

## Андрогены и канцерогенез: генетические проблемы

В. Г. Дегтярь, Н. И. Кушлинский

*ВЛАДИСЛАВ ГРИГОРЬЕВИЧ ДЕГТЯРЬ — доктор химических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории клинической биохимии ГУ Российского онкологического научного центра им. Н.Н. Блохина РАМН (РОНЦ РАМН). Область научных интересов: биохимия стероидных гормонов, механизмы действия андрогенов.*

*НИКОЛАЙ ЕВГЕНЬЕВИЧ КУШЛИНСКИЙ — доктор медицинских наук, член-корреспондент РАМН, заведующий лабораторией клинической биохимии ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. Область научных интересов: онкоэндокринология.*

*115478 Москва, Каширское шоссе, 24, лаборатория клинической биохимии НИИКО РОНЦ РАМН, тел. (095)324-11-59, факс (095)324-63-52*

Среди эндогенных факторов канцерогенеза большое внимание привлекают стероидные гормоны. Исследования, проводившиеся на протяжении многих десятилетий, убедительно показали, что с помощью некоторых гормонов при соблюдении определенных условий можно индуцировать злокачественные опухоли. Это дает основание считать некоторые гормоны канцерогенами [1].

Имеются многочисленные данные, которые указывают на непрямую роль стероидных гормонов в этиологии ряда злокачественных опухолей человека. Такие данные получены не только на опытах с животными, с культурами клеток таких опухолей как рак молочной железы (РМЖ), рак эндометрия, рак предстательной железы (РПЖ), но и при эпидемиологических исследованиях, в которых установлена роль стероидных гормонов как факторов риска высокой степени [2—4]. В онкоэпидемиологических исследованиях концепцию «усиленной гормональной стимуляции» было предложено использовать при анализе причин и механизмов возникновения РМЖ, РПЖ, рака яичников, эндометрия, щитовидной железы, костей, яичек [3]. Эта концепция первоначально сводилась к прямой связи между повышением концентрации в крови гормона-стимулятора (в данном случае стероидного) и усилением митогенеза в ткани-мишени. Однако, несмотря на кажущуюся очевидность такой концепции, доказать прямую связь между уровнями стероидных гормонов и развитием рака у человека совсем не просто. Многое обусловлено сложностью доказательств о влиянии эндогенных стероидов на организм человека, включая и трудности, связанные с соотношением между циркулирующими стероидами и активной («эффективной») концентрацией этих гормонов в клетке. Последнее чрезвычайно важно для андрогенов из-за их интенсивного метаболизма в большинстве тканей организма.

Стероиды являются регуляторами контроля клеточной пролиферации в органах-мишенях, а усиление клеточной пролиферации — возможно основная доминанта в патогенезе многих злокачественных опухолей человека. Клетка, которая подвергается трансформации от нормального фенотипа до опухолевого, претерпевает ряд генетических изменений, которые приводят к активации протоонкогенов и инактивации

генов супрессии новообразования. Ряд доминантных и рецессивных онкогенов кодируют большую группу активаторов транскрипции, к числу которых относятся и некоторые рецепторы гормонов, в первую очередь стероидов [5].

Есть все основания полагать, что частота заболеваемости злокачественными новообразованиями, в том числе гормонозависимыми, может варьировать как под влиянием факторов внешней среды и образа жизни, так и под влиянием некоторых этнических особенностей, присущих определенной популяционной группе. Эти особенности проявляют себя в значительной степени различиями в находящемся под генетическим контролем гормонально-метаболическом статусе, которые могут оказаться решающими при канцерогенезе [1, 4, 6].

Изменение секреции гормонов нередко есть отражение «гормонального дисбаланса», возникающего в результате полного или частичного удаления или дисфункции соответствующего эндокринного органа (например, гонад), но, что важнее, оно может являться и следствием закономерных возрастных изменений [6]. Однако возрастные изменения, приводящие к нарушению регуляции экспрессии некоторых ферментов, могут происходить и в самой ткани-мишени. В условиях дополнительного гормонального сигнала ткань-мишень может интенсивнее, чем обычно, пролиферировать, что, как предполагается, и способствует развитию новообразований. Следовательно, определение уровня самих гормонов в проспективных, ретроспективных и эпидемиологических исследованиях сохраняло и сохраняет свое значение [3, 6].

Роль андрогенов при канцерогенезе в настоящее время рассматривается прежде всего в связи с генетическими нарушениями при возникновении и развитии опухолей в первую очередь мужских репродуктивных органов [5]. Для продуктов ряда генов очевидна их роль в процессах малигнизации, это — рецепторы андрогенов (РА), некоторые ферменты биосинтеза и метаболизма андрогенов. Роль других веществ, например некоторых белков-регуляторов, экспрессия которых может регулироваться андрогенами, — опосредована или даже гипотетична, тем не менее их участие в механизмах развития опухолей, вызываемых андрогенами, может быть весьма существенным.

Данный обзор посвящен одному из бурно развивающихся направлений канцерогенеза — исследованию взаимосвязи генетических изменений и роли андрогенов при возникновении и развитии опухолей, в основном РПЖ.

Исследования роли вариабельности генов при возникновении гормонозависимых опухолей начаты не очень давно, поэтому в обзоре анализируются данные исследований, в которых доказана связь мутаций в отдельных генах — генетических маркерах — и канцерогенеза с участием андрогенов. Рассматриваются также некоторые предположения о роли других генов, которые имеют отношение (прямое или косвенное) к механизму действия андрогенов и могут представлять интерес в рамках обсуждаемой проблемы. Очевидно, что чем больше доказательств роли мутаций того или иного гена в возникновении и развитии опухоли, тем больше оснований считать этот ген генетическим маркером.

### Андрогены как регуляторы роста клеток

Основное отличие опухолевой клетки от нормального дубликата (аналога) — она «уклоняется» от регуляции [7—9], что приводит к сбою в «правильной работе» соответствующих функций, вызывает изменения фенотипа и рак. Следующие три функции клеток при неоплазии имеют тенденцию регулироваться «неправильно» [10].

1. Ослабляются нормальные ограничения на клеточную пролиферацию — необходимое, но часто недостаточное условие для образования опухоли.

