

© Коллектив авторов, 2023

УДК 616-092

Московцев А.А.^{1,2,3}, Зайченко Д.М.^{1,3,4}, Иванов П.К.³, Солопова О.Н.³**Клеточный стресс, старение и канцерогенез**¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии»,
125315, Москва, Россия, Балтийская ул., д. 8;²ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России,
125993, Москва, Россия, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1;³ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России;
115478, Москва, Россия, Каширское ш., д. 24, корп. 2;⁴ФГАОУ ВПО «Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы»,
117198, Москва, Россия, ул. Миклухо-Маклая, д. 10, корп. 2

Соматические мутации, которые придают селективное преимущество в росте соматическим клеткам, считаются ключевым фактором в развитии спорадических опухолей. Исследования канцерогенного соматического мутагенеза, причиной которого могут быть как прямые повреждения ДНК и репарация, так и ошибки во время репликации ДНК, затруднены из-за большого числа сопутствующих «нераковых» мутаций. Геномные данные указывают на присутствие в нормальных тканях значительного числа клеток-носителей критических онкогенных мутаций, которые не демонстрируют каких-либо фенотипических аномалий. Это ставит вопросы о функциональной значимости этих мутаций для канцерогенеза. В обзоре рассматривается гипотеза о проонкогенной направленности клеточного стресса, проявляющейся не только на стадии прогрессии опухоли, но и в качестве возможного события, инициализирующего злокачественную трансформацию. О важности адаптивных механизмов стрессовых ответов опухолевых клеток свидетельствуют новые успешные диагностические подходы, использующих экспрессионные сигнатуры генов клеточного стрессового ответа на белки с ненативными конформациями (Unfolded Protein Response) для прогноза течения рака.

Ключевые слова: клеточный стресс; канцерогенез; старение; соматические мутации**Для цитирования:** Московцев А.А., Зайченко Д.М., Иванов П.К., Солопова О.Н. Клеточный стресс, старение и канцерогенез. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия.* 2023; 67(4): 79-85.

DOI: 10.25557/0031-2991.2023.04.79-85

Участие авторов: Московцев А.А., Зайченко Д.М. – концепция обзора, отбор публикаций, критический пересмотр, написание статьи; редактирование текста, утверждение окончательного варианта рукописи для публикации, оформление рукописи для публикации; Иванов П.К., Солопова О.Н. – обзор публикаций, критический пересмотр и редактирование текста. Утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи – все соавторы.**Для корреспонденции:** Московцев Алексей Александрович, e-mail: bioinf@mail.ru**Финансирование.** Грант Российского научного фонда № 22-25-00820, <https://rscf.ru/project/22-25-00820>.**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 11.09.2023

Принята к печати 19.10.2023

Опубликована 27.12.2023

Moskovtsev A.A.^{1,2,3}, Zaichenko D.M.^{1,3,4}, Ivanov P.K.³, Solopova O.N.³**Cellular stress, aging and carcinogenesis**¹Institute of General Pathology and Pathophysiology,
Baltiyskaya St. 8, Moscow, 125315, Russian Federation;²Russian Medical Academy of Continuing Professional Education,
Barrikadnaya St. 2/1, Moscow, 125993, Russian Federation;³Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of the Russian Federation,
Kashirskoye shosse 24, Moscow, 115478, Russian Federation;⁴Peoples' Friendship University of Russia,
st. Mikloukho-Maklaya 10, Moscow, 117198, Russian Federation

Somatic mutations, which may confer a selective advantage in somatic cell growth, are considered an important mechanism in the development of sporadic tumors. Studies of carcinogenic mutagenesis, the source of which can be both direct DNA damage and errors during DNA replication, are difficult due to the large number of concomitant non-cancerous mutations. Genomic data indicate the presence in normal tissues of a significant number of cells carrying critical oncogenic mutations that do not demonstrate any phenotypic abnormalities. This raises questions about the functional significance of these

mutations for carcinogenesis. This review examines the hypothesis about the pro-oncogenic role of cellular stress in carcinogenesis, which manifests itself not only at the stage of tumor progression, but also as an event that potentially initiates malignant transformations. Examples are given of new successful diagnostic approaches that use expression signatures of genes involved in cellular stress response to proteins with non-native conformations (Unfolded Protein Response), to predict the course of cancer.

