

ОБЩИЕ ПРИНЦИПЫ ВЗАИМООТНОШЕНИЙ ЖИВЫХ ОРГАНИЗМОВ С ЭКОСИСТЕМОЙ И ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ КЛЕТОК С ЖИВЫМ ОРГАНИЗМОМ

А.Г. Голубев

Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. проф. Н.Н. Петрова, Санкт-Петербург, Россия

Эл. почта: lxglbv@rambler.ru

Статья поступила в редакцию 01.06.2022; принята к печати 14.06.2022

Настоящий обзор литературы касается исследований, основанных на мнении, что раковые клетки в многоклеточном организме ведут себя аналогично одноклеточным организмам в экосистеме, а раковая опухоль аналогична первичным колониальным многоклеточным формам жизни. Существование популяций одноклеточных и их колоний было возможно лишь в меру компенсации гибели одних пролиферацией других. Поэтому пролиферация или готовность к ней является для клеток приоритетом. В эволюции многоклеточных контроль над ним усиливался. С таких позиций общий набор ключевых свойств, к которому приводит прогрессия разных форм раковых опухолей с разными исходными сочетаниями мутаций онкогенов и анти-онкогенов и в разных органах с различными исходными условиями, является результатом не конвергентной эволюции, а рекапитуляции к общему для любых клеток исходному в эволюционном плане модусу существования. Злокачественная трансформация сопровождается снятием блока с гештальта свойств, способствующего выживанию популяций одноклеточных в содержащей нужные ресурсы экосистеме, в каковую для раковых клеток в конечном счете превращается организм. Такие почерпнутые из экологии представления о злокачественном росте позволяют лучше понять развитие резистентности опухолей к терапии по аналогии с резистентностью вредителей к ядохимикатам и бактерий к антибиотикам, а метастазирование - по аналогии с экологической инвазией. Одним из способов выживания одноклеточных является повышение генетической нестабильности в неблагоприятных условиях. Такие условия для раковых клеток создает цитотоксическая терапия, которая усиливает генерацию генетического разнообразия клеток и становится фактором селекции клонов, устойчивых к той же терапии. Вследствие конкуренции разных клонов за ресурсы экосистемы (организма) уничтожение чувствительных клеток благоприятно для резистентных. Поэтому с эколого-эволюционных позиций разумнее стремиться не к уничтожению опухоли, а к поддержанию ее клеточных популяций в равновесии, позволяющем перевести онкологическое заболевание из категории летальных в категорию хронических. Такие соображения лежат в основе разрабатываемых в настоящее время режимов адаптивной терапии рака.

Ключевые слова: экология, онкология, эволюция, экосистема, терапевтическая резистентность, адаптивная терапия.

COMMON PRINCIPLES OF INTERRELATIONSHIPS BETWEEN LIVING ORGANISMS AND AN ECOSYSTEM AND BETWEEN MALIGNANT CELLS AND AN ORGANISM

A.G. Golubev

N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Saint Petersburg, Russia

E-mail: lxglbv@rambler.ru

The present review addresses studies based on behavioral similarities between cancer cells in a metazoan organism and unicellular organisms in an ecosystem and between malignant tumors and some primordial colonial forms of life, from which metazoans evolved. Unicellular organisms and their colonies can exist only by compensating for their losses by the proliferation of remaining cells. Therefore, proliferation or readiness to proliferate is a priority for cells. Metazoans evolution was associated with increasing the stringency of the control of this priority. In this perspective, the common set of cancer hallmarks, which emerges in the courses of progression of different cancers, which feature different initial combinations of mutations in oncogenes and antioncogenes and exist under different initial conditions possible in various organs, results not from the convergent evolution but rather from the recapitulation of the evolutionary primordial mode of cell life. The malignant transformation is a manifestation of the disinhibition of a gestalt of traits required for the survival of cell population in an ecosystem, which is what a tumor host eventually turns to for the tumor. Such ecological attitudes to malignant growth suggest analogies between the therapeutic resistance of cancer with the resistance of pests to pesticides or of bacteria to antibiotics and between metastases and invasive species. An important means used by unicellular organisms to survive in noxious conditions is increasing the rate of mutation to produce different variants, among which some may happen to fit the current situation. This is what occurs upon cancer therapy, which increases the genetic diversity of cancer cells and acts as a factor of the positive selection of cells for resistance to the very same therapy. Because the resulting cell clones compete for body resources, the elimination of the cells that respond to therapy is favorable for the cells that are resistant to it. Therefore, it is unwise to use chemotherapy for tumor elimination. It is more prudent to aim at achieving a balance of cancer cell populations, which makes it possible to turn cancer into a chronic rather than fatal disease. These arguments justify the current efforts to develop regimens of the so-called adaptive therapy for cancer.

Keywords: ecology, oncology, evolution, ecosystem, therapeutic resistance, adaptive therapy.

Введение

В феврале 2022 года тематическая подборка статей в журнале *Frontiers in Ecology and Evolution* («Передний край исследований по экологии и эволюции») вышла отдельным изданием под заголовком «От экологии к онкологии и обратно» [5]. Сразу надо уточнить: статьи эти были не по общеизвестной теме влияния факторов внешней среды на риск раковых заболеваний, например о нитритах и опухолях желудочно-кишечного тракта, ультрафиолете и меланоме, автомобильных выхлопах и раке легких и т. п., а о взаимоотношениях между различными популяциями трансформированных клеток в опухоли и организмом – по аналогии с отношениями между различными видами и жизненными формами организмов и экосистемой. Два года ранее в сугубо онкологическом, более того, ориентированном на практику журнале *Cancer Control* («Контроль раковых заболеваний») вышел тематический номер под названием «Экологические и эволюционные подходы к контролю раковых заболеваний» с редакционной статьей, дополняющей в ее заголовке название тематики словами «Онкология обрела концептуальный дом родной» [68]. Тогда же в журнале *Ecology and Evolution* («Экология и эволюция») был опубликован обзор, в котором для обозначения этой проблематики был введен термин эко-онкология [58].

Как видно, взаимный интерес между экологами и онкологами растет. И не только онкологи рассчитывают получить пользу от экологии в понимании и решении медицинских проблем, приобретающих возрастающее значение в связи с постарением населения, притом что риск онкологического диагноза растет с возрастом в диапазоне от 20 до 80 лет по экспоненте, удваиваясь примерно каждые 7–8 лет [2, 24]. Экологи со своей стороны рассчитывают на пользу от онкологии в поисках решения таких нарастающих проблем, как распространение инвазивных видов и развитие резистентности сорняков к гербицидам или насекомых к инсектицидам.

Эти тенденции не обойдены вниманием в русскоязычной литературе: «Перспективы применения методов эволюционной биологии в онкологии» – так назван обзор, опубликованный в 2022 году в «Журнале эволюционной биохимии и физиологии» [3]. Фундаментальные связи между эволюционной теорией и экологией делают пересечения того, о чем шла речь там и пойдет здесь, неизбежными в некоторых аспектах, но там [3] слово экология и производные от него не употреблены ни разу.