2. Может быть нарушена дифференциация. Клетки опухоли могут блокироваться на определенной стадии дифференцировки или дифференцироваться в необычный (несоответствующий данной ткани) или ненормальный тип клеток.

3. Может дестабилизироваться хромосомная или генетическая организация, и измененные клетки возникают с высокой частотой.

Некоторые измененные клетки имеют преимущество в росте, другие могут быть резистентны к действию лекарств или радиации, или могут иметь повышенную подвижность или возможность синтезировать определенные ферменты, что способствует инвазии и метастазированию.

Как известно, одна из важных составляющих нормальной функциональной активности органа — программируемая гибель клеток, апоптоз, который, хотя и может быть вызван разными причинами, является нормальной функцией ответа клеток большинства тканей на физиологические воздействия. Например, в предстательной железе (ПЖ) в ответ на снижение уровня андрогенов происходит экспрессия генов, которые активируют промоцию (усиление) гибели клеток [11—14].

В здоровой ткани всегда существует баланс между клеточной пролиферацией и потерей клеток через отмирание или остановку (окончание) дифференцировки [15]. Нарушение такого баланса с преобладанием неконтролируемой пролиферации — основа нарастания мутаций в клетке [16, 17].

Многие гормоны (в том числе и стероиды) и/или их метаболиты являются регуляторами апоптоза, и

такая регуляция для онкогенеза имеет даже большую значимость, чем собственно усиление пролиферации.

Стероидные гормоны как передатчики гормонального сигнала в клетку и как низкомолекулярные регуляторы могут влиять на многие процессы в клетке-мишени через различные механизмы, однако наиболее важным и ключевым считается их регуляторное воздействие на уровне генов, которое основано на механизме активации эффекторного участка гена комплексом гормон-рецептор [8, 9, 12, 18].

Передача гормонального сигнала в клетку предполагает, как минимум, действующее начало, в качестве которого выступает «сигнальный» гормон, и объект — ткань-мишень. В зависимости от того, чувствительна или нечувствительна ткань к гормональному воздействию, результат последнего может существенным образом видоизменяться, и это имеет отношение к реализации и физиологических, и патологических реакций и процессов, включая опухолевый рост [18—20]. Детальная расшифровка этих механизмов в течение последних 10 лет оказалась настолько глубокой, что позволила коренным образом изменить наше понимание особенностей стероидзависимой регуляции указанных процессов. В то же время, сложность и многокомпонентность этой регуляторной системы столь велика, что отдельные стадии механизма канцерогенеза с участием стероидов пока находятся на уровне предположений [5].

По некоторым данным, крайне важным для проблемы гормонального канцерогенеза, рецепторы стероидов могут активироваться и без присутствия специфического лиганда [12, 19, 20]. С одной стороны, это свидетельствует о взаимодействии различных сигнальных систем, с другой, дополнительно подтверждает гормоноподобные свойства целого ряда факторов роста, прежде всего их широкий диапазон действия (от аутокринного до эндокринного) и особенности продукции в различных тканях. Кроме того, неспецифическая активация рецепторов также не исключает при определенных условиях возможности участия в регуляции некоторых метаболитов андрогенов, кроме 5 $\alpha$ -дигидротестостерона (ДТ) и тестостерона (Т), для которых основной путь трансформации — внегонадный метаболизм [21].

Андрогенная регуляция ткани-мишени характеризуется тремя достаточно четкими последовательными событиями [6, 11].

1. В присутствии андрогенов в недифференцированных стволовых или покоящихся клетках инициируются циклы транскрипции (ответ ДНК на гормональное воздействие вследствие ее андрогенной чувствительности) и, соответственно, клеточной пролиферации — положительная генная регуляция андрогенами.

2. Когда ткань достигает достаточных размеров по величине, включается механизм ингибирования, который прерывает транскрипцию и клеточную пролиферацию — характерный эффект негативной регуляции гена андрогенами, т.е. ингибирование транскрипции в присутствии гормона.

3. Прерывание доступа андрогена вызывает апоптоз. На примере ПЖ показано, что апоптоз, вызываемый дефицитом андрогенов, приводит к уменьшению размера органа на 50—80% в основном из-за исчезновения клеток эпителия.

Указанная андрогензависимая атрофия ткани-мишени связана с рядом генов, которые активируются в отсутствие андрогенов и репрессируются в их присутствии [22, 23]. Положительная, негативная и андрогенрепрессируемая регуляция генов однозначно зависит от участия РА во взаимодействии с андрогенчувствительными участками гена, хотя точные механизмы такой регуляции все еще не совсем ясны [5, 24, 25].

Для любой ткани-мишени стероидных гормонов достаточно условно можно выделить регуляторные факторы (ингибиторы и активаторы) 1-го и 2-го порядка [25]. Основным регуляторным фактором тканей-мишеней для андрогенов, активатор 1-го порядка — ДТ, который как андроген-эффектор при действии на клетку-мишень запускает целый ряд механизмов биосинтеза специфических для каждой ткани белков, являющихся, в свою очередь регуляторами роста и апоптоза клеток (регуляторы 2-го порядка).

Факторы, которые принимают участие в регуляции дифференцировки, в широком смысле могут быть также разделены на две группы: факторы, которые связываются с рецепторами поверхностной клеточной мембраны и факторы, которые свободно проникают через клеточную мембрану и связываются с цитоплазматическими рецепторами. К первой группе относятся факторы белковой природы, например, факторы роста фибробластов — TGF- $\alpha$  и TGF- $\beta$ , многочисленные цитокины, которые могут принимать участие в регуляции активности большинства ферментов стероидогенеза и модулировать таким образом действие стероидных гормонов [26]. Для андрогенеза это в первую очередь стероид-5 $\alpha$ -редуктаза (5 $\alpha$ -Р), 3 $\beta$ -гидроксистероиддегидрогеназа (3 $\beta$ -ГСД) и 17 $\beta$ -гидроксистероиддегидрогеназа (17 $\beta$ -ГСД) [21, 27]. К другой группе относятся низкомолекулярные регуляторы, среди которых, безусловно, важнейшие — стероидные гормоны.

