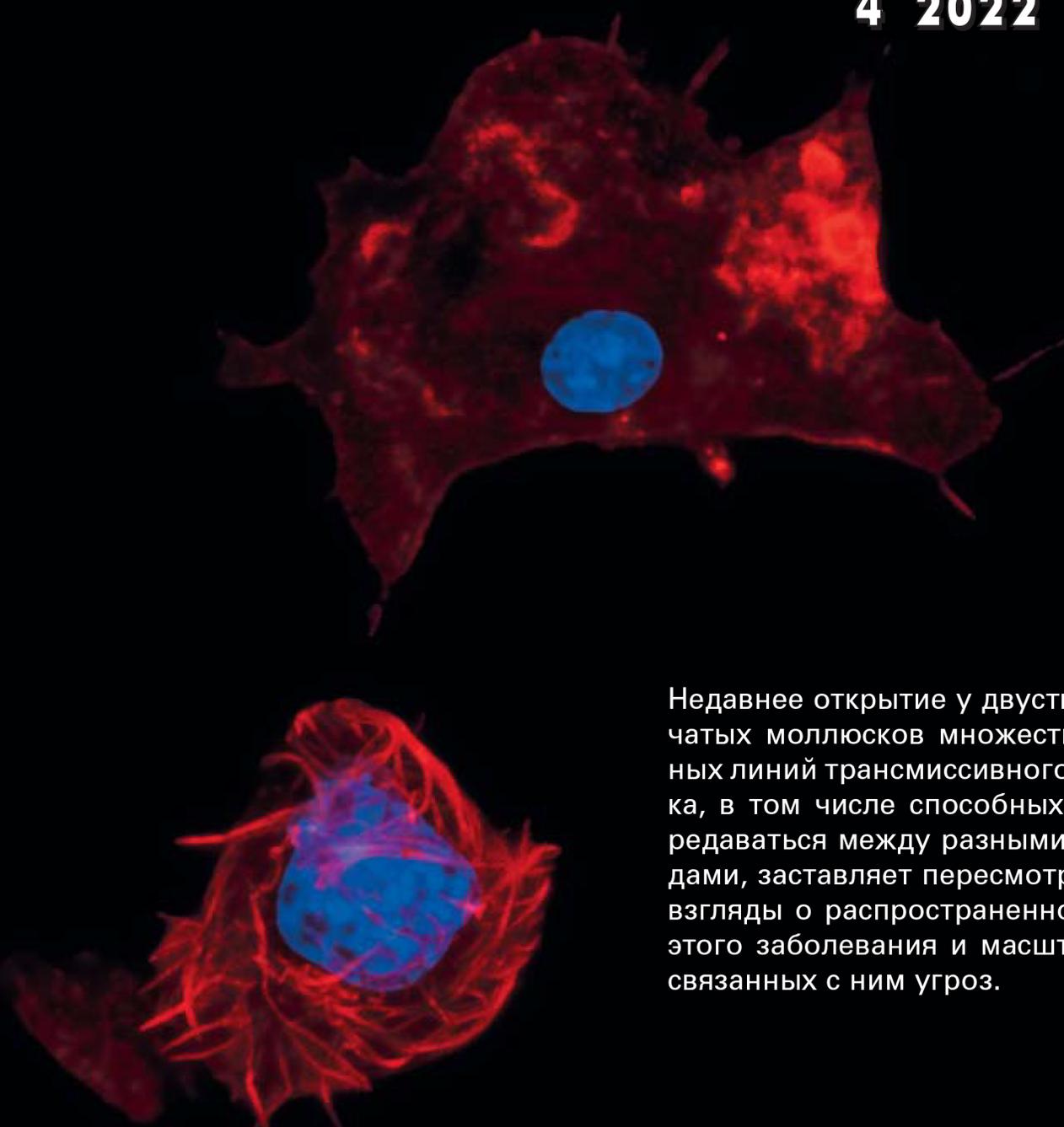


ПРИРОДА

4 2022



Недавнее открытие у двустворчатых моллюсков множественных линий трансмиссивного рака, в том числе способных передаваться между разными видами, заставляет пересмотреть взгляды о распространенности этого заболевания и масштабе связанных с ним угроз.

**БЕССМЕРТНЫЕ ЛИНИИ ТРАНСМИССИВНОГО РАКА
МЕНЯЮТ СВОИХ СМЕРТНЫХ ХОЗЯЕВ**

С. 3



Синдром Карпентера: бессмертные линии трансмиссивного рака меняют своих смертных хозяев

П.П.Стрелков

Санкт-Петербургский государственный университет (Санкт-Петербург, Россия)

Трансмиссивный рак (англ. Clonally Transmissible Cancer, CTC) — инфекционное онкологическое заболевание, при котором инфекционным агентом служат сами раковые клетки. Заболевшее CTC животное генетически становится химерой, так как клетки его организма и рака отличаются по генотипу. Генотип CTC родственен генотипу животного, у которого он появился впервые. Оно давно умерло, а его клонально делящиеся раковые клетки продолжают жить как паразиты. До последнего времени CTC считался редчайшим явлением, поэтому гипотеза трансмиссивного рака редко учитывалась при интерпретации генетических или эпидемиологических данных. Недавнее открытие у двусторчатых моллюсков множественных линий CTC, в том числе способных передаваться между разными видами, заставляет пересмотреть взгляды о распространенности трансмиссивного рака и масштабе связанных с ним угроз. Для автора статьи это открытие стало потрясением, потому что, изучая генетику ракушек, он давно догадывался про химер, но не мог найти им разумного объяснения.

Ключевые слова: трансмиссивный рак, трансмиссивная неоплазия, двусторчатые моллюски, эволюционная биология.