От эволюционных к экологическим понятиям в онкологии

На самом деле инвазия экологической проблематики в онкологию безотносительно к внешним факторам риска раковых заболеваний была инициирована почти полвека назад клонально-селекционной теорией

злонакачественного роста как эволюционного процесса [56]. Такой процесс начинается с того, что одна из клеток, способных к пролиферации для возмещения клеточных потерь в некоторой ткани, приобретает в результате мутации пролиферативные преимущества перед другими. Такие преимущества могут быть обусловлены, среди прочего, снижением чувствительности клетки к факторам, контролирующим пролиферативные процессы в ткани для поддержания тканевого гомеостаза. Дальнейшие мутации в клоне таких клеток приводят к появлению разных клонов мутантных клеток. Сильная генетическая гетерогенность клеток в пределах одной опухоли находит все новые подтверждения в исследованиях с использованием секвенирования ДНК в отдельных клетках (обзор: [65]). Разные клоны вступают в конкуренцию между собой за использование ресурсов организма, доступных в ткани, для собственной пролиферации. Наиболее успешные в этом смысле клоны получают все большее преобладание. Факторами успеха в этом эволюционном процессе являются не только эффективность использования ресурсов на размножение, но и способность сопротивляться силам организма, направленным на борьбу с такими мутантными клетками, в частности, иммунному ответу на рост опухоли. Далее, после того как опухоль дорастает до возможности ее диагностировать, к силам организма добавляются терапевтические противораковые средства, но новые мутации могут приводить к появлению клонов, все более устойчивых к терапии. Аналогии с дарвиновской эволюцией путем естественного отбора на соответствие экологическим условиям, которые сами меняются в результате возникновения новых видов организмов, здесь лежат на поверхности. Наиболее глубока аналогия с эволюцией организмов, размножающихся неполовым путем, то есть с одноклеточными. На деле многие такие аналогии оказываются весьма глубокими, как следует из массы работ, выполненных в русле этой парадигмы (см., например, обзор [65]).

Результатом эволюционных процессов в опухоли оказывается сообщество клеток, не только генетически отличных от нормальных клеток, но и различающихся между собой, – своего рода сообщество клеточных видов. Эти виды взаимодействуют с содержащимися в опухоли нетрансформированными клетками, такими как фибробласты, эндотелиальные и гладкомышечные клетки кровеносных сосудов, макрофаги, лимфоциты и т. д., а также с внеклеточной средой – как стромой (ландшафт), так и поступающими в опухоль метаболитами (ресурсы) и гормонами (феромоны, фитонциды и т. п. в атмосфере и гидросфере). В пределах каждого генетически определенного вида трансформированных клеток возможны переходы между разными эпигенетическими состоя-

ниями, что во многом аналогично обратимым изменениям состояния организма, таким как бодрствование, сон, спячка, течка, диапауза и т. д. В целом клеточный состав злокачественной опухоли оказывается аналогичным биоценозу, опухоль – экосистеме, а организм – и вовсе биосфере (и даже ноосфере, с учетом возможностей содержимого черепной коробки). И развитие, существование и гибель таких систем можно описывать, и их действительно описывают, в тех же терминах, какие применяют по отношению к экосистемам в их общепринятом понимании (табл. 1).

Клональная селекция приводит к формированию того, что квалифицируется как ключевые признаки раковых опухолей – hallmarks of cancer [37]. На рис. 1 показана предложенная в одной из статей [60] вышеотмеченного сборника [5] иллюстративная схема со-

отношений между полным набором этих признаков и факторами экологического успеха (fitness).

Конвергентная эволюция или рекапитуляция?

Число известных генов, мутации в которых инициируют формирование набора отличительных признаков раковых заболеваний, превышает сотню, а то и три, тогда как для злокачественной трансформации достаточно нескольких таких мутаций, то есть их исходные сочетания могут быть у различных опухолей совершенно разными [59], при этом их последствия могут формироваться в самых разных исходных условиях, существующих в разных тканях. Но это приводит, тем не менее, к одинаковым конечным результатам, обозначаемым как отличительные признаки.



Рис. 1. Соотношение между ключевыми признаками раковой опухоли (курсив) и факторами экологического успеха. Адаптировано из [60]

Общность понятий, используемых для описания взаимоотношений особей в экосистемах и с экосистемами, клеток в опухоли и с опухолью и опухоли с организмом (свободный перевод с таблицы в [58])

Понятие	Экология	Онкология
Общие понятия:		
<i>Популяция</i>	Особи одного вида, сосуществующие во времени и пространстве	Клетки одного генотипа, сосуществующие во времени в пределах опухоли
<i>Сообщество</i>	Взаимодействующие на некоторой территории популяции разных видов	Взаимодействующие в опухоли популяции трансформированных и нормальных клеток
<i>Инвазия</i>	Вторжение вида в неродное местообитание: 1) выход из родного места; 2) перемещение/распространение в неподходящей для жизни; 3) избегание неблагоприятных факторов такой среды; 4) колонизация нового местообитания и закрепление в нем; 5) рост популяции	Метастазирование из первичного очага в другие органы: 1) отделение раковых клеток от первичной опухоли; 2) проникновение таких клеток в кровотоки и перемещение с током крови; 3) избегание иммунных реакций в крови; 4) выход из кровотока и колонизация нового органа; 5) неоангиогенез и рост опухоли
<i>Экосистема</i>	Совокупность живых организмов и неживой среды, взаимодействующих посредством потоков энергии и вещества	Совокупность нормальных и раковых клеток и внеклеточного матрикса и жидкости, содержащей растворимые компоненты [метаболиты, ростовые факторы и другие сигнальные молекулы], взаимодействующих посредством потоков энергии и вещества
Популяционная экология:		
<i>Размер популяции</i>	Число особей в популяции в данный момент времени	Размер или объем опухоли (или число опухолевых клеток) в органе в данный момент времени
<i>Рождаемость</i>	Число рождений за единицу времени в расчете на одну особь	Число клеточных делений за единицу времени в расчете на исходную численность клеток
<i>Смертность</i>	Число смертей за единицу времени в расчете на одну особь	Число умерших клеток за единицу времени в расчете на исходную численность
<i>Рассеивание</i>	Число особей, распространившихся за единицу времени за некоторые пределы, в расчете на общую численность клеток в этих пределах	Число раковых клеток, переместившихся за единицу времени из первичного очага или вышедших в кровь, в расчете на число исходных клеток
<i>Скорость роста</i>	Скорость роста популяции зависит от баланса прибыли (рождаемость, миграция) и убыли (смертность, рассеивание) числа особей	Скорость роста опухоли зависит от баланса прибыли (клеточные деления) и убыли (смерть и рассеивание или миграция клеток) числа клеток
<i>Внутривидовая конкуренция</i>	Конкуренция между особями одного вида	Конкуренция между разными фенотипами раковых клеток в опухоли
<i>Межвидовая конкуренция</i>	Конкуренция между особями разных видов	Конкуренция между нормальными и раковыми клетками в опухоли
<i>Зависимость от плотности</i>	Зависимость скорости роста популяции от ее текущей или прошлой плотности по причине ограниченности площади или ресурсов	Зависимость роста опухоли от доступных ресурсов и пространства
<i>Емкость экосистемы</i>	Максимальное число особей, возможное в экосистеме без ее разрушения	Максимальный размер опухоли в организме, не вызывающий его гибели
<i>Метапопуляция</i>	Популяция популяций, связанных обменом особей	Совокупность опухолей одного типа при возможности обмена клетками между ними
<i>Исходная популяция</i>	Популяция, растущая без иммиграции в нее и производящая эмигрантов для распространения в другие субпопуляции и незанятые местообитания	Первичная опухоль (растущая в органе, где началась ее прогрессия), производящая метастазы в другие органы

