

K. Iskander, R. Farhour, M. Ficek, A. Ray

Ожирение и рак: новые биохимические феномены

Избыточный вес и ожирение являются глобальной проблемой современного общества. Ожирение связано с этиологией большого количества заболеваний, в особенности сахарного диабета 2 типа, сердечно-сосудистой патологии и определенных видов рака, возможно, посредством некоторых общих механизмов, которые обусловлены персистирующим воспалением. И эпидемиологические, и лабораторные исследования демонстрируют, что патогенез определенных видов рака взаимосвязан с ожирением. Клинически ожирение проявляется в целом комплексе явлений и обычно сопровождается более высокими уровнями различных биомолекул в крови, в частности триглицеридов, гормонов (таких как инсулин) и клеточносекретируемых адипокинов (таких как лектин). В то же время ожирение ассоциировано с более низкими концентрациями таких субстанций, как гормонсвязывающий глобулин и адипонектин. Многие из этих биохимических составляющих используются рутинно в клинической диагностике и контроле. Приблизительно одна пятая случаев в общей заболеваемости раком взаимосвязаны с ожирением. Возможно, в процессе канцерогенеза, ассоциированного с ожирением, значимую роль играют разные гормональные субстанции. Понимание этих патологических процессов может использоваться в ранней диагностике, клиническом ведении, а также при создании новых фармакологических агентов.



В последние десятилетия избыточный вес и ожирение рассматриваются в качестве наиболее значимой проблемы здравоохранения во всем мире: по данным ВОЗ за 2008 г. эти проявления отмечаются у более 200 млн мужчин и около 300 млн женщин. Последние сообщения из разных уголков мира, включая развивающиеся страны, демонстрируют экстенсивный рост числа лиц с избыточным весом и ожирением в популяции. Так, в США около 70% взрослого населения обладают подобными признаками. Возможно, этиологическим звеном между ожирением и заболеваниями является хроническое низкоуровневое воспалительное состояние, приводящее к сложной патологии, такой как резистентность к инсулину, метаболический синдром, оксидативный стресс. Передача активирует соответствующие пути во всех метаболически активных клетках, что ведет к повышению продукции цитокинов и привлекает иммунные клетки в экстрацеллюлярное окружение, индуцируя общее системное воспаление. В конечном итоге считается, что воспалительный ответ играет критическую роль в развитии ассоциированных с ожирением заболеваний. Провоспалительные цитокины, такие как интерлейкин-6, TNF, которые продуцируются макрофагами в жировой ткани, могут участвовать в развитии рака, ассоциированного с ожирением.

Недавние исследования установили важную роль экстрацеллюлярного матрикса в развитии и прогрессии рака. Согласно современной гипотезе процесс малигнизации не может происходить без необходимого взаимодействия между опухолевыми клетками и их локальным окружением. В то же время само по себе ожирение влияет на несколько компонентов экстрацеллюлярного матрикса (ЭМ), а также способствует их структурной трансформации. При ожирении изменения в компонентах ЭМ и процессы перестройки тканей могут влиять на активацию и привлечение иммунных клеток, которые участвуют в воспалении. В связи с этим увеличивается количество сообщений о субоптимальных характеристиках нескольких компонентов ЭМ в развитии инсулинорезистентности и метаболического синдрома. Обусловленное ожирением ремоделирование тканей может также приводить к созданию среды, способствующей туморогенезу. В данном обзоре сделан фокус преимущественно на неопластической роли отдельных факторов, связанных с ожирением, которые могут быть измерены в лабораторных условиях.

Влияние ожирения на развитие рака: доказательства, полученные в исследованиях in vivo

Было проведено несколько исследований, направленных на углубление понимания взаимосвязей между ожирением и раком. Помимо надлежащего понимания процессов, связанных с развитием заболевания, результаты этих исследований могут оказаться полезными для создания стратегий терапевтических интервенций и могут быть проведены в реалистичных временных рамках. Несмотря на существование нескольких различных экспериментальных моделей для изучения связанного с ожирением канцерогенеза, большинство исследований были проведены на мышах. Ожирение может увеличивать восприимчивость к развитию рака различных локализаций под воздействием повреждающих факторов у разных видов животных и у человека.

В частности, на разных экспериментальных моделях у животных, получавших диету с высоким содержанием жиров, при определенных условиях повышалась частота колоректального рака, а также рака печени, поджелудочной железы, эндометрия, легкого и кожи по сравнению с животными контрольной группы.

