

ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ МЕТОДОВ ЭВОЛЮЦИОННОЙ БИОЛОГИИ В ОНКОЛОГИИ

© 2022 г. М. Б. Потиевский^{1,*}, П. В. Шегай¹, А. Д. Каприн¹

¹ФГБУ “НМИЦ радиологии” Минздрава России, Москва, Россия

*e-mail: mikhailpotievsky@yandex.ru

Поступила в редакцию 04.12.2021 г.

После доработки 11.01.2022 г.

Принята к публикации 12.01.2022 г.

Онкологические заболевания занимают второе место в статистике смертности от неинфекционных заболеваний в России и мире. Эволюционная медицина — относительно новая область знаний на стыке эволюционной биологии, генетики человека и медицины, которая использует методы эволюционной биологии для изучения природы патологических процессов в организме человека. Перспективы применения эволюционного подхода в онкологии связаны с изучением патогенеза онкологических заболеваний, причин их появления в процессе эволюции, а также закономерностей, лежащих в основе процессов патоморфоза и формирования демографических различий в клинических проявлениях онкологических заболеваний. Одним из перспективных направлений исследований в области эволюционной медицины является изучение клональной эволюции опухолей, что может быть использовано для выявления закономерностей развития отдельных типов злокачественных новообразований. Результаты подобных исследований могут использоваться в качестве основы для разработки методов ранней диагностики, более эффективных методов лечения и профилактики онкологических заболеваний. Данная статья дает представление об эволюционной онкологии как новой биомедицинской области знаний.

Ключевые слова: эволюционная медицина, эволюционная онкология

DOI: 10.31857/S0044452922020073

По данным ВОЗ, онкологические заболевания занимают второе место в статистике смертности от неинфекционных заболеваний, при этом в некоторых странах с высоким доходом на душу населения данный показатель выходит на первое место. В России доля умерших от онкологических заболеваний составляет 17.4% и уступает лишь сердечно-сосудистым заболеваниям. Несмотря на развитие современных методов лечения, диагностики и профилактики онкологических заболеваний, показатели выживаемости по многим нозологиям остаются невысокими, что говорит о необходимости более полного изучения процессов, которые лежат в основе развития злокачественных новообразований [1–3].

Эволюционная медицина — относительно новая область знаний на стыке эволюционной биологии, генетики человека и медицины, которая использует методы эволюционной биологии для изучения природы патологических процессов в организме человека [4]. Первые попытки применения эволюционной теории для объяснения патогенеза заболеваний были сделаны Джорджем Уильямсоном в 1950 г [5]. Данное направление получило дальнейшее развитие в работах Эвальда “Evolutionary Biology and the Treatment of Signs and Symptoms of Infec-

tious Disease” [6], Уильямсона и Нессе “The Dawn of Darwinian Medicine” [7]. Однако развитие технологий секвенирования и биоинформатики в течение последних десятилетий изменило представления об истории развития жизни на Земле [8]. Были разработаны новые методы изучения молекулярной эволюции, филогенетики и геномики, которые находят применение в современных исследованиях в области эволюционной медицины.

В 2018 г. D.Z. Grunspan и соавт. сформулировали основные принципы эволюционной медицины, которые основаны на представлениях о патогенезе сердечно-сосудистых, генетических и онкологических заболеваний, полученных с использованием современных методов биоинформатики [4]. Понимание механизмов развития заболеваний необходимо для разработки эффективных методов диагностики, лечения и профилактики заболеваний, а также развития персонализированного подхода в медицине. Эволюционная медицина рассматривает причины и механизмы формирования патологий в процессе эволюции, в том числе онкологических, сердечно-сосудистых и аутоиммунных заболеваний [4, 9]. Применение эволюционного подхода может стать ключом к пониманию законо-

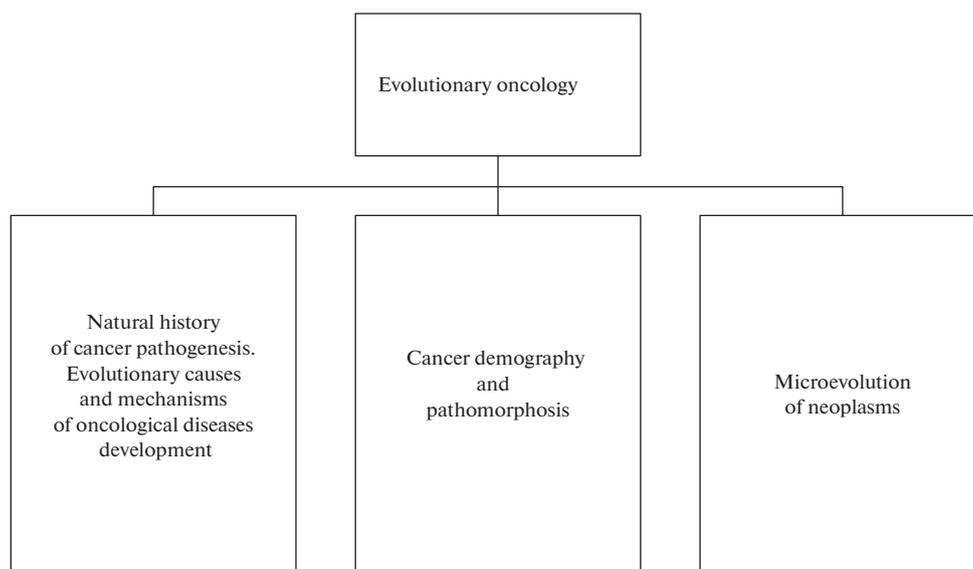


Рис. 1. Основные разделы эволюционной онкологии.

мерностей, которые лежат в основе патоморфоза заболеваний.

Известно, что в процессе эволюции животные утратили способность к регенерации и бесполому размножению [10], что связано с формированием процессов старения и, возможно, возникновением онкологических заболеваний [11]. Следовательно, применение методов эволюционной биологии и сравнительной геномики необходимо для изучения данных процессов.

В рамках эволюционной онкологии возможно изучение механизмов формирования онкологических заболеваний в процессе эволюции, изучения процесса патоморфоза и формирования демографических различий в клинических проявлениях опухолей, а также микроэволюции злокачественных новообразований в процессе развития заболевания, что соответствует изучению эволюции патологических процессов на межвидовом, популяционном и микроуровне (рис. 1).

МЕХАНИЗМЫ ФОРМИРОВАНИЯ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ В ПРОЦЕССЕ ЭВОЛЮЦИИ

Развитие онкологических заболеваний связано с повреждением механизмов противоопухолевой защиты [12, 13]. Данные механизмы функционируют на различных уровнях: молекулярно-генетическом, клеточном, тканевом и организменном. Наибольшее значение имеют молекулярно-генетические и цитологические механизмы, правильное функционирование которых препятствует появлению проонкогенных мутаций и пролиферации патологических клеток [14]. Можно выделить две группы генов, обеспечивающих противоопухоле-

вую защиту: гены-регуляторы клеточного цикла и гены репарации ДНК [15–17]. Гены-регуляторы клеточного цикла представляют собой более консервативные последовательности, их повреждение приводит к значительному повышению риска развития злокачественных новообразований за счет нарушения контроля клеточного цикла (G1/S check point) и неограниченного деления клеток [15, 16, 18]. Основными представителями данной группы генов являются гены семейства p53 и циклин-зависимые киназы. В то же время гены репарации ДНК более разнообразны и узкоспециализированы, обеспечивают репарацию ДНК на различных уровнях в течение всего жизненного цикла клетки [12, 19].

