DOI: https://doi.org/10.17816/onco110904

Роль митохондрий в развитии рака молочной железы

Д.Г. Тихонов[1], М.М. Винокуров[1], Н.С. Киприянова[1], М.В. Голубенко[2]

[1] Северо-Восточный федеральный университет им. М.К. Аммосова, Якутск, Российская Федерация;
[2] НИИ генетики Томского национального исследовательского медицинского центра РАН, Томск, Российская Федерация

АННОТАЦИЯ

Митохондриальная дисфункция и мутации митохондриального генома могут играть важную роль в патогенезе злокачественных новообразований. Несмотря на многолетние исследования, этот вопрос до сих пор остаётся предметом научной дискуссии.

В обзоре отражены современные взгляды на роль митохондрий и митохондриального генома в происхождении рака молочной железы. Поиск источников за последние 10 лет проводили в базах данных PubMed и eLIBRARY.RU, а также по ссылкам статей. Проанализированы работы, содержащие данные исследований случай–контроль по раку молочной железы и исследований по цибридным клеткам.

Обзор экспериментальных и ассоциативных исследований показал, что митохондриальный геном определяет особенности клеточного обмена в человеческих популяциях на глобальном (через макрогаплогруппы L, M, N), ландшафтном (через гаплогруппы), популяционном (через субгаплогруппы) и индивидуальном уровнях (через SNP, инсерции, делеции) и может обусловливать предрасположенность к раку. Однонуклеотидные замены, делеции и снижение числа копий митохондриальной ДНК не являются специфическими для рака молочной железы. Тем не менее экспериментально показано, что митохондрии прямо причастны к развитию злокачественных новообразований у экспериментальных животных. Вероятно, участие митохондрий в развитии рака связано с дисфункцией митохондрий с нарушением ядерно-митохондриальных взаимоотношений. С другой стороны, мутации со слишком сильным эффектом, полностью нарушающие функции митохондрий, лишаются своей опухольпродуцирующей способности. Мутации, делеции и изменение числа копий митохондриальной ДНК, несомненно, имеют отношение к развитию рака молочной железы как один из важных элементов сложного клубка множества взаимодействий.

Ключевые слова: митохондрии; митохондриальная ДНК; рак молочной железы; мутация.

Как цитировать:
Тихонов Д.Г., Винокуров М.М., Киприянова Н.С., Голубенко М.В. Роль митохондрий в развитии рака молочной железы // Российский онкологический журнал. 2022. Т. 27, № 1. С. 5–19. DOI: https://doi.org/10.17816/onco110904

Рукопись получена: 14.08.2022 **Рукопись одобрена:** 04.10.2022 **Опубликована online:** 14.10.2022

ЭКО•ВЕКТОР

Статья доступна по лицензии CC BY-NC-ND 4.0 International
© Эко-Вектор, 2022

DOI: https://doi.org/10.17816/onco110904

The role of mitochondria in the development of breast cancer

Dmitrii G. Tikhonov[1], Mikael M. Vinokurov[1], Nadezhda S. Kipriyanova[1], Maria V. Golubenko[2]

[1] M. K. Ammosov North-Eastern Federal University, Yakutsk, Russian Federation;
[2] Research Institute of Medical Genetics, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russian Federation

ABSTRACT

There is a hypothesis that mitochondrial dysfunction and mutations in the mitochondrial genome may play an important role in the carcinogenesis; however, despite many years of research, this issue is still the subject of scientific discussion. The review reflects modern views on the role of mitochondria and the mitochondrial genome in the development of breast cancer. Sources were searched in Pubmed and eLIBRARY.RU databases for the past 10 years and in article references. Articles were selected that contained data from case-control studies of breast cancer and studies of cybrid cells.

The survey of experimental and association studies has shown that the mitochondrial genome determines the characteristics of cellular metabolism in human populations at the global (by macrohaplogroups L, M, N), landscape (by haplogroups), population (by subhaplogroups), and individual levels (by SNPs, insertions, deletions) and can determine predisposition to cancer. Single nucleotide substitutions, deletions, and mitochondrial DNA copy number decline are not specific for breast cancer. Nevertheless, mitochondria have been experimentally shown to be directly involved in the development of malignant neoplasms in experimental animals. It is likely that mitochondrial involvement in carcinogenesis is associated with mitochondrial dysfunction, in which nuclear-mitochondrial relationships are disrupted. On the other hand, mutations with too strong effect, i.e., completely disrupting mitochondrial function, lose their tumorigenic potential. Mutations, deletions and changes in mitochondrial DNA copy number are undoubtedly associated with the development of breast cancer, being one of the most important elements of a complex web of numerous interactions.