Местообитание	Место, где особи могут выживать и размножаться	Орган или ткань, где раковые клетки могут образовывать опухоли подобно тому, как семена могут прорасти в подходящей почве
Матрикс	Ландшафт, непригодный для выживания и размножения, но используемый животными для распространения и миграции	Структуры в организме, в которых раковые клетки не могут жить и пролиферировать, но посредством которых могут участвовать в метастазировании
Отпрыски [propagules]	Распространяющиеся жизненные формы, способные колонизировать незанятые местообитания	Раковые клетки в кровотоке, способные образовывать метастазы в подходящих органах
Экология сообществ:		
Видовое богатство	Число видов в экологическом сообществе	Число генотипов и фенотипов раковых клеток в опухоли (внутриопухолевая гетерогенность)
Межвидовая конкуренция	Конкуренция между особями разных видов за пространство и ресурсы	Конкуренция между нормальными и раковыми клетками в опухоли. Среди раковых – между аэробными и анаэробными или между устойчивыми и неустойчивыми к терапии
Хищничество	Употребление одним видом другого в пищу	Разрушение раковых клеток иммунной системой
Мутуализм	Взаимовыгодные отношения между особями разных видов	Гетерогенный набор клеток в опухоли, где клетки вступают в кооперацию для избегания иммунного ответа или усвоения питательных ресурсов
Эволюционная экология:		
Варьирование	Различия между особями одной популяции из-за мутаций в гаметам, рекомбинации, фенотипической пластичности. Каждая популяция состоит из генетически разных особей с разными способностями выживать и размножаться	Соматические мутации, фенотипическая пластичность и эпигенетические изменения ведут к внутриопухолевой гетерогенности. Каждая опухоль состоит из разных раковых клеток с разными способностями выживать и размножаться
Приспособленность	Степень воспроизведения генотипа или фенотипа в следующих поколениях, определяемая выживаемостью и репродуктивным успехом его носителей	Степень воспроизведения генотипа или фенотипа раковых клеток в их следующих поколениях в первичном очаге или метастазах, определяемая выживаемостью и пролиферацией клеточных носителей генотипа или фенотипа
Наследственность	Передача неизменных генов организма потомству	Передача неизменных генов исходных раковых клеток потомству
Эволюция резистентности	Естественный отбор способствует сохранению генотипов, резистентных к антибиотикам и пестицидам. Некоторые особи в популяции более, другие менее резистентные (варьирование). Потомство резистентных особей остается резистентным (наследственность), выживает лучше и демонстрирует лучшую приспособленность к условиям, включающим наличие антибиотиков или пестицидов. Таким образом создаются все необходимые и достаточные условия для эволюции путем естественного отбора, а антибиотики и пестициды оказываются его факторами	Естественный отбор способствует сохранению генотипов/фенотипов раковых клеток, резистентных к цитотоксическим препаратам. Некоторые раковые клетки в опухоли проявляют больше, другие меньше резистентности к терапии (внутриопухолевая гетерогенность). Потомство резистентных особей остается резистентным (наследственность), выживает лучше и демонстрирует лучшую приспособленность к условиям, включающим наличие цитотоксических препаратов. Таким образом создаются все необходимые и достаточные условия для эволюции путем естественного отбора, а цитотоксическая терапия оказывается его фактором
Жизненные циклы	Последовательности состояний организмов, влияющие на приспособленность популяции, например возраст первого и последнего участия в репродукции	Последовательности состояний клетки, влияющие на приспособленность популяции, например длительности разных стадий клеточного цикла
Жизненные балансы	Соотношения между свойствами организма, в результате которых повышение приспособленности к одним условиям сопровождается снижением приспособленности к другим	Повышение резистентности к радио- или химиотерапии у раковых клеток сопровождается замедлением клеточного цикла



С одной стороны, есть мнение, что такая ситуация аналогична конвергентной эволюции, которая привела, например, к одинаковой форме тела у рыб, дельфинов и пингвинов или к схожим чертам строения глаз у головоногих моллюсков и у млекопитающих [57].

С другой стороны, эту же ситуацию можно рассматривать, наоборот, как проявление базовых свойств клеток, скрытых под множеством регуляторных надстроек, регламентирующих жизнь клеток в условиях целостного организма, то есть как возвращение клеток многоклеточного организма к общему для всех клеток исходному, в эволюционном плане, одноклеточному модусу существования, которому в определенных условиях может способствовать объединение отдельных клеток в колонии [21, 66].

Исходно и сами-то многоклеточные организмы мало чем отличались от опухолей, представляя собой колонии слабо дифференцированных клеток. Такой тип организации мог существовать лишь постольку, поскольку гибель колоний компенсировалась ростом и размножением выживших. Одним из способов адаптации популяций колоний к изменяющимся условиям существования была генерация случайного разнообразия клеток, так что некоторые варианты оказывались лучше соответствующими ситуации, и они давали начало более успешным популяциям. Успешность колоний определялась их способностью усваивать ресурсы среды для вложения в как можно большее число клеток, способных отделиться от колонии и давать начало новым колониям в новых условиях.

Именно так и ведет себя в организме метастатическая опухоль.

Таким образом, сочетание свойств, приобретаемых клеткой при злокачественной трансформации, может быть вложено в клетку как некий молекулярно-биологический гештальт, который всплывает, когда снимаются те ограничения на него, которые складывались в эволюции при переходе от одноклеточного существования к колониальному и далее к истинно многоклеточному. Если так, то злокачественная трансформация клетки означает снятие блока с целого взаимосвязанного комплекса механизмов, которые использовались для выживания популяций предков современных многоклеточных организмов.

Рост и пролиферация одноклеточных организмов – приоритет для них. Если не текущее участие в пролиферации, то готовность к ней при первой возможности – это базовое состояние клеток. А поскольку в эволюции новое настраивается над старым, которое никуда не девается, а либо подавляется, либо находит применение в новом контексте, этот приоритет всплывает всякий раз, когда контроль над ним оказывается ослабленным или нарушенным, например, в результате старения, пусть даже порядок нарушений случайный.

Для иллюстрации этой гипотезы предложена аналогия с упорядоченной комбинацией карт, разложенных рубашками вверх [21]. Если открывать карты случайным образом, сначала никакой порядок в открытых картах проглядываться не будет. Он станет явным, только когда будет открыто достаточно карт. И тогда появляются основания, чтобы правильно открыть следующую карту. Но главным условием является то, что этот порядок заложен заранее.

Основания для соотнесения времени происхождения генов, сочетания активностей которых складываются в злокачественность, с ключевыми событиями эволюции жизни были получены филостратиграфическим анализом. Суть его в том, что по результатам определения нуклеотидных последовательностей гомологичных генов из организмов, стоящих на разных позициях филогенетического древа, можно не только приписать гену определенный возраст, но и привязать время его возникновения к определенным этапам эволюции.