Согласно имеющимся данным, наличие делеций в структуре гена рецептора стероида (например одного из экзонов) как причины развития гормонорезистентности, вероятно, более значимо, чем некоторые другие изменения. Пока не ясно, может ли то же самое быть справедливо и в отношении ранних этапов опухолевого роста, поскольку наличие делетированных вариантов гена рецептора может быть выявлено (хотя в целом реже) и в нормальной железе.

В настоящее время можно только достаточно схематично представить взаимодействие регуляторов 1-го и 2-го порядка даже в нормальной ПЖ, не говоря уже о других органах, и возможные механизмы «сбоя» этого взаимодействия при опухолевых процессах. Однако «спусковым крючком» такого «сбоя» является, по-видимому, изменение концентрации ДТ в самой железе, а интегрирующее действие указанных факторов обеспечивают анаболические и митогенные эффекты в клетках-мишенях [6].

Как показали многочисленные исследования, злокачественная трансформация клеток-мишеней связана с постепенной прогрессирующей потерей гормонального контроля над механизмами, регулирующими их рост. Этот процесс можно также разделить условно на три стадии [6, 8, 11].

1. Исчезновение механизма генной регуляции негативного типа (т.е. механизма, который лимитирует число клеток в ткани), что приводит к возникновению

андрогенчувствительной, андрогензависимой опухоли.

2. Утрата (исчезновение) и негативного, и андрогенрепрессируемого типов генной регуляции (т.е. механизма, регулирующего и число клеток, и апоптоз) характеризует андрогенчувствительную, андрогеннезависимую опухоль.

3. При дальнейшей прогрессии позитивная генная регуляция также исчезает, и опухоль, теперь уже андрогеннечувствительная и андрогеннезависимая, характеризуется полностью автономным ростом.

Поскольку все андрогензависимые (а некоторые и андрогеннезависимые) опухоли остаются андрогенчувствительными, то любое воздействие, которое увеличивает концентрацию андрогенов в крови (в первую очередь Т, возможно, и других андрогенов) несет риск увеличения роста опухоли и характеризуется клиническими признаками воспалительной гиперемии.

В принципе не важно, на какой стадии и где происходит нарушение биосинтеза и/или метаболизма андрогенов, которое в конечном итоге приводит к увеличению уровня ДТ (или Т) в ткани-мишени, где развивается андрогензависимая опухоль. Однако чаще всего это возможно только при условии сохранения функциональной активности рецепторного аппарата для андрогенов в клетках данной ткани. При любом типе удаления источника андрогенов оптимальным результатом этого будет двойной эффект — ингибирование транскрипции и индукция апоптоза клеток. Гибель клеток, связанная с прекращением (ограничением) поступления андрогенов, подчиняется кинетике нулевого порядка: одновременная общая гибель клеток маловероятна, но апоптоз пропорционален падению клеточной концентрации ДТ [6].

Для реализации ответа на гормональный сигнал помимо самого действующего гормона и/или ростового(ых) фактора(ов) (экспрессия которого(ых) находится под контролем андрогенов) должны быть созданы определенные предпосылки в ткани-мишени. Могут ли изменения гормоночувствительности ткани-мишени быть достаточными для индукции в ней новообразований? Следует признать, что теоретически, а иногда и практически, такое возможно, хотя и сам гормональный канцерогенез, и события, к нему предрасполагающие, — несомненно результат комплексных процессов. Иногда бывает трудно провести параллель между изменениями в нормальных тканях (в частности, возрастными) и их предрасположенностью к опухолевому росту [1]. Далеко не всегда также может быть найден явный фенотипический эквивалент изменений реакции ткани на гормон, что, несомненно, затрудняет возможности для адекватных выводов.

Помимо изменений на уровне самих рецепторных белков и пострецепторных реакций все большее внимание привлекают к себе явные и потенциальные нарушения клеточного генома, участвующего в восприятии гормонального сигнала [6, 18].

При образовании опухолей ПЖ — основного органа-мишени для андрогенов, главную роль всегда играют эти гормоны [11, 27, 28]. Однако под влиянием андрогенов могут быть индуцированы также опухоли надпочечников, щитовидной и поджелудочной желез, печени, яичников [29]. Тем не менее по ряду причин наибольшее внимание уделялось исследованиям, связанным с РПЖ.

Среди млекопитающих с нерудиментарной ПЖ только у собаки и человека естественным путем возникает РПЖ [30]. В то же время, РПЖ, который гистологически был бы сходен с заболеванием человека, трудно вызвать экспериментально, что в значительной степени сдерживает прогресс в понимании патогенеза РПЖ [6, 18].

Рост карциномы ПЖ зависит прежде всего от воздействия на клетки опухоли  $5\alpha$ -дегидротестостерона, который в основном образуется в них же [30]. Однако не все клетки ПЖ при раке сохраняют одинаковую зависимость от андрогенов [12, 18, 31].

Образование и концентрация андроген-эффектора ДТ может зависеть не только от поступления в клетки андроген-прегормона(ов), в первую очередь Т, а возможно и 4-андростен-3,17-диола (А4) и дегидроэпиандростерона (ДЭА) [12, 32], но и от образования ДТ из других андрогенов в самой железе [21, 33]. Удаление андрогенов приводит к регрессии опухоли и наоборот, что указывает на исключительную важность антиандрогенной терапии при лечении таких опухолей [11, 13].

#### Мутации некоторых генов при раке предстательной железы

Как известно, РПЖ представляет собой наиболее часто выявляемую и притом гормонозависимую (в традиционном смысле этого слова) опухоль у мужчин [6, 25], для которой характерна тенденция ко все более широкому распространению в популяции. Среди эпидемиологических факторов риска РПЖ, кроме обычных для всех злокачественных заболеваний, один из важнейших — возраст: пик заболеваемости сдвинут «вправо». РПЖ редко бывает до 40 лет, а затем с возрастом количество случаев заболевания увеличивается, и по некоторым данным у 50—70% мужчин в возрасте 80 лет могут быть обнаружены гистологические признаки карциномы ПЖ [4, 6].