Применение методов сравнительной геномики с целью изучения эволюции и филогенеза механизмов противоопухолевой защиты может быть использовано для понимания патогенеза онкологических заболеваний [20]. Увеличение продолжительности жизни и размера живых организмов связано с увеличением риска развития злокачественных новообразований в связи с увеличением вероятности появления соматических мутаций. Однако подобная закономерность не наблюдается в живой природе. Так, слоны, крупные морские млекопитающие и представители рукокрылых, имеющие высокую продолжительность жизни, имеют среднюю частоту развития злокачественных новообразований, сопоставимую с другими позвоночными [21, 22]. Данное наблюдение объясняется повышением эффективности механизмов противоопухолевой защиты [23, 24].

В процессе эволюции, адаптации живых организмов к новым условиям среды происходило из-

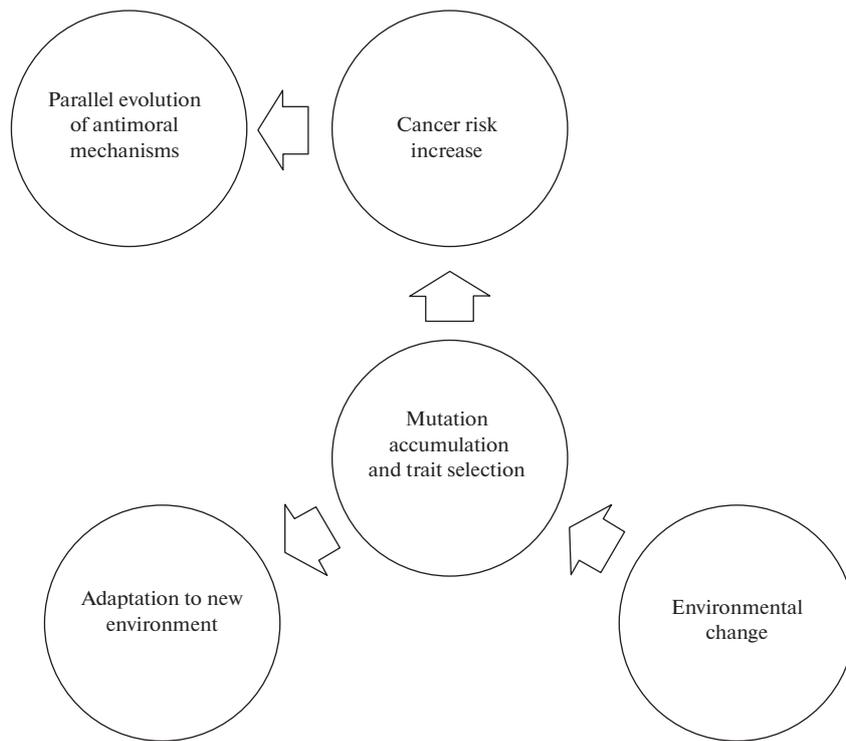


Рис. 2. Параллельная адаптация к условиям среды и эволюция механизмов противоопухолевой защиты.

менение механизмов противоопухолевой защиты. В 2004 г. В.Н. Манских было высказано предположение о межвидовых различиях в восприимчивости позвоночных к опухолям, которые могут проявляться сходными цитогенетическими признаками и быть следствием воздействия сходных факторов [25].

Основываясь на данных публикаций последних лет, можно предположить, что представленные наблюдения являются проявлением параллельной эволюции механизмов противоопухолевой защиты (рис. 2). Подобные предположения согласуются с данными М. Tollis и соавт. и А. Seluanov и соавт., согласно которым, увеличение размера и продолжительности жизни животных может проявляться в формировании механизмов противоопухолевой защиты [26–28]. Реализация различных молекулярных механизмов противоопухолевой защиты может проявляться сходными цитогенетическими реакциями на появление мутантных клеток и воздействие проонкогенных факторов. Однако данные предположения требуют дальнейшего изучения с использованием современных филогенетических методов и разнообразных животных моделей, включающих представителей всех классов позвоночных [25, 29].

В работе М. Tollis и соавт. представлен обзор сравнительных исследований механизмов противоопухолевой защиты млекопитающих [26]. Для различных отрядов млекопитающих характерно

формирование разнообразных механизмов противоопухолевой защиты, что может быть связано с адаптацией к разнообразным условиям среды. Для хоботных характерно увеличение числа копий антионкогенов – p53 – [26, 30, 31], в то время как у рукокрылых подобный механизм связан с комбинацией увеличения копий генов p53 и FOXO31 [30] и синтеза новых форм мРНК, которые обеспечивают элиминацию мутантных мРНК [26]. У голого землекопа противоопухолевая защита обусловлена феноменом раннего контактного ингибирования деления клеток, который заключается в снижении пролиферации при увеличении контактов между клетками за счет повышения экспрессии гена HAS2 [32]. Существуют данные, свидетельствующие о более низкой встречаемости злокачественных новообразований в некропсийном материале крупных млекопитающих в сравнении с человеческой популяцией, что может быть обусловлено более эффективными механизмами противоопухолевой защиты [26].

Аналогичные наблюдения представлены в исследованиях А. Seluanov и соавт [27, 28]. Увеличение продолжительности жизни и массы тела у грызунов приводит к появлению новых механизмов противоопухолевой защиты. Так, увеличение продолжительности жизни в сравнении с предковой популяцией приводит к усилению отбора, направленного на гены противоопухолевой защиты, такие как p53, Rb1, HRAS, а также повышению уве-

личения экспрессии генов репарации ДНК различных классов. При этом в случае увеличения размера животного при высокой продолжительности жизни происходит инактивация теломераз, что препятствует бесконтрольному делению клеток. Следует отметить, что данный механизм независимо сформировался в различных группах позвоночных, включая экзотермных животных [27, 28, 33].

Для крупных животных характерен большой размер клеток, что позволяет снизить необходимое количество делений клетки [34]; стволовые клетки делятся меньшее количество раз [21, 22, 35]. По мнению R. Noble и соав. [22], а также С. Tomasetti и В. Volgestein, [34] более высокая частота встречаемости злокачественных новообразований характерна для тех тканей человека, в которых стволовые клетки осуществляют большее число делений.

Увеличение продолжительности жизни у голого землекопа, появление крупных водных позвоночных, рукокрылых с высокой продолжительностью жизни и интенсивным обменом веществ связаны с повышением эффективности противоопухолевой защиты, в основе которой могут быть различные молекулярно-генетические механизмы, преимущественно связанные с совершенствованием системы репарации ДНК [26, 28, 36, 37]. Так, для крупных позвоночных характерно увеличение экспрессии генов эксцизионной репарации нуклеотидов (NER), для голого землекопа – ошибочно спаренных нуклеотидов (MMR), а для рукокрылых характерна экспрессия некодирующих РНК, обладающих функцией репарации ДНК [28].

Адаптация к новым условиям среды может быть связана с отбором аллелей, потенциально связанных с развитием опухоли [38]. Так, у некоторых глубоководных рыб изменения окраски связаны с мутацией гена *Xmrk*, связанного с развитием меланомы [39].

Кроме того, проводились попытки оценить влияние отбора на эволюцию механизмов противоопухолевой защиты [38]. В исследовании Voskarides и соавт. было высказано предположение об увеличении количества генов репарации ДНК в геноме позвоночных при увеличении интенсивности естественного отбора, однако данная гипотеза требует дальнейшего исследования с учетом скорости молекулярной эволюции и размера генома [40].

