

РАК: ПОЛИГЕННОЕ ЗАБОЛЕВАНИЕ ИЛИ МНОЖЕСТВЕННЫЕ МУТАЦИИ? КОЛИЧЕСТВЕННАЯ ТОЧКА ЗРЕНИЯ

А. Бредберг

Лундский университет, Университетская клиника Мальмо (UMAS),
отделение лабораторной медицины, Швеция

Anders Bredberg, MD, PhD,
Department of Laboratory Medicine UMAS, Lund University,
20502, Malmo, Sweden,
Tel. +46-40337414,
Fax.: +46-40336234,
e-mail: anders.bredberg@med.lu.se

Современные исследования рака в основном связаны с проведением большого количества клинических испытаний таргетных лекарственных препаратов и базируются на идее мутаций как основе процесса малигнизации. Однако подробный анализ количественных аспектов проблемы ставит под вопрос современную парадигму (мутации как причина возникновения рака). Например, потенциально в любой из $>10^{13}$ клеток человеческого организма постоянно случаются повреждения ДНК (мутации). Несмотря на это, частота заболеваемости раком относительно низка и составляет лишь 10^{-1} - 10^0 . Это свидетельствует о том, что индивидуальная резистентность к развитию злокачественных заболеваний весьма высока. Такого рода наблюдения скорее свидетельствуют о том, что основным фактором развития злокачественных болезней являются нарушения системных механизмов регуляции, что оказывается существенно более важным, нежели мутации онкогенов. Реальные успехи в лечении онкологических больных могут стать реальностью лишь при условии, что мы сможем понять и использовать принципы системной регуляции вместо того, чтобы проводить терапию, направленную на отдельные группы молекул или мутирующих клеток. Лишь понимание этого сможет дать нам принципиально новые возможности в лечении рака.

Ключевые слова: рак, онкорезистентность, таргетная терапия, канцерогенез, профилактика.

CANCER: MORE OF POLYGENIC DISEASE AND LESS OF MULTIPLE MUTATIONS? A QUANTITATIVE VIEWPOINT

A. Bredberg, MD, PhD

Department of Laboratory Medicine UMAS, Malmo University Hospital, Lund University

The focus of cancer research is on cancer-specific mutations, with most clinical trials involving targeted drugs. Huge numbers of DNA lesions and tumor resistance events, in each of the $>10^{13}$ cells of a human individual, form a striking contrast to the low, and also very narrow, cancer incidence window (10^{-1} - 10^0). A detailed consideration of these quantitative observations seems to question the present paradigm, while suggesting that a systemic regulatory network mechanism is a stronger determinant for overt cancer disease, as compared with cancer-specific gene products. If we shall ever achieve major improvements in survival, we must gain understanding of this systemic network, rather than targeting therapy to a limited set of molecules or mutations. This may give us new opportunities for development of highly potent therapeutic tools.

The key words: cancer, cancer resistance, targeted therapy, carcinogenesis, prevention.

Недавно начатые инициативные исследования ингибиторов продуктов экспрессии онкоспецифических генов основываются на предположении, что развитие большинства видов рака инициируется единичными мутациями, и эти ранние стадии любого онкопроцесса принципиально сходны с имати-

ниб-чувствительной стадией хронической миелоидной лейкемии [1]. Если бы это было так, то таргетная терапия была бы пригодной для опухоли любого типа, выявленной на ранней стадии. Некоторые современные взгляды на проблемы рака отражены в недавней редакционной статье Alberts, в которой

говорится о необходимости расширения масштабов финансирования исследований рака, связанных с отработкой клинической стратегии таргетного лечения предполагаемых дефектов репарации ДНК [2]. Близко по смыслу и заявление одного из лауреатов премии Ласкера за 2009, что “основной задачей клинической онкологии является поиск наиболее эффективных комбинаций таргетной терапии” [3].