Keywords: cellular stress; carcinogenesis; aging; somatic mutations

For citation: Moskovtsev A.A., Zaichenko D.M., Ivanov P.K., Solopova O.N. Cellular stress, aging and carcinogenesis. *Patologicheskaya Fiziologiya i Eksperimental'naya terapiya. (Pathological Physiology and Experimental Therapy, Russian Journal)*. 2023; 67(4): 79-85. (in Russian)

DOI: 10.25557/0031-2991.2023.04.79-85

Author's contribution: Moskovtsev A.A., Zaichenko D.M. – concept of the review, selection of publications, critical revision and writing of the article, text editing, approval of the final version of the manuscript for publication, design of the manuscript for publication; Ivanov P.K., Solopova O.N. – review of publications, critical revision and editing of the text. Approval of the final version of the article – all co-authors.

For correspondence: Alexey A. Moskovtsev, Ph.D, leading researcher, head of Cellular Stress Group, e-mail: bioinf@mail.ru

Information about the authors:

Moskovtsev A.A., <https://orcid.org/0000-0002-5648-8245>

Zaichenko D.M., <https://orcid.org/0000-0003-024-0065>

Funding. The work was supported by the Russian Science Foundation, grant # 22-25-00820, <https://rscf.ru/project/22-25-00820/>

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Received 11.09.2023

Accepted 19.10.2023

Published 27.12.2023

Несмотря на десятилетия активных исследований, патогенез рака является все еще нерешенной проблемой, в связи с чем разрабатываемые методы терапии недостаточно эффективны. Существенными препятствиями при изучении развития онкологических заболеваний являются высокая сложность организации клетки, значительная гетерогенность опухоли, ее комплексная эволюция во времени.

Ключевым механизмом возникновения спорадических опухолей в настоящее время считается мутагенез – соматические мутации в драйверных генах, которые придают селективное преимущество в росте тем клеткам, где эти мутации произошли [1]. Накопление мутаций было отслежено в колоректальных опухолях. Сначала в клетках эпителия кишечника происходит мутация в гене-привратнике APC [2], которая приводит к развитию медленно растущей аденомы. Следующая мутация в гене KRAS инициирует второй раунд клонального роста [1, 3], и число клеток с двумя мутациями начинает существенно превышать число клеток, несущих только мутацию в привратнике, в результате этого формируется крупная аденома. Приобретение клонами дополнительных мутаций в таких генах как PIK3CA, SMAD4 и TP53 ассоциировано с формированием злокачественной опухоли, способной к инвазивному росту через базальную мембрану и метастазированию в лимфоузлы и дистантные органы [1, 4]. Существуют оценки, согласно которым каждая драйверная мутация придает очень небольшое селективное

преимущество в росте порядка всего лишь 0,4% в балансе клеточного деления или гибели [1, 5].

Хотя известны примеры последовательного приобретения мутаций, подобные вышеописанному, установление именно канцерогенного мутагенеза представляет собой большую проблему из-за большого числа сопутствующих «нераковых» мутаций, источником которых могут быть ошибки во время репликации ДНК при нормальной пролиферации клеток [6]. Важное значение для мутагенеза имеют прямые повреждающие воздействия на ДНК генотоксичными агентами с последующей репарацией, эффективность которой может быть различна в зависимости от состояния клеток. Соматический мутагенез, по-видимому, также является естественным побочным продуктом роста, обновления и восстановления тканей [7], включая внутриклеточную регенерацию. В результате зрелые ткани представляют собой генетическую мозаику [8].

Была обнаружена значимая корреляция между числом делений стволовых клеток в определенной ткани и возникновением рака этой ткани, что позволило предположить, что в большинстве случаев рак представляет собой внутренний процесс, который не является результатом действия экзогенных канцерогенов или факторов окружающей среды, а обусловлен случайными ошибками во время репликации клеточной ДНК [9]. Однако, существуют доказательства того, что и окружающая среда, и образ жизни оказывают существенное влияние на заболеваемость несколькими

ми распространенными типами рака, а влияние вышеописанных внутренних факторов на развитие рака может быть переоценено и не превышать 30% [10].