В течение последних десятилетий средняя продолжительность жизни человека увеличилась (в период с 2000 по 2019 г. – на 6.6 года, 9.9%) [41, 42], что способствует накоплению соматических мутаций. Также в связи с научно-техническим прогрессом в течение последних нескольких сотен лет наблюдается интенсивное изменение среды обитания человека [1, 42]. При этом подобный срок недостаточен для эффективной адаптации и совершенствования механизмов противоопухолевой защиты, что может объяснить представленные в лите-

ратуре данные [24]. Данные предположения подтверждаются незначительным увеличением продолжительности жизни без заболеваний, которая в период с 2000 по 2019 г. увеличилась на 5.5 года, 8%. По мнению экспертов ВОЗ, данные наблюдения связаны лишь с увеличением общей продолжительности жизни и со снижением смертности и не могут являться проявлением снижения заболеваемости [41, 43].

Следует отметить, что дальнейшее изменение окружающей среды и увеличение продолжительности жизни за счет применения современных методов диагностики, лечения и профилактики инфекционных и неинфекционных заболеваний могут явиться причиной увеличения заболеваемости в онкологии [1, 38, 44, 45]. Так, по мнению Greaves и соавт. [46] изменение рациона питания, интенсификация миграции человека по земному шару и уменьшение распространенности инфекций могут рассматриваться как причины увеличения частоты лимфопролиферативных заболеваний у детей; аналогичные данные получены для меланомы, рака кожи [47, 48] и молочной железы [49, 50], миелолифолиферативных заболеваний [43].

Данные наблюдения могут быть связаны с антагонистической плеотропией [50]. Данный феномен характеризуется отсутствием негативных проявлений мутации в фенотипе до определенного возраста, что позволяет оставить плодовитое и жизнеспособное потомство. Подобные наблюдения известны для мутаций генов *p53* и *BRCA1, 2*, играют ключевую роль в регуляции клеточного цикла [18, 51]. С увеличением продолжительности жизни человека данные мутации проявляются в фенотипе, что приводит к развитию злокачественных новообразований, в том числе рака молочной железы, который занимает первое место по распространенности среди женщин [20, 52–54].

Кроме того, изменения условий жизнедеятельности человека могут вести к интенсивному патоморфозу злокачественных новообразований [24, 55], что может усложнить их диагностику и ухудшить результаты лечения. Подобные наблюдения известны для заболеваний многих систем органов, в том числе лимфолифолиферативных [56] и опухолей яичка [57]. Понимание данных процессов невозможно без применения методов эволюционной биологии, при помощи которых возможно исследование фундаментальных закономерностей, лежащих в основе патоморфоза онкологических заболеваний. Данные наблюдения могут быть использованы для разработки математических алгоритмов, способных предсказывать изменения клинических проявлений злокачественных новообразований, что может быть использовано для повышения эффективности методов диагностики, профилактики и лечения онкологических заболеваний.

Перспективы развития данного направления связаны с дальнейшим изучением закономерностей, лежащих в основе формирования механизмов противоопухолевой защиты, их конвергентной эволюции, а также факторов, влияющих на частоту развития онкологических заболеваний у разных видов живых организмов. Понимание данных закономерностей позволит оценить перспективы применения различных методов лечения, в том числе таргетных препаратов [58], в условиях непрерывно меняющейся среды обитания человека, повышения продолжительности жизни.

ЭВОЛЮЦИОННАЯ ОНКОЛОГИЯ ПОПУЛЯЦИЙ

Согласно данным многочисленных наблюдений, клинические проявления заболеваний различаются в зависимости от человеческой популяции [59, 60]. Известны заболевания, характерные для определенных национальных групп и рас, что связано с различиями в условиях среды и степени адаптации к ним [45, 61]. При этом под условиями среды в данном контексте следует понимать климатические условия, культурные и демографические особенности, социальные условия. По мнению D. Grunspan и соавт. [4], P. Gluckman и соавт. [24] и В.А. Степанова [65], данные наблюдения могут быть следствием стремительного изменения условий окружающей среды, неспособности популяций эффективно адаптироваться к данным изменениям. Расселение человека из исходного ареала [62], увеличение численности и научно-технический прогресс, который привел к появлению новых антропогенных факторов, изменяющих среду обитания человека, происходили в сравнительно короткие сроки, недостаточные для формирования приспособительных механизмов под действием отбора [63]. Несмотря на значительное увеличение численности изменчивость в человеческой популяции осталась на прежнем уровне, вследствие малого количества сменившихся поколений, что привело к увеличению числа ранее редких мутаций в генофонде, которые могут быть ассоциированы с онкологическими заболеваниями [63, 64]. Изучение процессов, лежащих в основе формирования популяционных особенностей структуры заболеваемости и характера течения отдельных заболеваний, невозможно без применения методов эволюционной биологии [4, 24, 65].

Для различных популяций человека может быть характерна различная динамика изменений условий среды, что может приводить к особенностям патоморфоза онкологических заболеваний. Так, по мнению A. Seluanov и соавт., увеличение продолжительности жизни и воздействие различных условий среды могут приводить к формированию различных механизмов адаптации [28]. X. Wang и соавт. высказывали предположения об увеличении

количества онкологических заболеваний при повышении плодовитости женщин, что может рассматриваться как механизм естественной регуляции численности, направленный на поддержание доли особей, способных к размножению [24, 66]. Известны популяционные различия по частоте встречаемости меланомы в популяциях с различным цветом кожи [39, 47, 48]; рак поджелудочной железы с высокой частотой встречается среди ашкеназских евреев [67], а злокачественные новообразования почек наиболее часты в популяции коренных жителей Америки и тихоокеанских островов [68]. Подобные различия характерны и для диких животных: загрязнение океанов, изменение окружающей среды может рассматриваться в качестве причины увеличения частоты гастроинтестинальных опухолей у синих китов [50, 69].

Согласно исследованию R.W. Haile и соавт. [70] для латиноамериканской популяции характерна отличная от европейской частота встречаемости онкологических заболеваний, что может быть связано как с условиями среды, сформировавшимися в последние десятилетия, так и с исходными генетическими особенностями. Так, латиноамериканцы в меньшей степени подвержены воздействию факторов риска развития опухолей молочной железы, что снижает частоту развития данного заболевания [71]. При этом среди латиноамериканцев чаще встречаются злокачественные новообразования желудка и опухоли женских репродуктивных органов [72].

Для изучения подобных закономерностей необходимо применение методов эволюционной биологии и популяционной генетики, что впоследствии позволит предсказывать изменения клинических проявлений болезни при увеличении продолжительности жизни и условий жизнедеятельности различных этнических групп [61]. Кроме того, применение эволюционного подхода в медицинской демографии и организации здравоохранения может явиться основой формирования персонализированного подхода в медицине [42, 73, 74].

Данное направление является неотъемлемой частью эволюционной медицины и может стать не менее значимым для эволюционной онкологии как современной биомедицинской дисциплины. Применение методов популяционной генетики [64, 75], изучение процессов, влияющих на изменение генофонда и фенофонда человеческих популяций, могут быть наравне с филогенетическим методом использованы для изучения процессов патоморфоза онкологических заболеваний.