Несмотря на подобные высказывания, имеется определенный скептицизм в отношении мутационно-ориентированной модели рака [4]. Классическая работа Hanahan и Weinberg, в которой определяется шесть ключевых признаков рака, обращает внимание на системные факторы, и в первую очередь на особенности взаимодействия между злокачественными клетками и стромой опухоли [5]. Изучая опухоли, явно независимые от мутационных процессов, Rubin переосмысливает представления об обязательности мутаций для онкопроцесса и подчеркивает важность иерархических отношений между нормальными клетками, окружающими опухоль [6]. Совсем недавно Brash и Cairns рассмотрели классические эксперименты (по индукции опухолевого роста) на животных с единичным иницирующим «генотоксическим» эпизодом, за которым следует безмутационный период и призвали ученых к новым разработкам, направленным на уточнение того, что же именно происходит во время канцерогенеза [7].

Мои комментарии, представленные в этой работе, будут касаться некоторых количественных аспектов канцерогенеза, на основании которых будут сделаны выводы, поддерживающие скептиков, а именно о первостепенном значении системных (сетевых) механизмов регуляции.

КОЛИЧЕСТВО КЛЕТОК

Несмотря на большую генетическую гетерогенность каждой опухоли предлагается, что злокачественный рост в своей основе является клональным, т.е. любая опухоль берет начало от единичной клетки. Популяционная частота встречаемости рака составляет менее одного случая на каждого взрослого человека, организм которого состоит из 5×10^{13} ядросодержащих клеток [8]. Иными словами, вероятность того, что из какой-либо из этих клеток когда-нибудь разовьется рак, весьма мала. Эта вероятность мала, даже если раковая опухоль, как полагают, возникает из стволовых клеток, число которых у взрослого человека составляет около 10^8 , и которые развиваются приблизительно из 10^9 CD34+ гемопоэтических клеток-предшественников, вышедших из костного мозга в периферическую кровь [9] (рис. 1).

Хотя частота возникновения рака в популяциях диких животных исследована недостаточно хорошо, можно быть уверенным, что нет особой разницы в частоте возникновения рака у более крупных



Низкий уровень заболеваемости раком зависит от результатов системного действия этих и других факторов в течение длительного времени. Популяционная заболеваемость у человека и, вероятно, большинства других млекопитающих близка к 0,3 на индивидуальный период жизни. Для рака как причины смерти она близка к 0,1 на каждого человека.

Рис. 1. Количественное представление факторов, влияющих на формирование опухоли

млекопитающих, таких, как голубой кит, состоящий из 10^{17} клеток, по сравнению с относительно маленькими млекопитающими (летучая мышь), тело которой состоит лишь из 10^9 клеток. Такая мышь в 10000 раз меньше человека.

Опухоли относительно слабо формируют метастазы, что не совсем соответствует критериям рака. Микроочиповая технология позволила вычислить концентрации циркулирующих опухолевых клеток при многих распространенных формах рака в $> 10^9$ /ml крови [10], подтверждая предположения, что для образования клинически значимых метастазов необходимо ввести в циркулирующую кровь около 10^8 опухолевых клеток [8].

КОЛИЧЕСТВЕННЫЕ ОЦЕНКИ ПОВРЕЖДЕНИЙ ДНК

Некоторые примеры (рис. 1) позволяют оценить общую частоту повреждений ДНК (мутаций) как 3×10^{16} за весь период человеческой жизни. За тот же период осуществляется 10^{16} клеточных делений.

1) Активные формы кислорода, образующиеся при энергетическом обмене, дают около 10^4 гидроксильированных гуаниновых оснований/на клетку/в день и около 50 разрывов двойной нити ДНК на клеточный цикл [11]. Хронические воспалительные процессы дополнительно повышают эти показатели.

2) Спонтанное дезаминирование происходит с частотой 100-500 цитозиновых оснований (с превращением их в урациловые) /на клетку/в день; метилирование сайтов CpG идет в 3 раза более высокими темпами, обуславливая мутации CG в TG [12].

3) Ошибки в последовательностях генов, не относящихся к иммуноглобулиновым, связанных с нарушениями активности V(D)J рекомбиназы, трудно поддаются оценке. Однако вероятно, что количество таких ошибок велико – об этом свидетельствует то, что один из продуктов t (14;18) рекомбиназозависимых хромосомных перестроек, присутствующий в фолликулярных В-клеточных лимфомах, обнаруживается и в контрольной группе здоровых лиц с частотой в среднем 1×10^6 лимфоцитов крови, что соответствует $> 10^4$ В-лимфоцитам [13]. В цитируемой работе, призывающей к таргетной терапии на ранних стадиях малигнизации, как первичную мишень предполагается использовать Bcl-2 транслокации [1]. Однако представляется маловероятным, что присутствие t (14;18) отражает раннюю малигнизацию и является показанием к лечению – в противном случае все мы были бы пациентами.