Клеточное деление и неблагоприятные внешние факторы могут сочетаться в патогенезе рака. Действие последних может приводить к развитию клеточного стресса. Известно, что ответ на клеточный стресс сопровождается начальным снижением уровня свободных, не связанных с белками-клиентами шаперонов, т.е. фактически происходит перенаправление шаперонов, участвующих в нормальных клеточных процессах, на связывание поврежденных белков. В результате этого скрытые мутации, “экранируемые” шаперонами, могут проявляться фенотипически и быть источником канцерогенных поломок в клетке. Кроме того, в условиях клеточного стресса вероятность ошибочного копирования нуклеиновых кислот в процессах транскрипции и репликации (при условии возвращения клеток в цикл) возрастает, что также может приводить к повышенному мутагенезу.

Постулатом теории соматических мутаций можно считать утверждение, что клетки, несущие критические онкогенные мутации, обязательно должны давать начало раковым опухолям [7], если только они не элиминируются в результате активации программы клеточной гибели через внутренние сигналы или внешние агенты, например, компоненты иммунной системы.

Тем не менее, геномные данные указывают на присутствие в нормальных тканях значительного числа клеток-носителей критических онкогенных мутаций, которые не демонстрируют каких-либо фенотипических аномалий [7].

Так, в исследовании Martincorena и соавт. [11] анализировали мутантные клеточные клоны в нормальном эпителии пищевода от девяти доноров (возраст от 20 до 75 лет). Соматические мутации накапливались с возрастом и, как считают авторы, в основном были обусловлены внутренними мутационными процессами. Была обнаружена сильная позитивная селекция клонов, несущих мутации в 14 генах, ассоциированных с развитием рака. У доноров среднего и пожилого возраста клоны с мутациями, связанными с раком, занимали значительную часть эпителия, при этом мутации NOTCH1 и TP53 встречались в диапазонах от 12 до 80% и от 2 до 37% клеток соответственно. Интересно, что распространенность NOTCH1 мутаций в нормальном пищеводе было в несколько раз выше, чем при раке пищевода.

Авторы обнаруживают в пищеводе даже более высокую частоту ассоциированных с раком мутаций, чем в коже, подвергаемой действию солнечного све-

та. Большинство драйверов рака пищевода определяется в нормальном эпителии пищевода как проходящий отбор — от десятков до сотен клонов клеток на квадратный сантиметр. С возрастом клоны, несущие ассоциированные с опухолями мутации, колонизируют большую часть эпителия. Однако, такая позитивная селекция и колонизация не сопровождается заметными изменениями в гистологии [11]. Это порождает вопросы о функциональной значимости этих мутаций для канцерогенеза. Т.е. сам по себе факт доминирования отдельных клонов может быть недостаточен для малигнизации. Однако, избыточный рост отдельных клонов, увеличение клеточной плотности может спровоцировать ухудшение условий микроокружения — снижение доступности питательных веществ, кислорода, рост механического напряжения и др. — все эти внешние факторы способны индуцировать клеточный стресс.

В исследовании [11] также отмечается, что, несмотря на схожесть в опухолеассоциированных мутациях, существуют принципиальные отличия между геномами клеток в мутантных клонах стареющего нормального эпителия и раковых клеток. Мутационная нагрузка в клетках стареющего эпителия примерно в десять раз ниже, чем при раке пищевода, наблюдается отсутствие мутагенеза APOBEC и хромосомной нестабильности. Кроме того, хотя клоны с драйверными мутациями широко распространены, среднее количество мутаций на клетку в нормальном пищеводе намного ниже, чем в раковых клетках. Авторы считают, что наблюдаемое согласуется с многостадийной теорией канцерогенеза [12].

Соматические мутации считаются фактором, способствующим старению: эти мутации наряду с повреждениями пассивно накапливаются в течение жизни в клетках и постепенно снижают клеточную приспособляемость [13]. Ряд авторов рассматривает позитивную селекцию клонов как фундаментальный механизм, распространенный в разных тканях — примеры включают в себя кровь, подвергающуюся воздействию солнца кожу, эпителий пищевода [14], и этот механизм может способствовать старению [15]. Тем не менее, положительный отбор мутантных клонов может способствовать не снижению, а повышению адаптивных способностей клеток. Это повышение может, вероятно, происходить в ущерб функциям этих клеток как тканевых элементов. Как уже было отмечено выше, ускорение селекции может приводить к прогрессирующему дисбалансу и ухудшению микроокружения, что будет требовать дальнейшей адаптации, и этот порочный цикл может воспроизводиться со все возрас-

тающей скоростью. Адаптация может происходить с включением механизмов стрессового ответа клеток, что, в свою очередь может способствовать ускорению накопления мутаций.