В моем позднесоветском детстве были такие видеомагнитофоны, с помощью которых можно было в домашних условиях смотреть видео, в том числе голливудские фильмы. Других возможностей с ними познакомиться тогда не было. Видеомагнитофоны дорого стоили, ни я, ни мои друзья их в глаза не видели. Зато видеомагнитофон был у нашего учителя, Дмитрия Шлемовича. Летними вечерами

в юннатском лагере под Кандалакшей он нас иногда развлекал пересказами просмотренных фильмов. Больше всего нас потряс сюжет фильма Джона Карпентера (John Carpenter) «The Thing», в русском переводе — «Нечто». Настолько потряс, что даже ял (тип парусно-гребной лодки), оснасткой которого мы тогда занимались, назвали «Нечто».

По заснеженному пространству бежит собака. Собаку преследует вертолет. Из вертолета стреляют по собаке, пытаясь ее убить. Собака приближается к группе строений. Это американская антарктическая станция. Выбегающие на звук выстрелов



Петр Петрович Стрелков, кандидат биологических наук, доцент кафедры ихтиологии и гидробиологии Санкт-Петербургского государственного университета. Область научных интересов — эволюционная и морская биология. Лауреат конкурса «Био/Мол/Текст»-2021/2022 в номинации «Своя работа». Неоднократно печатался в журнале «Природа». e-mail: p_strelkov@yahoo.com

люди попадают под пули. Завязывается перестрелка, в результате которой вертолет взрывается, а его пассажиры погибают. Собаку оставляют жить на станции. По мере развития событий выясняется, что полярники с соседней станции (те, что были в вертолете) выкопали из-под льда Нечто — инопланетное зло. Нечто проникает в тело и душу человека и подчиняет их своей непостижимой, но зловещей миссии (извечный сюжет предания о дьяволе, изложенный на оригинальном материале). Технически Нечто исподволь замещает человека на клеточном уровне, и «достаточно все-

го одной пораженной клетки, чтобы уничтожить все человечество!»! На беду тех американцев, Нечто умеет передаваться не только от человека к человеку (помните ту собаку?). Нечто коренится на станции, люди это понимают, но никто наверняка не знает, кто из его товарищей еще человек, а кто уже нет. Один из самых страшных моментов фильма — когда полярники догадываются, что Нечто боится огня, точнее высокой температуры, и договариваются брать друг у друга кровь и тестировать ее раскаленным гвоздем, чтобы понять, кто инфицирован. Когда тест, наконец, срабатывает, происходит такое...

Когда я разобрался в истории, которую хочу рассказать, первое, о чем я подумал, было Нечто. Мне почудилось, что оно существует, причем всю мою жизнь морского биолога, даже тогда, под Кандалакшей, оно было близко, ближе, чем на расстоянии вытянутой руки. Мой рассказ будет непоследовательным, однако независимые пересекающиеся сюжетные линии доброму триллеру не помеха.

Между химерами и гибридами

Когда изучаешь природные популяции (может быть, когда ты просто что-нибудь изучаешь), то порой сталкиваешься с чем-то, что противоречит твоей картине мира. Объяснений этому феномену два: либо картина мира кривая (надо было лучше учиться и больше читать), либо руки кривые (надо было работать аккуратнее, чтобы не допускать артефактов). Поскольку мы обречены вести планомерные исследования, т.е. имеющие заранее сформулированные гипотезы и четкий план, то при встрече с необъяснимым остается потрясти головой и идти дальше выполнять свой план. Для меня таким проклятием были нестандартные генотипы, которые мы с коллегами изредка наблюдали у морских ракушек мидий, в том числе из Белого моря (Кандалакша, напомним, город у Белого моря), и между собой называли «химерами». По аутосомным, диплоидным признакам у животного ожидаешь обнаружить два аллеля — один от мамы, другой от папы. По гаплоидным маркерам, например, митохондриальным, — один аллель, унаследованный от одного из родителей. Тут нужно оговориться, что, в отличие от большинства животных и растений, у которых митохондрии наследуются по материнской линии, у мидий и других двустворчатых моллюсков есть два разных, хорошо различающихся «полоспецифичных» митохондриальных генома, мужской и женский. Мужской наследуется от отцов сыновьями, а женский от матерей всеми потомками. В результате у самок есть только жен-

ские митохондрии, а у самцов и женские, и мужские. У самцов мужские и женские митохондрии находятся в разных клетках и в разных тканях и никогда, кроме самых ранних стадий эмбрионального развития, друг с другом не встречаются. Под химерами мы понимали случаи, когда на фоне одного индивидуального генотипа смутно проступал другой. В силу то ли методических причин, то ли каких еще, на фоне генотипа одного вида, мидии съедобной (*Mytilus edulis*), мерещился генотип другого вида — мидии тихоокеанской (*M. trossulus*). Два вида мидий могут скрещиваться, но гибриды имеют диплоидные генотипы по аутосомным признакам и гаплоидные — по полоспецифичным митохондриям*. Поскольку при генотипировании используются биоматериалы, та же ДНК, то самое простое объяснение «химеризма» — контаминация, т.е. загрязнение одного образца другим в ходе небрежно проведенного эксперимента. Но в независимых экспериментах наши химеры оставались химерами, оставляя тревожное чувство, что дело, может быть, не только в кривых руках. В 2016 г., когда я поехал в командировку в Университет Монпелье (Université de Montpellier), где работает лидер моей науки о межвидовой гибридизации доктор Николас Биерне (Nicolas Bierne), я захватил с собой образцы ДНК «химер». Идея была подложить их в генетическое исследование, задуманное французами, тем более что они великодушно обещали проанализировать наши образцы на своей базе «вслепую», т.е. даже не спрашивая, что и зачем анализируется.

