

УДК 575.224.22

МИТОХОНДРИАЛЬНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ В КАНЦЕРОГЕНЕЗЕ КАК ЦЕЛЬ ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ ТЕРАПИИ (ОБЗОР)

¹Потемина Т.Е., ^{1,2}Гузикив Э.В.

¹ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет»

Министерства здравоохранения Российской Федерации, Нижний Новгород

²ГБУЗ НО «Нижегородская областная детская клиническая больница», Нижний Новгород

Резюме. Причины и механизмы развития рака в настоящее время являются одной из актуальных проблем медицины. Основным вариантом на сегодняшний день является мутационная теория. Выявление системы генных мутаций, в том числе и в митохондриях, приводящих к тому или иному виду опухолей, сделали возможным разработку персонализированной так называемой таргетной терапии злокачественных опухолей.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование проводилось без спонсорской поддержки.

Ключевые слова: канцерогенез, генные мутации, митохондрии, таргетная терапия.

Для цитирования: Потемина Т.Е., Гузикив Э.В. Митохондриальные изменения в канцерогенезе как цель противоопухолевой терапии (обзор) // Вестник медицинского института «Реавиз». – 2020. – № 4. – С. 65–73.

MITOCHONDRIAL CHANGES IN CARCINOGENESIS AS A GOAL OF ANTITUMOR THERAPY (OVERVIEW)

¹Potemina T.E., ^{1,2}Guzikov E.V.

¹Federal State Budgetary Institution of Higher Education «Volga Medical Research University»

Ministry of Health of the Russian Federation, Nizhny Novgorod

²GBUZ NO «Nizhny Novgorod Regional Children's Clinical Hospital», Nizhny Novgorod

Abstract. Causes and mechanisms of cancer development are currently one of the urgent problems of medicine. The main variant for today is the mutation theory. Identification of the system of gene mutations, including in mitochondria, leading to this or that type of tumors, made it possible to develop a personalized, so-called targeting, the therapy of malignant tumors.

Conflict of interest. The authors declare that there is no conflict of interest.

Financing. The research was conducted without sponsorship.

Key words: carcinogenesis, gene mutations, mitochondria, targeting therapy.

To cite: Potemina T.E., Guzikov E.V. Mitochondrial changes in carcinogenesis as a goal of antitumor therapy (review) // Newsletter of the Medical Institute "Reaviz". – 2020. – № 4. – P. 65–73.



Причины и механизмы развития рака в настоящее время являются одной из актуальных проблем медицины. Опухолевый рост захватывает все аспекты жизни организма – от деления клетки и ее дифференцировки до ее гибели или приобретения ею практически бессмертия. Рост злокачественных новообразований в мире растет, что, видимо, связано со многими причинами – это и старение населения, и ухудшающаяся экология, и повышение качества диагностики. При этом на данный момент не разработано радикальных методов лечения раковых опухолей, кроме их оперативного удаления на ранних стадиях процесса, рентгенотерапии, радиотерапии и химиотерапии, результаты которых далеко не однозначны. Что же касается патогенеза опухолей, то здесь в последнее время наиболее признанной является мутационная теория. Особую роль в генезе опухолей играет изменение обмена веществ митохондрий, возникшие в ходе воздействия мутаций.

Именно митохондрии, по мнению ряда исследователей, представляют собой органеллы, которые влияют на начало, рост, выживание и метастазы рака, и изменение в них ряда показателей активно способствует развитию опухоли [1]. К ним относятся митохондриальная масса, динамика, регуляция клеточной смерти, редокс-гомеостаз, метаболическая регуляция и сигнализация. Взаимодействие между этими аспектами митохондриальной биологии приводит к скоординированным программам регуляции клеточной физиологии со стороны этих органелл и подчеркивает плейотропные функции митохондрий при раке [2]. Митохондрии, помимо энергетической функции, генерируют активные формы кислорода, окислительно-восстановительные молекулы и метаболиты, регулируют клеточную передачу сигналов, гибель клеток и биосинтетический метаболизм, что особенно важно для выживания опухоли.