В структуре онкологической заболеваемости рак молочной железы (РГЖ) является одной из наиболее распространенных нозологий во всем мире. Показано, что избыточный вес или ожирение ассоциированы с ростом риска развития РГЖ у женщин в постменопаузе. Более того, злокачественные новообразования в ткани молочной железы обычны у лабораторных животных (крысы, мыши) и имеют положительную корреляцию с массой тела этих животных. Промотирующий эффект ожирения на развитие РГЖ опосредован паракринными и эндокринными механизмами. В частности, в сообщении Hakka et al. показано, что ожирение увеличивает восприимчивость крыс, перенесших овариэктомию, к развитию 7,12-диметилбензотранс-индуцированных опухолей молочной железы; в экспериментальной модели предполагаются определенные промотирующие эффекты факторов, связанных с развитием жировой ткани. Аналогичные исследования на мышах показали, что ожирение ассоциировано с увеличением опухолевого роста у животных, перенесших овариэктомию, за исключением тех, у которых была сохранена функция яичников.

Ожирение признано независимым прогностическим фактором у пациенток с РГЖ. Кроме достоверно более высокой частоты развития, рак у крыс с ожирением демонстрировал более инвазивный характер. Результаты исследования на другой экспериментальной модели показали, что животные, получавшие диету с высоким содержанием жиров, характеризовались не только меньшим периодом до момента возникновения РГЖ, но и увеличением скорости опухолевого роста и частоты развития метастазов в легких.

Также на экспериментальной модели (MMTV-TGF-альфа) показано, что диета с высоким содержанием жиров способствует развитию эстроген-рецептор-положительного (ER+) рака. Эти данные позволяют предположить, что ожирение у женщин в постменопаузе сопряжено с повышением риска развития ER+ РГЖ в большей степени, чем ER-. Кроме того, диета с высоким содержанием жиров в эксперименте способствовала увеличению количества случаев множественного рака.

У мужчин одним из наиболее распространенных онкологических заболеваний является рак предстательной железы (РПЖ). Несмотря на то что РГЖ и РПЖ обладают рядом сходств, роль массы тела в развитии рака простаты спорна. Предполагают, что ожирение может приводить к более агрессивному течению РПЖ, но не способствует повышению заболеваемости. Однако в одном из экспериментальных исследований показано, что индуцирующая ожирение диета может достоверно повышать частоту развития аденокарциномы простаты с агрессивной стромальной инвазией. Кроме того, такая диета повышает уровни ряда воспалительных факторов, ассоциированных с опухолевым ростом (таких как NF-κB, TNF, IL-6 и др.). В другом исследовании с использованием экспериментальной модели (мыши TRAMP) показано, что богатая жирами и холестерином диета ассоциирована с повышением заболеваемости РПЖ по сравнению с контрольной группой. Более того, было установлено, что такая диета влияет на гистологический тип опухоли, агрессивность течения, увеличивает частоту метастазирования. Таким образом, диета с высоким содержанием жиров и холестерина (ХС) может играть важную роль в развитии РПЖ.

Роль холестерина в развитии рака

Ряд исследований выявил повышение уровня ХС в крови у лиц с ожирением. Жировая ткань является наибольшим депо свободного ХС, и множество сигнальных путей могут быть ответственны за регуляцию обмена ХС в жировых клетках. Изменение баланса ХС существенно

модифицирует метаболизм жировых клеток, причем дисбаланс ХС приводит к увеличению жировых клеток при ожирении. Влияние ХС на риск развития рака стало областью продолжительных исследований, начиная с различных молекул, связанных с биосинтезом ХС, включая половые гормоны.

В нескольких масштабных исследованиях показано, что повышенные уровни ХС в плазме крови увеличивают риск развития инвазивного РПЖ. Так, в исследовании с участием 5586 человек показано, что у мужчин с низким уровнем ХС в плазме крови отмечается более низкий риск развития низкодифференцированного рака простаты. Предлагается несколько возможных механизмов взаимосвязи, объясняющих этот феномен, в частности указывается, что гиперхолестеринемия может повышать опухолевый ангиогенез, снижать апоптоз опухолевых клеток и даже увеличивать их пролиферацию. Один из предполагаемых механизмов касается роли ХС в функционировании клеточных мембран, его возможности влиять на множество сигнальных путей и на белки, такие как протеинкиназа Akt – ключевой регулятор роста, пролиферации, метаболизма, выживания и смерти клетки. Более того, обогащенный ХС микродомен липидного слоя клеточной мембраны, или «липидный рафт», непосредственно вовлечен в процесс опухолевого роста и опухолевой агрессии.