Вначале была собака

Конец XIX — начало XX вв. было временем, когда люди верили в силу прогресса и безграничность возможностей науки и техники. Это воодушевление нашло отражение в молодой научно-фантастической литературе, где истории про инженера Гарина, профессора Доуэля, докторов Франкенштейна и Моро перекликались с реальными попытками скрестить человека с обезьяной и подерживать жизнь в отрезанной собачьей голове. Чем-то подобным могли показаться и исследования 1870-х годов ветеринарного врача из Петербурга, Мстислава Новинского. Он изучал венерическую саркому собак (современное название — трансмиссивная венерическая опухоль собак, Canine Transmissible Venereal Tumor, CTVT) — тяжелую болезнь, которая чаще всего проявляется как

* Подробнее см.: Стрелков П.П., Хайтов В.М., Католикова М.В. Голубые ракушки. Природа. 2012; 6: 51–56.

опухоли на половых органах. Новинский «перевивал» (пересаживал) кусочки опухолей от больных собак здоровым, и здоровые собаки заболели саркомой.

Так Новинский доказал, что саркома, в терминах того времени, — это не только «повальная» (массовая), но и «прилипчивая» (заразная) болезнь. Более того, он пришел к умозаключению, что раковые клетки сами по себе являются инфекционными агентами и передаются во время физических контактов между животными [1]. Плоть от плоти первой собаки, заболевшей саркомой и, с большой долей вероятности, погибшей от нее, — беспрестанно размножающиеся линии раковых клеток меняют своих смертных хозяев, сами оставаясь бессмертными.

Мы привыкли думать, что первопричиной онкологических заболеваний служат мутации в клетках больного организма, которые могут провоцироваться, например, химическими канцерогенами или онкогенными вирусами (вирусы во времена Новинского, кстати, еще не были открыты). А вот Новинский предложил альтернативную теорию канцерогенеза, сегодня известную как аллографтная (от англ. allograft — аллотрансплантат, т.е. клетки, ткани или органы, пересаженные от одного организма другому того же вида). Его гипотезу объективно проверили ровно через сто лет методами генетики. Оказалось, что у клеток саркомы и у собственных клеток больной собаки разные генотипы, причем у разных собак из одной и той же популяции раковые клетки имеют сходные генотипы [2]. Такой результат возможен, если клетки саркомы метастазируют не только внутри особей, но и между особями. Венерическую саркому считали вопиющим исключением из правил, единственным в своем роде примером трансмиссивного рака (англ. Clonally Transmissible Cancer, CTC). Но недаром говорят: помянешь черта — он и появится.

Трансмиссивный рак, причем две разные, независимые болезни (DFT1, DFT2 — от англ. Devil Facial Tumor, лицевая опухоль дьявола), нашли у тасманийского дьявола (*Sarcophilus harrisi*) — сумчатого зверька, смахивающего на помесь медведя и крысы [3]. Дьяволы драчливы, кусают друг друга за мордочки, раковые клетки передаются со слюной и кровью через покусывания.

Не игнорируйте нестандартные генотипы!

«И все-таки, что за мидий вы хотите генотипировать?» — не удержался от вопроса доктор Биерне. «Они имеют генотипы, которые я не могу интерпретировать», — уклончиво ответил я. «Неужели

химеры?» — спросил он и, получив утвердительный ответ, протянул мне две распечатки.

Одна, рукопись статьи самого Биерне, называлась «Не игнорируйте нестандартные генотипы: это может быть трансмиссивный рак» [4]. Она была про наших «химер» — про *Mytilus edulis* из европейских популяций, на фоне видового генотипа которых смутно проявляется генотип *M.trossulus*. Это не артефакт, это не контаминация. Это генетический химеризм без кавычек — организм, состоящий из клеток, произошедших из разных зародышей. Клетки с генотипом *M.edulis* — клетки организма самой мидии. Клетки с генотипом *M.trossulus* — клетки трансмиссивного рака, родственного, т.е. произошедшего от мидии тихоокеанской.

Второй распечаткой была свежая статья в журнале «Nature» коллектива авторов во главе с Майклом Метцгером (Michael Metzger) из Колумбийского университета в Нью-Йорке (Columbia University, США) [5]. Они доказывали, что двустворчатые моллюски болеют трансмиссивным раком, причем раковые линии могут передаваться между моллюсками не только одного вида, но и разных видов, если они встречаются в одних и тех же местобитаниях. Вот тут-то я и вспомнил страшную историю, рассказанную Дмитрием Шлемовичем, которая, выходит, была еще одним его уроком, который я не усвоил. Все, что мне оставалось, это спросить: «Николаас, вы смотрели фильм “Нечто”?» «Это один из моих любимых фильмов», — с пониманием кивнул он.

Дурная кровь

В научно-фантастическом триллере полярники диагностировали Нечто, тестируя кровь раскаленным гвоздем. Формально у мидий, как животных с незамкнутой кровеносной системой, крови нет. У них жидкость, которую качает сердце, называется гемолимфой. Форменные элементы (клетки) гемолимфы зовутся гемоцитами. У гемоцитов много функций, главная из которых иммунная. Органы кроветворения у ракушек не найдены. Считается, что гемоциты воспроизводят сами себя. Действительно, на цитологических препаратах видно, что они делятся.

В один не прекрасный для мидии день в ее гемолимфе среди нормальных гемоцитов, внешне напоминающих амёб, появляются новые округлой формы клетки с раздутыми, очевидно, полиплоидными ядрами. Это — свидетельство смертельной и «повальной» болезни, называемой диссеминированной неоплазией. (Ее аналог у человека — лейкомия, или рак крови.) У мидий по мере разви-

тия болезни таких раковых клеток становится все больше, они проникают во все ткани и органы, постепенно замещая их. Когда открываешь раковину мидии на поздней стадии рака, то видишь внутри железистую массу, в которой с трудом угадываются контуры органов. Это уже не мидия, а какой-то «рак во плоти». Если взять у не очень больной мидии гемолимфу и мышечную ткань и генотипировать отдельно, то в гемолимфе будет читаться один генотип, а в мышечных тканях — другой. Если применить метод, позволяющий количественно оценить разнообразие аллелей (например, метод молекулярного клонирования), то окажется, что в обеих тканях присутствуют оба генотипа, но в разных пропорциях. В гемолимфе доминирует генотип рака, в мышцах — самой мидии.