На важную роль регенерации и обновления в процессе накопления мутаций указывают изменения в клетках постмитотических тканей. Так, нейроны — терминально дифференцированные неделяющиеся клетки — накапливают соматические мутации с постоянной скоростью на протяжении всей жизни без клеточного деления, причем эта скорость сопоставима с таковой для митотически активных тканей [16].

Функциональные эффекты начальной предраковой селекции изучены недостаточно, и неясно, в какой степени она ускоряет переход к малигнизации. В целом, механизмы ранней инициации рака являются плохо понимаемыми, несмотря на все увеличивающиеся объемы данных исследований, направленных на изучение процессов накопления мутаций. Тем не менее, изменения адаптивных свойств популяции клеток с возрастом, происходящие путем только соматических мутаций, соматических мутаций с последующим отбором, а также за счет активации программ клеточного стрессового ответа, по-видимому, вносят вклад в процессы злокачественной трансформации, при этом указанные механизмы могут взаимно дополнять друг друга.

Клеточные стрессовые ответы в своей начальной фазе способствуют повышению адаптивных свойств клеток и их выживанию, и они считаются проонкогенными механизмами, способствующими в том числе устойчивости клеток к противоопухолевой терапии, и опухолевой прогрессии. Было выдвинуто предположение, что в инициацию рака может быть вовлечена активация программы ответа клетки на стресс [17].

Повышенная экспрессия белков теплового шока (HSPs) играет ключевую роль в защите опухолевых клеток от спонтанного апоптоза, а также от апоптоза, вызванного противоопухолевой терапией [18]. Другие типы клеточного стресса, такие, как стресс эндоплазматического ретикулума, также являются важным проадаптивным элементом опухолевых клеток. Подавление транскрипционных программ клеточного стресса в ответ на протеотоксичность препятствует или задерживает экспериментально индуцированный канцерогенез [19].

По нашим данным [20], активация программы клеточного стресса влечет за собой увеличение экспрессии генетических повторов. Активация ретротранспозонов может быть механизмом, обуславливающим токсический компонент стрессового ответа через повреждение ДНК, активацию клеточных сенсоров ДНК

и запуск соответствующих сигнальных каскадов, таких, как STING, а также формирование провоспалительного профиля секретомы, и подавление экспрессии компонентов биогенеза микроРНК — в частности, при стрессе эндоплазматического ретикулума нами показано снижение экспрессии DICER и глобальное подавление экспрессии всего класса микроРНК [20]. Снижение уровня экспрессии всего класса микроРНК может приводить к частичной дедифференцировке клеток, что является признаком опухолевой прогрессии. Такое эпигенетическое изменение на уровне всего класса микроРНК, по-видимому, может быть передано клеточным потомкам. Интересно, что при клеточном старении, индуцированном стрессом эндоплазматического ретикулума, снижение биогенеза микроРНК не наблюдалось [21].

Ряд авторов предполагает, что рак может быть прямым результатом адаптации клеток к стрессовым условиям, и что клеточные механизмы буферизации стресса не являются вспомогательными, а играют ключевую роль в онкогенезе [7].

Одним из элементов инициации опухолевого роста могут быть множественные или хронические клеточные стрессы с соответствующими постстрессорными фазами. В одном известном методе трансформации фибробласты мышинных эмбрионов в культуре подвергали воздействию рентгеновских лучей (400 рад), а затем инкубировали в течение нескольких дней до конфлюэнта и, таким образом, остановки пролиферации. Через 30 дней дальнейшей постконфлюэнтной инкубации поверх монослоя конфлюэнтных клеток появились очаги трансформированных клеток [22]. В данном случае фибробласты подвергаются нескольким типам стресса — так называемому стрессу культивирования при переводе клеток в условия *in vitro*, облучению и высокой клеточной плотности. В моделях канцерогенеза *in vivo* кожа мышей, получивших однократную дозу полного канцерогена, становится восприимчивой к образованию опухолей при повторном воздействии немутагенного промотора — соединения, не способного само по себе индуцировать рак. У грызунов химические канцерогены с генотоксическим потенциалом вызывают рак толстой кишки, но рак также индуцируется декстрансульфатом натрия, который не является генотоксичным, но вызывает колит [23]. Хорошо известно, что люди, страдающие воспалительными заболеваниями кишечника, включая язвенный колит и болезнь Крона, подвержены значительно более высокому риску развития рака толстой кишки [24]. Это указывает на участие провоспалительных механизмов в канцерогенезе. Негенотоксичные соединения могут вызы-

вать определенные типы клеточного стресса, например, индуцировать протеотоксический стресс, в ходе которого белки будут терять нативные конформации, агрегировать и вносить дисбаланс в протеостаз [25]. Это может нарушать их взаимодействия с нуклеиновыми кислотами, липидами, работу сигнальных систем клетки. В ходе клеточного стресса могут меняться физико-химические параметры цитоплазмы и изменяться условия для фазового перехода жидкость-жидкость, что может сказываться на составе и динамике различных рибонуклеопротеиновых гранул.

