевых стволовых клеток к химиотерапевтическим средствам и лучевым воздействиям. Индол-3-карбинол также ослабляет кардиотоксический эффект, характерный для химиотерапевтических противоопухолевых средств²².

Онкогенная мастопатия?

Ещё одна точка влияния индол-3-карбинола — **мастопатия**. Это самое распространённое доброкачественное заболевание молочных желёз во всём мире, опасность которого недооценивают как врачи, так и пациенты. Вместе с тем доступные сегодня знания позволяют говорить о мастопатии как

[Мастопатию необходимо рассматривать как маркер гормонального и тканевого неблагополучия молочной железы, а также как значимый фактор онкологической настороженности.]

о первом тревожном предвестнике значительно более грозных и опасных недугов, таких как рак молочной железы. Эту корреляцию подтверждают как данные статистики, так и идентичность факторов риска обоих состояний. Мастопатию выявляют примерно у 50–60% женщин старше 40 лет. При этом на фоне различных вариантов данного заболевания риск онкологической

трансформации возрастает многократно: в 37 раз — при диффузной форме и в 30–40 раз — при узловой.

С учётом того, что между мастопатией и раком молочной железы существует тесная патогенетическая связь, возникает вполне закономерный вопрос: к чему ближе диффузная мастопатия — к здоровому состоянию или к опухолевому процессу? В поисках истины было проведено клиническое исследование, включившее три группы женщин: с низкой маммографической плотностью на снимках, с высокой маммографической плотностью на снимках (и тех, и других считают здоровыми с точки зрения онкологии) и с диагностированным раком. У всех испытуемых брали биопсию тканей с целью изучения активности (экспрессии) 1200 генов, находящихся в онкокластере. Оказалось, что в группе с высокой маммографической плотностью на снимках и у женщин с опухолью молочной железы все гены, вовлечённые в канцерогенез, обладали заметно усиленной функциональной активностью. При этом были зарегистрированы такие аномальные процессы, как патологическая пролиферация, оксидативный стресс, формирование опухолевых стволовых клеток, интенсивный ангиогенез, воспаление и фиброз. Безусловно, при раке эти состояния носили более выраженный характер, но в любом случае с момента запуска биохимических процессов канцерогенеза женщину нельзя считать здоровой²⁶.

Как правило, при изменениях структуры молочных желёз, сопровождающихся даже небольшими ощущениями дискомфорта, почти всегда выявляют множественные **эпигенетические модификации**, а также нарушения в сигнальных каскадах, которые стимулируют клеточную пролиферацию, спад апоптотической активности и воспалительный процесс. Мастопатию необходимо рас-

сматривать как маркер гормонального и тканевого неблагополучия молочной железы, а также как фактор онкологической настороженности, что требует своевременных профилактических мер. И это как раз служит патогенетическим обоснованием для назначения индол-3-карбинола.



Факторы, выключающие и включающие гены (эпигенетические модификации), могут иметь различную природу: воспаление, стресс, неблагоприятная экологическая обстановка (в том числе воздействие некоторых канцерогенов), нарушения питания. Многие из этих «обстоятельств» стали неотъемлемой частью цивилизации, и, по всей видимости, именно поэтому женщины развитых стран особенно часто болеют раком молочной железы. Кроме того, сегодня женщины менее охотно реализуют свою репродуктивную миссию — роды и кормление грудью, а это также повышает онкологические риски. В целом влияние эпигенетических факторов на запуск канцерогенного процесса можно сравнить с «эффектом бабочки»*: мелкие изменения в первоначальном состоянии системы вызывают цепочку событий, ведущих к крупномасштабным нарушениям.

Сегодня, к сожалению, никто не может предугадать, что именно послужит отправной точкой в эволюции рака. Но, к счастью, эпигенетические модификации генов обратимы, и уже сегодня разработаны **лекарственные средства**, способные реактивировать генную экспрессию и восстановить противоопухолевую защиту на эпигенетическом уровне. Похоже, одной из фармакологических групп в ближайшем будущем вполне могут стать «регуляторы эпигенетической модификации». **SP**

* Термин из знаменитой теории хаоса стал популярным в 1972 году благодаря статье Эдварда Лоренца «Предсказание: взмах крыльев бабочки в Бразилии вызовет торнадо в штате Техас». Однако сама идея, что бабочка может инициировать далеко идущий волновой эффект на последующих событиях, впервые появилась в рассказе Рэя Бредбери «И грянул гром» (1952 год).

Библиографию см. на с. 116–119.

Индинол® Форто

Лекарственный препарат класса селективных модуляторов эстрогеновых рецепторов, для терапии мастопатии и профилактики рака молочной железы

- Вызывает избирательную гибель клеток молочной железы с аномально высокой пролиферативной активностью
- Ингибирует активность опухолевых стволовых клеток
- Активирует гены-супрессоры опухолевого роста и тормозит процессы канцерогенеза
- Реактивирует генную экспрессию BRCA и восстанавливает противоопухолевую защиту
- Препятствует рецидивированию опухолевой патологии, способствует длительной ремиссии

РЕКЛАМА

Регистрационное удостоверение
ЛП-000010 от 20.03.2013



ИЛЬМИКС ГРУПП

www.indinol.ru
www.ilmixgroup.ru

ЗАО «ИльмиксГрупп»
121248, г. Москва, Кутузовский пр-т,
д. 12, стр. 2
Тел.: +7 495 721 20 58