МИКРОЭВОЛЮЦИЯ ОПУХОЛЕЙ

Формирование злокачественных новообразований является следствием повреждения механизмов контроля клеточного цикла и дифференцировки

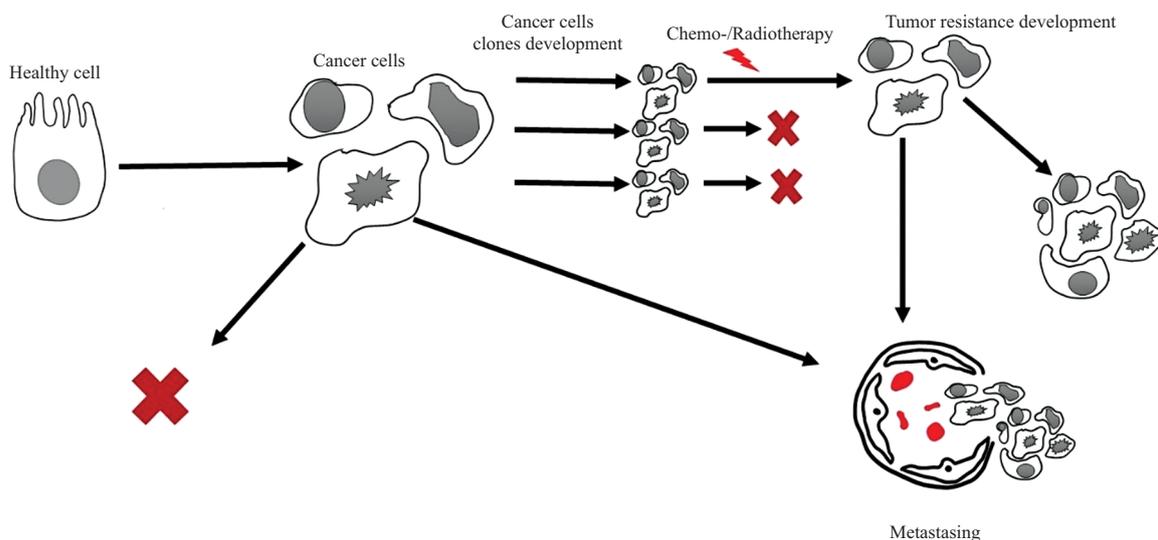


Рис. 3. Клональная эволюция опухоли. Изображены основные микроэволюционные процессы, связанные с жизненным циклом опухоли от появления популяции патологических клеток до метастазирования и формирования резистентности к лекарственному и лучевому лечению.

[76], что приводит к нарушению межклеточных взаимодействий и может рассматриваться как утрата многоклеточности [77–79]. Закрепление в клеточной популяции мутаций, приводящих к потере механизмов противоопухолевой защиты, ведет к повышению скорости мутирования клеток, более быстрому накоплению других мутаций, в том числе нейтральных [79, 80]. Данные процессы приводят к появлению большого количества малых популяций клеток с разными генотипами, что, в свою очередь, приводит к ускорению микроэволюции опухоли за счет дрейфа генов [81, 82].

Развитие опухоли связано с формированием большого количества опухолевых клеток, при этом преимущество получают те клеточные популяции, которые способны наиболее эффективно увеличивать свой размер в организме человека [81, 83]. Согласно данным литературы, при развитии новообразования происходит постепенное изменение преобладающего фенотипа [84] в зависимости от воздействия факторов микроокружения опухоли. Опухолевые клетки взаимодействуют посредством секреции сигнальных молекул [84, 85], контактного взаимодействия и стромы [86], вытесняя из опухоли здоровые клетки и менее жизнеспособные клоны опухолевых клеток [87]. Высокая скорость роста опухоли приводит к увеличению конкуренции между клонами клеток [81, 82, 87], снижению эффективности доставки кислорода и питательных веществ, что в результате эволюционного процесса приводит к изменению метаболизма опухолевых клеток, повышению потенциала злокачественности и метастазированию [79, 88, 89] (рис. 3).

Аналогичным может быть ответ на воздействие лекарственного [90, 91] и лучевого лечения опухолей [92] (рис. 3). По мнению М. Greaves и С.С. Maley, воздействие противоопухолевых препаратов и ионизирующего излучения обладает мутагенным эффектом [93, 94] и может стимулировать увеличение потенциала злокачественности, а также способствовать снижению эффективности консервативного лечения за счет усиления отбора устойчивых клонов опухолевых клеток [24, 79]. Поэтому в контексте эволюционной онкологии нехирургическое лечебное воздействие на опухоль может рассматриваться как изменение факторов среды, которое, в свою очередь, приводит к изменению направления отбора. Кроме того, высокая скорость эволюции опухоли и значительный полиморфизм клеток объясняют частое развитие резистентности и рецидивы заболевания после радикального лечения.

Существует мнение, что клоны клеток, способных к метастазированию, появляются на начальных этапах развития опухоли [95]. Данное наблюдение может быть связано с высокой скоростью микроэволюции некоторых опухолей и быстрым увеличением полиморфизма популяции. При этом клетки данного типа существуют в популяции, но составляют лишь небольшую ее часть на ранних стадиях заболевания [95, 96].

Следует отметить, что патология митоза может влиять на скорость накопления мутаций в опухоли. Нерасхождение хромосом при делении клеток, хромосомные aberrации приводят к формированию полиплоидных клонов [97, 98], что, в свою очередь, ведет к повышению вероятности проявле-

ния патологических мутаций в фенотипе за счет повышения количества копий мутантных генов. Впоследствии увеличивается потенциал злокачественности опухоли [95, 99]. Данные процессы могут находить цитоморфологические проявления в виде патологических митозов и ядрышек, выявляемых в опухоли [29, 100].

Применение методов эволюционной биологии позволит оценить закономерности развития опухоли, изменения ее потенциала злокачественности, способности к метастазированию и развитию резистентности к различным методам лечения [24, 79]. Возможен анализ особенностей развития злокачественных новообразований различных локализаций и морфогенетических типов, что может быть использовано для развития персонализированных подходов в онкологии [9, 101]. Перспективным направлением может явиться математическое моделирование микроэволюционных процессов, связанных с развитием злокачественного новообразования, и клинических особенностей заболевания. Подобный подход позволит сформировать системное представление о жизненном цикле опухоли, что может быть использовано для разработки новых методов диагностики, лечения и профилактики рецидива онкологических заболеваний.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Перспективы применения эволюционного подхода в онкологии связаны с изучением патогенеза онкологических заболеваний, причин их появления в процессе эволюции, что может использоваться в качестве основы для разработки методов ранней диагностики, более эффективных методов лечения и профилактики онкологических заболеваний [9, 24, 38].

Эволюционная онкология является отдельной областью знаний, целью которой на современном этапе является изучение эволюционных механизмов развития онкологических заболеваний на межвидовом, популяционном и микроуровне с последующей разработкой новых методов диагностики, лечения и профилактики злокачественных новообразований.

Можно выделить следующие задачи эволюционной онкологии:

1. Изучение механизмов формирования онкологических заболеваний в процессе эволюции;
2. Изучение эволюционной истории механизмов противоопухолевой защиты и факторов, влияющих на интенсивность отбора антионкогенов;
3. Изучение эволюционной онкологии популяций;
4. Исследование закономерностей, лежащих в основе патоморфоза онкологических заболеваний;

5. Изучение клональной эволюции опухоли. Выявление закономерностей развития отдельных онкологических заболеваний;

6. Развитие новых подходов в диагностике, лечении и профилактике онкологических заболеваний.

Для решения данных задач необходимо применение современных методов филогенетики, эволюционной и популяционной геномики, медицинской генетики с использованием современных технологий машинного обучения в комбинации с классическими методами медицинской демографии, онкологии, цитологии и патоморфологии.

Методы эволюционной биологии могут использоваться для изучения процесса накопления соматических мутаций и эволюции опухоли в процессе развития заболевания [9, 38]. Использование данного подхода может быть полезно для разработки алгоритмов составления индивидуального прогноза для онкологических пациентов [38], в том числе с использованием методов машинного обучения. Применение подобного алгоритма может быть полезно при выборе тактики лечения. Кроме того, возможно моделирование процессов патоморфоза онкологических заболеваний, что может применяться для разработки новых диагностических алгоритмов. Возможно выявление групп риска по развитию онкологических заболеваний с использованием методов эволюционной биологии с последующей разработкой комплекса профилактических мер для данных пациентов.