В механизмах канцерогенеза важную роль играют клеточное микроокружение и стромальные компоненты. В экспериментах на животных показано, что если строма молочной железы, лишенная сопутствующих эпителиальных клеток, подвергалась воздействию физических или химических канцерогенов, возможна индукция опухолей эпителия молочной железы [26]. Таким образом, в данном случае может иметь место опосредованный канцерогенез. Могут ли быть задействованы в данном случае механизмы передачи стрессового состояния между клетками — это вопрос, требующий дальнейших исследований, однако, вовлечение в этот процесс провоспалительного секрета не вызывает сомнений.

В последнее время в литературе появляются данные, которые указывают на возможность передачи состояния активации ответа на стресс ЭПР (UPR) от одних клеток и тканей к другим. Эта трансмиссия была впервые замечена в *C.elegans* между нейронами червя и клетками его кишечника: мутации в нейрональном рецепторе могут вызывать активацию UPR в дистальных тканях, а стресс-ассоциированный сплайсинг XBP1 в нервной системе приводит к активации UPR в клетках кишечника, что, в свою очередь, улучшает организменную устойчивость к стрессу ЭПР, протеостаз и увеличивает продолжительность жизни [27, 28]. Экспрессия XBP1 в нейронах мышшиного гипоталамуса приводит к усилению ответа UPR в печени по аналогичному вышеописанному клеточно-неавтономному механизму активации UPR [29]. Это приводит к более высокому расходу энергии и устойчивости к ожирению, вызванному диетой, а также к повышению чувствительности к инсулину, что способствует нормализации уровня глюкозы.

Кроме того, исследования на культурах клеток человека показали, что кондиционированная среда из ЭПР-стрессированных опухолевых клеток может активировать UPR в иммунных клетках и гепатоцитах, но достоверность этого сигнального механизма передачи оспаривается [30, 31]. В опухолях активация UPR

посредством факторов, таких, как гипоксия и недостаток питательных веществ, может привести к «упреждающей» активации UPR в соседних клетках [32].

В процессах передачи между клетками активного состояния UPR молекулы-посредники не установлены. Возможно, эту роль могут играть некоторые предшественники сигнальных молекул DAMP. Недавно было показано, что стресс ЭПР, вызванный двумя различными механизмами в клетках хориокарциномы BeWo, приводит к высвобождению внеклеточных везикул (EV), несущих молекулы DAMP, что может способствовать усилению системной воспалительной реакции, характерной для преэклампсии — расстройства при беременности, а также может иметь отношение к другим хроническим воспалительным заболеваниям [33]. Среди этих DAMPs наиболее представленными в везикулах оказались белки HMGB1, hsp70 и гистон H3. При преэклампсии, уровни HMGB1, hsp70, внеклеточной АТФ, S100B и митохондриальной ДНК существенно повышены в циркуляторном русле. Механизм продукции экстраклеточных везикул с DAMP при стрессе ЭПР не установлен, но следует отметить, что снижение уровня активных форм кислорода блокировало эту продукцию. Интересно то, что окислительный стресс часто сопровождает стресс ЭПР.