Никто наверняка не знает, как происходит заражение. В отличие от собак и тасманийских дьяволов, у ракушек наружное оплодотворение, и они неспособны к кровавым дракам. Экспериментально показано, что при стрессе гемоциты могут выходить из организма мидии во внешнюю среду и проникать в других особей [6]. Скорее всего, раковые клетки используют этот механизм для заражения.

У мидий обнаружены две разные, вероятно, независимо возникшие эволюционные линии рака, получившие названия BTN1 и BTN2 (от англ. Bivalve Transmissible Neoplasia — трансмиссивная неоплазия ракушек). Обе линии произошли от тихоокеанской мидии. Судя по филогенетическим данным (см. ниже), BTN1 моложе BTN2. Надежных оценок абсолютного возраста линий нет. BTN1 имеет ограниченное распространение, ее находили только в популяциях *Mytilus trossulus* тихоокеанского побережья Канады. Зато BTN2 где только ни находили — и у чилийской мидии (*M. chilensis*) в Чили и в Аргентине, и у двух европейских видов — черноморской (*M. galloprovincialis*) и съедобной (*M. edulis*) мидий. До самого последнего времени BTN2 не находили только у одного вида мидий, а именно у *M. trossulus*, который ее, собственно, и породил.

Демонстрация трансмиссивной неоплазии у мидий

Вслед за первооткрывателями BTN пройдем шаг за шагом весь путь доказательства трансмиссивного рака у мидий, глядя на рис.1. Сначала нужно было найти больных раком животных, затем — провести для них тест на генетический химеризм. У животного, болеющего обычным раком, тест выявит единственный «среднестатистический» для данной популяции индивидуальный генотип, один и тот

же в пораженных и здоровых тканях. У животного, болеющего трансмиссивным раком, тест выявит два разных генотипа. Наконец, для однозначного вывода нужно показать близкое родство раковых генотипов у разных животных.

Для диагностики диссеминированной неоплазии применяют разные гистологические и цитологические методы. Я для иллюстрации выбрал конфокальные фотографии клеток гемолимфы, окрашенных иммуноцитохимическим методом (рис.1,б; [7]), потому что они красивые. Синим прокрасились ядра клеток, красным — их актиновый цитоскелет. Видны родовые признаки раковых клеток (отмечены звездочками), отличающие их от нормальных гемоцитов (отмечены стрелкой) — форма клетки, далекая от амебоидной, увеличенное ядро и аномальный цитоскелет, напоминающий иглы ошестинившегося ежа.

Для демонстрации химеризма можно использовать любые полиморфные маркеры вкупе с методиками генотипирования, позволяющими различать индивидуальные аллели в смеси. Для мидий на сегодняшний день лучшим маркером считается ядерный фактор элонгации 1-альфа (EF1 α), потому что обе известные эволюционные линии BTN маркированы уникальными аллелями этого локуса. Это иллюстрирует филогения аллелей EF1 α , выявленных методом молекулярного клонирования у мидий с трансмиссивной неоплазией (рис.1,а). В названиях аллелей закодированы уникальные номера мидий и, через дефис, нуклеотидных последовательностей аллелей. Залитые кружки — аллели рака, выколотые — самих мидий. Цвет кружков обозначает географическое происхождение материала, как показано на карте (рис.1,з). На минимальном уровне сходства выявляются две клады, в одну попадают аллели *M. edulis*, в другую *M. chilensis*, *M. trossulus* и рака. Трансмиссивные неоплазии маркированы комбинациями уникальных аллелей: BTN1 — аллелями R и S (выделены темно-синим), BTN2 — аллелями групп H и G (выделены красным). В большинстве случаев у больных мидий выявляются две пары аллелей, соответствующие двум разным организмам. Например, среди мидий из популяции Ru, у Ru161 хозяйские аллели это 6 и D, а раковые — G и H, а у Ru181 — 9 и 8 и G и H соответственно. Однако не всегда результаты непротиворечивы. У двух других мидий из Ru и хозяйские, и раковые генотипы представлены тремя аллелями: у Ru111 — 2, 4, 5 и G, G1 и H, а у Ru54 (та же мидия, что на фотографиях рис.1,б) — 1, 3, D и G, G1 и H соответственно. За «лишними» аллелями могут стоять соматические мутации (такие мутации в первую оче-