Keywords: mitochondria; mitochondrial DNA; breast cancer; mutation.

To cite this article:
Tikhonov DG, Vinokurov MM, Kipriyanova NS, Golubenko MV. The role of mitochondria in the development of breast cancer. *Russian Journal of Oncology.* 2022;27(1):5–19. DOI: https://doi.org/10.17816/onco110904

Received: 14.08.2022 **Accepted:** 04.10.2022 **Published online:** 14.10.2022

ECO•VECTOR

Article can be used under the CC BY-NC-ND 4.0 International License
© Eco-Vector, 2022

ВВЕДЕНИЕ

Первые доказательства роли митохондрии в развитии рака были представлены около века назад лауреатом Нобелевской премии Отто Варбургом [1]. В то время о митохондрии как клеточной органелле было известно немного. Без изучения фундаментальных вопросов происхождения, строения, функции митохондрии и её генома невозможно определить роль митохондрий в патогенезе злокачественных новообразований. Вплоть до настоящего времени участие митохондриального генома в развитии рака молочной железы не выяснено, а споры учёных о главной роли онкогена или митохондрии в возникновении рака продолжаются. Настоящий обзор посвящён анализу исследований о связи митохондриального генома с развитием злокачественных новообразований, в частности рака молочной железы.

В обзоре проанализированы современные взгляды на роль митохондрий и митохондриального генома в развитии рака молочной железы. Поиск литературы проведён в базах данных PubMed и eLIBRARY.RU по поисковым запросам «митохондриальная ДНК and рак молочной железы» ('mitochondrial DNA' and 'breast cancer'), а также по ссылкам. Проанализированы работы, содержащие данные исследований случай–контроль мутаций зародышевых линий у больных раком молочной железы, а также исследований по цибридным клеточным линиям.

Общие сведения о митохондриях

Происхождение и строение митохондрий

Митохондрия — клеточная органелла, основной ролью которой является обеспечение клетки энергией, синтезирование клеточного аденозинтрифосфата (АТФ) путём окислительного фосфорилирования. Наряду с этим митохондрии выполняют множество других важных для клетки функций. Они имеют свою ДНК, состоящую из 16 569 п. н. и содержащую 37 генов. В результате эволюции регулирование более 1000 белков, локализованных в митохондриях, передано ядерной ДНК.

В соответствии с концепцией эволюции эукариоты возникли в период, когда в результате появления фотосинтезирующих организмов начал повышаться уровень кислорода в атмосфере. Увеличение его содержания стало пагубным для прокариот, поскольку активный кислород является сильнейшим ядом для них. Предполагается, что прокариоты были поглощены бактериями, имеющими возможность использовать кислород для жизнедеятельности, для продолжения своей жизни в агрессивной кислородной среде. В результате такого симбиоза возникли митохондрии и эукариоты [2].

В связи с тем, что митохондрии образовались в результате симбиоза прокариотов и бактерий, их строение и функция напоминают строение и функцию бактерий. Следует отметить, что в результате эволюции, продолжавшейся в течение миллионов лет, эти бактерии утратили многие свои особенности, прежде чем стать митохондриями. В настоящее время митохондрии присутствуют во всех клетках, имеющих ядра, и обеспечивают их энергией. Они используют O_2 и выделяют CO_2 при преобразовании химической энергии пищи в богатые энергией молекулы АТФ. Митохондрия, как и бактерии, окружена двумя мембранами, каждая из которых представляет собой двойной слой фосфолипидов с уникальным набором встроенных белков. Внутренняя мембрана отделяет межмембранное пространство от митохондриального матрикса, содержащего митохондриальную ДНК и рибосомы, а также ферменты, катализирующие некоторые реакции клеточного дыхания. Эта мембрана играет особую роль в окислительном фосфорилировании и обеспечении этого процесса энергией за счёт переноса электронов по дыхательной цепи. Она содержит комплексы из встроенных во внутреннюю мембрану белковых молекул, участвующих в синтезе АТФ. Складки, называемые кристами, увеличивают площадь поверхности мембраны, усиливая способность митохондрий вырабатывать АТФ.