Среди жителей США в последнее время достаточно широко проведены исследования риска возникновения и развития РПЖ, связанного с этнической принадлежностью пациентов: у афро-американцев заболевание выявляется чаще, чем у европейцев, и гораздо чаще, чем у японцев или жителей некоторых других азиатских стран. Белые американцы занимают промежуточное положение по риску заболевания РПЖ [6].

Основные факторы риска прямо или косвенно связаны с биосинтезом и/или метаболизмом андрогенов (иногда и эстрогенов). Изучение связи уровня гормонов и риска развития РПЖ затруднено рядом причин: колебания при анализе, циклические и эпизодические колебания в уровне гормонов, наличие не всегда выполнимых требований для больших проспективных исследований, трудности в определении тканевой специфичности действия и т.п.

Важно отметить, что в большинстве исследований не обнаружено значительных отличий концентрации Т в крови у больных РПЖ и относительно здоровых мужчин того же возраста, хотя некоторые исследователи смогли выявить тенденцию между увеличением концентрации Т и соотношением ДТ/Т в крови и риском развития РПЖ, особенно среди лиц афро-американского происхождения по сравнению с белыми, а у афро-американцев и белых — по сравнению с азиатами-американцами [6].

Несмотря на несомненный прогресс в исследованиях по этой проблеме вопрос о «достаточности» андрогенов для процесса гормонального канцерогенеза в ПЖ все еще остается открытым. Очевидное продвижение в этом вопросе в последние несколько лет связано с гипотезой полигенной модели канцерогенеза ПЖ, где основным предметом исследований являются мутации гена  $AR^*$  (ген рецептора андрогенов) и генов, регулирующих биосинтез андрогенов, их активацию и транспорт [6]. Такое рассмотрение проблемы имеет все основания, поскольку нарушения в механизме действия РА, по-видимому, являются наиболее ранними событиями при развитии РПЖ [18]. Вероятно, такая модель будет полезна для исследования канцерогенеза с участием андрогенов и других органов-мишеней для андрогенов [34].

При попытках поиска генов предрасположенности к развитию злокачественных новообразований и приравнивания моделей с их участием к некоторым другим полигенным заболеваниям не всегда учитывается, что в случае гормонозависимых опухолей существует специфическая особенность, на которую обратили внимание относительно недавно. Речь идет об аллельном полиморфизме генов биосинтеза и метаболизма стероидов, который может быть причиной усиленной продукции некоторых гормонов в специализированных эндокринных клетках и/или вне их и, таким образом, источником избыточной гормональной стимуляции тканей-мишеней.

Для ПЖ однозначно доказана роль изменений в экспрессии четырех генов, кодируемые продукты которых потенциально имеют (или могут иметь) значение для механизмов стимуляции андрогенами РПЖ [6]. Все эти, в достаточной степени охарактеризованные гены полиморфны, они вносят существенный вклад в разнообразие (вариацию) аллелей среди расово-этнических групп, представляющих интерес с точки зрения риска РПЖ. Такими генами являются: 1) ген *SRD5A2* (5alpha-steroid reductase type 2 gene — ген  $5\alpha$ -стероидредуктазы типа 2), кодирующий фермент  $5\alpha$ -Р типа 2, который катализирует превращение Т в ДТ; 2) ген *AR* — ген рецептора андрогенов, белковый продукт которого — РА связывает андроген-эффектор, осуществляет его транспорт в ядро и является основным трансактивационным фактором; 3) ген *CYP17* (cytochrome P 17alpha gene — ген  $17\alpha$ -цитохрома Р), кодирующий один из ферментов семейства цитохромов р450 — фермент р450с17 $\alpha$ , который непосредственно участвует в биосинтезе Т и обладает  $C_{17-21}$ -лиазной и  $17\alpha$ -гидроксилазной активностями; 4) ген *HSD3 $\beta$ 2* (3beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 2 gene — ген  $3\beta$ -гидроксистероиддегидрогеназы типа 2), продукт которого — изофермент  $3\beta$ -гидроксилаза-3-кето- $\Delta^{5-4}$ -стероидизомераза ( $3\beta$ -ГСД/КСИ) типа 2 не только принимает участие в биосинтезе Т, но может инактивировать ДТ в самой железе. В последнем случае из-за двойной активности фермента трудно точно определить, какие функциональные варианты его гена связаны с риском РПЖ.

**Ген *SRD5A2*.** Около 75% ДТ синтезируется в ПЖ с участием  $5\alpha$ -Р типа 2. В крови здоровых мужчин со-

\* Здесь и далее по тексту заглавными буквами курсивом обозначены названия генов.

держание этого самого активного природного андрогена в 2—6 раз ниже, чем Т, однако в ПЖ соотношение обратное, в результате чего уровень ДТ в самой железе может быть в 5—6 раз выше, чем в крови [18]. С возрастом в крови здоровых мужчин концентрация общего Т снижается, а концентрация ДТ существенно не изменяется. Это может быть еще одним подтверждением того, что основная роль андрогенов в ПЖ связана именно с метаболизмом в самой железе, который с возрастом мужчины, вероятно, начинает играть даже большую роль, чем у молодых. В то же время с возрастом в эпителии ПЖ здоровых мужчин общая активность 5 $\alpha$ -Р снижается, но в строме — не меняется с возрастом [24]. При доброкачественной гиперплазии предстательной железы (ДГПЖ) содержание ДТ и РА в ткани железы (при расчете на 1 г ткани) увеличивается, соответственно, в 2—5 и в 9 раз, а с учетом возрастания массы железы — еще больше [24]. Одной из причин увеличения концентрации ДТ в железе — основного патогенетического фактора при опухолях ПЖ — может быть активация 5 $\alpha$ -Р типа 2 в железе, в том числе и самим ДТ [35], несмотря на возрастное снижение субстрата этого фермента — тестостерона, поступающего из крови в железу [36]. В то же время имеются данные, что концентрация ДТ в тканях РПЖ по сравнению с нормальной железой снижена, и это некоторые исследователи связывают с нарушением катаболизма ДТ из-за изменения активности 3( $\alpha$  или  $\beta$ )-гидроксистероидредуктазы (3 $\alpha$ - или  $\beta$ -ГСР), в первую очередь 3 $\alpha$ -ГСР [21, 37].