Первые подходы к пониманию роли соотношения различных типов обменов в развитии рака относятся к началу 20-го ве-

ка, когда немецкий биохимик Отто Варбург выяснил, что в кислородной среде срезы быстрорастущих опухолей используют глюкозу с большей скоростью, чем неизменные клетки, образуя при этом лактат [3,4]. Этот процесс, который в 1930 году был назван аэробным гликолизом, не соответствовал эффекту Пастера, при котором скорость аэробных процессов значительно снижается в присутствии кислорода. В 1966 году О. Варбург писал, что «первичная причина рака – это замещение дыхания кислородом в нормальных клетках брожением сахара». Исследователь предположил, что нарушение дыхания клетки запускает процесс опухолевого роста, при котором основным источником энергии является гликолиз, причем необратимый [3]. В 1972 этот постулат получил название «эффект Варбурга».

В дальнейшем было установлено, что при развитии опухолевого процесса в ряде случаев наблюдалось снижение экспрессии каталитической субъединицы митохондриальной АТФ-азы (бета-Р1-АТФ-азы), и этот процесс был тем более выражен, чем интенсивнее протекал аэробный гликолиз [5]. Признаком злокачественных опухолей в данном случае являлось снижение биоэнергетического индекса – соотношения уровней экспрессии биоэнергетического белка (бета-Р1-АТФ-аза), митохондриального белка Hsp60 и гликолитического фермента дегидрогеназы 3-фосфоглицеринового альдегида. Нарушение работы митохондрий и повышение активности гликолиза, по мнению авторов, приводило к приобретению клеткой гликолитического генотипа в результате супрессии образования энергии в митохондриях [6, 7]. Было предположено, что данный факт может служить показателем прогрессии опухолей, а также использоваться для оценки ответа клеток на антибластомную терапию.

В дальнейшем было установлено, что и при снижении напряженности гликолиза вследствие антибластомной терапии раковые клетки не могли увеличить напряжен-

ность процессов окислительного фосфорилирования, то есть нарушение функций митохондрий сохранялось [8]. При этом повышение экспрессии митохондриального белка фратаксина, стимулирующего окислительные процессы в ряде опухолей, приводило к активации потребления кислорода и повышению активности цикла трикарбоновых кислот [9].

Роль нарушения митохондрий в канцерогенезе показали Gaude E. С соавторами (2014) и Morin A. С соавторами (2014), установившие, что мутации генов сукцинатдегидрогеназы и фумаратгидратазы являются иницирующим моментом в развитии ряда опухолей.

М. А. Kiebish (2008) выявил важнейшую роль кардиолипина – фосфолипиды внутренней мембраны митохондрий – при опухолях головного мозга у экспериментальных мышей. В составе его жирных кислот появлялись изменения параллельно со значительным снижением активности ферментативных комплексов дыхательных цепей митохондрий, что делало опухолевый процесс необратимым [12]. Хотя до сих пор имеются сомнения – эти изменения – причина рака, или его последствия?

Samudio I. с соавторами (2009) установил в лейкозных клетках явление разобщения окислительного фосфорилирования и тканевого дыхания [13]. Повышение экспрессии митохондриального белка UCP2 (uncoupling protein 2), участвующего в этом процессе разобщения, наблюдается при раке молочной железы, яичников, мочевого пузыря, пищевода, яичек, почек, легких, толстого кишечника и предстательной железы. V. Ayyasamy (2011) показал, что экспрессия белков UCP2 в опухолевых клетках молочной железы линии MCF7 ведет к снижению митохондриального мембранного потенциала [14].

При этом споры вокруг теории Варбурга до сих пор сохраняются. Практически в это же время английский биохимик Герберт Кребтри показал, что активация анаэробных процессов в опухолевых клетках зако-

номерно угнетает использование ими кислорода (эффект Кребтри), так как существует конкуренция между этими процессами за АДФ и неорганический фосфат, но объяснения причины резкого повышения активности гликолиза в раковой ткани не было представлено [15]. Существует и противоположное мнение, что митохондрии раковых клеток не меняются и используют кислород даже в больших количествах по сравнению с неизмененными клетками [16]. Еще в 1976 году С. Вайнтхауз при оценке функционирования митохондрий клеток медленно растущих гепатом не выявил отличий в параметрах тканевого дыхания в сравнении с нормальными клетками печени [17]. Параллельно, Pederson P.L. (1978) установил на примере митохондрий клеток, изолированных из быстрорастущих гепатом, достаточно низкую способность окислять гидроксибутират (субстрат НАД-зависимых дегидрогеназ), и фосфорилировать добавленный АДФ. Был сделан вывод о том, что митохондриальная дисфункция, вероятно, свойственна только агрессивным быстрорастущим опухолям, и этот факт может активно использоваться при выборе таргетной терапии [18].

