

УДК 611.77:612.42:616-006.52

**ПОТЕНЦИАЛЬНЫЕ ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ
В КАНЦЕРОГЕНЕЗЕ**

^{1,3,4}Рева И.В., ⁴Ямамото Т., ^{2,3}Рева Г.В., ^{1,3}Толмачёв В.Е., ^{1,3}Усов В.В.,
^{1,3}Калинин О.Б., ^{1,3}Калинин И.О., ^{1,3}Фисенко А.Ю., ^{1,3}Русакова Е.Ю., ^{1,3}Ким А.Р.,
^{1,3}Бочаров В.С., ^{1,3}Рассказова М.А., ^{1,3}Грахова Н.В.

¹Дальневосточный федеральный университет, Владивосток;

²Инженерная школа ДВФУ, Владивосток;

³Школа Биомедицины ДВФУ, Владивосток, e-mail: RevaGal@yandex.ru;

⁴Международный медицинский научно-образовательный центр, Ниигата,
e-mail: avers2@yandex.ru

В работе представлен сравнительный анализ существующей модели канцерогенеза и предложена авторская модель, модифицирующая разработку Correa (1998). Авторская концепция предполагает в качестве этиотропных факторов для неоплазии воздействия любой природы, вызывающие активацию пролиферативной активности, как следствие, снижение регенераторного потенциала, тотальный апоптоз, ведущие к истощению собственного камбия ткани. В основе неопластических процессов авторы признают локальные изменения, не связанные с перестройками в геноме клеток, а индуцированные нарушения взаимодействия специализированных и камбиальных клеток, а также изменения в системе локального контроля эффекторными иммунными клетками процессов пролиферации и апоптоза, ведущего к истощению регенераторного потенциала, миграции макрофагов для компенсации нарушенных барьерных свойств собственных дифференцирующихся и камбиальных клеток ткани, а затем инфильтрации стволовых клеток крови в зону повреждения с последующими генерализованными изменениями в организме и вторичному иммунодефициту. При этом оспаривается роль белка p53, как антионкогена, поскольку именно апоптоз собственных тканевых дифференцирующихся клеток ведёт к миграции раковых клеток. Авторская модель канцерогенеза, основанная на данных литературы и собственных данных, предполагает участие в образовании опухоли стволовых клеток крови, миграция которых в зону повреждения, возможно, инициирована как сигнальными молекулами, так и другими эффекторами, включая биоэлектрические сигналы. Макрофагальная реакция рассматривается не как положительная реакция, а как прогностически важная в диагностике неоспоримого онкогенеза. Также диагностическим признаком канцерогенеза является разрушение базальной мембраны. Авторы предполагают, что местные повреждения камбиальных клеток ещё до первых клинических и даже опережающих морфологических признаков рака у человека, вызывают начало генерализованного процесса нарушения в системе регуляции дифференцировки и специализации стволовых клеток крови, циркулирующих в организме, с последующим развитием вторичного иммунодефицита. Миграция стволовых клеток крови, выход их в зону повреждения при физиологическом запросе ткани и невозможность дифференцировки в изменившихся условиях информации положения также связаны с изменением контактных взаимодействий. Репаративная регенерация происходит с попыткой закрытия дефекта без выполнения специализированной барьерной функции ткани. Миграция стволовых клеток крови в зону альтерации ведёт к развитию вторичного иммунодефицита, характерного для онкобольных с опухолями любой локализации. Пересмотрена концепция метастазирования.

Ключевые слова: канцерогенез, концепции онкогенеза, иммунциты, стволовые клетки, дендритные клетки, клетки Лангерганса, антигенпредставление, желудочно – кишечный тракт, кожа, слизистые оболочки, ожог, репаративная регенерация

A POTENTIAL PROGNOSTIC FACTOR IN CANCER

^{1,3,4}Reva I.V., ⁴Yamamoto T., ^{2,3}Reva G.V., ^{1,3}Tolmachev V.E., ^{1,3}Usov V.V., ^{1,3}Kalinin O.B.,
^{1,3}Kalinin I.O., ^{1,3}Fisenko A.Y., ^{1,3}Rusakova E.Y., ^{1,3}Kim A.R., ^{1,3}Bocharov V.S.,
^{1,3}Rasskazova M.A., ^{1,3}Grakhova N.V.