Таким образом, использование методов эволюционной биологии в онкологии может позволить увеличить выживаемость пациентов со злокачественными новообразованиями, снизить заболеваемость и повысить эффективность ранней диагностики онкологических заболеваний, что, в свою очередь, позволит снизить затраты на здравоохранение в данной области.

ВКЛАД АВТОРОВ

М.Б. Потиевский: идея работы, написание статьи; П.В. Шегай: написание и редактирование статьи; А.Д. Каприн: редактирование статьи, общее руководство.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией данной статьи.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. (2020) World health statistics 2020: monitoring health for the SDGs, sustainable development goals. World health organization, Geneva.

2. Под редакцией Каприна АД, Старинского ВВ, Шахзадовой АО (2020) Злокачественные новообразования в России в 2019 году (заболеваемость и смертность). МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ “НМИЦ радиологии” Минздрава России, Москва [Under edition of AD Kaprin, VV Starinsky, AO Shakhzadovoyin (2020) Malignant neoplasms in Russia in 2019. P.A. Hertsen Moscow oncology research institute – branch of FSBI “National Medical Research Radiological Center” of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow (In Russ)].
3. (2018) Global health estimates 2016: deaths by cause, age, sex, by country and by region, 2000–2016. World health organisation, Geneva.
4. Grunspan DZ, Nesse RM, Barnes ME, Brownell SE (2018) Core principles of evolutionary medicine: A Delphi study. *Evolution, Medicine and Public Health* 2018: 13–23. <https://doi.org/10.1093/emph/eox025>
5. Williams GC (1957) Pleiotropy, Natural Selection, and the Evolution of Senescence. *Evolution* 11: 398–411.
6. Williams GC, Nesse RM (1991) The dawn of Darwinian medicine. *Quarterly Review of Biology* 66: 1–22. <https://doi.org/10.1086/417048>
7. Ewald PW (1980) Evolutionary biology and the treatment of signs and symptoms of infectious disease. *Journal of Theoretical Biology* 86: 169–176. [https://doi.org/10.1016/0022-5193\(80\)90073-9](https://doi.org/10.1016/0022-5193(80)90073-9)
8. Laland K, Uller T, Feldman M, Sterelny K, Müller GB, Moczek A, Jablonka E, Odling-Smee J, Wray GA, Hoekstra HE, Futuyma DJ, Lenski RE, Mackay TFC, Schluter D, Strassmann JE (2014) Does evolutionary theory need a rethink? *Nature* 514: 161–164. <https://doi.org/10.1038/514161a>
9. Wells JCK, Nesse RM, Sear R, Johnstone RA, Stearns SC (2017) Evolutionary public health: introducing the concept. *The Lancet* 390: 500–509. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)30572-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)30572-X)
10. Gehrke AR, Srivastava M (2016) Neoblasts and the evolution of whole-body regeneration. *Current Opinion in Genetics and Development* 40: 131–137. <https://doi.org/10.1016/j.gde.2016.07.009>
11. Albuquerque TAF, Drummond do Val L, Doherty A, de Magalhães JP (2018) From humans to hydra: patterns of cancer across the tree of life. *Biological Reviews* 93: 1715–1734. <https://doi.org/10.1111/brv.12415>
12. Williams AB, Schumacher B (2016) p53 in the DNA-damage-repair process. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine* 6: 1–15. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a026070>
13. Knight T, Luedtke D, Edwards H, Taub JW, Ge Y (2019) A delicate balance – The BCL-2 family and its role in apoptosis, oncogenesis, and cancer therapeutics. *Biochemical Pharmacology* 162: 250–261. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2019.01.015>
14. Motofei IG (2018) Biology of Cancer; From Cellular Cancerogenesis to Supracellular Evolution of Malignant Phenotype. *Cancer Investigation* 36: 309–317. <https://doi.org/10.1080/07357907.2018.1477955>
15. Harashima H, Dissmeyer N, Schnittger A (2013) Cell cycle control across the eukaryotic kingdom. *Trends in Cell Biology* 23: 345–356. <https://doi.org/10.1016/j.tcb.2013.03.002>
16. George OL, Ness SA (2014) Situational awareness: Regulation of the myb transcription factor in differentiation, The cell cycle and oncogenesis. *Cancers* 6: 2049–2071. <https://doi.org/10.3390/cancers6042049>
17. Li W, Zhang M, Huang C, Meng J, Yin X, Sun G (2019) Genetic variants of DNA repair pathway genes on lung cancer risk. *Pathology Research and Practice* 215: 152548 <https://doi.org/10.1016/j.prp.2019.152548>
18. Reinhardt HC, Schumacher B (2012) The p53 network: Cellular and systemic DNA damage responses in aging and cancer. *Trends in Genetics* 28: 128–136. <https://doi.org/10.1016/j.tig.2011.12.002>
19. Kaina B (2020) A genome-wide screening for DNA repair genes: much more players than hitherto known. *Signal Transduction and Targeted Therapy* 5: 1–2. <https://doi.org/10.1038/s41392-020-00314-4>
20. Berger MF, Mardis ER (2018) The emerging clinical relevance of genomics in cancer medicine. *Nature Reviews Clinical Oncology* 15: 353–365. <https://doi.org/10.1038/s41571-018-0002-6>
21. Caulin AF, Maley CC (2011) Peto’s Paradox: Evolution’s Prescription for Cancer Prevention Aleah. *Trends Ecol Evol* 26: 175–182. <https://doi.org/10.1016/j.tree.2011.01.002>
22. Noble R, Kaltz O, Hochberg ME (2015) Peto’s paradox and human cancers. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences* 370. <https://doi.org/10.1098/rstb.2015.0104>
23. Alföldi J, Lindblad-Toh K (2013) Comparative genomics as a tool to understand evolution and disease. *Genome Research* 23: 1063–1068. <https://doi.org/10.1101/gr.157503.113>
24. Gluckman P., Beedle A., Buklijas T., Low FHM (2016) Principles of evolutionary medicine, 2nd ed. Oxford University Press.
25. Манских ВН (2004) Очерки эволюционной онкологии. СибГМУ, Томск [Manskikh VN (2004) Studies in evolutionary oncology. SibSMU, Tomsk. (In Russ)].
26. Tollis M, Schiffman JD, Boddy AM (2017) Evolution of cancer suppression as revealed by mammalian comparative genomics. *Current Opinion in Genetics and Development* 42: 40–47. <https://doi.org/10.1016/j.gde.2016.12.004>
27. Seluanov A, Ribeiro AACM (2009) That Differ in Size and Lifespan. *Aging* 7: 813–823. <https://doi.org/10.1111/j.1474-9726.2008.00431.x>
28. Seluanov A, Gladyshev VN, Vijg J, Gorbunova V (2018) Mechanisms of cancer resistance in long-lived mammals. *Nature Reviews Cancer* 18: 433–441. <https://doi.org/10.1038/s41568-018-0004-9>
29. Манских ВН (2008) Гипотеза: фагоцитоз aberrантных клеток защищает долгоживущие виды позвоночных от опухолей. *Успехи геронтологии* 21: 27–33 [Manskikh VN (2008) Hypothesis: phagocytosis of aberrant cells protects long-life vertebrate species from cancer. *Advances in Gerontology* 21: 27–33. (In Russ)].

