

Междисциплинарный подход в осмыслении происхождения рака: синергия познания

An interdisciplinary approach to understanding the origin of cancer: the synergy of cognition

Березникова Д.А.

Курский государственный медицинский университет
Аспирант кафедры онкологии
Email: darya.bereznikova@yandex.ru

Bereznikova D.A.

Kursk State Medical University
Postgraduate student of the Department of Oncology

Станоевич У.

Д-р мед. наук, профессор кафедры онкологии
Курский государственный медицинский университет

Stanoevich U.

Grand PhD in Medical sciences, Professor of the Department of Oncology
Kursk State Medical University

Чальцева Т.А.

Канд. ист. наук, доцент кафедры философии
Курский государственный медицинский университет

Chaltseva T.A.

PhD of Historical Sciences, Associate Professor of the Department of Philosophy
Kursk State Medical University

Аннотация

Онкологические заболевания — сложная и пугающая группа патологий, поражает многоклеточные организмы на протяжении многих лет. Хотя "лекарства" не существует, философская наука вносит свой вклад в развитие онкологии благодаря новым научным знаниям и пониманию патогенеза. Биологическая сложность и гетерогенность рака создают проблемы для диагностики, контроля и лечения. Концептуальная ясность имеет решающее значение, как, например, при определении понятий "раковых стволовых клеток" или "опухолеассоциированных генов". Междисциплинарная интеграция методов и знаний может обогатить понимание рака и предложить новые терапевтические направления. Последние достижения в области технологий геномного секвенирования привели к постоянно расширяющемуся списку потенциальных онкогенов, что усложняет понимание того, какие мутации играют причинную роль в развитии рака. Опухоли состоят из гетерогенных клеток и меняются с течением времени, что превращает прогрессирование рака в эволюционный процесс, называемый "клональной эволюцией". Новые технологии геномного секвенирования и филогенетические методы были применены для раскрытия эволюции раковых клеток, но несколько концептуальных вопросов остаются открытыми, в частности, относительно точной роли "естественного отбора" в раке и способности развивать и поддерживать гетерогенность раковых клеток у пациента. Междисциплинарный подход в понимании рака обладает значительным потенциалом для

ускорения изучения и переосмысления онкологического процесса, способствуя многоплановым дискуссиям между зарубежными и отечественными коллегами, разделению причинно-следственных связей в развитии рака и дальнейшему изучению интерпретации патогенеза.

Ключевые слова: рак, биология рака, междисциплинарный подход, гены – драйверы, эволюция, естественный отбор.

Abstract

Oncological diseases are a complex and frightening group of pathologies that have been affecting multicellular organisms for many years. Although there is no "cure", philosophical science contributes to the development of oncology through new scientific knowledge and understanding of pathogenesis. The biological complexity and heterogeneity of cancer pose challenges for diagnosis, control and treatment. Conceptual clarity is crucial, as, for example, when defining "cancer stem cells" or "tumor-associated genes". Interdisciplinary integration of methods and knowledge can enrich the understanding of cancer and offer new therapeutic directions. Recent advances in genomic sequencing technologies have led to an ever-expanding list of potential oncogenes, making it more difficult to understand which mutations play a causal role in the development of cancer. Tumors are made up of heterogeneous cells and change over time, which turns the progression of cancer into an evolutionary process called "clonal evolution." New genomic sequencing technologies and phylogenetic methods have been applied to uncover the evolution of cancer cells, but several conceptual questions remain open, in particular regarding the exact role of "natural selection" in cancer and the ability to develop and maintain the heterogeneity of cancer cells in a patient. An interdisciplinary approach to understanding cancer has significant potential to accelerate the study and rethinking of the oncological process, contributing to multifaceted discussions between foreign and domestic colleagues, the separation of cause-and-effect relationships in the development of cancer and further study of the interpretation of pathogenesis.

Keywords: cancer, cancer biology, interdisciplinary approach, driver genes, evolution, natural selection.