КОЛИЧЕСТВЕННЫЕ ОЦЕНКИ ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ РЕЗИСТЕНТНОСТИ

Следующий шаг на пути к заболеванию раком – это ответ на повреждение ДНК, рассматриваемый как главный фактор онкорезистентности. Большое количество повреждений ДНК устраняется согласованными действиями более чем 100 генов репарации ДНК. Кроме того, значительная часть всех киназ (идентифицированы более 1000 белков, ко-

дируемых >500 генов), как полагают, участвует в сложных событиях клеточного ответа на повреждение ДНК, например, обеспечивая баланс между активацией p53 и гибелью клетки [8]. Апоптоз клеток с сильно поврежденной ДНК – еще один способ устранения нарушений, широко используемый в организме. Например, гранулоциты самоуничтожаются с помощью реактивной формы кислорода, в результате чего 10^{11} клеток этого типа ежедневно заменяются (вместо репарации) новыми клетками, пришедшими из костного мозга [14].

На следующих этапах (если злокачественные клетки все-таки сформировались) включаются другие механизмы защиты организма, “пресекая в зародыше” развитие онкологических заболеваний [6,8,15,16]. Неопластические клетки могут быть нейтрализованы путем контакта раковых клеток с нормальными эпителиальными клетками [6,16]. Этот контакт осуществляется посредством гомотипических взаимодействий, то есть между одинаковыми белками обоих клеточных партнеров типа Е-кадгерин [17,18]. Прогноз развития болезни также сильно зависит от состояния иммунного надзора. Например, количество Т-клеток в срезах ткани, взятой вблизи раковой опухоли толстой кишки, является лучшим прогностическим показателем, даже по сравнению с обычным определением TNM, проведенным с учетом размера раковой опухоли и её распространенности. На ранней клинической стадии было выявлено: если у пациентов с ранней стадией рака в срезах присутствует большое количество CD8+ CD45RO+ Т-клеток, то 5-летняя выживаемость будет типична для 73% из них, в отличие от 33%, типичной для пациентов с малым количеством клеток этого типа [19]. Успешность механизмов резистентности часто зависит от особенностей взаимодействия организма и злокачественных клеток. Например, торможение роста злокачественных клеток нормальным эпителием за счет белок-белкового взаимодействия типа Е-кадгерина и катенинов может быть нарушено, если в раковых клетках происходит мутация Wnt сигнального пути [16].

КОНТРОЛИРУЕТСЯ ЛИ РАСПРОСТРАНЕНИЕ РАКА РЕГУЛЯТОРНОЙ СЕТЬЮ?

Нет ли противоречия между длиннейшим списком причин, ведущим к возникновению опухолей и ограниченным числом механизмов защиты? Например, между огромным количеством возможных повреждений ДНК ($>10^{20}$) в непостижимом количестве клеток ($>10^{13}$) и механизмами противоопухолевой резистентности (включает около 10^3 белков), которые каким-то образом определяют относительно низкую заболеваемость ($10^{-1}-10^0$) злокачественными опухолями. Пропась, лежащую между огромным количеством причин, по которым опухоли должны были бы возникать и реально невысокой частотой онкологической заболеваемости, мутационноцентрическая концепция объясняет на основе предположений о высокоточной репликации ДНК и высокоэффективных механизмах репарации ДНК в сочетании с представлениями о необходимости

комбинированных мутаций (обычно речь идет о 5-10 последовательных мутациях), превращающих обычную клетку в раковую. В результате частота комбинированных онкогенных мутаций в клетках человека оказывается низкой. Тем не менее, есть данные, которые свидетельствуют против таких объяснений.