Несмотря на то что связь между уровнем ХС и риском РГЖ дискуссионна, многие исследования сообщают о выявлении повышенных уровней общего ХС в сыворотке крови у женщин с РГЖ. Более того, повышение концентрации ХС в тканях наблюдалось в случаях развития РГЖ и соответствовало началу заболевания грудной железы. Аналогичные находки были сделаны недавно в исследованиях in vitro. Интересно, что по результатам многовариантного анализа в проспективном когортном исследовании отмечена тенденция к повышению риска рецидива среди пациентов с повышенным уровнем общего ХС. В исследовании, проведенном в Норвегии, показано, что у женщин с РГЖ повышенный уровень ХС коррелировал с повышением риска смертности на 29%.

Свидетельства, указывающие на взаимосвязь ХС с риском развития колоректального рака, также противоречивы. Во Фрамингемском исследовании риск развития колоректального рака у мужчин существенно коррелировал с уровнями сывороточного ХС. В другом исследовании уровни ХС липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) аденном кишечника имели положительную связь с частотой развития аденном кишечника. Найдена прямая взаимосвязь между ХС ЛПНП и большей вероятностью развития аденном с ворсинчатым гистологическим типом. Среди аденоматозных полипов кишечника ворсинчатый гистологический тип связан с повышенным риском развития онкологических заболеваний по сравнению с другими типами аденомы (тубулярными и тубуло-ворсинчатыми). В другом исследовании у лиц с впервые выявленными случаями колоректального рака наблюдался значительно сниженный уровень общего ХС и ХС ЛПНП у больных раком толстой кишки по сравнению с лицами без данного заболевания, а также у пациентов с метастазами в сравнении с участниками без метастазов. В противоположность этому в другом исследовании у пациентов с отдаленными метастазами колоректального рака были выявлены значительно более высокие уровни общего ХС и ХС ЛПНП, чем у больных без метастазов. Кроме того, большое проспективное исследование показало, что высокий уровень общего ХС был положительно связан с риском развития рака толстой кишки у корейских мужчин.

Внутриклеточный белок-транслокатор (TSPO) с молекулярной массой 18 кДа, который расположен в митохондриальной мембране, принимает участие в реализации

различных биологических функций, включая связывание ХС и его транспорт для биосинтеза стероидных гормонов. Было показано, что гиперэкспрессия ТSPO в тканях опухоли коррелирует с более агрессивным течением онкологического заболевания. Исследование, в котором анализируется концентрация и распределение ТSPO в нормальных и опухолевых тканях разных локализаций, показало, что прогрессивный рост уровней ТSPO при РГЖ происходит параллельно с увеличением способности опухоли к инвазии и метастазированию. При колоректальном раке и РПЖ отмечались более высокие уровни ТSPO в опухолевой ткани, чем в соответствующих нормальных тканях и тканях доброкачественных новообразований. При изучении уровней ТSPO при РГЖ замечена отрицательная корреляция между экспрессией ТSPO и ER-статусом, а также положительная корреляция между ТSPO и уровнем маркера пролиферации Ki-67. Кроме того, достоверно более высокий уровень экспрессии ТSPO при РГЖ значительно коррелирует с более коротким периодом безрецидивной выживаемости у пациентов с отсутствием поражения лимфатических узлов. В исследовании Konigsgräner et al. гиперэкспрессия ТSPO отмечена в 67% случаев колоректального рака, причем уровень экспрессии значительно выше в опухолях толстой кишки по сравнению с опухолями прямой кишки.

Характер участия ХС в канцерогенезе является предметом многих дискуссий. Однако в эпоху широкого применения препаратов группы статинов эта проблема приобрела новое измерение. Статины применяются для снижения уровня ХС, ингибирования фермента ГМГ-КоА-редуктазы, превращающего ацетил-КоА в мевалоновую кислоту, что приводит к снижению биосинтеза ХС. Несколько исследований показали противоопухолевые эффекты статинов, хотя данные препараты могут воздействовать как посредством ХС-зависимых, так и ХС-независимых механизмов. Таким образом, путем вовлечения различных внутриклеточных сигнальных путей, связанных с ХС, может достигаться плейотропный эффект, приводя к формированию специфической среды, способствующей течению онкологического процесса.