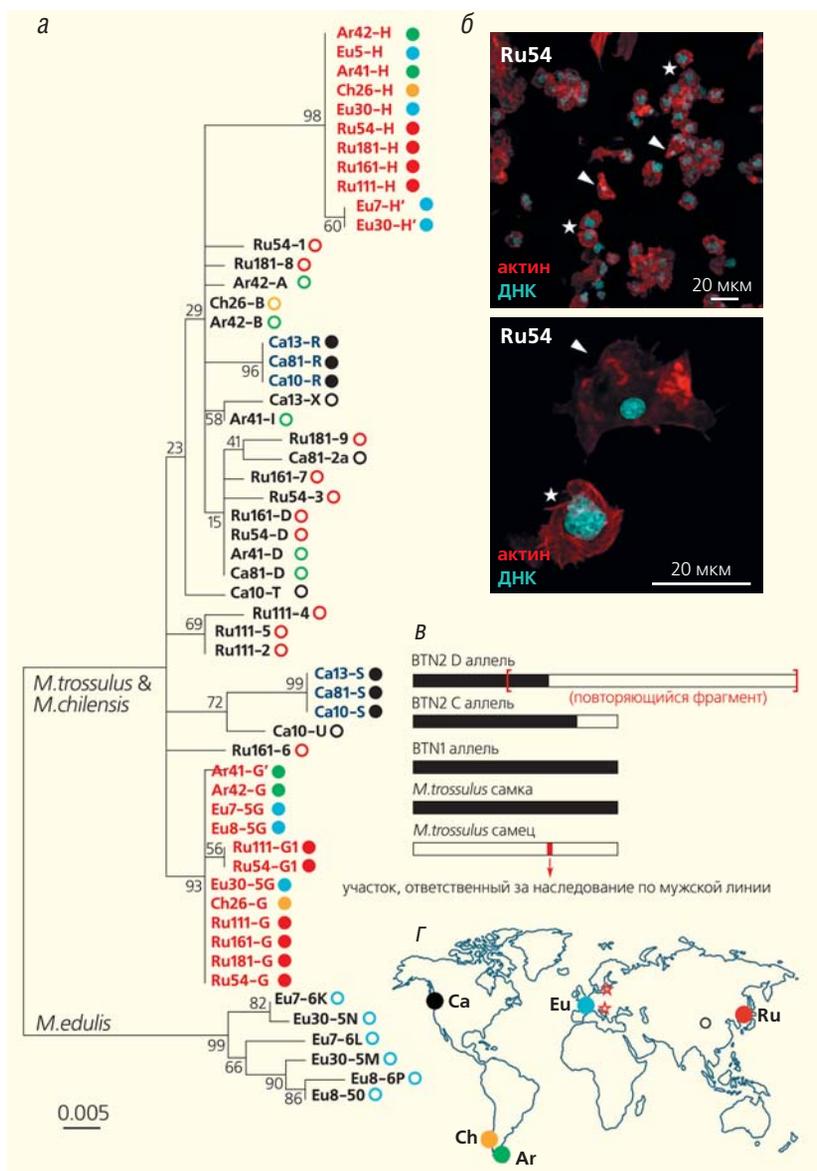


Рис.1. Филогенетический анализ ядерных и митохондриальных локусов у мидий с линиями BTN [7, 8]: а — филогенетическое дерево EF1 α маркеров мидий, построенное методом максимального правдоподобия; б — конфокальные фотографии гемоцитов в большой мидии, окрашенных DAPI и фаллоидином, меченым флуоресцентным красителем TRITC (стрелками отмечены нормальные гемоциты, звездочками — неопластические анеуплоидные клетки); в — схемы митохондриальных контрольных регионов BTN *M.trossulus* в сравнении с мужскими и женскими контрольными регионами; г — карта мест находок мидий с BTN (залитыми кружками отмечены места происхождения мидий, исследованных по аллелям EF1 α).

редь ожидаешь в анеуплоидном геноме клонально размножающего рака), а могут артефакты метода молекулярного клонирования.

Митохондриальное генотипирование может быть информативным для диагностики СТС. Например, контрольные регионы митохондрий BTN2 (в митохондриальном геноме различают ко-

дирующую часть и контрольный регион) ни с чем не спутаешь. Это иллюстрируют схемы строения контрольных регионов BTN в сравнении с мужскими и женскими контрольными регионами *M.trossulus* (рис.1,в). Однако интерпретация митохондриальных данных у СТС осложняется явлением горизонтального переноса митохондрий между хозяином и раком (подробнее см. ниже) и непониманием механизмов, приводящих к генотипам, как у BTN2.

Ко времени написания этой статьи (07.10.2021) опубликованы надежные данные всего по 48 случаям BTN из семи географических популяций мидий. На карте (рис.1,г) отмечены места всех находок BTN. Места сбора раковых мидий, изученных по EF1 α и использованных в филогенетическом анализе, отмечены залитыми кружками. Кроме этих районов, единичных мидий с BTN находили в Адриатическом и Балтийском морях (звездочки на карте), однако по EF1 α их не изучали.

Дым парохода

Трансмиссивную неоплазию впервые выявили не у мидий, а у песчаной ракушки мии (*Mya arenaria*) [9]. Американцы ее называют пароход (англ. steamer) за внешний вид животного, обладающего длинным, толстым, похожим на трубу сифоном (рис.2). Сифоны прячущиеся глубоко в песке ракушки высовывают на поверхность, чтобы фильтровать воду. От того же слова — архаичное русское название парохода «стимбот».

Первооткрыватели BTN знали, что «пароходки» болеют диссеминированной неоплазией, что болезнь можно вызывать переливанием гемолимфы от больной особи здоровой, и что в раковых гемоцитах повышена концентрация фермента обратной транскриптазы. Последнее может свидетельствовать о репликации ретроэлементов — рет-



Рис.2. Песчаная ракушка *Mya arenaria* (www.ecomare.nl).

ровирусом или ретротранспозоном. Они искали онкогенный вирус, а нашли LTR-ретротранспозон. Эти мобильные элементы родственны ретровирусам. Они способны менять свое число (количество копий) и местоположение в геномах клеток, но, в отличие от вирусов, в норме не передаются между разными клетками и особями. Количество копий транспозона в раковых гемоцитах по сравнению со здоровыми было повышено на два порядка. По традиции транспозонам дают образные названия, обыгрывающие их способность перемещаться по геномам (например, *Odyseus* и *Legolas*). Недолго думая, новый транспозон назвали *Steamer*, в честь моллюска и парохода.

Распределение *Steamer* в геномах раковых гемоцитов *M.arenaria* было иным, чем в здоровых, причем одинаковым во всех раковых клетках, в том числе разных особей. Ретротранспозоны потому и зовутся мобильными элементами, что умеют перемещаться по геномам, но они это делают в значительной степени хаотично. Никто никогда не отмечал такого единообразия в распределении, как у *Steamer* в раковых клетках мии. Осмысляя этот результат, Майкл Метзгер предположил, что *Steamer* может быть маркером клеточной линии. Если так, то все раковые гемоциты всех особей представляют одну и ту же линию, т.е. это трансмиссивный рак. Дело оставалось за малым — провести тест на химеризм.