Так, если заболеваемость раком является почти одинаковой у всех видов млекопитающих с разными размерами тела и разным числом клеток, тогда надо предположить, что кит, количество клеток тела у которого в миллион раз больше, чем количество клеток тела мыши (а значит, частота потенциально онкогенных мутаций у кита также в миллион раз выше), наделен исключительными способностями сохранять свой геном интактным, препятствуя реализации онкоопасных мутаций. Однако многочисленные исследования полиморфизма аллелей репарации ДНК свидетельствуют против таких допущений [20]. В этом контексте важным количественным наблюдением является то, что частота заболеваемости раком у человека лежит в узком диапазоне (10^{-1} - 10^0 на человека) (рис. 1). Если бы заболеваемость раком была бы в десять раз ниже реальной, справедливо предположить, что практически мы все умирали бы по любой иной причине, помимо онкологической. Наоборот, десяти- или стократное увеличение этой частоты должно было бы сопровождаться возникновением от 3 до 30 злокачественных опухолей у каждого мужчины и женщины, чего, однако, не наблюдается.

Таким образом, для комбинированной мутационной модели, которая соответствовала бы диапазону реальной заболеваемости раком, механизм поддержания нормальной структуры ДНК должен был бы быть достаточно точным для ликвидации ущерба, но не более точным, чем то, что требуется для снижения частоты заболеваемости до реальных 10^{-1} - 10^0 . При этом в случае, если клетки человека были бы равно эффективными в поддержании нормальной структуры ДНК, как и клетки кита, то заболеваемость раком у человека была бы ниже 10^{-1} .

Биологическая система не сводится к сумме своих частей. В отличие от приверженцев редукционистских (мутации онкогенов) воззрений на онкогенез, сторонники системной биологии полагают, что рак является следствием нарушений самой системы нормальной регуляции клеточно-тканевой дифференцировки и развития [21]. Другие комплексные заболевания, возникающие с аналогичной частотой, такие, как сердечно-сосудистые и неврологические расстройства, также можно рассматривать как проявление системных нарушений, сопровождающихся снижением устойчивости биологических систем в условиях меняющейся среды или interfерирующих воздействий [22].

Тот же принцип иллюстрируется инфекционными болезнями. Разнообразные виды микробов являются прямой причиной примерно 10% всех смертей в мире. Каким образом достигается это ограничение смертности «инфекционного генеза», если человеческий организм живет буквально в

океане микробов: на нашей коже и слизистых находятся в общей сложности $>10^{14}$ потенциально патогенных бактериальных клеток? Это также относится и к эпидемически опасным микробам, например, вы можете подхватить грипп только при воздействии большого количества вирусных частиц, и не ранее того, как часть из них преодолит защитные барьеры и проникнет глубоко в дыхательные пути. Вероятнее всего, мы постоянно подавляем потенциальные инфекционные заболевания еще в зародыше с помощью нашей лимфоидной ткани, расположенной в стратегически важных точках по всему телу. Единичный микроб, ставший непосредственной причиной жизнеугрожающей инфекции, как правило, генетически идентичен множеству своих родственников, остановленных механизмами резистентности организма и не вызвавших заболевания.

По аналогии можно полагать, что основной причиной рака является не наличие трансформированных клеток, а просто редкий сбой множества системных регуляторных барьерных механизмов, имеющих дело с огромным количеством опухолеродных факторов. Парадокс Лето [23], касающийся примерно равной частоты злокачественных заболеваний у различных видов животных с абсолютно разным общим числом клеток, объясняется существованием сетевых регуляторных механизмов. С эволюционной точки зрения имеет смысл не только противодействие злокачественным опухолям, но и допуск некоторого узкого диапазона их распространенности. Более высокая частота заболеваемости будет представляться как селективный недостаток, вызывающий гибель значительной части особей репродуктивного и детского возрастов. Но и слишком низкий уровень канцерогенеза не несет какого-либо преимущества (при реальной частоте заболеваемости в молодом возрасте рак развивается редко), но скорее сопровождается эволюционным ущербом.

Существует определенные экспериментальные данные, подтверждающие существование такой регуляторной сети. Например, результаты анализа профилей мРНК и белков, экспрессируемых при раке простаты, свидетельствуют именно о сетевых нарушениях, ассоциированных с заболеванием [24].