Исследователей волновал вопрос пушковых факторов для подобного изменения скорости аэробных и анаэробных процессов. И вот достаточно недавно появились новые исследования о том, что в клетках опухоли на скорость гликолиза могут влиять точечные генетические мутации в митохондриях, приводящие к активации онкогенов или инактивации генов-онкосупрессоров. Исследования с заменой митохондриальной ДНК в опухолевых клетках на мутантную форму показало ингибирование окислительного фосфорилирования, повышение образования активных форм кислорода (АФК), усиление роста и метастатического потенциала этих клеток [19–21].

Таким образом, в настоящее время получены данные о том, что раковые клетки уникально перепрограммируют свою клеточную активность, переходя от окисли-

тельного фосфорилирования к гликолизу, чтобы поддерживать быструю пролиферацию и миграцию, энергетический баланс, а также противодействовать метаболическому стрессу во время прогрессирования рака [22–24]. Недавние исследования показали, что раковые клетки, лишенные митохондриальной ДНК (мтДНК), лишены и своего канцерогенного потенциала, и они вновь обретают эту способность, приобретая здоровую мтДНК из стромальных клеток хозяина посредством горизонтального переноса целых митохондрий для восстановления дыхательных функций [25, 26]. Следовательно, нацеливание на митохондрии имеет большой потенциал для терапевтической противораковой стратегии.

Много исследований посвящено активации протеинкиназы Akt, G-белков семейства Ras, транскрипционных факторов HIF-1 и c-Myc, и, с другой стороны, инактивации транскрипционного фактора p53, формирующих своеобразную «пентаду», ответственную за развитие гликолитического фенотипа в раковых клетках [27, 28]. Так, наряду со многими биологическими эффектами, протеинкиназа Akt стимулирует экспрессию мембранных переносчиков глюкозы (ГЛЮТ-1) и активирует гексокиназу-2, c-Myc повышает транскрипцию лактатдегидрогеназы A.

Также известно, что HIF-1 подавляет митохондриальное окислительное фосфорилирование посредством повышения экспрессии гена киназы-1 пируватдегидрогеназного ферментативного комплекса (ПДГК-1), которая фосфорилирует и инактивирует пируватдегидрогеназный комплекс (ПДГ), обеспечивающий превращение пирувата в ацетил-КоА и, таким образом, снижает возможности работы его в цикле Кребса [29].

В литературе имеются данные [30–32], что транскрипционный фактор p53 влияет на тканевое дыхание посредством транскрипционной активации гена SCO2, который кодирует белок, необходимый для сборки митохондриального дыхательного

комплекса – цитохромоксидазы, а также путем сохранения массы митохондрий и числа копий митохондриальной ДНК. Снижение функций p53 при мутации его гена тормозит тканевое дыхание. Это, а также снижение экспрессии гена TIGAR, кодирующего белок-регулятор гликолиза, ведет к активации гликолиза.

Chen W. С соавторами (2013) рассматривают p53 в опухолегенезе как фактор адаптации к метаболическому стрессу, увеличивающий выживаемость опухолевых клеток [33]. Эти эффекты выживания частично достигаются за счет активизации митохондриальной ФАО и дыхания, позволяя раковым клеткам адаптироваться к условиям голодания. Фактор p53 также индуцирует апоптоз в ответ на стресс посредством взаимодействия с членами семейства Bcl-2 [34]. Таким образом, помимо эффектов на транскрипционную активность мутации, p53 может также способствовать выживанию рака через прямые митохондриальные функции.

Митохондриальный биогенез регулируется транскрипционными программами, которые координируют индукцию как митохондриальных, так и ядерно-локализованных генов, которые кодируют белки этих органелл. Например, PGC-1 α является центральным регулятором биогенеза митохондрий через взаимодействия с множественными факторами транскрипции [35]. Уровни PGC-1 α часто выявляют зависимость опухоли от массы митохондрий с высокой экспрессией PGC-1 α , приводящей к зависимости от митохондриального дыхания. PGC-1 α действует как опухолевый супрессор у некоторых типов рака, причем избыточная экспрессия приводит к индукции апоптоза [35].