Эрудированный, следящий за новостями науки Метзгер знал про трансмиссивный рак, тем более что громкое открытие лицевой опухоли дьявола пришлось на первые годы его работы с *Mya*. Он с самого начала учитывал гипотезу трансмиссивного рака как маловероятную, но теоретически возможную. Оборачиваясь назад, просто диву даешься, насколько близко ученые подбирались к открытию

трансмиссивного рака за 50 лет исследований диссеминированной неоплазии у двустворчатых моллюсков. Вплоть до признания того, что все раковые гемоциты у вида имеют общий уникальный генотип [10] и допущения, что они никакие не гемоциты, а паразитические простейшие [11]. На мой прямой вопрос Метзгеру, почему никто не догадался, а он догадался, он пожал плечами: никакого инсайта, просто профессионализм.

Имеет ли *Steamer* отношение к этиологии неоплазии, так и осталось невыясненным. Может быть, он капитан этого парохода, а может — просто пассажир, заселивший успешную клеточную линию и путешествующий вместе с ней. Интересно, что *Steamer*-подобные элементы (т.е. очень похожие на *Steamer*) нашли у всех моллюсков, болеющих трансмиссивным раком, а также у многих других водных животных, включая мадрепоровых кораллов, морских ежей и рыбок данио рерио [12]. Поскольку никто всерьез не верит, что трансмиссивный рак может передаваться между этими животными, остается заключить, что *Steamer*, пускай он формально и не вирус, все-таки способен к горизонтальному переносу и передается между разными организмами.

Картина мира

Явление трансмиссивного рака (англоязычное название *clonally transmissible cancer* дословно можно перевести как «рак, передающийся как клон») ставит теоретические, практические и философские вопросы, которые не раскрыть в одной статье. Поэтому я просто перечислю те из них, которые понимаю.

Шестой тип инфекции. Прошли времена, когда при ответе на экзаменационный вопрос «Сколько существует принципиальных типов инфекционных агентов?» на «четверку» достаточно было назвать четыре: вирусы (например, вирусы герпеса или коронавирусы), бактерии (возбудители, к примеру, чумы или ангины), грибы (вызывающие грибок ногтей или молочницы) и паразиты (малярийный плазмодий или аскарида). На твердую «пятерку» можно добавить к списку прионы (причины коровьего бешенства или куру) — «взбесившиеся» белки с аномальной третичной структурой, провоцирующие превращение гомологичных нормальных белков в себе подобные как в своем, так

и в чужом организме, в который они могут попасть с пищей. Согласитесь, что трансмиссивный рак ни одним из вышеперечисленных инфекционных агентов не является. Значит, это — шестой тип инфекции [13].

Одноклеточная форма многоклеточной жизни. В 1991 г. Ли Ван Вален (Leigh Van Valen) и Вирджиния Майорана (Virginia Maiorana) из Чикагского университета (University of Chicago) опубликовали статью «HeLa, новый вид микроба» [14], которую многие сочли провокационной. Авторы статьи объявили HeLa — единственную существующую на тот момент иммортализованную (от англ. immortalized, буквально — «наделенную бессмертием», фактически — долгоживущую) лабораторную линию раковых клеток человека — отдельным биологическим видом *Helacyton gartleri*. Вот их аргументы. Во-первых, HeLa имеет «таксономические» (уникальные, диагностические) генетические признаки. Помимо того, что у нее по определению уникальный генотип индивидуума — донора клеток, она, как и многие другие раковые линии, маркирована мутациями, в том числе уникальными хромосомными перестройками. Во-вторых, HeLa генетически (репродуктивно) изолирована от любых других видов, включая *Homo sapiens*. В-третьих, у HeLa есть собственная экологическая ниша (уникальное сочетание условий обитания) — лабораторная клеточная культура. Наконец, как любой вид и как любой рак, HeLa «эгоистична», борется за «место под солнцем» (лабораторной ультрафиолетовой лампой). В частности, HeLa не контролируется на 100% своим создателем, ученым-биологом. При несоблюдении правил культивирования она способна заражать, например через плохо дезинфицированные инструменты, другие клеточные культуры, со временем замещая их.

Это был ужасный скандал в конце 1960-х, спровоцированный исследованиями Стенли Гартлера (Stanley Gartler; в его честь было дано видовое название): многие клеточные культуры человека и животных на поверку оказались не тем, что думали, а HeLa. Тут надо напомнить, что Ван Вален (первый автор статьи) — тот самый автор эволюционной гипотезы Красной королевы и экологической концепции вида. Это он определил вид как группу родственных организмов, адаптированных к уникальной экологической нише, а эволюцию как «гонку вооружений» между антагонистическими видами. Провокационной же статью сочли не столько из-за нестандартных идей, сколько из-за того, что объектом теоретического анализа была культура клеток женщины, умершей от рака.

В контексте разговора о трансмиссивном раке трудно спорить с тем, что HeLa — это «демоверсия» СТС, к которому все вышеперечисленные аргументы приложимы безоговорочно. Линии трансмиссивного рака — это отдельные таксоны. СТ VT — это паразитический вид одноклеточной собаки!

Размышляя над эволюционным потенциалом трансмиссивного рака, московские коллеги выдвинули остроумную гипотезу [15]. Если трансмиссивный рак — это «возвращение» от многоклеточности к одноклеточности, то, может быть, возможно и обратное? Если да, то, например, некоторые «загадочные» (ни на что не похожие) группы паразитических беспозвоночных по происхождению могут быть древними линиями трансмиссивного рака, вторично вернувшимися к многоклеточности.