Отдельного рассмотрения заслуживает роль триглицеридов в развитии рака. Высокий уровень содержания в крови триглицеридов обычно наблюдается у лиц, страдающих ожирением. Многие исследования указывают на рост заболеваемости РПЖ с повышенным уровнем триглицеридов. Так, в исследовании AMORIS (Швеция) показана положительная связь между высокими уровнями глюкозы и гипертриглицеридемии, а также риском развития РПЖ. Интерес представляют и свидетельства, указывающие на связь между увеличением уровней триглицеридов и развитием низкодифференцированного РПЖ. Аналогичным образом показана корреляция между повышенным уровнем триглицеридов сыворотки и развитием РГЖ. В тканях грудной железы при РГЖ были обнаружены более высокие уровни триглицеридов по сравнению с таковыми при доброкачественных заболеваниях грудных желез.

Кроме того, показано наличие связи между гипертриглицеридемией и повышением риска рака толстой кишки, а также колоректальной аденомы как предшественника развития рака.

Повышенный уровень триглицеридов часто коррелирует с ожирением, однако эта связь в значительной степени зависит от локализации жировой ткани, индивидуальной генетической изменчивости и наличия сопутствующих заболеваний, в том числе инсулинорезистентности. Следует отметить, что более высокие концентрации триглицеридов являются важным компонентом метаболического синдрома, создающего низкоуровневое воспаление и, возможно, способствующего патогенезу ряда заболеваний, включая рак. Для углубления наших знаний и понимания роли гипертриглицеридемии в развитии рака необходимы дальнейшие эпидемиологические и лабораторные исследования.

Роль гормональных факторов в канцерогенезе и опухолевой прогрессии при ожирении

Возможно, с ожирением связано значительное количество онкологических заболеваний. К их числу относят рак толстой кишки, матки, РГЖ (в менопаузе), рак почек, аденокарциномы пищевода, поджелудочной железы, желчного пузыря, печени, агрессивные формы РПЖ, меланомы, рак яичников, шейки матки (аденокарцинома), мочевого пузыря. Кроме того, такую связь предполагают для онкологических заболеваний кровяных тканей, например, неходжкинских лимфом (НХЛ), множественной миеломы, лейкомии. Кроме того, значительное количество онкологических заболеваний, по-видимому, связано с гормональными факторами, особенно половых гормонов, таких как РГЖ, эндометрия, яичников и простаты. Некоторые исследователи говорят о наличии связи между эстрогеном и злокачественными новообразованиями щитовидной железы, легкого, почек,

Таблица. Обзор основных цитокинов и адипокинов, которые усиливают провоспалительные процессы и инсулинорезистентность при ожирении		
Адипокины или родственные цитокины	Происхождение	Биохимические свойства
Фактор некроза опухоли (TNF)	Преимущественно продуцируется макрофагами и другими моноцитами, в меньшей степени жировой тканью.	Ген, кодирующий TNF, у человека находится на 6 хромосоме. TNF синтезируется как трансмембранный белок (27 кДа/233 аминокислоты), который после действия расщепляющего фермента (TACE) преобразуется в растворимую форму TNF (17 кДа /157 аминокислот). Металлопротеиназа TACE представляет собой гликопротеин; TNF не является единственным субстратом для TACE. TNF функционирует посредством воздействия на два типа рецепторов: TNFR1 и TNFR2. При связанном с ожирением воспалении оба рецептора посылают сигналы через ядерный транскрипционный фактор NF-κB или митогенактивируемую протеинкиназу (MAPK).
Интерлейкин-6 (IL-6)	Продуцируется макрофагами, T-клетками, мышечными клетками, жировой тканью и т.д.	Ген, кодирующий IL-6, у человека расположен на 7 хромосоме; это гликопротеин, состоящий из одной цепи, с молекулярной массой 21-28 кДа (184 аминокислоты). IL-6 последовательно связывается на поверхности клетки с гетеродимерным рецепторным комплексом, вначале с одним из двух трансмембранных белков – IL-6R, а затем образовавшийся комплекс связывается с gp130. В результате индуцируется его димеризация и активируется сигнальный путь STAT через янус-киназу (JAK). Кроме того, IL-6 может запускать сигнальный путь Ras-Raf-MAPK. Растворимая форма IL-6R, присутствующая в крови и в очагах воспаления, может также связывать IL-6. IL-6 является одним из важнейших медиаторов острой фазы воспаления.
Лептин	Синтезируется преимущественно в жировой ткани, другими важными источниками являются слизистая желудка, лимфоидная ткань, эпителий грудной железы и др.	Ген, кодирующий лептин, у человека расположен на 7 хромосоме; это протеин 16 кДа (167 аминокислот). Представляет собой пептидный гормон, регулирующий аппетит и энергетический обмен. Известно минимум шесть изоформ рецептора, связывающего лептин (Ob-R); трансмембранная изоформа Ob-R, возможно, связана с развитием провоспалительных эффектов лептина. Лептин активирует преимущественно JAK2 / STAT3 сигнальный путь, но также может быть связан с активацией других сигнальных путей: MAPK. В условиях ожирения и наличия воспалительных процессов лептин играет важную роль как медиатор, промотирующий опухолевый рост, ангиогенез и другие неблагоприятные неопластические процессы. Также лептин рассматривается в качестве одного из факторов патогенеза сахарного диабета 2 типа.
Инсулиноподобный фактор роста I (ИФР-I)	В основном продуцируется печенью, в меньшей степени синтез может происходить и за пределами печени, в том числе в жировой ткани.	Система ИФР включает ИФР-I и ИФР-II, рецепторы к ним, связывающие ИФР-протеины, а также соответствующие протеазы. Ген ИФР-I у человека локализован на 12 хромосоме, это полипептид, состоящий из 70 аминокислот (7,6 кДа). ИФР-I по структуре подобен проинсулину. ИФР-I преимущественно воздействует через специфические рецепторы к данному фактору или через гибридные инсулиновые рецепторы. Повышение содержания ИФР-I в крови при ожирении предположительно поддерживает процессы клеточной пролиферации и антиапоптотические эффекты посредством активации сигнальных путей PI3K/Akt MAPK.
Резистин	У человека преимущественно продуцируется макрофагами, в незначительных количествах – жировой тканью; у грызунов – преимущественно в жировой ткани	Ген, кодирующий резистин у человека, расположен на 19 хромосоме; это цистеинсодержащий полипептид (12,5 кДа), препептид заключает в себе 108 аминокислот. Существуют различные подвиды резистина, отличающиеся химической структурой и происхождением. Хотя механизмы действия резистина сегодня не до конца понятны, предполагается, что резистин функционирует как провоспалительный агент, вовлекающий сигнальные пути, подобные NF-κB или MAPK