«Природные эксперименты», заключающиеся в изолированном воздействии очень высоких уровней какого-то одного из канцерогенных факторов, показывают, что лишь один фактор, даже очень активный, не может существенно повлиять на заболеваемость наиболее распространенными формами рака. Примерами этого являются эффекты воздействий таких канцерогенов, как красители, содержащие радий, использовавшиеся ранее в наручных часах, асбест или ионизирующее излучение при атомных взрывах. Хотя такого рода воздействия вели к некоторому росту заболеваемости, рак возникал далеко не у каждого индивида, подверженного воздействию, а общий уровень заболеваемости не выходил за узкие границы и не включал в себя наиболее распространенные формы рака. О том же

говорит недостаточность резистентности, сопровождающейся сравнительно небольшим увеличением роста частоты некоторых форм рака у пациентов с наследственными MSH или BRCA дефектами репарации ДНК, а также у пациентов с длительной посттрансплантационной иммуносупрессией. Возникает вопрос: как должны быть организованы регуляторные механизмы, надежно предохраняющие от значительного роста заболеваемости раком при подобных воздействиях?

Последние эпидемиологические исследования также свидетельствуют в пользу такого регуляторного механизма [25]. Анализ возраст-зависимой заболеваемости раком молочной железы и так называемым микробным раком (рак шейки матки / вирус папилломы человека, рак желудка / *Helicobacter pylori*, рак печени / вирус гепатита В) у женщин из 74 разных географических регионов показал выраженную гиперболическую обратную зависимость. Иными словами, пропорциональное соотношение обоих форм рака было постоянно во всем глобальном женском населении. Например, если относительный риск рака молочной железы в Швеции в X раз выше по сравнению с Ченнайским районом Индии, то относительный риск развития у индийских женщин микробного рака был в X раза выше, чем в Швеции. Для тех, кто скептически относится к мутационной мультикомпонентной концепции рака, возникает соблазн принять это исследование в качестве доказательства постоянного механизма регулирования, ограничивающего заболеваемость раком узким диапазоном частот.

МОЖНО ЛИ СНИЗИТЬ ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ РАКОМ, ВОЗДЕЙСТВУЯ НА РЕГУЛЯТОРНУЮ СЕТЬ?

Сможем ли мы понять системные механизмы, лежащие в основе регуляторной сети, и приведет ли это к прорыву в лечении рака? Или следует сосредоточиться на исследованиях ингибиторов-онкогенов? Для ответа попытаемся оценить, во-первых, перспективы таргетной терапии, а во-вторых, имеются ли возможности вмешательства в работу регуляторной сети?

Современные таргетные лекарственные препараты в целом дают лишь ограниченный успех, и даже Иматиниб (Гливек), являющийся исключением из правила, не предохраняет от рецидивов болезни. Ограничения можно иллюстрировать на примере моноклональных антител Трастузумаб (Герцептин), эффективном на ранних стадиях рака молочной железы, однако лишь в 20% всех случаев, а именно при экспрессии опухолевыми клетками антигена HER2+. Введение антител в стандартный режим химиотерапии увеличило 3-летнюю выживаемость без признаков рецидива с 74,3% до 80,6% при значимости $p < 0,001$ (исследование HERA) [26]. Другое таргетное лекарство, широко использующееся в клинической практике - это сорафениб, увеличивающий выживаемость без прогрессирования заболевания у пациентов с почечной карциномой от 2,8 до 5,5 месяцев, однако без существенного влияния на общую выживаемость [27,28]. Преодоление ус-

тойчивости злокачественных клеток к препаратам с помощью коктейлей из нескольких индивидуально подобранных молекулярных ингибиторов эффект от лечения может быть повышен. Однако исследования последовательности ДНК выявляют более 104 мутаций лишь в одной раковой клетке, а также большие перегруппировки, не обнаруживаемые в нормальных клетках [29,30]. Это указывает, что подбор оптимальной таргетной терапии будет крайне непростой задачей. Таким образом, таргетные препараты не могут выступать в качестве «магической пули», что вынуждает нас к поиску новых терапевтических принципов.