Такой анализ был проведен для генов, которые по тем или иным критериям можно ассоциировать со злокачественным перерождением; например, эти гены чаще других мутированы в опухолях, или продукты таких генов участвуют в процессах, систематически усиленных или ослабленных в раковых клетках. Далее было установлено распределение числа таких генов по времени их возникновения. Если гены, имеющие отношение к злокачественности, распределяются по времени их возникновения равномерно, доля таких генов относительно всех других не должна меняться в эволюционной шкале времени, что на графике выглядит как линия, параллельная такой шкале. Но во всех случаях, независимо от того, по каким критериям гены определены как имеющие отношение к злокачественному перерождению клеток, их доля относительно всех генов имеет пик в период происхождения многоклеточных из одноклеточных [25].

В целом получается, что в опухолях подавлены функции генов, появившихся в эволюции в связи с возникновением многоклеточности и, соответственно, необходимости контролировать поведение отдельных клеток в интересах организма [63]. В частности, контролю подлежит генотип, на изменениях которого у одноклеточных основан один из способов выживания их популяций.

В популяциях одноклеточных организмов генерация генетического разнообразия усиливается в ответ на неблагоприятные изменения условий существования. Происходит это не только потому, что условия могут становиться более мутагенными сами по себе, но и в результате индукции экспрессии особых ДНК-полимераз, которые не останавливаются в местах повреждения ДНК, а проходят их так, что ставят в дочернюю цепь любой нуклеотид, какой подвернется,

и если подворачивается не тот, какой должен быть, возникает мутация. Точное исправление повреждений ДНК требует значительных ресурсов и задерживает пролиферацию. Ресурсы, сэкономленные в результате игнорирования повреждений ДНК, можно перенаправить на выживание, а более удачные мутанты могут помочь выживанию всей популяции, пусть даже ценой ее необратимого изменения. Такие ДНК-полимеразы сохранились в эволюции и у многоклеточных, оказавшись полезными, в частности, для генерации репертуара В-лимфоцитов, производящих разные антитела, и Т-лимфоцитов, имеющих разные рецепторы. В клетках-предшественницах лимфоцитов такие ДНК-полимеразы действуют на строго определенных участках ДНК, кодирующих иммуноглобулины. Экспрессия генов таких ДНК-полимераз вместе с другими древними генами повышена в раковых клетках [64]. И это способствует прогрессии опухоли, включая генерацию вариантов клеток, среди которых могут быть более устойчивыми к реакциям организма на опухолевый рост и к терапевтическим воздействиям. Подавление активности таких ДНК-полимераз может повышать чувствительность опухоли к терапии.

К злокачественному росту приводят не любые мутации в онкогенах или анти-онкогенах, а только такие, которые усиливают или ослабляют, соответственно, функции белковых продуктов таких генов. Все другие называются нейтральными. Как показано для клеток кожи, эпителия пищевода, эндометрия, а также лейкоцитов периферической крови человека, в них с течением времени накапливаются преимущественно не нейтральные мутации таких генов, как, например, анти-онкоген TP53 и онкоген H-ras, а именно те же, что обнаруживаются в опухолях и считаются драйверами онкогенеза [45, 50, 51]. Эта селективность объясняется тем, что именно такие мутации наделяют клетки пролиферативными преимуществами. Такая избирательная клональная экспансия приводит, например, к тому, что в эпителии пищевода здоровых семидесятилетних людей большинство клеток являются носителями онкогенных мутаций. Доля таких клеток еще более растет при курении и потреблении алкоголя. Но все равно рак пищевода диагностируется только примерно у одного из тысячи семидесятилетних. А это означает, что вероятность реализации онкогенных мутаций в злокачественную трансформацию зависит не только от числа и сочетания накопленных мутаций, но и от условий селекции их носителей [44], то есть от обстоятельств, являющихся предметом изучения в экологии.

Получается, что те же принципы эволюции путем естественного отбора, которые привели к появлению целостных сложно организованных клеточных клонов, каковым, собственно, и является любой много-

клеточный организм, и к селекции тех из их числа, которые наиболее эффективно используют ресурсы среды для вложения в потомство, действуют еще и внутри каждого такого клона, приводя к появлению и положительной селекции субклонов, нарушающих целостность всего клона тем, что более эффективно в сравнении с нормальными клеточными субклонами организма используют его ресурсы для собственной пролиферации. Клональная селекция, приводящая к прогрессии злокачественных опухолей, происходит в любых нормальных обновляющихся тканях организма постоянно. Скорости обусловленных ею изменений клеточных популяций разные в зависимости от внутриорганизменных факторов селекции, а злокачественный рост является кульминацией этих процессов, достигаемой, когда популяция опухолевых клеток совсем выходит из-под контроля, и родной организм становится для этого, в некотором смысле преступного, сообщества клеток всего лишь содержащей нужные ресурсы средой обитания. К слову сказать, для анализа взаимоотношений между опухолью и организмом используют еще и экономические термины и категории, например «надувательство» (cheating) и «коррупция», и есть соответствующие теории [7, 14, 16].

Фатальный итог экологических, экономических и эволюционных взаимоотношений между клетками опухоли и между опухолью и организмом достигается у особой одного вида в разные сроки в зависимости от множества обстоятельств, да и просто вследствие принципиальной стохастичности тех процессов, которые к нему приводят. А начинается такая эволюция в нормальных клеточных популяциях организма не только задолго до постановки онкологического диагноза, но даже до образования предраковых патологических изменений. И вся цепь событий от начала до того или иного конца зависит не только от мутаций и трансформированных клеток как таковых, но и от обстоятельств, по своей сути тех же, какие определяют возможность становления, существования и развития любых экосистем.

Экологические отношения между клетками опухоли и между опухолью и организмом

Мотивированное экологией понимание прогрессии опухолей выглядит эзотерическим, но оно приводит к выводам, не лишенным утилитарного смысла. Если клетки опухоли по поведению аналогичны одноклеточным организмам, а сама опухоль – первичным многоклеточным в том смысле, что существующая в ней система отношений включает контроль размера колонии, то лечение, направленное на уничтожение основной массы опухоли, приводит к нарушению этого внутриопухолевого контроля, к отбору наиболее

агрессивно настроенных клеток и таким образом способствует развитию терапевтической резистентности и метастазированию, как оно и происходит.

Неисчерпывающий список экологических явлений, эффектов, законов, концепций и моделей, послуживших основаниями для предложений по совершенствованию подходов к пониманию, профилактике и лечению злокачественных новообразований, приведен в табл. 2.

Впрочем, даже если, допустим, экология помогает понять в принципе, что такое злокачественный рост и почему и как он происходит, это не тот случай, когда понять значит простить. Но и самое краткое изложение практической стороны работ, включенных в табл. 2, нереально в пределах одной публикации. Ниже прокомментированы лишь некоторые содержащиеся в них идеи.

Параллели между развитием резистентности к ядохимикатам у сельскохозяйственных вредителей и к химиотерапии у раковых метастазов привели к выводу, что способы справляться с этими явлениями тоже

могут оказаться аналогичными одни другим [19]. У вредителей резистентность возникает скорее всего при использовании максимально возможных доз химикатов, используемых в попытках искоренить вредоносный вид. Их безуспешность привела к идее, что лучше стремиться не к искоренению, а к сдерживанию, которое возможно при использовании низких доз разных химикатов, чередующихся в зависимости от результатов отслеживания наблюдаемых эффектов. В сельском хозяйстве эта стратегия получила название *integrated pest management* [ИПТ] – комплексное совладание с вредителями. В здравоохранении такой подход уже признан на уровне ВОЗ эффективным в борьбе с переносчиками инфекционных агентов. В онкологии чередование нескольких химиопрепаратов является обычной практикой. Если ориентироваться при разработке схем такого лечения на неудачи и успехи ИПТ, такого рода уроки подсказывают, что целесообразно подбирать препараты так, чтобы повышение резистентности к одному из них сопровождалось снижением резистентности к другому [19].