30. *Sulak M, Fong L, Mika K, Chigurupati S, Yon L, Mongan NP, Emes RD, Lynch VJ* (2016) TP53 copy number expansion is associated with the evolution of increased body size and an enhanced DNA damage response in elephants. *eLife* 5: 1–30.
<https://doi.org/10.7554/eLife.11994>
31. *Abegglen LM, Caulin AF, Chan A, Lee K, Robinson R, Campbell MS, Kiso WK, Schmitt DL, Waddell PJ, Bhaskara S, Jensen ST, Maley CC, Schiffman JD* (2015) Potential mechanisms for cancer resistance in elephants and comparative cellular response to DNA Damage in Humans. *JAMA - Journal of the American Medical Association* 314: 1850–1860.
<https://doi.org/10.1001/jama.2015.13134>
32. *Delaney MA, Ward JM, Walsh TF, Chinnadurai SK, Kerns K, Kinsel MJ, Treuting PM* (2016) Initial Case Reports of Cancer in Naked Mole-rats (*Heterocephalus glaber*). *Veterinary Pathology* 53: 691–696.
<https://doi.org/10.1177/0300985816630796>
33. *Tian X, Doerig K, Park R, Can Ran Qin A, Hwang C, Neary A, Gilbert M, Seluanov A, Gorbunova V* (2018) Evolution of telomere maintenance and tumour suppressor mechanisms across mammals. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences* 373.
<https://doi.org/10.1098/rstb.2016.0443>
34. *Tomasetti C, Vogelstein B* (2015) Variation in cancer risk among tissues can be explained by the number of stem cell divisions. *Science* 347: 78–81.
35. *Maciak S, Michalak P* (2015) Cell size and cancer: A new solution to Peto's paradox? *Evolutionary Applications* 8: 2–8.
<https://doi.org/10.1111/eva.12228>
36. *Tian X, Azpurua J, Hine C, Vaidya A, Myakishev-Rempel M, Ablaeva J, Mao Z, Nevo E, Gorbunova V, Seluanov A* (2013) High-molecular-mass hyaluronan mediates the cancer resistance of the naked mole rat. *Nature* 499: 346–349.
<https://doi.org/10.1038/nature12234>
37. *Zhang G, Cowled C, Shi Z, Huang Z, Bishop-Lilly K, Fang X, Wynne JW, Xiong Z, Baker ML, Zhao W, Tachedjian M, Zhu Y, Zhou P, Jiang X, Ng J, Yang L, Wu L, Xiao J, Feng Y, Chen Y, Sun X, Zhang Y, Marsh G a, Cramer G, Broder CC, Frey KG, Wang L-F, Wang J* (2013) Comparative Analysis of Bat Genomes. *Science* 339: 456–460.
38. *Nesse RM, Ganten D, Gregory TR, Omenn GS* (2012) Evolutionary foundations for molecular medicine. *J Mol Med (Berl)* 90: 509–522.
<https://doi.org/10.1007/s00109-012-0889-9>
39. *Kozina EV, Kozina YV, Gololobov VT, Kokh IA* (2014) Uveal Melanoma: Basic Epidemiological Aspects and Risk Factors. *Siberian Medical Review* 57–64.
<https://doi.org/10.20333/25000136-2014-4-57-64>
40. *Voskarides K, Dweep H, Chrysostomou C* (2019) Erratum: Correction to: Evidence that DNA repair genes, a family of tumor suppressor genes, are associated with evolution rate and size of genomes (*Human genomics* (2019) 13 (26)). *Human genomics* 13: 29.
<https://doi.org/10.1186/s40246-019-0214-6>
41. (2020) Global health estimates 2019: Life expectancy and healthy life expectancy. World health organisation, Geneva.
42. *Sanjotis A, Henneberg M* (2011) Medicine could be constructing human bodies in the future. *Medical Hypotheses* 77: 560–564.
<https://doi.org/10.1016/j.mehy.2011.06.031>
43. *Rozhok AI, DeGregori J* (2016) The Evolution of Lifespan and Age-Dependent Cancer Risk. *Trends in Cancer* 2: 552–560.
<https://doi.org/10.1016/j.trecan.2016.09.004>
44. *Dolgova O* (2021) *Evolutionary Medicine*. *eLS* 2: 1–8.
<https://doi.org/10.1002/9780470015902.a0028794>
45. *Thomas F, Nesse RM, Gatenby R, Gidoïn C, Renaud F, Roche B, Ujvari B* (2016) Evolutionary Ecology of Organs: A Missing Link in Cancer Development? *Trends in Cancer* 2: 409–415
<https://doi.org/10.1016/j.trecan.2016.06.009>
46. *Greaves M* (2018) A causal mechanism for childhood acute lymphoblastic leukaemia. *Nature Reviews Cancer* 18: 471–484.
<https://doi.org/10.1038/s41568-018-0015-6>
47. *O'Neill CH, Scoggins CR* (2019) Melanoma. *Journal of surgical oncology* 120: 873–881.
<https://doi.org/10.1002/jso.25604>
48. *Jablonski NG, Chaplin G* (2010) Human skin pigmentation as an adaptation to UV radiation. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 107: 8962–8968
<https://doi.org/10.1073/pnas.0914628107>
49. *Aktipis CA, Ellis BJ, Nishimura KK, Hiatt RA* (2015) Modern reproductive patterns associated with estrogen receptor positive but not negative breast cancer susceptibility. *Evolution, Medicine and Public Health* 2015: 52–74.
<https://doi.org/10.1093/emph/eou028>
50. *Boddy AM, Harrison TM, Abegglen LM* (2020) Comparative Oncology: New Insights into an Ancient Disease. *iScience* 23: 1–14.
<https://doi.org/10.1016/j.isci.2020.101373>
51. *Campisi J* (2013) Aging, cellular senescence, and cancer. *Annual Review of Physiology* 75: 685–705.
<https://doi.org/10.1146/annurev-physiol-030212-183653>
52. *Zhu J, Wang F, Shi L, Cai H., Zheng Y* (2020) Accelerated aging in breast cancer survivors and its association with mortality and cancer recurrence. *Breast Cancer Res Treat* 180: 449–459.
<https://doi.org/10.1007/s10549-020-05541-5>
53. *Barzaman K, Karami J, Zarei Z, Hosseinzadeh A, Kazemi MH, Moradi-Kalbolandi S, Safari E, Farahmand L* (2020) Breast cancer: Biology, biomarkers, and treatments. *International Immunopharmacology* 84: 106535.
<https://doi.org/10.1016/j.intimp.2020.106535>
54. *Smith KR, Hanson HA, Hollingshaus MS* (2013) BRCA1 and BRCA2 mutations and female fertility. *Current Opinion in Obstetrics and Gynecology* 25: 207–213.
<https://doi.org/10.1097/GCO.0b013e32835f1731>
55. *Ferri C, Sebastiani M, lo Monaco A, Iudici M, Giuggioli D, Furini F, Manfredi A, Cuomo G, Spinella A, Colaci M,*