Родственники первой линии у больных с основным типом рака имеют двухкратно повышенный риск заболеть тем же типом опухоли, а ассоциативные полногеномные исследования показали, что, как правило, 10 общих одиночных нуклеотидных полиморфизмов (SNPs) связаны лишь с небольшим увеличением риска для каждой из основных форм рака. Например, 14% женщин Великобритании, которые являются гомозиготными по rs2981582 аллели гена FGFR2, имеют слабо повышенный (1,38 против 1,0) риск развития рака груди по сравнению со средним популяционным риском. А 38% женщин, у которых не имеется этой аллели, имеют несколько сниженный риск (0,83) развития рака груди. Это может свидетельствовать о продуктах экспрессии гена, обуславливающих повышенную восприимчивость или же резистентность [31]. Даже если выявление этих вариантов аллелей обычно не даёт никаких подсказок относительно причины появления опухоли [32], совокупная активность многих генов должна учитываться. В будущем это может быть целесообразно для изучения связи между онкологией и множеством других сфер, не строго связанных с генетикой, таких, как эпигеномика, протеомика, транскриптомика или анализ микроРНК [33].

Лишь по-настоящему системный подход может дать ответы на вопросы о целесообразности применения пищевых добавок, гормонов или противовоспалительных препаратов для подавления роста опухолей на начальных этапах их формирования. Противоопухолевый эффект жесткого ограничения калорийности пищи хорошо известен и был зафиксирован много лет назад [34]. Было установлено, что недостаточный прием 40 микроэлементов, таких, как фолиевая кислота, B6, B12, ниацин, железо, цинк, и витамины С и Е могут объяснить, почему четверть населения США, которая потребляет минимум фруктов и овощей, вдвое чаще заболевает раком по сравнению с другой четвертью, потребляющей избыток таких продуктов [35].

Резкое сокращение гормональной терапии в постменопаузе, начатое с 2002 года, на волне сообщений о повышенном риске рака молочной железы, сопровождалось очевидным снижением заболеваемости раком молочной железы в период между 2001 и 2003 [36]. Такое влияние на заболеваемость раком едва ли согласуется с представлениями о том, что в развитии рака играют важную роль канцерогенные мутации. Резкие изменения в струк-

туре типов рака, отмечаемые во многих популяциях мигрантов, в полной мере проявляются лишь после того, как в новой среде вырастает два поколения. Так как иммигранты обычно не спешат изменять привычный рацион питания, можно предполагать, что медленные изменения в диете медленнее снижают риски колоректального рака. И скорость перерождения аденомы в полностью злокачественную опухоль опережает изменение режима питания. Таким образом, быстрое снижение заболеваемости раком, связанное с факторами окружающей среды, подтверждает, что на частоту возникновения клинически выраженных случаев рака можно влиять с помощью изменений, влияющих на активность системных механизмов регулирования.

Интенсивная химиотерапия в ряде случаев бывает эффективной, о чем свидетельствует опыт лечения лейкемии и рака яичка у детей. Однако в отношении наиболее частых форм рака эффективность лечения бывает очень разной, вплоть до возникновения рецидивирующих форм химиорезистентного заболевания или даже полного отсутствия противоопухолевого эффекта. Документально подтверждены случаи продолжительной ремиссии при переходе на менее активную цитотоксическую терапию, тогда как изначальное лечение рака с применением комбинаций наиболее агрессивных противоопухолевых препаратов было неэффективно [37]. Кроме того, математическое моделирование позволило предсказать, что низкодозовая терапия позволяет обеспечить большую продолжительность жизни в сравнении с интенсивными схемами лечения, при этом нередко состояние опухоли стабилизируется, а смерть пациентов происходит от иных, не связанных со злокачественным процессом причин [38]. Эти наблюдения свидетельствуют, что эффективность лечения связана с воздействием цитотоксических препаратов как на опухолевые, так и на нормальные клетки организма, в том числе обеспечивающие его резистентность к опухолевому росту. Например, злокачественные клетки при острой лейкемии у детей эффективно уничтожаются непосредственно лекарственными препаратами. В то же время, применение сравнительно мягкой терапии при медленно растущих раковых опухолях может не оказывать прямого влияния на опухолевые клетки, но стимулировать сетевые механизмы регуляции, возможно, путем сигнализации об опасности, потенцирующей сопротивляемость организма.