шейки матки и толстого кишечника. В настоящее время считается, что ожирение ответственно примерно за 20% всех случаев развития рака, в то время как гормонассоциированный рак составляет около 35% от общей онкологической заболеваемости. Тем не менее многие из перечисленных видов рака попадают в обе категории и, таким образом, можно выявить взаимосвязь между ожирением и патологией гормональной системы. Наглядным примером такой взаимосвязи может быть развитие РГЖ у женщин в постменопаузе.

Известно, что ожирение у женщин в постменопаузе является фактором риска развития РГЖ. Оно может повлиять на ход заболевания несколькими путями. Фермент ароматаза, существующий в жировой ткани, преобразует андрогены в эстрогены. У лиц с избытком жировой ткани ожидается большая активность данного фермента. У женщин в постменопаузе андрогены в основном поступают из надпочечников под влиянием аденокортикотропного гормона.

Возможно, выработка эстрогена также играет важную роль в прогрессировании рака в сочетании с тканевыми ароматазами и другими ферментами, связанными с биосинтезом стероидных гормонов. В целом в исследованиях наблюдались повышенные уровни циркулирующих эстрогенов и андрогенов, а также снижение уровня связанных с глобулином половых гормонов у женщин в постменопаузе с избыточной массой тела и РГЖ. Считается, что низкие концентрации гормонов, связанных с глобулином, ассоциированы с увеличением биодоступности эстрогенов, повышая и риск развития рака.

Рак и инсулинорезистентность

Ожирение и связанная с ним инсулинорезистентность в конечном итоге приводят к состоянию гиперинсулинемии, сопровождающейся увеличением синтеза инсулиноподобного фактора роста I (ИФР-I), его биодоступности для связывающих протеинов, которые модулируют время жизни и биологическую доступность ИФР-I в системе кровообращения и тканевых жидкостях. Система ИФР имеет отношение к целому ряду патофизиологических процессов, играя особенно важную роль в опухолевом росте – за счет стимулирования клеточной пролиферации, ингибирования апоптоза, а также создания условий для воспаления и оксидативного стресса. Кроме того, связанная с ожирением гиперинсулинемия ингибирует секрецию в печени гормонсвязывающих глобулинов, тем самым повышая биодоступность половых гормонов. Получены убедительные данные о том, что рак прямой кишки, печени, поджелудочной железы, а также эндометрия связан с инсулинорезистентностью. Более того, получены

подтверждения того, что инсулинорезистентность вовлечена в развитие неопластических процессов в грудной железе и простате.