LaGory (2015) установил, что PGC-1 α понижает в опухолевых клетках HIF-1 α (например, при карциноме почек), усиливая переход на гликолитический метаболизм в условиях низкого содержания кислорода. PGC-1 α -зависимый митохондриальный биогенез также может поддерживать самосто-

ятельный рост раковых клеток, способствуя метастазированию [36]. Lamb R. с соавторами (2014) выявил повышенную регуляцию митохондриальных белков, участвующих в метаболизме и биогенезе [37]. Ингибирование PGC-1 α ведет к замедлению увеличения митохондриальной массы с установленной опухолеобразующей активностью в некоторых линиях рака молочной железы у пациентов [38]. Подобные данные получили в своих исследованиях *in vivo* Le Bleu V.S. с соавторами (2014) [39]. Таким образом, PGC-1 α -зависимый митохондриальный биогенез может способствовать метастатической активности опухолей.

Известно, что ключевым активатором биогенеза митохондрий при раке является с-Мус - фактор транскрипции, регулирующий клеточный цикл, рост, метаболизм и апоптоз. Более 400 митохондриальных генов идентифицированы как мишени с-Мус, а исследования показали, что усиление либо потеря с-Мус, соответственно, увеличивает или уменьшает митохондриальную массу [40]. Повышенный митохондриальный биогенез из-за с-Мус повышает дыхание и биосинтез в клетках путем активизации обмена митохондрий для поддержки роста клеток, дополняя эффекты с-Мус на стимуляцию прогрессирования клеточного цикла и гликолитического метаболизма [41].

Другим регулирующим фактором для биогенеза митохондрий является mTOR, который имеет решающее значение для роста клеток и гомеостаза энергии. Известно, что mTOR регулирует биогенез митохондрий как транскрипционно через активацию PGC-1 α / Yin Yang 1 (YY1), приводящую к экспрессии гена митохондрий, так и трансляционно, посредством репрессии ингибирующих 4E-связывающих белков (4E-BP), которые подавляют трансляцию ядерно-кодированных митохондриальных белков [41].

Транскрипционные сети, регулирующие биогенез, влияют и на результаты лечения, так как именно с ними связаны биохимические изменения неопластических клеток,

которые дают возможность приспособиться к применяемой терапии. Раковые клетки могут адаптировать свою митохондриальную функцию в зависимости от примененного лечения. Например, с-Мус-экспрессия гликолитического гена вызывает устойчивость к метформину в раковых клетках поджелудочной железы, которые активно используют дыхание митохондрий из-за экспрессии PGC-1 α [42]. с-Мус-зависимый митохондриальный биогенез ряд авторов противопоставляет сигнальному пути HIF-1 α , но этот баланс изменяется во время онкогенной трансформации с-Мус-driven [29, 40, 41]. Поэтому так важно при разработке методов персонифицирующей терапии опухолевого процесса изучать состояния митохондрий.

Очищение поврежденных митохондрий с помощью митофагии также имеет решающее значение для клеточного оздоровления, поскольку дисфункциональные митохондрии могут усиливать окислительный стресс. Это происходит при деполяризации митохондриальной мембраны – сигнале дисфункции митохондрий, которая возникает при отсутствии восстановительных эквивалентов, гипоксии и нарушении транспорта электронов. Альтернативный путь индукции митофагии осуществляется через гены-мишени HIF-1 α , которые ингибируют дыхание митохондрий во время гипоксических состояний, что может привести к чрезмерному образованию АФК [43–46].

Таким образом, в доступной литературе рассматриваются две гипотезы участия митохондрий в канцерогенезе: с одной стороны, предполагается, что именно нарушения митохондрий влекут за собой возможности развития опухоли и появления эффекта аэробного гликолиза; по мнению другой стороны, их дисфункция возникает как результат опухолевой трансформации клетки. Очевидно, что имеются примеры линий опухолевых клеток, у которых обнаружено снижение функции митохондрий, вызванное мутациями митохондриальной ДНК или ядерной ДНК, кодирующей неко-

торые митохондриальные белки. Напротив, в других линиях опухолевых клеток низкий уровень окислительного фосфорилирования может быть следствием усиления гликолиза, причиной чего являются гипоксия или генетические изменения онкогенов и генов-онкосупрессоров.