Вероятно, для успешного лечения рака нам потребуются подходы, позволяющие как повреждать собственно раковые клетки, так и повышать эффективность системных механизмов противоопухолевой резистентности. Примером такого комбинированного подхода может стать противоопухолевая вакцинация пациентов с минимальными остаточными признаками болезней после химиотерапии [39]. В будущем мы, вероятно, сможем добиться успехов в воздействиях на механизмы сетевой регуляции, достаточных для того, чтобы лечение было по настоящему эффективным, без необходимости прибегать к цитотоксической химиотерапии.

Список литературы

1. Abbas A.K. & Lichtman A.H. Cellular and Molecular Immunology: 5th ed. - Philadelphia: W.B. Saunders, 2003.
2. Alberts B. Redefining cancer research // Science. - 2009. - Vol. 325. - P. 1319.
3. Ames B.A. DNA damage from micronutrient deficiencies is likely to be a major cause of cancer // Mutation Res. - 2001. - Vol. 475. - P. 1-2, 7-20.
4. Bodmer W., Bonilla C. Common and rare variants in multifactorial susceptibility to common diseases // Nat Genet. - 2008. - Vol. 40. - P. 695-701.
5. Brash D., Cairns J. The mysterious steps in carcinogenesis // Br J Cancer. - 2009. - Vol. 101. - P. 379-380.
6. Bredberg A. Cancer resistance and Peto's paradox // Proc Natl Acad Sci USA. - 2009. - Vol. 106. - P. 51.
7. Druker B.J. Perspectives on the development of imatinib and the future of cancer research // Nat Med. - 2009. - Vol. 15. - P. 1149-1152.
8. Escudier B., Eisen T., Stadler et al. Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma // New Engl J Med. - 2007. - Vol. 356. - P. 125-134.
9. Fojo T., Grady C. How much is life worth: cetuximab, nonsmall cell lung cancer, and the \$440 billion question // J. Natl Cancer Inst. - 2009. - Vol. 101. - P. 1044-1048.
10. Galon J., Costes A., Sanchez-Cabo F. et al. Type, density, and location of immune cells within human colorectal tumors predict clinical outcome // Science. - 2006. - Vol. 313. - P. 1960-1963.
11. Gatenby R.A. A change of strategy in the war on cancer // Nature. - 2009. - Vol. 459. - P. 508-509.
12. Hanahan D., Weinberg R.A. The hallmarks of cancer // Cell. - 2000. - Vol. 100. - P. 57-70.
13. Henriksson G., Brant M., Sandor Z., Manthorpe R., Bredberg A. Sjogren's syndrome: lymphoma predisposition coupled with a reduced frequency of t(14;18) translocations in blood lymphocytes // Mol Carcinogenesis. - 1999. - Vol. 24. - P. 226-231.
14. Huang S., Ernberg I., Kauffman S. Cancer attractors: a systems view of tumors from a gene network dynamics and developmental perspective // Semin Cell Dev Biol. - 2009. - Vol. 20. - P. 869-876.
15. Kerlikowske K., Miglioretti D.L., Buist D.S., Walker R., Carney P.A. National Cancer Institute-Sponsored Breast Cancer Surveillance Consortium. Declines in invasive breast cancer and use of postmenopausal hormone therapy in a screening mammography population // J Natl Cancer Inst. - 2007. - Vol. 99. - P. 1335-1339.
16. Klein G. Toward a genetics of cancer resistance // Proc Natl Acad Sci USA. - 2009. - Vol. 106. - P. 859-863.
17. Lin B., White J.T., Lu W. et al. Evidence for the presence of disease-perturbed networks in prostate cancer cells by genomic and proteomic analyses: a systems approach to disease // Cancer Res. - 2005. - Vol. 65. - P. 3081-3091.
18. Lindahl T. Instability and decay of the primary structure of DNA // Nature. - 1993. - Vol. 362. - P. 709-715.
19. Ma W., Trusina A., El-Samad H., Lim W.A., Tang C. Defining network topologies that can achieve biochemical adaptation // Cell. 2009. - Vol. 138. - P. 760-773.