Роль адипокинов в развитии рака

Жировая ткань функционирует как самостоятельный эндокринный орган, секретирова гормоноподобные вещества – адипокины, такие как лептин, TNF, IL-6, ингибитор активатора плазминогена I, резистин, адипсин, адипонектин, белки ренин-ангиотензиновой системы и т.д. Большинство из этих адипокинов участвуют в развитии провоспалительных процессов при ожирении и поддержании инсулинорезистентности. Более того, патологический характер участия многих из перечисленных адипокинов, например лептина, TNF, IL-6, в развитии опухолей разных локализаций достаточно полно изучен (табл.). В противоположность этому адипонектин является противовоспалительным адипокином, и в настоящее время появляется все больше доказательств, свидетельствующих о его антиканцерогенных эффектах. Уровень адипонектина снижается при ожирении или липодистрофии. Оба эти состояния приводят к инсулинорезистентности и повышают восприимчивость организма к опухолевому росту. Адипонектин обладает структурным подобием с TNF, который также ингибирует экспрессию и секрецию адипонектина в жировых клетках. TNF также модифицирует экспрессию IL-6, который, в свою очередь, снижает секрецию адипонектина. Именно с этими механизмами предположительно связано снижение уровня адипонектина при ожирении.

Воздействие ксенобиотиков на эндокринную систему

Липофильные органические загрязняющие вещества-ксенобиотики, поступающие в организм из окружающей среды, такие как хлорорганические соединения, полициклические ароматические углеводороды, могут накапливаться в жировой ткани. Локальный выброс таких химических веществ из жировых клеток, непосредственно прилегающих к опухолевой ткани, может оказывать влияние на процесс малигнизации. Отрицательное воздействие ксенобиотиков предположительно опосредовано через различные механизмы, в том числе производство реактивных свободных радикалов и развитие оксидативного стресса, а также эндокринные нарушения, изменение и функции иммунной системы.

Вещества, вызывающие эндокринные нарушения, могут воздействовать на активность стероидных гормонов, тем самым участвуя в патогенезе гормонопосредованных

Продолжение на стр. 42.

K. Iskander, R. Farhour, M. Ficek, A. Ray

Ожирение и рак: новые биохимические феномены

Продолжение. Начало на стр. 40.

онкологических заболеваний. Существует предположение, что некоторые синтетические органические и неорганические химические вещества в низких концентрациях могут способствовать набору веса и играть значительную роль в развитии ожирения. Впоследствии ряд исследователей пришли к заключению, что развитию ожирения способствуют различные химические вещества в окружающей среде, такие как остаточные количества хлорорганических пестицидов, оловоорганические соединения и бисфенол А. Кроме того, было показано, что присутствие в организме этих химических остатков увеличивает риск развития инсулинорезистентности и диабета.

По данным разных авторов, в соответствии с текущей тенденцией к ожирению связанные с этим состоянием злокачественные опухоли продолжают доминировать в структуре онкологической заболеваемости. Таким образом, ожирение и связанные с ним инсулинорезистентность или метаболический синдром, по-видимому, опосредованы несколькими патологическими процессами, такими как дислипидемия, активизация различных факторов роста и дисрегуляция половых стероидных гормонов. Результатом их многопланового взаимодействия является поддержание постоянного низкоуровневого воспаления, которое может создавать среду, способствующую процессам канцерогенеза в уязвимых клетках.

Некоторые аспекты профилактики заболеваний, связанных с ожирением

В настоящее время известно значительное количество биологически активных веществ, обладающих одновременно потенциальным антиканцерогенным эффектом либо способностью снижать риск осложнений, связанных с ожирением. К их числу относят:

- Каротиноиды, обладающие активностью витамина А: α -каротин, β -каротин и β -криптоксантин. Среди этой группы β -каротин является наиболее важным. Витамин А не синтезируется в организме, получен путем

превращения каротиноидов. Известны антиканцерогенные эффекты также для каротиноидов, не имеющих свойств провитамина А, таких как ликопен, лютеин и кроцетин.

- Ретиноиды — натуральные и синтетические производные витамина А, которые действуют посредством взаимодействия с двумя базовыми типами ядерных рецепторов: рецепторов к ретиноевой кислоте (RAR) и X-рецепторов к ретиноидам (RXR).