¹Far Eastern Federal University, Vladivostok;

²Engineering School FEFU, Vladivostok;

³Biomedicine School FEFU, Vladivostok, e-mail: RevaGal@yandex.ru;

⁴International Medical Research Center (IMERC), Niigata, e-mail: avers2@yandex.ru

This paper presents a comparative analysis of the existing model of carcinogenesis and the author's proposed model, modifying the development Correa (1998). The author's concept involves as etiotropic factors for neoplasia all impacts of any nature, causes the activation of proliferative activity, as a result, the depletion regenerative potential, total apoptosis, leading to the depletion of its own cambium tissue. At the heart of neoplastic processes authors recognize local changes not associated with rearrangements in the genome of the cells, and induced infringement interaction specialized and cambial cells, as well as changes in the system of local control effector immune cells proliferation and apoptosis, leading to depletion of regenerative potential, macrophage migration for compensation degraded barrier properties and differentiating own cambial tissue cells, and then the infiltration of blood stem cells in the area damaged with subsequent changes in the organism generalized and secondary immunodeficiency at the same time challenged the role of p53 as antioncogene, because it is your own tissue apoptosis of differentiating cells leads to the migration of cancer cells. Author's model of carcinogenesis based on literature data and our own data, involves the formation of tumor blood stem cells migrated to the area of damage, possibly initiated as signaling molecules, and other effects, including bioelectric signals. Macrophage reaction is not seen as a positive reaction,

but as a prognostically important in the diagnosis of uncontested oncogenesis. As a diagnostic sign of carcinogenesis is the destruction of the basement membrane. The authors suggest that local damage cambial cells even before the first clinical, and even ahead of morphological features of human cancer, cause the beginning of a generalized process violations in the regulation of differentiation and specialization of blood stem cells circulating in the body, with the subsequent development of secondary immunodeficiency. Migration of blood stem cells, the release of their damage in the area at physiological query tissue differentiation and the impossibility of the changed conditions and position information associated with the change of contact interactions. Reparative regeneration happens to attempt to close the defect without performing specialized barrier function of the tissue. Migration of blood stem cells in the zone of alteration leads to the development of secondary immunodeficiency characteristic of cancer patients with tumors of any localization. Revised concept of metastasis.

Keywords: carcinogenesis, concepts of carcinogenesis, immunocytes, stem cells, dendritic cells, Langerhans cells, antigen preventatives cells, gastrointestinal system, the skin, the mucous membranes, burn, reparative regeneration

Актуальность. По мнению Zur Hausen Н. (2008-2012), как и большинства сторонников инфекционной теории рака, вирусы папилломы человека (HPV) занимают центральное место и в настоящее время признаются в качестве главного этиологического агента канцерогенеза [17, 18]. Narisawa-Saito М, Kiyono Т. Et al., (2007-2012) указывают на высокую смертность от HPV инфекции и считают, что вирусы папилломы человека являются основной причиной развития неопластических и злокачественных новообразований шейки матки, а 16 и 18 типы, относящиеся к штаммам высокого риска канцерогенеза, присутствуют в более чем 90% всех карцином шейки матки [11]. Многие авторы предполагают, что вирусные гены E6 и E7 HPV играют главную роль в малигнизации эпителия не только кожи и слизистых оболочек, но и молочных желёз, поскольку они способствуют деградации p53 и нарушают комплекс формирования транскрипционных факторов, индуцируя многоступенчатый канцерогенез [14]. Наличие канцерогенов, зависимость пролиферации от эстрогенов, а также признание ВОЗ HbP виновником канцерогенеза в желудке, дают основание считать, что решение вопроса механизмов канцерогенеза пока в будущем. Правильная стратегия лечения может быть основана только на правильных патогенетических представлениях о раке [1, 2, 16]. При этом анализ взаимодействия иммунокомпетентных клеток в механизмах неоплазии и роли в ней эффекторных иммунцитов изучены недостаточно. Нет объяснений нарушений реституции эпителиоцитов даже при обширных повреждениях, при значительной обсеменности микроорганизмами открытых ран, но при этом отмечено, что при канцерогенезе во всех случаях нарушается реституция кератиноцитов. Спонтанное выздоровление в 98% при наличии *papilloma virus*, носительство HbP в 95% при 10% развитии

язв и 3% раке желудка, наличие в анамнезе трихомоноза у женщин с раком шейки матки свидетельствуют о том, что ключевым патогенетически значимым в онкогенезе является неизвестный пока сегодня процесс, пусковыми могут быть влияния различных микроорганизмов [10]. Вопрос этиологии канцерогенеза, природы раковых клеток, его патогенеза и метастазирования также не решён на современном этапе [4, 12, 13]. Нет чёткого определения метаплазии и чётких исчерпывающих доказательств её перехода в раковую опухоль. Отсутствуют диагностические критерии раннего выявления канцерогенеза в доклинический период.