Актуальность исследований в области онкологии обоснована глобальностью дилемм человечества по росту количества онкологических заболеваний и смертности в мире. В рамках национального проекта «Здравоохранения» с 2019 г. идет реализация федерального проекта «Борьбы с онкологическими заболеваниями» в РФ, цель которого – снизить смертность от злокачественных заболеваний на статистическом уровне, что ведет к совершенствованию условий амбулаторной онкологической помощи, диагностики и методики лечения. Однако, в решении данной проблемы фундаментальной основой служит междисциплинарный подход в осмыслении возникновения рака в условиях комплексного подхода борьбы с онкологическими заболеваниями с широким кругом вопросов в области философии, биологии и медицины [1].

Рак – это сложная и устрашающая группа патологий, которые поражают многоклеточные организмы на протяжении многих лет, а опубликованные свидетельства о наличии рака у предков современных людей, насчитывают более десятков тысяч лет. В отличие от инфекций, гельминтоза и факторов окружающей среды, рак не вызывается внешними агентами, имея клеточную природу происхождения на основе трансформации в опухолевые клетки [2]. По мнению философа Анны Плутински, рак можно рассматривать как процесс, подобный поломке автомобиля, естественному отбору, инфекции, развитию и даже росту сообщества. Как известно, «лекарства» от рака не существует, и медицинскому сообществу еще многое предстоит открыть. При этом, философская наука служит гипотезой нового научного знания, в том числе и в области онкологии и дополнительным источником исследовательской базы в вопросах развития патогенеза раковой патологии, популяризации профилактики, борьбы с причинами возникновения онкологических

заболеваний и стимулирования государственной политики в вопросах улучшения качества жизни населения.

В настоящее время онкология сталкивается с бесчисленными проблемами, не только биологическими и клиническими, но и концептуальными и теоретическими. Биологическая сложность и гетерогенность рака затрудняет его диагностирование, контроль и лечение. Важность концептуальной ясности неоспорима при рассмотрении, например, таких центральных понятий, как «раковые стволовые клетки» или «антигены, ассоциированные с опухолью» [2].

Польза от определения терминов в междисциплинарном теоретическом мышлении очевидна в рамках их рассмотрения научными дисциплинами, что может пролить свет на биологию рака. Например, когда биологи-эволюционисты объясняют как опухоли «эволюционируют» [3], когда экологи утверждают, что опухоли обладают свойствами экосистем [4], когда биологи предполагают, что опухоли можно рассматривать как развивающиеся «органы» [5], или когда физики характеризуют опухоли как материальные объекты, физические силы и свойства, которые влияют на прогрессирование и лечение [6]. Так, концептуальное прояснение и междисциплинарная интеграция методов и знаний, могут обогатить понимание рака и предложить новые терапевтические направления.