Таким образом, стрессовый ответ клеток может являться важным механизмом инициации и прогрессии рака. В последнее время значительно вырос интерес к стрессовым генам для прогноза течения рака. В ряде работ были использованы экспрессионные сигнатуры генов клеточного стресса в качестве прогностических маркеров при раке. Показано, что сигнатура активации генов UPR предсказывает клинический исход при ER α -положительном раке молочной железы [34]. В этой работе была разработана сигнатура генов ответа на неправильно свернутые белки [35], состоящая из генов, кодирующих компоненты сигнальных путей UPR, и их транскрипционные мишени. Используя данные 261 пациента с ER α + раком молочной железы, каждому из которых была присвоена высокая или низкая степень геномной сигнатуры UPR, авторы наблюдали сокращение времени до рецидива у пациентов со сверхэкспрессией сигнатуры UPR. Чтобы оценить сигнатуру UPR у пациентов, проходящих терапию тамоксифеном, образцы, собранные от 474 ER α + пациентов с раком молочной железы до начала 5-летней терапии тамоксифеном, были отнесены к группам низкого, среднего или высокого риска активного ответа UPR. Повышенная начальная экспрессия сигнатуры гена UPR хорошо коррелировала с последующим сокращением времени до рецидива. В когор-

те из 236 ERα+ пациентов с раком молочной железы сверхэкспрессия UPR была сильным прогностическим фактором снижения выживаемости. Авторы заключают, что степень активации UPR является мощной прогностической генной сигнатурой при ERα+ раке молочной железы для разделения пациентов на группы высокого и низкого риска рецидивов. Расширение сигнатур генов за счет комбинации стрессовых путей и стресс-ассоциированных некодирующих РНК, а также дополнение мутационными профилями может позволить построить более эффективные прогностические стрессовые сигнатуры опухолей.

Литература

(п.п. 1–34 см. References)

35. Меситов М.В., Московцев А.А., Кубатиев А.А. Молекулярная логика сигнальных путей при стрессе эндоплазматического ретикулума: система UPR (Unfolded Protein Response). *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. 2013; 57(4): 97–108.