Целью нашего исследования является анализ существующих концепций этиологии канцерогенеза, природы раковых клеток, данных о природе метастазирования с интерпретацией собственных данных, разработка алгоритма канцерогенеза на основе существующего алгоритма неоплазии по Correa (1998).

Материалы и методы исследования

Материалом для анализа послужили данные исследований с 2000 года по 2014 год, содержащие сведения о канцерогенезе в различных органах человека: язва и рака желудка, рака шейки матки, рака языка, рака молочной железы, рака яичников, рака кожи, включая меланому. В работе использованы результаты собственных исследований кожи при папилломавирусной инфекции и при репаративной регенерации после ожога, слизистых оболочек желудочно-кишечного тракта человека при гастрите и в период ремиссии, слизистые оболочки проксимального отдела дыхательного тракта, верхнечелюстного синуса с метаплазией, а также слизистая оболочка полости рта у больных миеломой.

Результаты исследования и их обсуждение

Анализ данных о процессе регенерации в зоне регенерации повреждённого эпителия показал, что миграция лейкоцитов и недифференцированных клеток, трансформирующихся в фибробласты, с защитной

и синтетической функцией для образования матрикса и подложки для миграции эпителия, способствуют закрытию дефекта ткани. При этом восстановление эпителиального пласта происходит путём реституции из краёв регенерирующей раневой поверхности, а также за счёт камбия волосяных фолликулов и потовых желёз. При этом установлено, что инфицирование ожоговой раны стафилококками, несмотря на их высокую патогенность и гнойное расплавление ткани, заканчивается репаративной регенерацией с закрытием поверхности ожогов эпидермисом даже при значительном снижении иммунитета у больного. При этом репаративная регенерация может носить выраженный гипертрофический характер, или сопровождаться формированием нормотрофического, слабо визуализируемого рубца, если площадь ожоговой раны была незначительной. По нашим данным, при HPV инфекции сначала происходит увеличение митотической активности камбиальных кератиноцитов базального и шиповатого слоёв, что согласуется с результатами Borgogna C, Lanfredini S, Peretti A, et al. (2014) [3].

Адаптация эпителиального пласта к HPV повреждению заключается в усилении пролиферативной активности эпителиоцитов и соединительной ткани, гиперкератозу, образованию папиллом, представленных выростами эпидермиса и подлежащей соединительной ткани. Тропность HPV к камбиальным клеткам и запуск апоптоза в эпидермисе, последующая гибель камбиальных клеток приводят к невозможности реституции в зоне повреждения. В отсутствие спонтанного выздоровления, при длительном инфицировании HPV, происходит формирование очагов некроза, а затем кист с инфильтратом крови. Кисты характеризуются тем, что на апикальной поверхности кожи сохраняется блестящий и роговой слой. Зернистый слой, шиповатый и базальный слой отсутствуют. Повреждение камбиального слоя, обладающего регенераторным потенциалом, приводит к отсутствию базальной мембраны, т.к. она является производным базальных клеток и клеток подлежащей соединительной ткани. Поэтому базальная часть кисты не имеет чётких очертаний. В эпидермисе, прилежащем к боковым поверхностям кисты, запускается тотальный апоптоз. Клетки кисты представлены пулом клеток, морфологически идентичным клеткам крови при лейкозе, имеют многочисленные фигуры аномальных делений: амитозов, полицен-

трических митозов. Затем часть фибробластоподобных клеток кисты продуцирует волокна, организующие структуру кисты, из жидкой она приобретает более плотную консистенцию, заполняется недифференцированными клетками и межклеточным веществом. Результат регенерации – закрытие дефекта без выполнения барьерной и защитной функции, присущей эпителиальной ткани. Отсутствие камбия, вырабатывающего факторы роста дифференцировки лимфоцитов, приводит к невозможности специализации клеток мигрантов. Наблюдаются уменьшение количества CD68 клеток в зоне разрастающейся опухоли и увеличение в периферической крови, миграция CD68 клеток из эпидермиса в прилежащую к зоне повреждения соединительную ткань, а также утрата эпителиоцитами эпидермиса свойств реституции, что свидетельствует о явной дисрегуляции в процессах регенерации эпидермиса. Кистозное образование, формирующееся в зоне повреждения эпидермиса, заполненное клетками мигрантами с многочисленными аномальными митозами и клеток с морфологическими признаками фибробластов, показывают, что канцерогенез не связан с нарушением регуляции экспрессии генов и накоплением эпигеномных аномалий в камбиальных кератиноцитах. Одна из гипотез канцерогенеза в желудке Chiarriotti L, Angrisano T, Keller S, Florio E, Affinito O, Pallante P, Perrino C, Pero R, Lembo F. (2013), предполагает, что НВП при взаимодействии с клетками желудочно-го эпителия инициирует эпигеномные перепрограммирования, ведут к геномной нестабильности, как и при HPV инфекции, что впоследствии вызывает опухолевый рост [7]. Изучение зависимости развития язвы желудка и малигнизации от штаммов, ассоциированных с канцерогенезом, имеющих гены высокой патогенности *сagA* и *vacA*, показали одинаковые сдвиги количества CD клеток в локальном иммунном гомеостазе слизистой оболочки в пилорическом, фундальном и кардиальном отделах желудка. Это может свидетельствовать, по нашему мнению, что главную ключевую роль в патогенезе язвы желудка и канцерогенезе играет не патогенность возбудителя, а состояние локального иммунного гомеостаза слизистой оболочки желудка, обеспечивающее барьерные свойства покровных эпителиев. Выявленная нами, предшествующая канцерогенезу атрофия слизистой оболочки желудка, свидетельствует об общих механизмах канцерогенеза в тканях различных ор-