В качестве антитезы о роли мутаций в формировании гликолитического генотипа A. D. Ortega et al. [47] еще в 2009 году показал, что слишком незначительна частота мутирования каждого из вышеуказанных онкогенов и генов-онкосупрессоров – не более 50 % – в сравнении с развитием гликолитического фенотипа, который отмечается с частотой более 97 % в большинстве часто встречаемых карцином человека. А, значит, должны быть и другие объяснения этого феномена. В недавних исследованиях митохондриальной ДНК, взятой из 1675 биопсийных образцов тридцати различных видов злокачественных опухолей, вообще не удалось найти доказательств того, что найденные мутации митохондриальной ДНК способствуют развитию и распространению раковых клеток [48].

Несмотря на разноплановость полученных при исследованиях результатов, роль митохондрий в патогенезе неопластических процессов крайне важна [49]. Вариатбельность развития, которую митохондрии дают опухолевым клеткам, включая изменения в использовании энергии, возможность выживания при окислительном стрессе, возможно, позволяет тем устоять во время химиотерапевтических целенаправленных методов лечения рака. Следовательно, направленное воздействие терапии на митохондрии имеет большой потенциал для противораковой стратегии. Исследователи предлагают прямое воздействие на митохондрии, включающее влияние как на цепь переноса электронов и функцию окислительного фосфорилирования, гликолиз, цикл трикарбоновых кислот, пути апоптоза, гомеостаз активных форм кислорода, так и на митохондриальную ДНК [50, 51]. Известные ингибиторы

электронной окислительной цепи (ЭОЦ), такие как метформин, тамоксифен, α -токоферилсукцинат и 3-бромпируват нарушают функции ее дыхательных комплексов и индуцируют высокие уровни АФК, который повреждает онкоклетки [50, 51]. Сообщалось, что оксиматрин эффективно убивает клетки меланомы человека, генерируя высокие уровни АФК. Капсаицин, кастин и мирицетин проявляют противоопухолевую активность, также увеличивая выработку АФК, что приводит к нарушению митохондриального трансмембранного потенциала в раковых клетках, повышая антибластомную активность химиотерапии [50, 52, 53].

Как уже обсуждалось, способность злокачественных клеток гибко переключаться между гликолизом и окислительным фосфорилированием, по-видимому, играет основную роль в устойчивости к онкогенному ингибированию [49, 50]. Поэтому препараты, нацеленные как на гликолиз, так и на функцию окислительного фосфорилирования, могут быть препаратами выбора для противоопухолевой терапии. Митохондриально-направленная терапия в сочетании с гликолитическими ингибиторами синергически подавляет пролиферацию опухолевых клеток [51]. Известно, что гексокиназа II является основной изоформой фермента, сверхэкспрессируемого в раковых клетках, и играет важную роль в поддержании гликолитической активности. Исследователями было обнаружено, что несколько ингибиторов гексокиназы подавляют рост рака. Например, FV-429 обладает мощной активностью в отношении индукции митохондриально-опосредованного апоптоза в раковых клетках путем ингибирования гликолиза посредством подавления гексокиназы II и нарушения функции митохондрий. Метформин так же ингибирует данный фермент в клетках карциномы легкого, уменьшая поглощение глюкозы и фосфорилирование. Комбинирование метформина с 2-дезоксиглюкозой, ингибитором гликолиза давало заметный лечебный

эффект при раке поджелудочной железы [54, 55].

Таким образом, таргетное воздействие разрабатывается по различным направлениям, а ориентация на митохондриальный метаболизм представляет новую концепцию эффективной терапии рака.

Заключение

Теория мутационного канцерогенеза и выявление системы генных мутаций, в том числе и в митохондриях, приводящих к тому или иному виду опухолей, сделали возможным разработку персонализированной

так называемой таргетной терапии злокачественных опухолей. Колоссальным преимуществом данного направления является точное попадание в «мишень» и снижение риска побочных осложнений. При раке кожи, прямой кишки и молочной железы, а также ряде опухолей иных локализаций, таргетные препараты включены в международные протоколы лечения [54–58]. Возможно, дальнейшее исследование точечных генных мутаций и митохондриальных изменений в процессе опухолевого роста открывает новые возможности для применения прицельной таргетной терапии.