Генокрад и тать, сбежавший из-под иммунного надзора. Трудно представить, какие должны быть особенности у раковых клеток, чтобы они вырывались за пределы породившего их организма, становясь трансмиссивными паразитами. Однако ясно, что они неминуемо должны решать две проблемы. Первая проблема — избежать иммунного ответа своих жертв. Например, у позвоночных животных на поверхности клеток есть специальные генетически детерминированные структуры, известные как антигены гистосовместимости. По их состоянию иммунитет определяет, своя клетка или чужая, а если своя, то здоровая или больная. Аллотрансплантаты, а трансмиссивный рак суть аллотрансплантат, в норме отторгаются организмом, потому что у них неправильные антигены. (Эта «боязнь» аллогрфта — первородный страх, она есть не только у позвоночных, но у всех многоклеточных животных.) Вторая проблема — поддерживать в работоспособном состоянии свой раковый геном. Мы верим, что половое размножение, среди прочего, обеспечивает поддержание геномов в работоспособном состоянии. Теоретически при долгом клонировании клеточные культуры животных, размножающихся половым путем, должны накапливать вредные мутации, в первую очередь митохондриальные, и оттого «портиться». Гипотеза получила метафорическое название «храповик Меллера» по имени своего автора, Германа Меллера (Hermann Muller), и по названию механизма, который не позволяет шестеренке прокручиваться обратно; такие еще ставят в турникетах, которые крутятся в одну сторону. СТ VT поддерживает в работоспособном состоянии свой митохондриальный геном, приворовывая митохондрии у хозяев [16]. Собственная митохондрия заменяется собачьей. Из-за этого у СТ VT в разных популяциях неродственные митохондрии, что со-

здает иллюзию многократного происхождения болезни. Трансмиссивные раки позвоночных избегают иммунного надзора, подавляя свои антигены гистосовместимости [17]. У DFT их просто нет, у STVT они проявляются на поздних стадиях болезни, что делает ее течение менее патологическим. Не знаю, как они воруют геномы и «отключают» антигены, но верю, что ответы на эти вопросы, когда будут получены, пригодятся трансплантологам, генным терапевтам и создателям ГМО.

Правило, а не исключение. К настоящему времени трансмиссивный рак доказан у двух видов млекопитающих (собак, тасманийского дьявола) и у восьми видов двустворчатых моллюсков — четырех видов мидий *Mytilus*, песчаной ракушки *Mya arenaria*, сердцевидки *Cerastoderma edule*, полититапеса *Polititapes aureus* и венуса *Venus verrucosa* (у *P. aureus* и *V. verrucosa* неоплазии имеют генотипы других видов — представителей того же семейства венериды, у которых рак пока не нашли) [5, 18, 19]. Обсуждать, почему трансмиссивным раком болеют именно эти виды, представители двух удаленных веточек раскидистого филогенетического древа животных, преждевременно. Его целенаправленно почти ни у кого не искали. Примеры трансмиссивных раков позвоночных поучительны тем, что у них определен эволюционный возраст [3, 16]. Возраст DFT1 и DFT2 не сильно старше времени своего открытия, 2006 и 2013 гг. соответственно. Собачий рак — древнее, многотысячелетнее зло, возможно, старше самой собаки как биологического вида. Пример моллюсков поучителен тем, что у них трансмиссивные неоплазии могут передаваться между разными видами и, следовательно, выступать как ксенографты (то же, что аллографты, только между разными видами). Таким образом, трансмиссивный рак может быть как древним, так и появившимся только что. Он может появляться у одного и того же вида неоднократно, как у тасманийского дьявола или тихоокеанской мидии. Как паразит он может быть как специфическим (т.е. паразитировать только в «родительском» виде), так и неспецифическим (менять хозяев «как перчатки»).

На естественный вопрос, может ли трансмиссивный рак поразить человека, никто с уверенностью не ответит. Кажется, что пример HeLa слишком иллюстративен для того, чтобы сомневаться в возможности появления иммортализованных раковых линий у человека и в наличии путей их передачи между индивидуумами через медицинские процедуры, например, переливание крови.

Постскриптум

Давно прошли времена, когда нам полагалось верить, что всем открытиям мы обязаны отечественной науке и что «Россия — родина слонов», но авторство гипотезы трансмиссивного рака непреложно принадлежит нашему соотечественнику, Мстиславу Александровичу Новинскому. Чтобы как-то закончить рассказ о трансмиссивном раке, больше похожий на исповедь про то, как я нашел химер и ничего не понял, нужно вернуться в Россию, причем на ее тихоокеанское побережье. Там, в одной бухте под Находкой, на якоре плавают одинокая швартовая бочка. До берега далеко, как и до дна, и мидий ни там, ни там не находили. А на бочке мидии есть, обычные для тех мест *Mytilus trossulus*. На первый взгляд, бочка — худшее место для поиска трансмиссивного рака, который должен как-то передаваться клетками через воду, но он там есть (попал туда от мидий, живущих на днищах швартуемых лодок?). И это — мистическая линия BTN2, которая морочила голову исследователям по всему миру от Белого моря до Аргентины, и которую у кого только ни находили, но только не у «родительского» вида *M. trossulus*.

Пусть Россия — не родина слонов, но хотя бы родиной BTN2 она может быть? «Бочковые» мидии стали для нашего коллектива — цитологов Нэлии Одинцовой и Марии Майоровой, молекулярного биолога Марии Сказиной и меня — моделью для изучения трансмиссивного рака [7]. В первую очередь на примере BTN2 этих мидий («популяция Ru») проиллюстрировано явление рака на рис.1. Там среди прочего приведены схемы двух известных вариантов строения митохондриальных геномов BTN2 в сравнении с мужскими и женскими геномами самих мидий (напомню, у мидий два митохондриальных генома). Эта схема сводит нас с ума. Мы не можем взять в толк две вещи. Первая: как может быть, что в одних популяциях, например в Аргентине, два варианта всегда детектируются вместе (у одних и тех же больших мидий), а в других, например на бочке, — всегда порознь? Вторая: этот трансмиссивный рак, он какого пола? Нечто — какого пола?

Для меня занятие наукой сродни переживанию сюжета добротной приключенческой истории. То особое волнение, когда не можешь оторваться от захватившей тебя книги или фильма. Или, как в детстве, боишься пропустить хоть слово из страшной истории, которую рассказывают у костра ночью. ■

Работа выполнена при поддержке Российского научного фонда (проект 19-74-20024).