20. Mackey J., McLeod D., Ragaz J. et al. Adjuvant targeted therapy in early breast cancer // *Cancer*. – 2009. – Vol. 115. – P. 1154-1168.
21. Maheswaran S., Sequist L.V., Nagrath S. et al. Detection of mutations in EGFR in circulating lung-cancer cells // *New Engl J Med*. – 2008. – Vol. 359. – P. 366-377.
22. McCullough K.D., Coleman W.B., Ricketts S.L., Wilson J.W., Smith G.J., Grisham J.W. Plasticity of the neoplastic phenotype in vivo is regulated by epigenetic factors // *Proc Natl Acad Sci USA*. – 1998. – Vol. 95. – P. 15333-15338.
23. Osuji N., Matutes E., Wotherspoon A., Catovsky D. Lessons from a case of T-cell large granular lymphocytic leukaemia suggesting that immunomodulatory therapy is more effective than intensive treatment // *Leuk Res*. – 2005. – Vol. 29. – P. 225-228.
24. Perez S.A., von Hofe E., Kallinteris N.L. et al. A new era in anticancer peptide vaccines // *Cancer*. – 2010. – Vol. 116. – P. 2071-2080.
25. Pharoa D.P., Antoniou A.C., Easton D.F., Ponder B.A.J. Polygenes, risk prediction, and targeted prevention of breast cancer // *New Engl J Med*. – 2008. – Vol. 358. – P. 2796-2803.
26. Pleasance E.D., Cheetham K., Stephens P.J. et al. A comprehensive catalogue of somatic mutations from a human cancer genome // *Nature*. – 2009. – Vol. 463. – P. 191-196.
27. Quigley D., Balmain A. Systems genetics analysis of cancer susceptibility: from mouse models to humans // *Nat Rev Genet*. – 2009. – Vol. 10. – P. 651-657.
28. Rosenberg S.A., Restifo N.P., Yang J.C., Morgan R.A., Dudley M.E. Adoptive cell transfer: a clinical path to effective cancer immunotherapy. - *Nature Rev Cancer*. – 2008. – Vol. 8. – P. 299-308.
29. Rubin H. Rethinking “cancer as a dynamic developmental disorder” a quarter century later // *Cancer Res*. – 2009. – Vol. 69. – P. 2171-2175.
30. Savu A., Potter J., Li S., Yasui Y. Breast cancer and microbial cancer incidence in female populations around the world: a surprising hyperbolic association // *Int J Cancer*. – 2008. – Vol. 123. – P. 1094-1099.
31. Statkute L., Verda L., Oyama Y. et al. Mobilization, harvesting and selection of peripheral blood stem cells in patients with autoimmune diseases undergoing hematopoietic stem cell transplantation // *Bone Marrow Transpl*. – 2007. – Vol. 39. – P. 317-329.
32. Stephens P.J., McBride D.J., Lin M-L. et al. Complex landscapes of somatic rearrangement in human breast cancer genomes // *Nature*. – 2009. – Vol. 462. – P. 1005-1010.
33. Tannenbaum A. The genesis and growth of tumors. II. Effects of caloric restriction per se // *Cancer Res*. – 1942. – Vol. 2. – P. 460-467.
34. Thompson C.B. Attacking cancer at its roots // *Cell*. – 2009. – Vol. 138. – P. 1051-1054.
35. Vilenchik M.M., Knudson A.G. Endogenous DNA doublestrand breaks: production, fidelity of repair, and induction of cancer // *Proc Natl Acad Sci USA*. – 2003. – Vol. 100. – P. 12871-12876.
36. Vineis P., Manuguerra M., Kavvoura F.K. et al. A field synopsis on low-penetrance variants in DNA repair genes and cancer susceptibility // *J Natl Cancer Inst*. – 2009. – Vol. 101. – P. 24-36.
37. Walker D.C., Georgopoulos N.T., Southgate J. Anti-social cells: predicting the influence of E-cadherin loss on the growth of epithelial cell populations // *J Theor Biol*. – 2010. – Vol. 262. – P. 425-440.
38. Weinberg R.A. *The Biology of Cancer*. - New York: Garland Science Publishers, 2007. - 796 P.