Литература / References

- 1 Porporato PE et al. Mitochondrial metabolism and cancer // *Cell Res.* – 2018. – № 28 (3). – P. 265–280.
- 2 Senft D., Ronai Z.A. Regulators of mitochondrial dynamics in cancer. *Curr. Opin. // Cell Biol.* – 2016. – Vol. 39. – P. 43–52.
- 3 Warburg O. On the origin of cancer cells / O. Warburg // *Science.* – 1956. – Vol. 123, № 3191. – P. 309–314.
- 4 Taganovich A.D. *Patologicheskaya bioximiya.* – M.: BINOM, 2013. – 448 s.
- 5 Isidoro A. et al. breast carcinomas fulfill the Warburg hypothesis and provide metabolic markers of cancer prognosis // *Cancerogenesis.* – 2005. – Vol. 26, № 12. – P. 2095–2104.
- 6 Guezva M. et al. The bioenergetic signature of cancer: a marker of tumor progression // *Cancer. Res.* – 2002. – Vol. 62, № 22. – P. 6674–6681.
- 7 Lopez-Rios F. Loss of the mitochondrial bioenergetic capacity underlies the glucose avidity of carcinomas // *Cancer Res.* – 2007. – Vol. 67, № 19. – P. 9013–9017.
- 8 M. Wu Neilson A et al. Multiparameter metabolic analysis reveals a close link between attenuated mitochondrial bioenergetic function and enhanced glycolysis dependency in human tumor cells // *Am. J. Physiol. Cell. Physiol.* – 2007 – Vol. 292, № 1. – P. C125–136.
- 9 Schulz TJ et al. Induction of oxidative metabolism by mitochondrial frataxin inhibits cancer growth: Otto Warburg revisited // *J. Biol. Chem.* – 2006. – Vol. 281, № 2. – P. 977–981.
- 10 Gaude, E., Frezza C. Defects in mitochondrial metabolism and cancer // *Cancer. Metab.* – 2014. – Vol. 2. – P. 10.
- 11 Morin A, Letouze E, Gimenez-Roqueplo AP, Favier J. Oncometabolites-driven tumorigenesis: From genetics to targeted therapy // *Int. J. Cancer.* – 2014. – Vol. 135, № 10. – P. 2237–2248.
- 12 Kiebish MA et al. Cardiolipin and electron transport chain abnormalities in mouse brain tumor mitochondria: lipidomic evidence supporting the Warburg theory of cancer // *J. Lipid. Res.* – 2008. – Vol. 49, № 12. – P. 2545–2556.
- 13 Samudio I., Fiegl M, Andreeff M. Mitochondrial uncoupling and the Warburg effect: molecular basis for the reprogramming of cancer cell metabolism // *Cancer Res.* – 2009. – Vol. 69, № 6. – P. 2163–2166.
- 14 Ayyasamy V et al. Cellular model of Warburg effect identifies tumor promoting function of UCP2 in breast cancer and its suppression by genipin // *PLoS One.* – 2011. – Vol. 6 (9). – P. e24792.
- 15 Ibsen K.H. The Crabtree effect: a review // *Cancer Res.* – 1961. – Vol. 21. – P. 829–841.
- 16 Eakin RT et al. Carbon-13 nuclear magnetic resonance spectroscopy of living cells and their metabolism of a specifically labeled ^{13}C substrate // *FEBS Lett.* – 1972. – Vol. 28(3). – P. 259–264.
- 17 Weinhouse S., *Krebsforsch. Z.* The Warburg hypothesis fifty years later // *Klin. Onkol. Cancer Res. Clin. Oncol.* – 1976. – Vol. 87, № 2. – P. 115–126.
- 18 Pedersen P.L. Tumor mitochondria and the bioenergetics of cancer cells // *Prog. Exp. Tumor Res.* – 1978. – Vol. 22. – P. 190–274.