Литература / References

1. Novinski M.A. Zur Frage uber die Impfung der Krebsigen Geschwulste Zentralbl. Med. Wissensch. 1876; 14: 790–791.
2. Murgia C., Pritchard J.K., Kim S.Y. *et al.* Clonal origin and evolution of a transmissible cancer. *Cell*. 2006; 126(3): 477–487. DOI:10.1016/j.cell.2006.05.051.
3. Stammnitz M.R., Coorens T.H.H., Gori K.C. *et al.* The Origins and Vulnerabilities of Two Transmissible Cancers in Tasmanian Devils. *Cancer Cell*. 2018; 33(4): 607–619. DOI:10.1016/j.ccell.2018.03.013.
4. Riquet F., Simon A., Bierné N. Weird genotypes? Don't discard them, transmissible cancer could be an explanation. *Evol Appl*. 2017; 10: 140–145. DOI:10.1111/eva.12439.
5. Metzger M., Villalba A., Carballal M. *et al.* Widespread transmission of independent cancer lineages within multiple bivalve species. *Nature*. 2016; 534: 705–709. DOI:10.1038/nature18599.
6. Caza F., Bernet E., Veyrier F.J. *et al.* Hemocytes released in seawater act as Trojan horses for spreading of bacterial infections in mussels. *Sci. Rep.* 2020; 10: 19696. DOI:10.1038/s41598-020-76677-z.
7. Skazina M., Odintsova N., Maiorova M. *et al.* First description of a widespread *Mytilus trossulus*-derived bivalve transmissible cancer lineage in *M. trossulus* itself. *Sci. Rep.* 2021; 11: 5809. DOI:10.1038/s41598-021-85098-5.
8. Yonemitsu M.A., Giersch R.M., Polo-Prieto M. *et al.* A single clonal lineage of transmissible cancer identified in two marine mussel species in South America and Europe. *eLife*. 2019; 8: e47788. DOI:10.7554/eLife.47788.
9. Metzger M.J., Reinisch C., Sherry J., Goff S.P. Horizontal transmission of clonal cancer cells causes leukemia in soft-shell clams. *Cell*. 2015; 161(2): 255–263. DOI:10.1016/j.cell.2015.02.042.
10. Vassilenko E.I., Muttray A.F., Schulte P.M., Baldwin S.A. Variations in p53-like cDNA sequence are correlated with mussel haemic neoplasia: A potential molecular-level tool for biomonitoring. *Mutat. Res.* 2010; 701(2): 145–152. DOI:10.1016/j.mrgentox.2010.06.001.
11. Mackin J.G., Schlicht F.G. A proteomyxan amoeba stage in the development of *Labyrinthomyxa patuxent* (Hogue) Mackin and Schlicht, with remarks on the relation of the Proteomyxids to the neoplastic diseases of oysters and clams. *Mar. Fish. Rev.* 1976; 38: 16–18.
12. Metzger M.J., Paynter A.N., Siddall M.E., Goff S.P. Horizontal transfer of retrotransposons between bivalves and other aquatic species of multiple phyla. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2018; 115(18): E4227–E4235. DOI:10.1073/pnas.1717227115.
13. Metzger M.J., Goff S.P. A Sixth Modality of Infectious Disease: Contagious Cancer from Devils to Clams and Beyond. *PLoS Pathog.* 2016; 12(10): e1005904. DOI:10.1371/journal.ppat.1005904.
14. Van Valen L., Maiorana V.C. HeLa, a new microbial species. *Evolutionary Theory*. 1991; 10: 71–74.
15. Panchin A.Y., Aleoshin V.V., Panchin Y.V. From tumors to species: a SCANDAL hypothesis. *Biol. Direct*. 2019; 14(1): 3. DOI:10.1186/s13062-019-0233-1.
16. Strakova A., Leathlobhair M.N., Wang G.D. *et al.* Mitochondrial genetic diversity, selection and recombination in a canine transmissible cancer. *eLife*. 2016; 5: e14552. DOI:10.7554/eLife.14552.
17. Siddle H.V., Kreiss A., Tovar C. *et al.* Reversible epigenetic down-regulation of MHC molecules by devil facial tumour disease illustrates immune escape by a contagious cancer. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2013; 110(13): 5103–5108. DOI:10.1073/pnas.1219920110.
18. Hammel M., Simon A., Arbiol C. *et al.* Prevalence and polymorphism of a mussel transmissible cancer in Europe. *Mol. Ecol.* 2022; 31(3): 736–751. DOI:10.1111/mec.16052.
19. Garcia-Souto D., Bruzos A.L., Diaz S. *et al.* Mitochondrial genome sequencing of marine leukaemias reveals cancer contagion between clam species in the Seas of Southern Europe. *Elife*. 2022; 11: e66946. DOI:10.7554/eLife.66946.

Carpenter Syndrome: Immortal Lines of the Clonally Transmissible Cancer Change their Mortal Hosts

P.P.Strelkov

Saint Petersburg State University (Saint Petersburg, Russia)

Clonally Transmissible Cancer (CTC) is an infectious oncological disease in which the cancer cells themselves serve as an infectious agent. An animal with CTC becomes a chimera, since the cells of its body and cancer differ in their genotypes. The CTC genotype is related to the genotype of its first animal host (in which it first appeared). The host died long ago, while its clonally dividing cancer cells continue to live like parasites. Until recently, CTC was considered a rare disease, so the hypothesis of transmissible cancer was rarely taken into account when interpreting genetic or epidemiological data. The recent discovery of multiple lineages of CTC in bivalve molluscs, including those capable of being transmitted between different species, forces the researchers to reconsider their views both on the occurrence of transmissible cancer and the scale of the associated threats. This discovery knocked the author of this article sideways, because, studying the genetics of bivalves, he had guessed about the possibilities of chimera presence, but could not find a reasonable explanation for it.

Keywords: clonally transmissible cancer, transmissible neoplasia, bivalve molluscs, evolutionary biology.