Анна Плутински в своем научном труде указывает, что концепция онкогенов и генов-супрессоров опухолей, согласно которой рак возникает в результате мутаций определенных генов, получила господство в 1980-х годах. Однако прогресс в технологиях геномного секвенирования привел к открытию постоянно расширяющегося списка потенциальных онкогенов, усложняя понимание того, какие мутации играют причинную роль в развитии рака. Более того, становится все более очевидным, что с возрастом в нормальных тканях также накапливаются мутации, приводящие к образованию клонов, которые в дальнейшем могут стать «опорной ступенью» в манифестации онкопатологии [7]. Так, клетки постоянно накапливают мутации, однако большинство из этих мутаций не оказывают очевидного влияния на функцию или фенотип клетки. Концепция «мутаций-драйверов» предлагает простой способ отличить мутации, который имеет значение при возникновении рака, от тех, которые не играют причинной роли, называемых «мутациями-пассажирами». Однако, что означает играть причинную роль при раке? Что подразумевается под «причинной»? Можно ли это определить количественно? Концепция «мутаций-драйверов», выдвинутая западными коллегами, определена расплывчато, что приводит к разногласиям относительно того, как наилучшим образом их идентифицировать и определить их причинную роль [8, 9]. Узнать, является ли мутация водителем или пассажиром, помогут функциональные данные или экспериментальная оценка воздействия мутации на клетки. Основной способ добиться этого – значит ввести интересующие мутации у мышей или в клеточных линиях и изучить их влияние. Эти исследования сталкиваются с ограничениями, присущими всем экспериментальным моделям, их необходимо проводить для каждой мутации в каждом интересующем типе клеток, что ведет к бесконечному процессу, поскольку результирующий эффект данной мутации часто зависит от других мутаций, уже присутствующих в клетке. Разные исследователи могут провести один и тот же эксперимент и получить разные результаты из-за различий на геномном и клеточном уровне. Альтернативой является вывод о состоянии драйвера из данных секвенирования. Повторение мутаций (тот факт, что одна и та же мутация наблюдается в нескольких образцах) рассматривается как доказательство ее причинной роли в развитии рака. Основное предположение заключается в том, что малая вероятность мутации или по чистой случайности. Тем не менее, оценка того, какие изменения являются движущими силами, а какие – просто пассажирами или ложноположительными результатами для данного типа или подтипа рака, оказывается более сложной задачей, чем ожидалось [10].

В работе зарубежных коллег интересен вывод о том, что единичная мутация может быть нейтральной, положительной или отрицательной в зависимости от

контекста. Избирательная среда, в которой находится клетка, уровень экспрессии гена в этой клетке, связанные с ней мутации и порядок, в котором происходят мутации, – все это может влиять на то, как мутация влияет на данную клетку. Мутация гена KRAS, например, является преобладающим онкогеном-драйвером при протоковой аденокарциноме поджелудочной железы, но также она приводит к трансформации только в определенных условиях – хроническое воспаление, или в специфических клетках (ацинарных клетках), в которых активирована теломераза [11]. Таким образом, концепцию мутаций «генов-водителей» и «генов-пассажира» следует рассматривать с нескольких позиций.

Основная проблема для понимания и лечения рака заключается в том, что опухоли состоят из гетерогенных клеток и изменяются с течением времени. Таким образом, прогрессирование рака обычно понимается как эволюционный процесс, называемый "клональной эволюцией". Новые технологии секвенирования и филогенетические методы были успешно применены для раскрытия эволюции раковых клеток. Однако несколько концептуальных вопросов остаются открытыми, в частности:

- о точной роли «естественного отбора» при раке;
- о способности развития и поддержания гетерогенности раковых клеток у пациента.

Стоит вспомнить, что «естественный отбор» воспринимается как центральный фактор в объяснение возникновения и развития рака, а также «ответа» пациента на лечение. Отбор может действовать как простое «сито», изменяя пропорцию клеток с разными фенотипами и приводя к «простой» адаптации, или может привести к появлению новых признаков, называемых «сложными» адаптациями. Философ Питер Годфри-Смит определил количественные характеристики популяции, которые определяют вероятность того, что естественный отбор породит сложные, качественно новые адаптации [12]. Еще одна открытая дискуссия в биологии и философии антропологии европейских коллег заключается в вопросе о происхождении эволюция путем естественного отбора на надклеточном уровне при раковом процессе, т.е. – возможно ли, что группы раковых клеток – метастазы, будут продуктом многоуровневого процесса естественного отбора [13, 14].

Таким образом, междисциплинарный подход в понимании возникновения рака обладает огромным потенциалом для ускорения процесса изучения и переосмысления в медицинском сообществе онкологического процесса, что дает новые возможности в достижении точности определения и концептуализации биологии рака. В то же время, влияет на развитие многоаспектных дискуссий в среде зарубежных и отечественных коллег, способствуя разделению причинно-следственных связей в развитии рака, что является основой современной биологии. Тесное сотрудничество биологов, врачей, математиков, физиков и гуманитариев создает синергию познания проблемы, что необходимо для дальнейшего изучения интерпретации патогенеза и роли онкологического процесса в жизни современного человека и общества.