References

- Vogelstein B., Papadopoulos N., Velculescu V.E., Zhou S., Diaz L.A., Kinzler K.W. Cancer Genome Landscapes. *Science* (New York, NY), NIH Public Access. 2013; 339: 1546. <https://doi.org/10.1126/SCIENCE.1235122>
- Kinzler K.W., Vogelstein B. Cancer-susceptibility genes. Gatekeepers and caretakers. *Nature*. 1997; 386: 761–3. <https://doi.org/10.1038/386761A0>
- Fearon E.R., Vogelstein B. A genetic model for colorectal tumorigenesis. *Cell*. 1990; 61, 759–67. [https://doi.org/10.1016/0092-8674\(90\)90186-I](https://doi.org/10.1016/0092-8674(90)90186-I)
- Jones S., Chen W.D., Parmigiani G., Diehl F., Beerenwinkel N., Antal T., et al. Comparative lesion sequencing provides insights into tumor evolution. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, National Academy of Sciences. 2008; 105: 4283. <https://doi.org/10.1073/PNAS.0712345105>
- Bozic I., Antal T., Ohtsuki H., Carter H., Kim D., Chen S., et al. Accumulation of driver and passenger mutations during tumor progression. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, National Academy of Sciences. 2010; 107: 18545–50. <https://doi.org/10.1073/PNAS.1010978107/-/DCSUPPLEMENTAL>
- Lynch M. Evolution of the mutation rate. *Trends in Genetics: TIG*, NIH Public Access. 2010; 26: 345. <https://doi.org/10.1016/J.TIG.2010.05.003>
- Aranda-Anzaldo A., Dent M.A.R. Is cancer a disease set up by cellular stress responses? *Cell Stress & Chaperones*, Springer. 2021; 26: 597. <https://doi.org/10.1007/S12192-021-01214-4>
- Oota, S. Somatic mutations – Evolution within the individual. *Methods* (San Diego, Calif), *Methods*. 2020; 176: 91–8. <https://doi.org/10.1016/J.YMETH.2019.11.002>
- Tomasetti C., Vogelstein B. Variation in cancer risk among tissues can be explained by the number of stem cell divisions. *Science* (New York, NY), NIH Public Access. 2015; 347: 78. <https://doi.org/10.1126/SCIENCE.1260825>
- Wu S., Powers S., Zhu W., Hannun, Y.A. Substantial contribution of extrinsic risk factors to cancer development. *Nature*, NIH Public Access. 2016; 529, 43. <https://doi.org/10.1038/NATURE16166>
- Martincorena I., Fowler J.C., Wabik A., Lawson A.R.J., Abascal F., Hall M.W.J., et al. Somatic mutant clones colonize the human esophagus with age. *Science* (New York, NY), Europe PMC Funders. 2018; 362: 911. <https://doi.org/10.1126/SCIENCE.AAU3879>
- Armitage P., Doll R. The Age Distribution of Cancer and a Multistage Theory of Carcinogenesis. *British Journal of Cancer*, Nature Publishing Group. 1954; 8, 1. <https://doi.org/10.1038/BJC.1954.1>
- López-Otín C., Blasco M.A., Partridge L., Serrano M., Kroemer G. The Hallmarks of Aging. *Cell*, Europe PMC Funders. 2013; 153: 1194. <https://doi.org/10.1016/J.CELL.2013.05.039>
- Martincorena I., Roshan A., Gerstung M., Ellis P., Van Loo P., McLaren S., et al. (2015) High burden and pervasive positive selection of somatic mutations in normal human skin. *Science* (New York, NY), Europe PMC Funders. 348, 880. <https://doi.org/10.1126/SCIENCE.AAA6806>
- Martincorena, I., Raine, K.M., Gerstung, M., Dawson, K.J., Haase, K., Van Loo, P., et al. (2017) Universal Patterns of Selection in Cancer and Somatic Tissues. *Cell*, Elsevier. 171, 1029. <https://doi.org/10.1016/J.CELL.2017.09.042>
- Abascal, F., Harvey, L.M.R., Mitchell, E., Lawson, A.R.J., Lensing, S. V., Ellis P. et al. (2021) Somatic mutation landscapes at single-molecule resolution. *Nature*, Nature. 593, 405–10. <https://doi.org/10.1038/S41586-021-03477-4>
- Brash, D. and Cairns, J. (2009) The mysterious steps in carcinogenesis. *British Journal of Cancer*, Nature Publishing Group. 101, 379. <https://doi.org/10.1038/SJ.BJC.6605171>
- Ciocca, D.R. and Calderwood, S.K. (2005) Heat shock proteins in cancer: diagnostic, prognostic, predictive, and treatment implications. *Cell Stress & Chaperones*, Springer. 10, 86. <https://doi.org/10.1379/CSC-99R.1>
- Gabai, V.L., Meng, L., Kim, G., Mills, T.A., Benjamin, I.J. and Sherman, M.Y. (2012) Heat Shock Transcription Factor Hsf1 Is Involved in Tumor Progression via Regulation of Hypoxia-Inducible Factor 1 and RNA-Binding Protein HuR. *Molecular and Cellular Biology*, American Society for Microbiology (ASM). 32, 929. <https://doi.org/10.1128/MCB.05921-11>
- Mesitov M.V., Soldatov R.A., Zaichenko D.M., Malakho S.G., Klementyeva T.S., Sokolovskaya, A.A., et al. Differential processing of small RNAs during endoplasmic reticulum stress. *Scientific Reports*, Nature Publishing Group. 2017; 7: 1–14. <https://doi.org/10.1038/srep46080>
- Zaichenko D.M., Mikryukova A.A., Astafeva I.R., Malakho S.G., Kubatiev A.A., Moskovtsev A.A. (2023) MicroRNA Biogenesis in Cell Senescence Induced by Chronic Endoplasmic Reticulum Stress. *Molecular Biology, Pleiades Publishing*. 2023; 57: 670–83. <https://doi.org/10.1134/S0026893323040192>
- Kennedy A.R., Fox M., Murphy G., Little J.B. Relationship between x-ray exposure and malignant transformation in C3H 10T1/2 cells. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *Proc Natl Acad Sci USA*. 1980; 77: 7262–6. <https://doi.org/10.1073/PNAS.77.12.7262>
- Tamaru T., Kobayashi H., Kishimoto S., Kajiyama G., Shimamoto F., Brown W.R. Histochemical study of colonic cancer in experimental colitis of rats. *Digestive Diseases and Sciences*. 1993; 38: 529–37. <https://doi.org/10.1007/BF01316510>