Ряд исследователей полагает, что ген, кодирующий фермент 5 $\alpha$ -Р типа 2, можно рассматривать как протонкоген, активность которого находится под контролем белка p53 [24]. В результате инактивации гена белка p53 (гиперметилирование или мутации) [7] либо мутации гена *SRD5A2* экспрессия 5 $\alpha$ -Р типа 2 и/или его активность увеличиваются, что нарушает координацию между онкогенными и антионкогенными факторами и включает механизм развития опухолей ПЖ. Следовательно, именно высокий уровень ДТ в ПЖ — основной фактор развития опухолей. Однако это справедливо лишь при экспрессии «нормальных» генов рецепторов андрогенов, поскольку при экспрессии дефектных генов РА ткань может быть нечувствительна к андрогенам. Последнее, однако, не исключает развитие опухоли с активацией РА, но по механизмам, которые не связаны с прямым участием андрогенов [12, 19, 20].

При анализе полиморфизма гена *SRD5A2* обнаружено 7 бессмысловых мутаций, в результате которых происходит замена аминокислотных остатков в белковой цепи фермента 5 $\alpha$ -Р, но только две из них могут быть связаны с риском РПЖ [6]. Одна мутация с заменой Вал<sup>89</sup>→Лей, вероятно, наиболее важна при РПЖ. Гомозиготный генотип по Вал<sup>89</sup> (генотип Вал-Вал) характерен для мужчин афро-американцев (59%) и белых американцев (57%), но этот генотип обнаружен только у 29% мужчин китайцев и японцев. С другой стороны, гомозиготный генотип Лей-Лей встречается у 29% мужчин китайцев и японцев, но только у 4% белых и 3% афро-американцев. Более того, обнаружена взаимосвязь между генотипом и концентрацией в крови глюкуронида 5 $\alpha$ -андростан-3 $\alpha$ ,17 $\beta$ -диола (3 $\alpha$ -Д) у мужчин азиатского происхож-

дения: мужчины с генотипом Вал-Вал имели концентрацию указанного андрогена в крови выше, чем с генотипом Вал-Лей и с генотипом Лей-Лей [6].

Другая одиночная мутация — Ала<sup>49</sup>→Тре может быть связана примерно с 10% прогрессирующего РПЖ у мужчин [38].

Указанные мутации изменяют кинетические свойства 5 $\alpha$ -Р: фермент с заменой Ала<sup>49</sup>→Тре в 5 раз активнее фермента дикого типа по отношению к Т, а активность фермента Вал<sup>89</sup>→Лей составляет примерно треть активности фермента дикого типа [6].

**Ген AR.** Рецепторы андрогенов традиционно рассматриваются в первую очередь среди факторов, вовлеченных в процесс развития РПЖ [6, 11, 39], хотя в последнее время их полиморфизм становится предметом изучения и при раке других органов [34].

На всех стадиях развития РПЖ ген *AR* функционально активен и может участвовать в этиологии РПЖ тремя уникальными путями [4, 18].

1. Амплификация этого гена — ключевой момент в трансформации опухолей ПЖ от гормоночувствительной к гормоннезависимой. Примерно в одной трети опухолей ПЖ, резистентных к терапии, наблюдается амплификация гена *AR*. Более того, после мутации этого гена рецепторы андрогенов могут активироваться не только ДТ, но и факторами роста, индуцируемыми протеинкиназой А и рядом других белковых и пептидных соединений, что, вероятно, во многих случаях может объяснить автономность (андрогенную независимость) роста опухоли [12, 18, 40—42].

2. Мутации гена *AR* всегда сопровождают РПЖ, поскольку это приводит к изменениям структуры молекулы РА в домене связывания андроген-эффектора, что сопровождается изменением функциональной активности РА.

3. Из восьми экзонов, входящих в ген *AR*, наиболее важным для риска развития РПЖ считается экзон 1. Именно этот экзон кодирует домен РА, ответственный за активацию транскрипции гена-мишени, а последовательности [CAG]<sub>n</sub> (*n* в норме = 11—35) и [GGC]<sub>n</sub> (*n* в норме = 24) кодируют два полиморфных участка с аминокислотными последовательностями поли-Глн и поли-Гли, соответственно [18]. Участок молекулы рецептора поли-Глн имеет отношение к механизму транслокации РА, который изменяется в зависимости от длины последовательности (CAG)<sub>n</sub> [43]. Считается, что более короткий вариант (CAG)<sub>n</sub> (*n* < 20—22) предрасполагает к возникновению карциномы ПЖ, так как увеличивает активность РА, и, как следствие, повышает время действия андроген-эффектора, что, в итоге, приводит к прогрессии РПЖ [4].

Кроме того, указанная последовательность нуклеотидов в гене *AR* представляет большой интерес потому, что расширение этого повтора приводит к редкому, связанному с X-хромосомой, заболеванию Кеннеди, которое сопровождается тестикулярной атрофией, пониженной продукцией спермы и низкой вирилизацией [6]. У таких пациентов найдено более чем двойное увеличение числа повторов указанного кодона в гене *AR*, а «биологическая активность» (способность активировать транскрипцию) РА, экспрессированных этим геном, примерно вдвое ниже, чем у нормальных РА, хотя связывающая способность таких рецепторов по отношению к ДТ сохраняется полностью. Вероят-

но, активность РА зависит от величины повтора  $[CAG]_n$  обратно пропорционально — чем короче в аллелях повтор  $[CAG]_n$ , тем больше предрасположенность таких индивидумов к РПЖ. Удаление последовательности  $[CAG]_n$  в генах *AR* крысы и человека приводило к заметному увеличению транскрипционной активности *in vitro* РА — продукта экспрессии такого гена [6, 44, 45]. Предполагается, что более короткие последовательности  $(GGC)_n$  ( $n < 20-22$ ) также, вероятно, связаны с высоким риском РПЖ, особенно при прогрессировании болезни, хотя данные достаточно противоречивы [4, 46].