Есть мнение, например, выраженное в работе [57],

Табл. 2

Экологические явления, законы, принципы и модели, рассмотренные в проекции на раковые опухоли и противоопухолевую терапию

Явления, законы, принципы и модели	Ссылки
Эффект хранения	[52]
Ландшафтная экология, экологическая ниша	[28]
Эдификация	[8, 54]
Комплексная защита растений	[67]
Закон ограничивающего фактора (закон Либиха)	[69]
Обобщенная модель Лотки-Вольтерры для взаимодействия конкурирующих видов; емкость среды	[61]
Модель Лотки-Вольтерры для взаимодействия популяций хищника и жертвы	[42, 36]
Эффект Олли	[33, 13, 31]
Биоразнообразие как фактор устойчивости экосистемы	[11, 49]
Динамика местообитаний-источников и -приемников	[20]
Закон Гаузе (принцип конкурентного исключения)	[27]
Спячка (покой, бездействие, диапауза)	[52]
Парадокс планктона	[40]
Островные экосистемы	[18]
Антропогенные вымирания	[31]
Сукцессии	[26]
Инвазивные виды	[55]
<i>r</i> - и <i>K</i> -селекция	[17, 46]

что существующая практика дожидаться новой прогрессии опухоли, чтобы менять лечение, неразумна с эволюционных позиций. Видение ситуации у авторов такое. «Допустим, у раковых клеток есть свойства, делающие их чувствительными к новому лечению, а эволюционное событие приобретения резистентности к прежнему лечению произошло до того, как возобновление прогрессии опухоли стало явным. В существующих схемах терапии, направленных на элиминацию опухоли, подразумевается такое применение первого и второго “ударов”, чтобы сначала довести размер опухоли до некоторого минимума, предпочтительно не выявляемого, и затем нанести второй удар, чтобы предотвратить эволюционный выход опухоли в новое состояние и воспользоваться экологическими слабостями фрагментированных, поврежденных и разобщенных остаточных популяций трансформированных клеток. В свете способности раковых опухолей к эволюции длительность ожидания перед началом второй и третьей стадий лечения слишком велика. Насколько нам известно, такое отношение к лечению прежде никем не продвигалось, поскольку эволюционные обоснования для него не оценивались должным образом. Разнообразие существующих лекарственных средств в сочетании со способностью раковых клеток к эволюции подсказывает, что нанести второй удар надо по лежащему противнику до появления признаков того, что он приходит в себя, то есть до новой прогрессии».

На декларированных в явном виде экологических соображениях основан терапевтический подход, получивший название *adaptive therapy* – адаптивная терапия [29, 30]. Ее основные предпосылки таковы: агрессивная терапия максимальными переносимыми дозами химиопрепаратов усиливает давление отбора в сторону приобретения резистентности к ним и поэтому слишком часто приводит как раз к ее развитию в сочетании с метастазированием; разумнее с эволюционно-экологических позиций ставить целью химиотерапии не элиминацию опухолевых клеток, а удержание их численности в переносимых организмом пределах использованием минимальных эффективных дозировок препаратов, оставляющих чувствительные к терапии клетки в достаточных количествах для эффективной конкуренции с нечувствительными; таким образом, лучше стремиться не к маловероятному полному излечению ракового заболевания, а к его переводению из категории летальных в категорию хронических при сохранении приемлемого качества жизни больного. Авторы отмечают сходство такой стратегии с предложенной ранее [38] метрономной терапией – применением частых, но низких доз химиопрепаратов [4, 53] – и при этом подчеркивают принципиальное отличие от нее, состоящее в том, что целью метрономной терапии все равно является минимизация размеров опухоли вплоть

до ее элиминации, тогда как адаптивная терапия направлена на поддержание оптимального количества клеток, чувствительных к терапии, достаточного для подавления пролиферации резистентных клеток и метастазирования. Техническое отличие состоит в использовании предопределенного режима лечения при метрономной терапии и режима, изменяемого в зависимости от эффекта, при адаптивной терапии. Более подробное сопоставление адаптивной и метрономной терапии сделано в обзоре [39].

Приходится отметить, что поиск по словосочетанию «адаптивная терапия» в информационных ресурсах выводит лишь на единичные русскоязычные публикации, причем все они – по иммунотерапии и не вполне в тему. Между тем примеры успешного применения адаптивной химиотерапии в доклинических и клинических испытаниях уже есть [32, 39], хотя с традиционных химиотерапевтических позиций идея прерывать лечение до того, как оно перестает действовать, выглядит странно. Еще более странной с терапевтических позиций, но вполне здоровой с экологических выглядит идея использовать при лечении рака простаты методом андрогенной депривации периодическое введение тестостерона до достижения уровней в крови, превышающих физиологические, с целью усиления пролиферации тех клеток, которые чувствительны к депривации, чтобы они конкурировали с нечувствительными и подавляли их пролиферацию. Эффективность такого терапевтического подхода, получившего название «биполярная андрогенная терапия» (*bipolar androgen therapy, BAT*), оцениваемая по увеличению длительности безрецидивного состояния больных с нечувствительным к кастрации раком простаты, продемонстрирована в нескольких клинических испытаниях [23].

Однако надо признать и то, что подбор доз препаратов и режимов их введения в таких случаях гораздо более сложен, чем при монотерапии с использованием предельных переносимых дозировок и при метрономной терапии в предустановленных режимах, и в ряде случаев он основан на непростых подчерпнутых из экологии математических моделях конкуренции между разными популяциями опухолевых клеток в условиях разных режимов лечения и требует непрерывного наблюдения за некоторыми из параметров, включенных в модель [10, 34, 43, 47, 48]. Терапевтическая эффективность в таких случаях пока еще скорее всего должна вступать в противоречие с экономической. Но, когда сравнили оценки суммарной стоимости традиционной и одного из режимов адаптивной терапии рака простаты, они оказались одинаковыми, притом что адаптивная обеспечивала в два раза более длительный безрецидивный период, то есть в расчете на единицу времени она была в два раза менее затратной (см. [32]).

Более экономичными, хотя и не всегда столь же эффективными в терапевтическом отношении могут оказаться, не исключая адаптивную терапию, подходы к контролю раковых заболеваний, основанные на экологических соображениях, касающихся отношений не столько между клетками в опухоли, сколько между опухолевыми клетками и условиями их существования в организме. Кроме всего того, что опосредовано иммунной системой и анализируется с использованием таких исходно экологических моделей, как уравнение Лотки-Вольтерры, здесь надо отметить и то, что может быть опосредовано метаболическими факторами и к анализу чего привлекают такие экологические явления, как эффект хранения, эффект планктона, закон Либиха (см. табл. 2). Такие соображения касаются глюкозы и других метаболитов, включая жирные кислоты, кетоновые тела и аминокислоты [69], а также гормонов [41].