24. Lakatos P.L., Lakatos L. Risk for colorectal cancer in ulcerative colitis: Changes, causes and management strategies. *World Journal of Gastroenterology* : WJG, Baishideng Publishing Group Inc. 2008; 14: 3937. <https://doi.org/10.3748/WJG.14.3937>
25. Kukharsky M.S., Everett M.W., Lytkina O.A., Raspopova M.A., Kovrazhkina E.A., Ovchinnikov, R.K., et al. Protein Homeostasis Dysregulation in Pathogenesis of Neurodegenerative Diseases. *Molekuliarnaia Biologiya, Mol Biol (Mosk)*. 2022; 56: 1044–56. <https://doi.org/10.31857/S0026898422060143>
26. Maffini M.V., Soto A.M., Calabro J.M., Ucci A.A., Sonnenschein C. The stroma as a crucial target in rat mammary gland carcinogenesis. *Journal of Cell Science, J Cell Sci*. 2004; 117: 1495–502. <https://doi.org/10.1242/JCS.01000>
27. Taylor R.C., Dillin A. XBP-1 is a cell-nonautonomous regulator of stress resistance and longevity. *Cell, Cell*. 2013; 153: 1435. <https://doi.org/10.1016/J.CELL.2013.05.042>
28. Imanikia S., Özbey N.P., Krueger C., Casanueva M.O., Taylor R.C. Neuronal XBP-1 Activates Intestinal Lysosomes to Improve Proteostasis in *C. elegans*. *Current Biology* : CB, Curr Biol. 2019; 29: 2322–2338.e7. <https://doi.org/10.1016/J.CUB.2019.06.031>
29. Williams K.W., Liu T., Kong X., Fukuda M., Deng Y., Berglund E.D., et al. (2014) Xbp1s in Pomc neurons connects ER stress with energy balance and glucose homeostasis. *Cell Metabolism*. 20, 471–82. <https://doi.org/10.1016/J.CMET.2014.06.002>
30. van Ziel A.M., Wolzak K., Nölle A., Hoetjes P.J., Berenjeno-Correa E., van Anken E., et al. (2020) No evidence for cell-to-cell transmission of the unfolded protein response in cell culture. *Journal of Neurochemistry, John Wiley & Sons, Ltd*. 152, 208–20. <https://doi.org/10.1111/JNC.14856>
31. Mahadevan N.R., Rodvold J., Sepulveda H., Rossi S., Drew A.F., Zanetti M. Transmission of endoplasmic reticulum stress and pro-inflammation from tumor cells to myeloid cells. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2011; 108: 6561–6. <https://doi.org/10.1073/PNAS.1008942108>
32. Shapiro D.J., Livezey M., Yu L., Zheng X. and Andruska N. Anticipatory UPR Activation: A Protective Pathway and Target in Cancer. *Trends in Endocrinology and Metabolism*, Elsevier Inc. 2016; 27: 731–41. <https://doi.org/10.1016/j.tem.2016.06.002>
33. Collett G.P., Redman, C.W., Sargent, I.L., Vatish M. Endoplasmic reticulum stress stimulates the release of extracellular vesicles carrying danger-associated molecular pattern (DAMP) molecules. *Oncotarget, Impact Journals, LLC*. 2018; 9: 6707. <https://doi.org/10.18632/ONCOTARGET.24158>
34. Andruska N., Zheng X., Yang X., Helferich W.G., Shapiro D.J. Anticipatory Estrogen Activation of the Unfolded Protein Response is Linked to Cell Proliferation and Poor Survival in Estrogen Receptor α Positive Breast Cancer. *Oncogene*, NIH Public Access. 2015; 34: 3760. <https://doi.org/10.1038/ONC.2014.292>
35. Mesitov M.V., Moskovtsev A.A., Kubatiev, A.A. Molecular logic of the endoplasmic reticulum stress signal pathways: the system of unfolded protein response. *Patologicheskaya Fiziologiya i Eksperimental'naya Terapiya*. 2013; 57(4): 97–108. (In Russian)

Сведения об авторах:

Московцев Алексей Александрович, канд. мед. наук, вед. науч. сотр., руководитель группы клеточного стресса ФГБНУ НИИОПП; доцент каф. общей патологии и патофизиологии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России; вед. науч. сотр. группы медицинской биотехнологии лаборатории биоресурсной коллекции клеточных линий и первичных опухолей ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, e-mail: bioinf@mail.ru;
Зайченко Данила Михайлович, мл. науч. сотр. группы клеточного стресса ФГБНУ НИИОПП; мл. науч. сотр. группы медицинской биотехнологии лаборатории биоресурсной коллекции клеточных линий и первичных опухолей ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; ассистент, каф. биологии и общей генетики медицинского института РУДН;

Иванов Павел Константинович, доктор мед. наук, вед. науч. сотр. группы медицинской биотехнологии лаборатории биоресурсной коллекции клеточных линий и первичных опухолей ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России;

Солопова Ольга Николаевна, канд. биол. наук, зав. лаб. биоресурсной коллекции клеточных линий и первичных опухолей ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.