- Терпеноиды (монотерпены, дитерпены, тетратерпены) — кислородсодержащие органические соединения, углеводный скелет которых образован из изопреновых звеньев. Углеводные цепи ряда терпеноидов являются ключевыми промежуточными продуктами в биосинтезе стероидных гормонов, ХС, ферментов, витаминов Д, Е, К, желчных кислот.

- Витамин Д, который помимо участия в регуляции пролиферации клеток, обменных процессов, стимулирует синтез ряда гормонов.

- Витамин Е, являющийся мощным антиоксидантом.

- Флавоноиды (флавоны, флавонолы, катехины, изофлавоны) — большая группа вторичных метаболитов, состоящих из двух ароматических колец, связанных через гетероциклические кислородсодержащие структуры.

Кроме того, известен целый ряд молекул, которые синтезируются растениями для защиты от патогенных агентов (например, органосульфидные соединения чеснока и лука). Регулярное потребление с рационом питания этих соединений может быть полезно для снижения риска развития таких заболеваний, как, например, инсулинорезистентность/метаболический синдром и рак. В свете обсуждаемой проблемы также заслуживает упоминания белок осмотин, который синтезируется растениями и способен имитировать функцию гормона адипонектина у млекопитающих. Интересно также, что повышение уровня адипонектина продемонстрировано под действием нескольких биологически активных компонентов, таких как соевый изофлавоны и куркумин, а также экстракты некоторых фруктов. Эти пищевые продукты или их компоненты могут быть важным фактором для исследования возможностей профилактики

рака, связанного с ожирением. Кроме того, были предложены диетические ограничения или ограничение калорийности питания с целью ингибировать процесс канцерогенеза и увеличить продолжительность жизни. В ряде экспериментальных исследований отмечено, что ограничение калорийности питания (без недополучения питательных веществ) защищает от развития опухолей. Также предложены механизмы для усиления эффективности ограничения калорийности питания. Например, последовательное снижение в крови уровней факторов роста, анаболических гормонов, провоспалительных цитокинов и маркеров окислительного стресса, которые опосредованы различными злокачественными новообразованиями, за счет воздействия на механизмы, связанные с адипонектином, АМФ-активированной киназой и другими молекулами. Данный подход в сочетании с ограничением калорийности питания и физической активности является подходящим методом для благоприятного воздействия на здоровье и качество жизни.

Таким образом, ожирение можно рассматривать как расстройство, развитие которого тесно связано с различными воспалительными, ангиогенными и ростовыми факторами, взаимодействие которых создает специфическую среду, способствующую развитию воспаления и неопластических процессов. Поскольку ожирение является предостерегаемым расстройством, профилактика и лечение ожирения могут стать значимыми инструментами для существенного снижения заболеваемости, опосредованной ожирением.

Сегодня прилагаются усилия для осуществления точной оценки роли разных патологических механизмов и факторов, связывающих ожирение и рак. Очевидно, что процесс развития соответствующих диагностических инструментов, стратегий профилактики и фармацевтических препаратов напрямую зависит от правильного понимания базовых механизмов патогенеза.

Статья печатается в сокращении.
Список литературы находится в редакции.

Перевод с англ. Катерины Котенко

Malaysian J Pathol 2013; 35 (1): 1-15

Новые молекулярно-биологические исследования раскрыли некоторые аспекты опухолевого роста, важные для осуществления качественных изменений в лечении пациентов с онкологическими заболеваниями.

В конце 2013 г. были опубликованы результаты исследований, демонстрирующие один из механизмов приобретенной резистентности ER-позитивных опухолей грудной железы к ингибиторам ароматазы [1, 2]. При генетическом анализе карцином было обнаружено, что многие из них нечувствительны к гормональной депривации, а также выявлены активирующие мутации в гене ESR1, кодирующем рецептор к эстрогенам. Подобные генетические нарушения наблюдаются, как правило, в лигандсвязывающем домене, что, в свою очередь, приводит к эстроген-независимой активации рецептора. В то же время мутированный рецептор не становится полностью автономным и, в частности, может сохранять чувствительность к высоким дозам тамоксифена. Работы указанных ниже авторов вызвали пристальный интерес мировой научной общественности, так как открываются дополнительные перспективы для поиска новых подходов к лечению рака грудной железы.