При РПЖ в гене *AR* обнаружена единичная инактивирующая мутация, которая приводит к «катастрофическим» последствиям для клеток ПЖ: при этой мутации, приводящей к замене в белковой цепи Цис<sup>616</sup>→Тир, молекула РА теряет способность связываться с соответствующим(и) участком(ами) ДНК, а модифицированные белковые молекулы РА накапливаются в виде агрегатов в цитоплазме и ядре клетки опухоли ПЖ [47]. Вероятно, такие «дефектные» РА не способны активироваться ни ДТ, ни возможными другими активаторами.

**Ген *HSD3B2*.** Ряд мутаций гена *HSD3B2* у человека приводят к редкому заболеванию — конгенитальной гиперплазии надпочечников, но, по-видимому, не имеют прямого отношения к заболеваниям ПЖ. Однако есть серьезные основания полагать, что этот фермент может играть определенную роль при опухолях МЖ и ПЖ, поскольку в них может накапливаться ДЭА [48], из которого образуется А4 (при этом 3β-ГСР действует как изомераза). Последнее особенно важно для РМЖ, в клетках которой активность фермента может регулироваться интерлейкинами, а рост опухоли зависит от андрогенов [49, 50, 51].

Между группами мужчин разной этнической принадлежности обнаружен сложный полиморфизм в гене *HSD3B2*, но не было установлено связи между изменениями в этом гене, риском развития РПЖ и биохимическим фенотипом, т.е. разной скоростью биосинтеза Т или скоростью метаболизма ДТ в ПЖ [6]. В то же время имеются предположения, что полиморфизм в этом гене, который можно считать генетическим маркером при РПЖ, значительно увеличивает риск развития РПЖ.

**Ген *CYP17*.** Данный ген кодирует фермент семейства цитохромов — р450с17α, обладающий стероид-17α-гидроксилазной и 17,20-лиазной активностями в ключевой реакции биосинтеза Т в гонадах и надпочечниках [6]. Ген *CYP17* может быть представлен двумя аллелями — А<sub>1</sub> и А<sub>2</sub>, причем у носителей аллеля А<sub>2</sub> мужского пола повышен риск облысения, а женского пола — риск поликистозного рака яичника, но в обоих случаях это связано с нарушением биосинтеза и/или метаболизма андрогенов [6, 52, 53].

**Изоферменты 17β-гидроксистероиддегидрогеназы (17β-ГСД).** Гены изоформ 17β-ГСД также представляют большой интерес с точки зрения участия андрогенов в канцерогенезе, поскольку эти изоферменты играют важную роль не только при метаболизме андрогенов, но и эстрогенов [54, 55]. У человека известно около 10 изоформ 17β-ГСД, но для изоформ 17β-ГСД обнаружен пока только один полиморфный ген.

В нормальной ПЖ человека важную роль играют две изоформы 17β-ГСД, которые участвуют в метаболизме андрогенов — 17β-ГСД типа 3 и 17β-ГСД типа 5: первая действует как редуктаза и катализирует превращение А4 в Т (кетогруппа при С<sub>17</sub> → гидроксильная группа), вторая — как дегидрогеназа, катализируя обратную реакцию [55].

Интерес к изоформам 17-ГСД связан не только с тем, что важным (а после кастрации единственным) источником ДТ в ПЖ могут быть надпочечниковые андрогены — А4 и ДЭА [56]. Изоформы 17β-ГСД могут быть своеобразными молекулярными переключателями, модулирующими контроль роста гормонально-независимых опухолей ПЖ и МЖ [55].

Вполне вероятно, что увеличение экспрессии 17β-ГСД типа 5 может быть связано не только с прогрессией РПЖ, но и опухолей костей [57]. Возможно, определенную роль в ПЖ может играть и 17β-ГСД типа 2, которая также действует как дегидрогеназа: в тканях доброкачественной гиперплазии ПЖ и РПЖ найден этот изофермент [58], хотя активность его в малигнизированной ткани ПЖ значительно ниже, чем в немалигнизированной [59].

В работе [60] показано, что единственная мутация в гене *HSD17B3*, в результате которой происходит замена в белковой цепи фермента Гли<sup>229</sup>→Сер приводит к значительному увеличению риска развития РПЖ. Это может служить одним из доказательств возможной роли экспрессии генов изоформ 17β-ГСД в развитии РПЖ.

Вероятно, дальнейший анализ связи между изменениями экспрессии генов изоформ 17β-ГСД (и возможными их мутациями) и образованием и развитием опухолей расширит имеющиеся в настоящее время представления о роли 17β-ГСД в андрогензависимом канцерогенезе органов-мишеней [55, 58, 59].

Для понимания роли андрогенов при канцерогенезе разных органов необходимо прежде всего четко определить взаимосвязь между полиморфными маркерами каждого гена для индивидума и для расово-этнической группы вообще и существующими различиями в развитии рака данного органа. Это поможет установить: а) взаимосвязь между каждым геном и риском развития рака; б) полигенную этиологию РПЖ и, вероятно, других органов, в которых андрогены могут играть определенную роль при неоплазии; в) пределы, в которых изменения в аллелях этих генов для индивидума и в группах объясняют расово-этнические вариации возникновения РПЖ; г) возможную связь изменений уровня андрогенов и риска развития опухоли разных органов.

В настоящее время не вызывает сомнений, что одной из причин канцерогенеза являются активирующие мутации в онкогенах и инактивирующие повреждения в антионкогенах (супрессорных) генах. Эти события нарушают экспрессию и/или функцию белков, участвующих в контроле клеточной пролиферации, дифференцировки и гибели клеток [15].

В целом можно сказать, что равно неоправданно как преуменьшать значение усиленной пролиферации в гормональном канцерогенезе, так и сводить дело только к ней [1]. При этом не исключено, что образующиеся вне гонад стероиды в непосредственной близости от тканей-мишеней или в самих тканях-

мишенях имеют больше шансов инициировать воздействие на ген, чем циркулирующие в крови, что в первую очередь относится к андрогенам из-за их интенсивного метаболизма во многих тканях.

Возрастные изменения в основных эндокринных гомеостатических системах (независимо от того, выполняется при этом какая-то программа, связанная со старением организма, или они, наряду с некоторыми иными биохимическими реакциями, являются побочным продуктом такой программы) способны создавать условия, благоприятствующие опухолевому росту. Последнее в значительной степени связано с представлением о значении гормонов как «факторов, создающих условия для развития опухолей» [1].