Эта сторона дела имеет прямое отношение к упомянутому выше парадоксу, состоящему в диспропорции между одинаковыми уровнями накопления онкогенных мутаций в тканях по достижении некоторого возраста практически у всех, притом что опухоли тех же тканей развиваются в этом же возрасте далеко не у всех [22, 44]. И дело тут не только в наследственности и во внешних факторах риска, которым одни подвержены больше, а другие меньше. К числу факторов риска развития опухолей относятся и внутренние, в том числе метаболические, такие как гипергликемия [35], которая к определенному возрасту достигает разных уровней у разных людей. И коль скоро при старении снижается толерантность к глюкозе, а значит повышается экспозиция клеток ее действию и/или ее доступность для клеток, то это может вносить свой вклад и в повышение риска развития предрасполагающих клонов клеток, несущих онкогенные мутации, в клинически значимые опухоли [35, 69].

Дело тут может быть в том, что клетки злокачественных опухолей не только различаются в генетическом отношении. В пределах любого клона возможны разные фенотипические формы, причем переходы между разными формами, такими как эпителиальная, мезенхимальная и стволовая, являются у трансформированных клеток спонтанными и обратимыми (что и обеспечивает адаптацию опухолей к терапии), в отличие от обычно необратимых однонаправленных переходов от стволового к либо эпителиальному, либо мезенхимальному состоянию в линиях нормальных клеток [6, 9, 15, 62].

Аналогами обратимости фенотипических переходов трансформированных клеток можно считать в экологии переходы в спячку и обратно у позвоночных, в диапаузу и обратно у беспозвоночных и в спору и обратно у одноклеточных. Такие переходы происходят при изменениях условий существования, таких

как температура, доступность питательных ресурсов или плотность популяции, и обеспечивают выживание популяции в новых условиях. Причем даже небольшие, но достаточно длительные изменения среды могут сопровождаться массовыми изменениями состояния организмов.

Изменения состояния самого организма, то есть той среды, в которой существуют трансформированные клетки, могут, по аналогии с экологическими ситуациями, оказывать влияние на вероятности и, соответственно, кинетику спонтанных переходов клеток опухоли между разными фенотипическими состояниями, что в конечном счете может приводить даже при относительно небольших сдвигах таких вероятностей к существенным изменениям равновесных соотношений между численностями клеток в разных эпигенетических состояниях. Каждое из этих состояний характеризуется большей или меньшей устойчивостью к тем или иным терапевтическим воздействиям, и, значит, дополнение адаптивной химиотерапии метаболической терапией может повысить эффективность лечения. При этом важно, что метаболическая терапия может вообще не требовать каких-либо дорогостоящих препаратов, а основываться на изменениях поведения в части пищевых привычек и физической активности [1, 12, 35]. Поскольку, как отмечалось, эволюционные процессы, ведущие к онкологическому диагнозу, начинаются задолго не только до диагноза, но даже возникновения предопухоли *in situ*, а развитие такой предопухоли в диагностируемую злокачественную опухоль и ее дальнейший рост включают общие для всех этих стадий эволюционно-экологические механизмы, выходит, что метаболические воздействия на них могут иметь и профилактическое, и терапевтическое значение.

Яркий пример в заключение

Среди экологических оснований для разработки способов решения онкологических проблем есть далеко не очевидные и даже весьма экзотические. Например, в статье [31], опубликованной не где-нибудь, а в авторитетнейшем онкологическом журнале *Cancer Research*, в основу модели уничтожения популяций раковых клеток, предложенной по аналогии с антропогенными вымираниями видов и популяций животных, легла история с галапагосскими козами.

Козы на Галапагосы были еще в XVIII веке завезены моряками с целью обеспечить пополнение запасов продовольствия посередине длительного межконтинентального плавания. В результате сошлось вместе практически всё из того, что перечислено в табл. 2. Инвазия коз в островную экосистему поставила ее к концу XX века под угрозу полного уничтожения. Поскольку к этому времени проблема провианта для дальних плаваний стала неактуальной, было решено

известии всех этих коз под корень. Был получен грант на их отстрел с вертолетов и вездеходов. Таким путем удалось ликвидировать почти всех коз, кроме тех, у которых фенотипические изменения включали повышенную чувствительность к шуму моторов, заставлявшему их скрываться в чаще тропического леса. Когда охоту прекращали, козы появлялись снова, и так каждый раз. Терапевтический провал был налицо. Тогда было решено прибегнуть к использованию коз-предателей («Judas goats» в оригинале). Самок коз стерилизовали и опрыскивали феромонами, вшивали им радиопередатчики и запускали в лес. Козлы расходовали свои репродуктивные силы впустую, и, более того, группы коз в лесах теперь можно было выявлять и расстреливать. В 2005 году все козы на Галапагосах были истреблены. Свою роль при этом сыграл экологический эффект Олли.

Мораль для онкологии состоит тут в том, что действия, благодаря которым удалось добить инвазивный вид окончательно, были бы безрезультатными, если

бы их применяли сначала, а примененные сначала оказались безрезультатными в конце. Вся эта ситуация была воспроизведена созданием математической модели на основе предложенной в начале 2000-х концепции распределенных эволюционных игр и при использовании алгоритма Гиллеспи, предложенного в 1980-х для решения уравнений, описывающих химические реакции в условиях диффузии, создающих градиенты концентрации их участников. Из результатов моделирования следует, что применение средств «второго удара» надо начинать до того, как развитие резистентности к средствам «первого удара» приводит к рецидиву (см. выше). Эмпирически найденными прецедентами применения такого подхода авторы посчитали некоторые схемы лечения рабдомиосаркомы и острой лимфобластной лейкемии у детей. Кроме того, было предложено изменить критерии для поисков противоопухолевых препаратов и их одобрения, поскольку таким критериям соответствуют только средства «первого удара», а средства «второго удара» им не отвечают.

Литература

Русскоязычная литература

1. Голубев АГ, Семиглазова ТЮ, Ключе ВА, Каспаров БС, Беляев АМ, Анисимов ВН. Три пандемии сразу: неинфекционная (онкологическая), инфекционная (CoVID-19) и поведенческая (гипокинезия). *Вопр онкол.* 2021;67(2):163-80.
2. Голубев АГ. Болезни, старение и болезни старения. В кн.: Голубев АГ. Естественная история продолжительности жизни и старения. Санкт-Петербург: Эко-Вектор; 2022. С. 420-65.
3. Потиевский МБ, Шегай ПВ, Каприн АД. Перспективы применения методов эволюционной биологии в онкологии. *Журн эволюц биохим физиол.* 2022;58(2):84-95.
4. Стрельцова О, Прохоров А. Метрономная химиотерапия в лечении онкологических заболеваний. *Онкол журн.* 2018;12(1):89-94.