Литература:

1. Petet JR, Balboni MJ. Spirituality and religion in oncology. *CA Cancer J Clin.* 2013 Jul-Aug;63(4):280-9. doi: 10.3322/caac.21187. Epub 2013 Apr 26. PMID: 23625473.
2. Casás-Selves, M., DeGregori, J. How Cancer Shapes Evolution and How Evolution Shapes Cancer. *Evo Edu Outreach* 4, 624–634 (2011). <https://doi.org/10.1007/s12052-011-0373-y>
3. Battle E, Clevers H. Cancer stem cells revisited. *Nat Med.* 2017 Oct 6;23(10):1124-1134. doi: 10.1038/nm.4409. PMID: 28985214.
4. Maley CC, Aktipis A, Graham TA, Sottoriva A, Boddy AM, Janiszewska M, Silva AS, Gerlinger M, Yuan Y, Pienta KJ, Anderson KS, Gatenby R, Swanton C, Posada D, Wu CI, Schiffman JD, Hwang ES, Polyak K, Anderson ARA, Brown JS, Greaves M, Shibata D. Classifying the evolutionary and ecological features of neoplasms. *Nat Rev Cancer.* 2017

Oct;17(10):605-619. doi: 10.1038/nrc.2017.69. Epub 2017 Sep 15. PMID: 28912577; PMCID: PMC5811185.

5. Archetti M, Pienta KJ. Cooperation among cancer cells: applying game theory to cancer. *Nat Rev Cancer*. 2019 Feb;19(2):110-117. doi: 10.1038/s41568-018-0083-7. PMID: 30470829; PMCID: PMC8557269..

6. Egeblad M, Nakasone ES, Werb Z. Tumors as organs: complex tissues that interface with the entire organism. *Dev Cell*. 2010 Jun 15;18(6):884-901. doi: 10.1016/j.devcel.2010.05.012. PMID: 20627072; PMCID: PMC2905377.

7. Nia HT, Munn LL, Jain RK. Physical traits of cancer. *Science*. 2020 Oct 30;370(6516):eaaz0868. doi: 10.1126/science.aaz0868. PMID: 33122355; PMCID: PMC8274378.

8. Lemoine, Maël. (2022). Anya Plutynski's Explaining Cancer: Finding Order in Disorder. *Philosophy of Medicine*. 3. 10.5195/pom.2022.120.

9. Woodward, J.B.. (2003). Making Things Happen: A Theory of Causal Explanation. *Making Things Happen: A Theory of Causal Explanation*. 10.1093/0195155270.001.0001..

10. Powell, Steve. (2018). The Book of Why The New Science of Cause and Effect. Pearl, Judea, and Dana Mackenzie. 2018. Hachette UK.. 13. 47-54..

11. Plutynski, A. How is cancer complex?. *Euro Jnl Phil Sci* **11**, 55 (2021). <https://doi.org/10.1007/s13194-021-00371-8>.

12. Neuhöfer P, Roake CM, Kim SJ, Lu RJ, West RB, Charville GW, Artandi SE. Acinar cell clonal expansion in pancreas homeostasis and carcinogenesis. *Nature*. 2021 Sep;597(7878):715-719. doi: 10.1038/s41586-021-03916-2. Epub 2021 Sep 15. PMID: 34526722; PMCID: PMC9347609.

13. Godfrey-Smith, Peter (2009). *Darwinian Populations and Natural Selection*. Oxford, GB: Oxford University Press. Lean C & Plutynski A (2016). The evolution of failure: explaining cancer as an evolutionary process. *Biology and Philosophy* 31, 39–57.

14. Lyne AM, Laplane L, Perié L. To portray clonal evolution in blood cancer, count your stem cells. *Blood*. 2021 Apr 8;137(14):1862-1870. doi: 10.1182/blood.2020008407. PMID: 33512426..