- 19 Mishra P., Chan D.C. Metabolic regulation of mitochondrial dynamics // J. Cell Biol. – 2016. – № 12. – P. 379–387.
- 20 Wallace DC. Mitochondria and cancer: Warburg addressed // Cold Spring Harb Symp Quant Biol. – 2005. – Vol. 70. – P. 363–374.
- 21 Ishikawa K et al. ROS-generating mitochondrial DNA mutations can regulate tumor cell metastasis // Science. – 2008. – Vol. 320 (5876). – P. 661–664.
- 22 Wang Y, Xia Y, Lu Z. Metabolic features of cancer cells // Cancer Commun. – 2018. – Vol. 38 (1). – P. 65. – URL: <http://www.cancercommun.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40880-018-0335-7>
- 23 Roth KG, Mambetsariev I, Kulkarni P, Salgia R. The mitochondrion as an emerging therapeutic target in cancer // Trends Mol Med. – 2019. – № 26 (1). – P. 119–134.
- 24 Khutomenko AA et al. Pyrimidine biosynthesis links mitochondrial respiration to the p53 pathway // Proc Natl Acad Sci USA. – 2010. – № 107 (29). – P. 12828–33.
- 25 Dong L.F. et al. Horizontal transfer of whole mitochondria restores tumorigenic potential in mitochondrial DNA-deficient cancer cells // Cancer Commun. – 2019. – P. 39–63. – URL: <http://www.cancercommun.biomedcentral.com/track/pdf/10.1186/s40880-019-0412-6>
- 26 Tan A.S. et al. Mitochondrial genome acquisition restores respiratory function and tumorigenic potential of cancer cells without mitochondrial DNA // Cell Metab. – 2015. – № 21 (1). – P. 81–94.
- 27 Hu Y.L. et al. Hypoxia-induced autophagy promotes tumor cell survival and adaptation to antiangiogenic treatment in glioblastoma // Cancer Res. – 2012. – Vol. 72. – P. 1773–1783.
- 28 Kulikov V.A., Belyaeva L.E. Metabolicheskoe pereprogramirovanie rakovy'x kletok // Vestnik Vi-tebskogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta. – 2013. – № 2. – Tom 12. – С. 6–12.
- 29 Dang C.V., Kim J.W., Gao P., Yustein J. The interplay between MYC and HIF in cancer // Nat. Rev. Cancer. – 2008. – Vol. 8. – P. 51–56.
- 30 Kulikov V.A. Signal'nye kaskady, onkogeny, geny-onkosupressory i metabolizm rakovoj kletki // Vestn. VGMU. – 2014. – Т. 13, № 5. – С. 6–15.
- 31 Kumykova Z.Yu. Rol' gena r53 i kodiruемого im belka v kancerogeneze cheloveka i zhivotnyh // Vestnik magistratury. – 2014. – № 5-1 (32). – С. 18–20.
- 30 Bell E.L., Emerlin, B.M., Ricoul S.J., Guarente L. SirT3 suppresses hypoxia inducible factor 1a and tumor growth by inhibiting mitochondrial ROS production. // Oncogene. – 2011. – Vol. 30. – P. 2986–2996.
- 31 Chen W. et al. Tumor protein translationally controlled 1 is a p53 target gene that promotes cell survival // Cell Cycle. – 2013. – Vol. 12. – № 14. – P. 617–633.
- 32 Martinou J.C., Youle R.J. Mitochondria in apoptosis: Bcl-2 family members and mitochondrial dynamics // Dev. Cell. – 2011. – № 21. – P. 92–101.
- 33 Tan Z. et al. The Role of PGC1a in Cancer Metabolism and its Therapeutic Implications // Mol. Cancer Ther. – 2016. – Vol. 15. – P. 774–782.
- 34 La Gory E.L. et al. Suppression of PGC-1a Is Critical for Reprogramming Oxidative Metabolism in Renal Cell Carcinoma // Cell Rep. – 2015. – № 12. – P. 116–127.
- 35 Lamb R. et al. Mitochondria as new therapeutic targets for eradicating cancer stem cells: Quantitative proteomics and functional validation via MCT1/2 inhibition // Oncotarget. – 2014. – Vol. 5. – P. 11029–11037.
- 36 De Luca, A. et al. Mitochondrial biogenesis is required for the anchorage-independent survival and propagation of stem-like cancer cells // Oncotarget. – 2015. – Vol. 6. – P. 14777–14795.
- 37 Le Bleu V.S. et al. Pgc-1alpha Mediates Mitochondrial Biogenesis and Oxidative Phosphorylation in Cancer Cells to Promote Metastasis // Nat. Cell. Biol. – 2016. – Vol. 16. – P. 992–1003, 1001–1015.
- 38 Lee J.V. et al. Akt-dependent metabolic reprogramming regulates tumor cell histone acetylation // Cell Metab. – 2014. – Vol. 20. – P. 306–319.
- 39 Morita M. et al. mTOR coordinates protein synthesis, mitochondrial activity and proliferation // Cell Cycle. – 2015. – Vol. 14. – P. 473–480.
- 40 Sancho P. et al. MYC/PGC-1a Balance Determines the Metabolic Phenotype and Plasticity of Pancreatic Cancer Stem Cells // Cell Metab. – 2015. – Vol. 22. – P. 590–605.
- 41 Guo J.Y. et al. Autophagy suppresses progression of K-ras-induced lung tumors to oncocytoomas and maintains lipid homeostasis // Genes Dev. – 2013. – Vol. 27. – P. 1461–1463.
- 42 Hu Y.L. et al. Hypoxia-induced autophagy promotes tumor cell survival and adaptation to antiangiogenic treatment in glioblastoma // Cancer Res. – 2012. – Vol. 72. – P. 1773–1783.