ганов, а также не подтверждает точку зрения об отсутствии апоптоза при малигнизации тканей. В наших исследованиях тотальный апоптоз и атрофия предшествуют канцерогенезу. Апоптозу не подвержены стволовые клетки крови, которые не реагируют ни на химиопрепараты, ни на лучевую терапию *in vivo*, как, очевидно, *in vitro*. В наших наблюдениях при хирургическом лечении язвы желудка без видимых признаков малигнизации и отрицательной реакции на онкомаркеры, наличие макрофагальной инфильтрации, как ранний прогностический признак рака не был учтён, и через 4 месяца больной поступил с диагнозом рак желудка.

Dhennin-Duthille I., Gautier M., Koricheva I., Ouadid-Ahidouch H. предложили собственную концепцию роли кальция (Ca²⁺) и магния (Mg²⁺), которые, как известно, регулируют пролиферацию, миграцию и апоптоз раковых клеток. Среди ионных каналов, опосредующих внутриклеточные потенциалы, рецептор потенциалов типа не-селективного катионного канала TRPM7 представляет особый интерес, осуществляя посредничество как Ca²⁺ и Mg²⁺ притоку. TRPM7 экспрессируется на высоком уровне в ряде малигнизированных тканей человека и клеточных линий, поэтому был предложен для потенциального применения в качестве диагностического и прогностического маркера прогрессирования рака в отношении клинических и патологических характеристик, а также молекулярных механизмов, причастных к канцерогенезу через привлечение притока Ca²⁺ и Mg²⁺ через TRPM7 канал или киназную активность и взаимодействия с белков цитоскелета [9].

На основании собственных результатов и данных литературы нами сделаны следующие выводы: прогностическими диагностическими признаками являются: 1) макрофагальная инфильтрация в зоне альтерации; 2) повышение пролиферативной активности; 3) истощение регенераторного потенциала и тотальный апоптоз; 4) отсутствие реституции эпителиоцитов в зоне развития дефекта, как отражение нарушения межклеточных взаимодействий в самой ткани; 5) разрушение базальных мембран, как результат нарушения межклеточных взаимодействий; 6) миграция в зону альтерации стволовых клеток крови; 7) признаки генерализованных нарушений – клиническая стадия канцерогенеза; вторичный иммунодефицит.

Работа выполнена при поддержке научного фонда ДВФУ, в рамках государственного задания

2014/36 от 03.02.2014 г. и Международного гранта ДВФУ (соглашение № 13-09-0602-м от 6 ноября 2013 г.).