Как уже упоминалось, в прогрессии опухоли участвуют многие известные и еще неизвестные факторы на всех стадиях, однако следует подчеркнуть, что именно суммарная аккумуляция мутаций в генах, а не последовательность этих мутаций при аккумуляции, принципиально важна в усилении прогрессии опухоли: пациенты с первичной опухолью, в которой обнаружена высокая степень потери нормальных генов, имеют более высокую степень риска развития метастазов и «плохой» прогноз по выживаемости, чем пациенты с низкой частотой потери их в своих опухолях [61].

Имеется два типа генетически обусловленных эмбриональных изменений ДНК, которые предрасполагают к раку [6]. Некоторые генетические изменения при эмбриогенезе непосредственно ведут к раку. Эти единичные наследуемые генетические признаки не свойственны популяции, т.е. они несут низкий уровень популяционного риска заболевания, но для индивидуумов с такими наследуемыми единичными признаками может быть очень высокий абсолютный риск развития заболевания. Более общими являются чувствительные гены с низким абсолютным, но высоким популяционным риском, так как генотип высокого риска может быть достаточно общим в популяции. Эти типы генов (например, те, которые включены в метаболизм андрогенов и поэтому действуют на пролиферацию клеток ПЖ или других органов) не вызывают рак прямо, но влияют опосредованно на риск заболевания раком. Вероятно, они влияют на риск развития рака в связи с другими факторами, и их следует рассматривать в рамках полигенной этиологии рака, что дает возможность идентифицировать индивидуумов с высоким или низким риском полигенного профиля [6, 61].

Современное состояние изучения молекулярных механизмов злокачественной трансформации, по видимому, не дает шансов на обнаружение универсального звена канцерогенеза опухолевого роста с участием андрогенов [5, 62]. Это усложняет, но не исключает поиск ключевых биохимических мишеней для лечения андрогензависимых опухолей. Исследования в этой области проводятся столь интенсивно, что нет сомнений в значительном прогрессе в самом ближайшем будущем.

Даже если не учитывать теоретическую важность рассмотренной проблемы как общебиологической, необходимо отметить, что знание механизмов гормонального канцерогенеза — это возможность правильного подхода к профилактике и лечению различного типа злокачественных опухолей, к применению гор-

мональной терапии и оценке эффективности лечения [3, 4, 62, 63].

#### Список сокращений

- A4 — 4-андростен-3,17-дион  
17 $\beta$ -ГСД — 17 $\beta$ -гидроксистероиддегидрогеназа  
3 $\beta$ -ГСР — 3 $\beta$ -гидроксистероидредуктаза  
ДТ — 5 $\alpha$ -дигидротестостерон (5 $\alpha$ -андростан-3-он-17 $\beta$ -ол)  
ДЭА — дегидроэпиандростерон (5-андростен-17-он-3 $\beta$ -ол)  
5 $\alpha$ -Р — стероид-5 $\alpha$ -редуктаза (4-ен-3-оксостероид-5 $\alpha$ -оксидоредуктаза)  
РА — рецептор андрогенов  
Т — тестостерон (4-андростен-3-он-17 $\beta$ -ол)  
AR (androgen receptor gene) — ген рецептора андрогенов  
TGF (tissue growth factor) — фактор роста фибробластов

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Берштейн Л.М. Гормональный канцерогенез. СПб.: Наука, 2000, 199 с.
2. Bonney R.C., Reed M.J., Beranek P.A. e. a. J. Steroid. Biochem, 1986, v. 24, p. 361—364.
3. Habib F.K. Eur. Surg. Oncol., 1997, v. 23, p. 625—639.
4. Stanford J.L., Just J.J., Gibbs M. e. a. Cancer. Res., 1997, v. 57, p. 1194—1198.
5. Tabard L., Joly M.O., Nicolas B. e. a. In.: Program. Abstrs. Xth Intern. Congr. on Hormonal Steroids.-Québec City, June 17—21, 1998, p. 120.
6. Ross R.K., Pike M.C., Goetzee G.A. e. a. Cancer Res., 1998, v. 58, p. 4497—4504.
7. Лухтеништейн А.В., Киселева Н.П. Биохимия, 2001, т. 66, № 3, с. 293—317.
8. Jensen E.V., DeSombre E.R. In: Cancer Medicine, 4<sup>th</sup> Ed. Eds. J.F Holland e. a. Baltimore: Williams and Wilkins, 1997, p. 1049—1060.
9. Kennedy B.J. Ibid., p. 1061—1066.
10. Hendersen B.E., Bernstein L., Ross R.K. Ibid., p. 277—292.
11. Bruchovsky N. Ibid., p. 1133—1148.
12. Crawford E.D., Boccon-Gibod L., Bruchovsky N. e. a. In: Prostate Cancer. 2<sup>nd</sup> Int. Consultation on Prostate Cancer. June 27—29, 1999, Paris. Eds. G. Murphy e. a. Health Publication Ltd.: 2000, p. 353—394.
13. Hall S.J., Mutchnik S.E., Yang G. e. a. Cancer Gene Ther., 1999, v. 6, p. 54—63.
14. Tang D.G., Porter A.T. Prostate, 1997, v. 32, p. 284—293.
15. Matsushima H., Goto T., Hosaka Y. e. a. Cancer, 1999, v. 85, p. 1822—1827.
16. Fingert H.J., Campasi J., Pardee A.B. In: Cancer Medicine, 4<sup>th</sup> Ed. Eds. J.F Holland e. a. Baltimore: Williams and Wilkins, 1997, p. 3—18.
17. Geck P., Szelei J., Jimenez J. e. a. J. Steroid Biochem. Mol. Biol., 1999, v. 68, p. 41—50.
18. Bartsch G., Klocker H., Ackermann R. e. a. In: Prostate Cancer. 2<sup>nd</sup> Int. Consultation on Prostate Cancer. June 27—29, 1999, Paris. Eds. G. Murphy e. a. Health Publication Ltd.: 2000, p. 57—136.
19. Jenster G. Semin. Oncol, 1999, v. 26, p. 407—421.
20. Lu S., Tsai S.Y., Tsai M.J. Endocrinology, 1999, v. 140, p. 5054—5049.
21. Дегтярь В.Г., Кушлинский Н.Е. Успехи совр. биологии, 2000, т. 120, № 1, с. 48—59.