Общий список литературы/List of references

1. Golubev AG, Semiglazova TY, Klyuge VA, Kasparov BS, Belyaev AM, Anisimov VN. [Three pandemics at once: noninfectious (cancer), infectious (COVID-19), and behavioral (hypokinesia)]. *Voprosy Onkologii.* 2021; 67(2):163-80. (In Russ.)
2. Golubev AG. [Diseases, aging, and diseases of aging]. In: Golubev AG. *Yestestvennaya Istoriya Prodolzhitelnosti Zhizni i Stareniya.* [Natural History of the Spans of Life and Aging]. Saint Petersburg, Eko-Vektor; 2022. P. 420-65.
3. Potievskiy MB, Shegai PV, Kaprin AD. Prospects for the application of methods of evolutionary biology in oncology. *Zhurnal Evoliutsionnoy Biokhimii i Fiziologii.* 58(2):84-95. (In Russ.)
4. Streltsova OV, Prokharau AV. Metronomic chemotherapy in the treatment of oncologic diseases. *Onkologicheskiy Zhurnal.* 2018;12(1):89-94. (In Russ.)
5. Adler FR, Amend SR, Whelan CJ, Baratchart E. From Ecology to Cancer Biology and Back Again. *Frontiers Media SA;* 2022.
6. Aggarwal V, Montoya CA, Donnenberg VS, Sant S. Interplay between tumor microenvironment and partial EMT as the driver of tumor progression. *iScience.* 2021;24(2):102113. doi: 10.1016/j.isci.2021.102113.
7. Aktipis CA, Boddy AM, Jansen G, Hibner U, Hochberg ME, Maley CC et al. Cancer across the tree of life: cooperation and cheating in multicellularity. *Philos Transact Roy Soc B Biol Sci.* 2015;370(1673). doi: 10.1098/rstb.2014.0219.
8. Amend SR, Pienta KJ. Ecology meets cancer biology: the cancer swamp promotes the lethal cancer phenotype. *Oncotarget.* 2015;6:9669-78.

9. Basu S, Dong Y, Kumar R, Jeter C, Tang DG. Slow-cycling (dormant) cancer cells in therapy resistance, cancer relapse and metastasis. *Semin Cancer Biol.* 2022;78:90-103.
10. Belkhir S, Thomas F, Roche B. Darwinian approaches for cancer treatment: Benefits of mathematical modeling. *Cancers.* 2021;13(17):4448. doi: 10.3390/cancers13174448.
11. Biffi G, Tuveson DA. Diversity and biology of cancer-associated fibroblasts. *Physiol Rev.* 2021;101:147-76.
12. Bischoff-Ferrari HA, Willett WC, Manson JE, Dawson-Hughes B, Manz MG, Theiler R et al. Combined vitamin D, omega-3 fatty acids, and a simple home exercise program may reduce cancer risk among active adults aged 70 and older: A randomized clinical trial. *Front Aging.* 2022;3. doi: 10.3389/fragi.2022.852643.
13. Böttger K, Hatzikirou H, Voss-Böhme A, Cavalcanti-Adam EA, Herrero MA, Deutsch A. An emerging Allee effect is critical for tumor initiation and persistence. *PLoS Comput Biol.* 2015;11(9):e1004366. doi: 10.1371/journal.pcbi.1004366.
14. Boutry J, Dujon AM, Gerard A-L, Tissot S, Macdonald N, Schultz A et al. Ecological and evolutionary consequences of anticancer adaptations. *iScience.* 2020;23(11):101716. doi: 10.1016/j.isci.2020.101716
15. Brabletz S, Schuhwerk H, Brabletz T, Stemmler MP. Dynamic EMT: a multi-tool for tumor progression. *EMBO J.* 2021;40(18):e108647. doi: 10.15252/embj.2021108647.
16. Bukkuri A, Adler FR. Viewing cancer through the lens of corruption: Using behavioral ecology to understand cancer. *Front Ecol Evolut.* 2021;9. doi: 10.3389/fevo.2021.678533.
17. Chikatsu N, Nakamura Y, Sato H, Fujita T, Asano S, Motokura T. p53 mutations and tetraploids under r- and K-selection. *Oncogene.* 2002;21:3043-9.
18. Chroni A, Kumar S. Tumors are evolutionary island-like ecosystems. *Genome Biol Evolut.* 2021;13(12). doi:10.1093/gbe/evab276
19. Cunningham JJ. A call for integrated metastatic management. *Nature Ecol Evolut.* 2019;3:996-8.
20. Cunningham JJ, Bukkuri A, Brown JS, Gillies RJ, Gatenby RA. Coupled source-sink habitats produce spatial and temporal variation of cancer cell molecular properties as an alternative to branched clonal evolution and stem cell paradigms. *Front Ecol Evolut.* 2021;9. doi: 10.3389/fevo.2021.676071.
21. Davies PCW, Lineweaver CH. Cancer tumors as Metazoa 1.0: tapping genes of ancient ancestors. *Phys Biol.* 2011;8(1):015001. doi: 10.1088/1478-3975/8/1/015001.
22. DeGregori J. Challenging the axiom: does the occurrence of oncogenic mutations truly limit cancer development with age? *Oncogene.* 2013;32:1869-75.
23. Denmeade S, Antonarakis ES, Markowski MC. Bipolar androgen therapy (BAT): A patient's guide. *Prostate.* 2022;82:753-62.
24. Dolejs J. The extension of Gompertz law's validity. *Mech Ageing Dev.* 1997;99:233-44.
25. Domazet-Lošo T, Tautz D. Phylostratigraphic tracking of cancer genes suggests a link to the emergence of multicellularity in metazoa. *BMC Biol.* 2010;8(1):66. doi: 10.1186/1741-7007-8-66.
26. Edwards J, Marusyk A, Basanta D. Selection-driven tumor evolution with public goods leads to patterns of clonal expansion consistent with neutral growth. *iScience.* 2021;24(1):101901. doi: 10.1016/j.isci.2020.101901.
27. Farrokhian N, Maltas J, Dinh M, Durmaz A, Ellsworth P, Hitomi M et al. Measuring competitive exclusion in non-small cell lung cancer. *bioRxiv.* 2020:2020.09.18.303966. doi: 10.1101/2020.09.18.303966.
28. Gatenbee CD, Minor ES, Slebos RJC, Chung CH, Anderson ARA. Histoecology: Applying ecological principles and approaches to describe and predict tumor ecosystem dynamics across space and time. *Cancer Control.* 2020;27(3):1073274820946804. doi: 10.1177/1073274820946804.
29. Gatenby RA. A change of strategy in the war on cancer. *Nature.* 2009;459:508-9.
30. Gatenby RA, Silva AS, Gillies RJ, Frieden BR. Adaptive therapy. *Cancer Res.* 2009;69:4894-903.
31. Gatenby RA, Artzy-Randrup Y, Epstein T, Reed DR, Brown JS. Eradicating metastatic cancer and the eco-evolutionary dynamics of anthropocene extinctions. *Cancer Res.* 2020;80:613-23.
32. Gedye C, Navani V. Find the path of least resistance: Adaptive therapy to delay treatment failure and improve outcomes. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer.* 2022;1877(2):188681. doi: 10.1016/j.bbcan.2022.188681.
33. Gerlee P, Altrock PM, Malik A, Krona C, Nelander S. Autocrine signaling can explain the emergence of Allee effects in cancer cell populations. *PLOS Comput Biol.* 2022;18(3):e1009844. doi: 10.1371/journal.pcbi.1009844.
34. Ghaffari Laleh N, Loeffler CML, Grajek J, Staňková K, Pearson AT, Muti HS et al. Classical mathematical models for prediction of response to chemotherapy and immunotherapy. *PLOS Comput Biol.* 2022;18(2):e1009822. doi: 10.1371/journal.pcbi.1009822.