- 43 Mancias J.D., Kimmelman A.C. Mechanisms of Selective Autophagy in Normal Physiology and Cancer // J. Mol. Biol. – 2016. – Vol. 428. – P. 1659–1680.
- 44 Chourasia A.H., Boland M.L., Macleod K.F. Mitophagy and cancer // Cancer Metab. – 2014. – № 6. – P. 329–339.
- 45 Ortega A.D. et al. Glucose avidity of carcinomas // Cancer Lett. – 2009. – Vol. 276. – № 2. – P. 125–135.
- 46 Ju Y.S. et al. Origins and functional consequences of somatic mitochondrial DNA mutations in human cancer. // eLife. – 2014. – № 3. – P. 2–28.
- 47 Porporato P.E. et al. A mitochondrial switch promotes tumor metastasis // Cell Rep. – 2014. – Vol. 8. – P. 754–766.
- 48 Cui Q, Wen S, Huang P. Targeting cancer cell mitochondria as a therapeutic approach: recent updates // Future Med Chem. – 2017. – Vol 9 (9). – P. 929–949.
- 49 Kalyanaraman B et al. A review of the basics of mitochondrial bioenergetics, metabolism, and related signaling pathways in cancer cells: therapeutic targeting of tumor mitochondria with lipophilic cationic compounds // Redox Biol. – 2018. – Vol. 14. – P. 316–327.
- 50 Ghosh J.C. et al. Adaptive mitochondrial reprogramming and resistance to PI3K therapy // J. Natl. Cancer Inst. – 2015. – Vol. 107 (3).
- 51 Du X, Zhang P, Fu H, Ahsan HM, Gao J, Chen Q. Smart mitochondrial-targeted cancer therapy: subcellular distribution, selective TrxR2 inhibition accompany with declined antioxidant capacity // Int J Pharm. – 2019. – Vol. 555. – P. 346–355.
- 52 Lei Y et al. Metformin targets multiple signaling pathways in cancer // Chin J Cancer. – 2017. – Vol. 6 (1). – P. 17.
- 53 The 150 most important questions in cancer research and clinical oncology series: questions 94–101: edited by Cancer Communications // Cancer Commun. – 2018. – Vol. 38 (1). – P. 69.
- 54 Cheng G et al. Mitochondria-targeted drugs synergize with 2-deoxyglucose to trigger breast cancer cell death // Cancer Res. – 2012. – Vol. 72 (10). – P. 2634–2644.
- 55 Vyas, S., and Chang, P. New PARP targets for cancer therapy // Nat. Rev. Cancer. – 2014. – Vol. 14. – P. 502–509.
- 56 Dong L. Neuzil J Targeting mitochondria as an anticancer strategy // Cancer Communications. – 2019. – Vol. 39. – P. 63.

Авторская справка

**Потемина Татьяна
Евгеньевна**

доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой патологической физиологии, ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Нижний Новгород, Россия
e-mail: tat_potemina@mail.ru

**Гузиков Эдуард
Валерьевич**

ассистент кафедры патологической физиологии, ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Нижний Новгород, Россия
врач анестезиолог реаниматолог отделения реанимации и интенсивной терапии для новорожденных, ГБУЗ НО «Нижегородская областная детская клиническая больница», Нижний Новгород, Россия