- Govoni M, Valentini G* (2014) Systemic sclerosis evolution of disease pathomorphosis and survival. Our experience on Italian patients' population and review of the literature. *Autoimmunity Reviews* 13: 1026–1034. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2014.08.029>
56. *Prick J, de Haan G, Green AR, Kent DG* (2014) Clonal heterogeneity as a driver of disease variability in the evolution of myeloproliferative neoplasms. *Experimental Hematology* 42: 841–851. <https://doi.org/10.1016/j.exphem.2014.07.268>
57. *Bazalytska SV, Persidsky Y, Romanenko AM* (2019) Molecular mechanisms of initiation of carcinogenesis in the testis. *Experimental Oncology* 41: 224–234. <https://doi.org/10.32471/exp-oncology.2312-8852.vol-41-no-3.13527>
58. *van den Bulk J, Verdegaal EME, de Miranda NFCC* (2018) Cancer immunotherapy: broadening the scope of targetable tumours. *Open Biology* 8: 1–10. <https://doi.org/10.1098/rsob.180037>
59. *Rivas-Rodríguez E, Amezcua L* (2018) Ethnic Considerations and Multiple Sclerosis Disease Variability in the United States. *Neurologic Clinics* 36: 151–162. <https://doi.org/10.1016/j.ncl.2017.08.007>
60. *Butaney M, Satkunasingam R, Goldberg H, Freedland SJ, Patel SP, Hamid O, Pal SK, Klaassen Z, Wallis CJD* (2020) Analysis of Heterogeneity in Survival Benefit of Immunotherapy in Oncology According to Patient Demographics and Performance Status: A Systematic Review and Meta-Analysis of Overall Survival Data. *American Journal of Clinical Oncology: Cancer Clinical Trials* 43: 193–202. <https://doi.org/10.1097/COC.0000000000000650>
61. *Langer-Gould A, Brara SM, Beaver BE, Zhang JL* (2014) The incidence of clinically isolated syndrome in a multi-ethnic cohort. *Journal of Neurology* 261: 1349–1355. <https://doi.org/10.1007/s00415-014-7349-0>
62. *Williams AN, Veth P, Steffen W, Ulm S, Turney CSM, Reeves JM, Phipps SJ, Smith M* (2015) A continental narrative: Human settlement patterns and Australian climate change over the last 35,000 years. *Quaternary Science Reviews* 123: 91–112. <https://doi.org/10.1016/j.quascirev.2015.06.018>
63. *Keinan A, Clark AG* (2012) Recent explosive human population growth has resulted in an excess of rare genetic variants. *Science* 336: 740–743. <https://doi.org/10.1126/science.1217283>
64. *Jobling MA, Hurles M, Tyler-Smith C* (2004) *Human Evolutionary Genetics Origins, Peoples and Disease*, 1st ed. Garland Science, London.
65. Под ред. ВА Степанова. (2014) *Генетика человека и патология. Проблемы эволюционной медицины: сборник научных трудов. Печатная мануфактура, Томск* [Under edition of VA Stepanov (2014) *Human genetics and pathology. Problems of evolutionary medicine: collection of works. Printing manufacture, Tomsk (In Russ)*].
66. *Wang X, Byars SG, Stearns SC* (2013) Genetic links between post-reproductive lifespan and family size in Framingham. *Evolution, Medicine, and Public Health* 241–253. <https://doi.org/10.1093/emph/eot013>
67. *Yeo TP* (2015) Demographics, epidemiology, and inheritance of pancreatic ductal adenocarcinoma. *Seminars in Oncology* 42: 8–18. <https://doi.org/10.1053/j.seminoncol.2014.12.002>
68. *Зуков ПА*, (2013) Эпидемиологические особенности и факторы риска почечно-клеточного рака. *Сибирское медицинское обозрение* 5: 15–21. [Zukov RA (2013) Epidemiologic features and risk factors of renal cell cancer. *Siberian medical review* 5: 15–21 (In Russ)].
69. *Staerk J, Conde DA, Ronget V, Lemaitre JF, Gaillard JM, Colchero F* (2019) Performance of generation time approximations for extinction risk assessments. *Journal of Applied Ecology* 56: 1436–1446. <https://doi.org/10.1111/1365-2664.13368>
70. *Haile RW, John EM, Levine AJ, Cortessis VK, Unger JB, Gonzales M, Ziv E, Thompson P, Spruijt-Metz D, Tucker KL, Bernstein JL, Rohan TE, Ho GYF, Bondy ML, Martinez ME, Cook L, Stern MC, Correa MC, Wright J, Schwartz SJ, Baezconde-Garbanati L, Blinder V, Miranda P, Hayes R, Friedman-Jiménez G, Monroe KR, Haiman CA, Henderson BE, Thomas DC, Boffetta P* (2012) A review of cancer in U.S. Hispanic populations. *Cancer Prevention Research* 5: 150–163. <https://doi.org/10.1158/1940-6207.CAPR-11-0447>
71. *Jerônimo AF de A, Freitas ÂGQ, Weller M* (2017) Risk factors of breast cancer and knowledge about the disease: An integrative revision of Latin American studies. *Ciencia e Saude Coletiva* 22: 135–149. <https://doi.org/10.1590/1413-81232017221.09272015>
72. *Dong J, Thrift AP* (2017) Alcohol, smoking and risk of oesophago-gastric cancer. *Best Practice and Research: Clinical Gastroenterology* 31: 509–517. <https://doi.org/10.1016/j.bpg.2017.09.002>
73. *Rühli FJ, Henneberg M* (2013) New perspectives on evolutionary medicine: the relevance of microevolution for human health and disease. *BMC Medicine* 11: 115–122. <https://doi.org/10.1186/1741-7015-11-115>
74. *Frazer KA, Murray SS, Schork NJ, Topol EJ* (2009) Human genetic variation and its contribution to complex traits. *10: 18–20*. <https://doi.org/10.1038/nrg2554>
75. *Bustamante CD, de La Vega FM, Burchard EG* (2011) Genomics for the world. *Nature* 475: 163–165. <https://doi.org/10.1038/475163a>
76. *Hanahan D, Coussens LM* (2012) Accessories to the Crime: Functions of Cells Recruited to the Tumor Microenvironment. *Cancer Cell* 21: 309–322. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2012.02.022>
77. *Pearson BJ, Sánchez Alvarado A* (2008) Regeneration, stem cells, and the evolution of tumor suppression. *Cold Spring Harbor Symposia on Quantitative Biology* 73: 565–572. <https://doi.org/10.1101/sqb.2008.73.045>
78. *Trigos AS, Pearson RB, Papenfuss AT, Goode DL* (2018) How the evolution of multicellularity set the stage for cancer. *British Journal of Cancer* 118: 145–152. <https://doi.org/10.1038/bjc.2017.398>