Отдельного внимания заслуживает ряд аналитических обзоров, опубликованных в ноябре 2013 г. Так, интерес вызывает программная статья, посвященная функциональному аспектам GWAS (Genome-Wide Association Studies) [3]. Как известно, прошедшее десятилетие ознаменовалось появлением возможности для полногеномного сканирования популяционных вариаций последовательности ДНК (аллельных полиморфизмов). Были идентифицированы десятки полиморфных сайтов, которые достоверно ассоциируются

Последние достижения молекулярной онкологии в 2013 году: ключевые публикации и оценки экспертов

с незначительными индивидуальными отличиями в отношении возникновения у пациентов рисков тех или иных заболеваний либо с индивидуальными особенностями ответа на определенные лекарственные препараты. Причиной многих заболеваний, таких как рак, инфекционные аутоиммунные заболевания, серповидноклеточная анемия и многие другие, возможно, является однонуклеотидный полиморфизм. В результате генетических исследований было обнаружено, что большинство значимых однонуклеотидных полиморфизмов (SNP) расположены в некодирующих областях генома. Таким образом, ученые пришли к выводу, что многие из этих полиморфизмов принимают участие в регуляции работы генов. В биомедицинских исследованиях SNP используют для сравнения участков генома в исследуемых группах (например, в одной - лица с определенным заболеванием, а в другой — без него). В статье Edwards и соавт. освещаются современные подходы, направленные на изучение функции GWAS-идентифицированных аллелей.

В работе F. Giancotti изучались механизмы, связанные с феноменом «спящих» метастазов [4]. Многочисленные клинические исследования указывают на тот факт, что манифестация метастазов у онкологических больных, перенесших хирургическое вмешательство, характеризуется неравномерным распределением во времени. Например, пики рецидивов рака грудной железы приходится на сроки 10 и 30 мес после хирургического

вмешательства. У многих пациентов отдаленные метастазы начинают проявляться спустя десятки лет после радикального лечения, что никак не согласуется с поступательным ростом отдаленных отсеков трансформированных клеток. Автор статьи описывает механизмы, позволяющие эффективно сдерживать метастатический рост опухоли на протяжении продолжительного времени, а также иллюстрирует возможные пути активации прогрессии злокачественных клонов.

Изучены аспекты взаимосвязи некоторых форм склеродермы (системного склероза) с повышенным риском развития онкологических заболеваний [5]. В частности, подобная взаимосвязь наблюдается у пациентов со склеродермой, у которых выявлены аутоантитела к белку RPC1 (продукту гена POLR3A). Авторы публикации предполагают, что выработка антител является не причиной возникновения рака, а ее следствием — иммунной реакцией организма на появление трансформированных клеток с мутацией в гене POLR3A. Экспериментальные данные убедительно подтвердили эту гипотезу: у 6 из 8 пациентов с наличием антител к белку RPC1 в новообразованиях содержались соматические генетические повреждения в локусе POLR3A, тогда как в другой когорте больных системным склерозом (в частности, с антителами к белкам TOP1 или CENPB) эти соматические мутации отсутствовали.

Опубликовано также исследование, в котором сообщается о новых перспективах для поиска методов лечения

гормонорезистентного рака предстательной железы [6]. В частности, было показано, что резистентность клеток карцином простаты к андрогенной абляции, по крайней мере, отчасти сопряжена с компенсаторной активацией рецептора глюкокортикоидных гормонов. Подобная закономерность проиллюстрирована как на различных экспериментальных моделях, так и на клиническом материале. В целом данное исследование свидетельствует о целесообразности доклинических и клинических испытаний антагонистов рецептора глюкокортикоидных гормонов для терапии рака простаты.

Литература:

1. Robinson D.R., Wu Y.M., Vats P., Su F. et al. Activating ESR1 mutations in hormone-resistant metastatic breast cancer // Nat Genet. — 2013 Dec. — 45 (12). -1446-51.
2. Toy W., Shen Y., Won H. et al. ESR1 ligand-binding domain mutations in hormone-resistant breast cancer // Nat Genet. — 2013 Dec. — 45 (12). -1439-45.
3. Edwards S.L., Beesley J., French J.D., Dunning A.M. Beyond GWAS: illuminating the dark road from association to function // Am J Hum Genet. — 2013 Nov 7. — 93 (5). — 779-97.
4. Giancotti F.G. Mechanisms governing metastatic dormancy and reactivation // Cell. — 2013 Nov 7. — 155 (4). — 750-64.
5. Joseph C.G., Darrach E., Shah A.A. et al. Association of the Autoimmune Disease Scleroderma with an Immunologic Response to Cancer // Science. — 2013 (in press).
6. Arora V.K., Schenkein E., Murali R. et al. Glucocorticoid receptor confers resistance to antiandrogens by bypassing androgen receptor blockade // Cell. — 2013 Dec 5. — 155 (6). -1309-22.

Подготовила Катерина Котенко