22. Sciarra A., Casale P., DiChirio C. e. a. *Minerva Urol. Nefrol.*, 1998, v. 50, p. 185–190.
23. Tilley W.D., Buchanan G., Hickey T.E., Bentel J.M. *Clin. Cancer Res.*, 1996, v. 2, p. 277–285.
24. Зезеров Е.Г., Северин Е.С. *Вестн. РАМН*, 1998, № 5, с. 29–35.
25. Зезеров Е.Г., Северин Е.С. Там же, 1999, № 3, с. 49–56.
26. Herrmann M., Scholmerich J., Straub R.H. *Ann. NY. Acad. Sci.*, 2002, v. 966, p. 166–186.
27. Gleave M., Bruchovsky N., Goldenberg S.L., Rennie P. *Eur. Urol.*, 1998, v. 34(Suppl. 3), p. 37–41.
28. Magi-Galluzzi C., Murphy M., Cangì M.G., Loda M. *Anal. Quant. Cytol. Histol.*, 1998, v. 20, p. 343–350.
29. Risch H.A. *J. Natl. Cancer Inst.*, 1998, v. 90, p. 1774–1786.
30. Bjelfman C., Söderström T.G., Brekkan E. e. a. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1997, v. 82, p. 2210–2214.
31. Iwasaki S., Kato K., Mori T. e. a. *Jpn. J. Cancer Res.*, 1999, v. 90, p. 2–30.
32. Negri-Cesi P., Colciago A., Poletti A., Motta M. *Prostate*, 1999, v. 41, p. 224–232.
33. Дегтярь В.Г., Кушлинский Н.Е. *Бюлл. экспер. биол. мед.*, 2000, т. 129, № 5, с. 484–490.
34. Craft N., Sawyers C.L. *Cancer Metastasis Rev.*, 1998–99, v. 17, p. 421–427.
35. George F.M., Russell D.W., Wilson J.D. *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 1991, v. 88, p. 8044–8047.
36. Akalu A., Dimajian D.A., Highshaw R.A. e. a. *J. Urol.*, 1999, v. 68, p. 1355–1358.
37. Дегтярь В.Г., Кушлинский Н.Е. *Биохимия*, 2001, т. 66, № 3, с. 318–331.
38. Macridakis N.M., Ross R.K., Pike M.C. e. a. *Lancet*, 1999, v. 354, p. 975–978.
39. Klocker H., Culig Z., Hobisch A. e. a. In: *Basic Research in Urological Oncology*. Ed. L. Luciano e. a. Basel: Karger, 1996, p. 28–40.
40. Cronauer M.V., Nessler-Menardi C., Klocker H. e. a. *Br. J. Cancer*, 2000, v. 82, p. 39–45.
41. Planz B., Aretz H.T., Wang Q. e. a. *Prostate*, 1999, v. 41, p. 233–242.
42. Sadar M.D., Hussain M., Bruchovsky N. *Endocr. Relat. Cancer.*, 1999, v. 6, p. 487–502.
43. Irvine R.A., Ma H., Yu M.C. e. a. *Hum. Mol. Genet.*, 2000, v. 9, p. 267–274.
44. Hakimi J.M., Schoenberg M.P., Rondinelli R.H. e. a. *Clin. Cancer Res.*, 1997, v. 3, p. 1599–1608.
45. Yong E.L., Ghadessy F.J., Wang Q. e. a. *Rev. Reprod.*, 1998, v. 3, p. 141–144.
46. Pettaway C.A. *J. Natl. Med. Assoc.*, 1999, v. 91, p. 653–660.
47. Nazareth L.V., Stenoien D.L., Bingman W.E. e. a. *Mol. Endocrinol.*, 1999, v. 13, p. 2065–2075.
48. Adams J.B. *Breast Cancer Res. Treat.*, 1998, v. 51, p. 183–188.
49. Gingras S., Moriggi R., Groner B., Simrad J. *Mol. Endocrinol.*, 1999, v. 13, p. 66–81.
50. Lapointe J., Fournier A., Richard V., Labrie C. *Endocrinology*, 1999, v. 140, p. 416–421.
51. Liao D.Z., Pantazis C.G., Hou X., Li S.A. *Carcinogenesis*, 1998, v. 19, p. 2173–2180.
52. Soucy P., Dallaire T. B., Lumbroso S. e. a. *Bull. Cancer*, 1999, v. 86, p. 618–621.
53. Njar V.C., Brodie A.M. *Curr. Pharm. Des.*, 1999, v. 5, p. 163–180.
54. Labrie F., Simard J., Luu-The V. e. a. *Baillieres Clin. Endocrinol. Metab.*, 1994, v. 8, p. 451–474.
55. Moghrabi N., Anderson S. *Trends Endocrinol. Metab.*, 1998, v. 9, p. 265–270.
56. El-Alfy M., Luu-The V., Huang X.-F. e. a. *Endocrinology*, 1999, v. 140, p. 1481–1491.
57. Dufort I., Rheault P., Huang X.F. e. a. *Ibid.*, 1999, v. 140, p. 568–574.
58. Biswas M.G., Russel D.W. *J. Biol. Chem.*, 1997, v. 272, p. 15959–15966.
59. Koh E., Noda T., Kanaya J., Namiki M. *Prostate*, 2002, v. 53, p. 154–159.
60. Margiotti K., Kim E., Pearce C.L. e. a. *Ibid.*, 2002, v. 53, p. 65–58.
61. Kallioniemi O.-P., Kolmer M., Bubendorf L. e. a. In: *Program. Abstrs. Xth Intern. Congr. on Hormonal Steroids*. Québec City, June 17–21, 1998, p. 53.
62. Kokontis J.M., Liao S. *Vitam. Horm.*, 1999, v. 55, p. 219–307.
63. Daliani D., Papandreou C.N. *Semin. Oncol.*, 1999, v. 26, p. 399–406.