79. *Mel Greaves and Carlo C. Maley* (2012) Clonal evolution in cancer. *Nature* 481: 306–313. <https://doi.org/10.1038/nature10762>
80. *Barcellos-hoff MH, Park C, Wright EG* (2005) Radiation and the microenvironment -tumorigenesis and therapy. *Nature Reviews Cancer* 5: 867–875. <https://doi.org/10.1038/nrc1735>
81. *di Giacomo S, Sollazzo M, de Biase D, Ragazzi M, Bellosta P, Pession A, Grifoni D* (2017) Human Cancer Cells Signal Their Competitive Fitness Through MYC Activity. *Scientific Reports* 7: 1–12. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-13002-1>
82. *Gutiérrez-Martínez A, Sew WQG, Molano-Fernández M, Carretero-Junquera M, Herranz H* (2020) Mechanisms of oncogenic cell competition—Paths of victory. *Seminars in Cancer Biology* 63: 27–35. <https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2019.05.015>
83. *Atala A* (2016) Re: Cell Adhesion. Mechanical Strain Induces E-Cadherin-Dependent Yap1 and β -Catenin Activation to Drive Cell Cycle Entry Editorial Comment. *Journal of Urology* 195: 220–221. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2015.10.010>
84. *Archetti M, Pienta KJ* (2019) Cooperation among cancer cells: applying game theory to cancer. *Nature Reviews Cancer* 19: 110–117. <https://doi.org/10.1038/s41568-018-0083-7>
85. *Nakajima EC, van Houten B* (2013) Metabolic symbiosis in cancer: Refocusing the Warburg lens. *Molecular Carcinogenesis* 52: 329–337. <https://doi.org/10.1002/mc.21863>
86. *Salimi Sartakhti J, Manshaei MH, Sadeghi M* (2017) MMP–TIMP interactions in cancer invasion: An evolutionary game-theoretical framework. *Journal of Theoretical Biology* 412: 17–26. <https://doi.org/10.1016/j.jtbi.2016.09.019>
87. *Sodir NM, Swigart LB, Karnezis AN, Hanahan D, Evan GI, Soucek L* (2011) Endogenous Myc maintains the tumor microenvironment. *Genes and Development* 25: 907–916. <https://doi.org/10.1101/gad.2038411>
88. *Gatenby RA, Gillies RJ* (2007) A microenvironmental model of carcinogenesis. *Nature Reviews Cancer* 182: 177–182.
89. *Domanska UM, Timmer-Bosscha H, Nagengast WB, Oude Munnink TH, Kruijzinga RC, Ananias HJK, Kliphuis NM, Huls G, de Vries EGE, de Jong IJ, Walenkamp AME* (2012) CXCR4 inhibition with AMD3100 sensitizes prostate cancer to docetaxel chemotherapy. *Neoplasia (United States)* 14: 709–718. <https://doi.org/10.1593/neo.12324>
90. *Archetti M* (2013) Evolutionarily stable anti-cancer therapies by autologous cell defection. *Evolution, Medicine, and Public Health* 2013: 161–172. <https://doi.org/10.1093/emph/eot014>
91. *Vasan N, Baselga J, Hyman DM* (2019) A view on drug resistance in cancer. *Nature* 575: 299–309. <https://doi.org/10.1038/s41586-019-1730-1>
92. *Najafi M, Mortezaee K, Majidpoor J* (2019) Cancer stem cell (CSC) resistance drivers. *Life Sciences* 234: 116781. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2019.116781>
93. *Kocakavuk E, Anderson KJ, Varn FS, Johnson KC, Amin SB, Sulman EP, Lolkema MP, Barthel FP, Verhaak RGW* (2021) Radiotherapy is associated with a deletion signature that contributes to poor outcomes in patients with cancer. *Nature Genetics* 53: 1088–1096. <https://doi.org/10.1038/s41588-021-00874-3>
94. *Yang F, Brady SW, Tang C, Sun H, Du L, Barz MJ, Ma X, Chen Y, Fang H, Li X, Kolekar P, Pathak O, Cai J, Ding L, Wang T, von Stackelberg A, Shen S, Eckert C, Klco JM, Chen H, Duan C, Liu Y, Li H, Li B, Kirschner-Schwabe R, Zhang J, Zhou BBS* (2021) Chemotherapy and mismatch repair deficiency cooperate to fuel TP53 mutagenesis and ALL relapse. *Nature Cancer* 2: 819–834. <https://doi.org/10.1038/s43018-021-00230-8>
95. *Notta F, Chan-Seng-Yue M, Lemire M, Li Y, Wilson GW, Connor AA, Denroche RE, Liang S ben, Brown AMK, Kim JC, Wang T, Simpson JT, Beck T, Borgida A, Buchner N, Chadwick D, Hafezi-Bakhtiari S, Dick JE, Heisler L, Hollingsworth MA, Ibrahimov E, Jang GH, Johns J, Jorgensen LGT, Law C, Ludkovski O, Lungu I, Ng K, Pasternack D, Petersen GM, Shlush LI, Timms L, Tsao MS, Wilson JM, Yung CK, Zogopoulos G, Bartlett JMS, Alexandrov LB, Real FX, Cleary SP, Roehrl MH, McPherson JD, Stein LD, Hudson TJ, Campbell PJ, Gallinger S* (2016) A renewed model of pancreatic cancer evolution based on genomic rearrangement patterns. *Nature* 538: 378–382. <https://doi.org/10.1038/nature19823>
96. *McGuigan A, Kelly P, Turkington RC, Jones C, Coleman HG, McCain RS* (2018) Pancreatic cancer: A review of clinical diagnosis, epidemiology, treatment and outcomes. *World Journal of Gastroenterology* 24: 4846–4861. <https://doi.org/10.3748/wjg.v24.i43.4846>
97. *Ratcliffe JM, Elemans CPH, Jakobsen L, Surlykke A* (2013) How the bat got its buzz? *Biologica Letter* 9: 1–4. <https://doi.org/10.1098/rsbl.2012.1031>
98. *Campbell PJ, Yachida S, Mudie LJ, Stephens PJ, Erin D, Stebbings LA, Morsberger LA, Latimer C, McLaren S, Lin M, McBride DJ, Varela I, Nik-zainal SA, Leroy C, Jia M, Menzies A, Butler AP, Teague JW, Griffin CA, Burton J, Swerdlow H, Quail MA, Stratton MR, Futreal PA* (2010) The patterns and dynamics of genomic instability in metastatic pancreatic cancer. *Nature* 467: 1109–1113. <https://doi.org/10.1038/nature09460>
99. *Stephens PJ, Greenman CD, Fu B, Yang F, Bignell GR, Mudie LJ, Pleasance ED, Lau KW, Beare D, Stebbings LA, McLaren S, Lin M, McBride DJ, Varela I, Nik-zainal SA, Leroy C, Jia M, Menzies A, Butler AP, Teague JW, Quail MA, Burton J, Swerdlow H, Carter NP, Morsberger LA, Iacobuzio-donahue C, Follows GA, Green AR, Flanagan AM, Stratton MR, Futreal PA, Campbell PJ* (2011) Massive Genomic Rearrangement Acquired in a Single Catastrophic Event during Cancer Development. *Cell* 144: 27–40. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2010.11.055>
100. *Gisselsson D, Bjo J, Mertens F, Cin PD, Åkerman M, Mandahl N* (2001) Abnormal Nuclear Shape in Solid Tumors Reflects Mitotic Instability. *158: 199–206*. [https://doi.org/10.1016/s0002-9440\(10\)63958-2](https://doi.org/10.1016/s0002-9440(10)63958-2)
101. *Henneberg M, Saniotis A* (2012) How can evolutionary medicine inform future personalized medicine? *Personalized Medicine* 9: 171–173. <https://doi.org/10.2217/PME.11.99>

Prospects for the Application of Methods of Evolutionary Biology in Oncology

M. B. Potievskiy^{a,#}, P. V. Shegai^a and A. D. Kaprin^a

*^aFSBI “National Medical Research Radiological Center”
of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia*

[#]e-mail: mikhailpotievsky@yandex.ru

Oncological diseases is the second leading cause of death among noninfectuous diseases in Russia and worldwide. Evolutionary medicine is a relatively new discipline at the junction of evolutionary biology, human genetics and medicine, which employs the methods of evolutionary biology to explore the nature of pathological processes in the human body. The prospects for the application of the evolutionary approach in oncology are associated with studying the pathogenesis of malignant neoplasms, the causes of their emergence in the process of evolution, as well as the basic mechanisms of the pathomorphosis and formation of demographic differences in clinical manifestation of oncological diseases. One of the promising areas of research in the field of evolutionary medicine is the study of clonal evolution of tumors, which can be used to reveal the developmental patterns of individual types of malignant neoplasms. The results of such studies can lay the groundwork for the development of methods of early diagnosis, more effective treatment and prevention of cancer. This article provides an insight into evolutionary oncology as a novel biomedical field of knowledge.

Key words: evolutionary medicine, evolutionary oncology