Список литературы

1. Bay J.O., Guièze R., Ravinet A., Lemal R., Xhaard A., Bailly S., Moulouçon-Chabrot C., Hermet E., Biau J., Verrelle P., Peffault de Latour R., Tournilhac O. Major therapeutic advances and new perspectives in onco-hematology. // *Bull. Cancer*. 2013 Jun;100(6):587-99.
2. Bielecka Z.F., Czarnecka A.M., Szczylik C. Genomic Analysis as the First Step toward Personalized Treatment in Renal Cell Carcinoma. // *Front Oncol*. 2014 Jul 25;4:194.
3. Borgogna C., Lanfredini S., Peretti A., De Andrea M., Zavattaro E., Colombo E., Quaglia M., Boldorini R., Miglio U., Doorbar J., Bavinck J.N., Quint K.D., de Koning M.N., Landolfo S., Gariglio M. Improved detection reveals active β -papillomavirus infection in skin lesions from kidney transplant recipients. // *Mod Pathol*. 2014 Aug;27(8):1101-15. doi: 10.1038/modpathol.2013.240. Epub 2014 Jan 3.
4. Braut T., Krstulja M., Rukavina K.M., Jonjić N., Kujundžić M., Manestar I.D., Katunarić M., Manestar D. Cytoplasmic EGFR staining and gene amplification in gliotic cancer: a better indicator of EGFR-driven signaling? // *Appl Immunohistochem Mol Morphol*. 2014-Oct;22(9):674-80.
5. Cao Y., Naveed H., Liang C., Liang J. Modeling spatial population dynamics of stem cell lineage in wound healing and cancerogenesis. // *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc*. 2013;2013:5550-3. doi: 10.1109/EMBC.2013.6610807.
6. Cervelli M., Angelucci E., Germani F., Amendola R., Mariottini P. Inflammation, carcinogenesis and neurodegeneration studies in transgenic animal models for polyamine research. // *Amino Acids*. 2014 Mar;46(3):521-30.
7. Chiariotti L., Angrisano T., Keller S., Florio E., Affinito O., Pallante P., Perrino C., Pero R., Lembo F. Epigenetic modifications induced by *Helicobacter pylori* infection through a direct microbe-gastric epithelial cells cross-talk. // *Med Microbiol Immunol*. 2013 Oct;202(5):327-37. doi: 10.1007/s00430-013-0301-6. Epub 2013 May 29.
8. Colamaio M., Puca F., Ragozzino E., Gemei M., Decaussin-Petrucci M., Aiello C., Bastos A.U., Federico A., Chiappetta G., Vecchio L.D., Torregrossa L., Battista S., Fusco A. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014 Sep 19;jc20142280.
9. Dhennin-Duthille I., Gautier M., Koricheva I., Ouadid-Ahidouch H. TRPM7 involvement in cancer: a potential prognostic factor. // *Magn Res*. 2014 Aug 1;27(3):103-12.
10. Dzutsev A., Goldszmid R.S., Viaud S., Zitvogel L., Trinchieri G. The role of the microbiota in inflammation, carcinogenesis, and cancer therapy. // *Eur J Immunol*. 2014 Oct 18. doi: 10.1002/eji.201444972.
11. Narisawa-Saito M., Inagawa Y., Yoshimatsu Y., Haga K., Tanaka K., Egawa N., Ohno S., Ichikawa H., Yugawa T., Fujita M., Kiyono T. A critical role of MYC for transformation of human cells by HPV16 E6E7 and oncogenic HRAS. // *Carcinogenesis*. 2012 Apr;33(4):910-7.
12. Nekova T.S., Kneitz S., Einsele H., Stuhler G. Silencing of Dicer1 temporally separates pro- and anti-apoptotic signaling and confers susceptibility to chemotherapy in p53 mutated cells. // *Cell Cycle*. 2014 Jul 15;13(14):2192-8.
13. Nowakowska M., Pluciennik E., Wujcicka W.I., Sitkiewicz A., Kazanowska B., Zielińska E., Bednarek A.K. The correlation analysis of WWOX expression and cancer related genes in neuroblastoma – a real time RT-PCR study. // *Acta Biochim Pol*. 2014;61(1):91-7.
14. Rosolowski M., Läuter J., Abramov D., Drexler H.G., Hummel M., Klapper W., Macleod R.A., Pellissery S., Horn F., Siebert R., Loeffler M. Massive transcriptional perturbation in subgroups of diffuse large B-cell lymphomas. // *PLoS One*. 2013 Nov 4;8(11):e76287. doi: 10.1371/journal.pone.0076287. eCollection 2013.
15. Vucević D., Radak D., Milovanović I., Radosavljević T., Mladenović D. Pathophysiological mechanisms of angiogenesis in atherosclerosis. // *Med Pregl*. 2013 Jul-Aug;66(7-8):297-306.
16. Zarogoulidis P., Darwiche K., Sakkas A., Yarmus L., Huang H., Li Q., Freitag L., Zarogoulidis K., Malecki M. Suicide Gene Therapy for Cancer – Current Strategies. // *J Genet Syndr Gene Ther*. 2013 Aug 9;4. pii: 16849.
17. Zur Hausen H. Red meat consumption and cancer: reasons to suspect involvement of bovine infectious factors in colorectal cancer. // *Int J Cancer*. 2012 Jun 1;130(11):2475-83. doi: 10.1002/ijc.27413.
18. Zur Hausen H. HPV vaccines: what remains to be done? Interview by Lauren Constable. // *Expert Rev Vaccines*. 2011 Nov;10(11):1505-7.