35. Golubev AG, Anisimov VN. Aging and cancer: Is glucose a mediator between them? *Oncotarget*. 2019;10:6758-67.
36. Hamilton PT, Anholt BR, Nelson BH. Tumour immunotherapy: lessons from predator-prey theory. *Nature Rev Immunol*. 2022. doi: 10.1038/s41577-022-00719-y.
37. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell*. 2011;144:646-74.
38. Hanahan D, Bergers G, Bergsland E. Less is more, regularly: metronomic dosing of cytotoxic drugs can target tumor angiogenesis in mice. *J Clin Invest*. 2000;105:1045-7.
39. Hansen E, Read AF. Modifying adaptive therapy to enhance competitive suppression. *Cancers*. 2020;12(12):3556. doi: 10.3390/cancers12123556.
40. Huntly N, Freischel AR, Miller AK, Lloyd MC, Basanta D, Brown JS. Coexistence of “Cream Skimmer” and “Crumb Picker” phenotypes in nature and in cancer. *Front Ecol Evolut*. 2021;9. doi: 10.3389/fevo.2021.697618.
41. Kareva I, Brown JS. Estrogen as an essential resource and the coexistence of ER+ and ER- cancer cells. *Front Ecol Evolut*. 2021;9. doi: 10.3389/fevo.2021.673082.
42. Kareva I, Luddy KA, O’Farrelly C, Gatenby RA, Brown JS. Predator-prey in tumor-immune interactions: A wrong model or just an incomplete one? *Front Immunol*. 2021;12. doi: 10.3389/fimmu.2021.668221.
43. Kuznetsov M, Clairambault J, Volpert V. Improving cancer treatments via dynamical biophysical models. *Phys Life Rev*. 2021;39:1-48.
44. Laco ni E, Marongiu F, DeGregori J. Cancer as a disease of old age: changing mutational and microenvironmental landscapes. *Brit J Cancer*. 2020;122:943-52.
45. Lee-Six H, Olafsson S, Ellis P, Osborne RJ, Sanders MA, Moore L et al. The landscape of somatic mutation in normal colorectal epithelial cells. *Nature*. 2019;574:532-7.
46. Li T, Liu J, Feng J, Liu Z, Liu S, Zhang M et al. Variation in the life history strategy underlies functional diversity of tumors. *Natl Sci Rev*. 2020;8(2):124. doi: 10.1093/nsr/nwaa124.
47. Li X, Thirumalai D. A mathematical model for phenotypic heterogeneity in breast cancer with implications for therapeutic strategies. *J Roy Soc Interface*. 2022;19(186):20210803. doi: doi:10.1098/rsif.2021.0803.
48. Liu R, Wang S, Tan X, Zou X. Identifying optimal adaptive therapeutic schedules for prostate cancer through combining mathematical modeling and dynamic optimization. *Appl Math Modelling*. 2022;107:688-700.
49. Ma L, Hernandez MO, Zhao Y, Mehta M, Tran B, Kelly M, et al. Tumor cell biodiversity drives microenvironmental reprogramming in liver cancer. *Cancer Cell*. 2019;36:418-30.
50. Martincorena I. Somatic mutation and clonal expansions in human tissues. *Genome Med*. 2019;11(1):35. doi: 10.1186/s13073-019-0648-4.
51. Martincorena I, Raine KM, Gerstung M, Dawson KJ, Haase K, Van Loo P, et al. Universal patterns of selection in cancer and somatic tissues. *Cell*. 2017;171:1029-41.
52. Miller AK, Brown JS, Enderling H, Basanta D, Whelan CJ. The evolutionary ecology of dormancy in nature and in cancer. *Front Ecol Evolut*. 2021;9. doi: 10.3389/fevo.2021.676802.
53. Muñoz R, Girotti A, Hileeto D, Arias FJ. Metronomic anti-cancer therapy: A multimodal therapy governed by the tumor microenvironment. *Cancers*. 2021;13(21):5414. doi: 10.3390/cancers13215414.
54. Myers KV, Pienta KJ, Amend SR. Cancer cells and M2 macrophages: Cooperative invasive ecosystem engineers. *Cancer Control*. 2020;27(1):1073274820911058. doi: 10.1177/1073274820911058.
55. Noorbakhsh J, Zhao Z-M, Russell JC, Chuang JH. Treating cancer as an invasive species. *Mol Cancer Res*. 2020;18:20-6.
56. Nowell P. The clonal evolution of tumor cell populations. *Science*. 1976;194:23-8.
57. Pienta KJ, Hammarlund EU, Axelrod R, Amend SR, Brown JS. Convergent evolution, evolving evolvability, and the origins of lethal cancer. *Mol Cancer Res*. 2020;18:801-10.
58. Reynolds BA, Oli MW, Oli MK. Eco-oncology: Applying ecological principles to understand and manage cancer. *Ecol Evolut*. 2020;10:8538-53. doi: 10.1002/ece3.6590.
59. Sabarinathan R, Pich O, Martincorena I, Rubio-Perez C, Juul M, Wala J et al. The whole-genome panorama of cancer drivers. *bioRxiv*. 2017:190330. doi: 10.1101/190330.
60. Somarelli JA. The hallmarks of cancer as ecologically driven phenotypes. *Front Ecol Evolut*. 2021;9. doi: 10.3389/fevo.2021.661583.
61. Susswein Z, Sengupta S, Clarke R, Bansal S. Borrowing ecological theory to infer interactions between sensitive and resistant breast cancer cell populations. *bioRxiv*. 2022. doi: 10.1101/2022.02.18.481041.
62. Thiery JP, Acloque H, Huang RYJ, Nieto MA. Epithelial-mesenchymal transitions in development and disease. *Cell*. 2009;139:871-90.
63. Trigos AS, Pearson RB, Papenfuss AT, Goode DL. Somatic mutations in early metazoan genes

- disrupt regulatory links between unicellular and multicellular genes in cancer. *eLife*. 2019;8:e40947. doi: 10.7554/eLife.40947.
64. Vaziri C, Rogozin IB, Gu Q, Wu D, Day TA. Unravelling roles of error-prone DNA polymerases in shaping cancer genomes. *Oncogene*. 2021;40:6549-65.
65. Vendramin R, Litchfield K, Swanton C. Cancer evolution: Darwin and beyond. *EMBO J*. 2021;40(18):e108389.
66. Vincent M. Chapter 16 – Atavism theory—An introductory discourse. In: Ujvari B, Roche B, Thomas F, eds. *Ecology and Evolution of Cancer*: Academic Press; 2017. P. 211-8.
67. Whelan CJ, Cunningham JJ. Resistance is not the end: lessons from pest management. *Cancer Control*. 2020;27(1):1073274820922543. doi: 10.1177/1073274820922543.
68. Whelan CJ, Gatenby RA. Special collection on ecological and evolutionary approaches to cancer control: Cancer finds a conceptual home. *Cancer Control*. 2020;27(1):1073274820942356. doi: 10.1177/1073274820942356.
69. Wu DJ. Oversupply of limiting cell resources and the evolution of cancer cells: A review. *Front Ecol Evol*. 2021;(258). doi: 10.3389/fevo.2021.653622.