Электронтранспортная цепь (ЭТЦ) на внутренней мембране митохондрии состоит из четырёх комплексов (I — NADH-дегидрогеназа, II — сукцинат-дегидрогеназа, III — QH_2-дегидрогеназа, IV — цитохром оксидаза) и двух низкомолекулярных переносчиков (коэнзим Q и цитохром С). Все компоненты ЭТЦ встроены последовательно в порядке возрастания редокс-потенциалов. Чем отрицательнее редокс-потенциалы системы, тем выше её способность отдавать электроны (восстановители). Чем положительнее редокс-потенциал, тем выше способность вещества присоединять электроны (окислители). Самым высоким редокс-потенциалом обладает кислород, в связи с этим электроны переносятся по цепи переноса электронов до кислорода с образованием воды. Принцип работы ЭТЦ — разделение потока протонов и электронов, образующихся в матриксе. Электроны передаются на конечный акцептор (кислород), протоны выбрасываются в митохондриальное межмембранное пространство. В результате этого процесса образуется электрохимический градиент между матриксом (высокий pH, низкий H+) и межмембранным пространством (низкий pH, высокий H+). По закону осмоса ионы водорода начинают проникать в матрикс, активируя АТФ-синтазу, которая катализирует превращение АДФ в АТФ (рис. 1, [3]). Субстраты (NADH, $FADH_2$), на которые действуют ферменты ЭТЦ, образуются в матриксе в результате цикла Кребса и их поступления из цитозоля.

Митохондриальный геном

Митохондрии имеют собственный геном — митохондриальную ДНК (мтДНК). У человека мтДНК присутствует во множестве копий (от 100 до 10 000 копий на клетку), в зависимости от интенсивности производства АТФ [4]. Например, в сердце в 2 раза больше копий мтДНК, чем

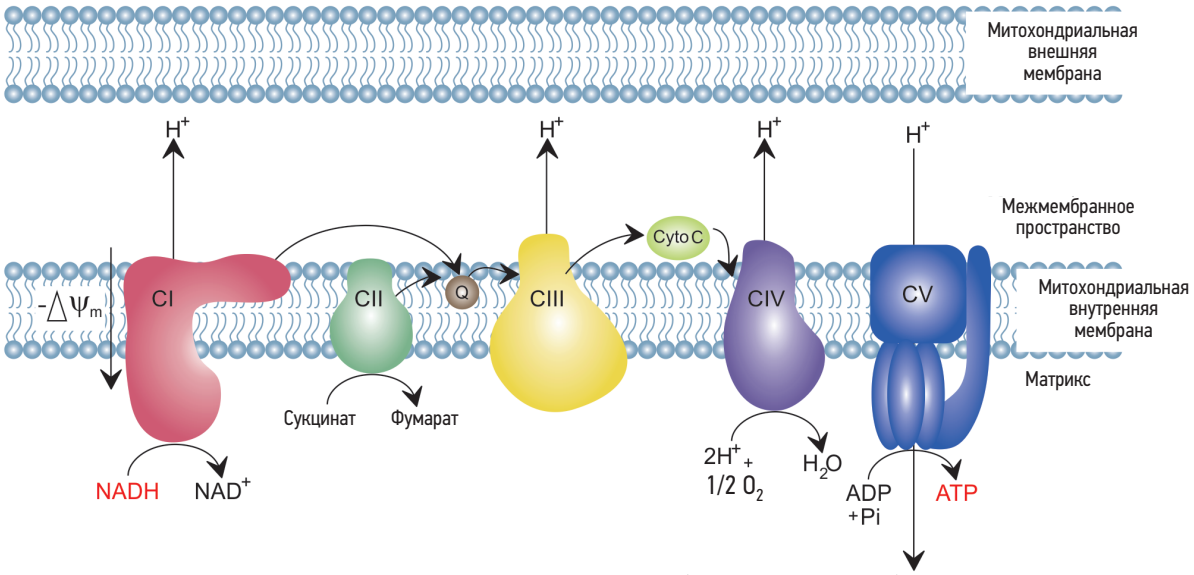

Рис. 1. Цепь переноса электронов внутренней мембраны митохондрий (адаптировано по [3]). CI–CV — комплексы I–V; H^+ — ионизированный водород; NADH — восстановленная форма никотинамидадениндинуклеотида; NAD^+ — окисленная форма никотинамидадениндинуклеотида; Cyto C — цитохром C; H_2O — вода; ADP — аденозиндифосфат; Pi — неорганический фосфор; ATP — аденозинтрифосфат; –ΔΨm — редокс-потенциал.

Fig. 1. The electron transport chain of the inner membrane of mitochondria (adapted from [3]). CI–CV — complexes I–V; H+ — ionized hydrogen; NADH — reduced form of nicotinamidveadenine dinucleotide; NAD+ — oxidized form of nicotinamide adenine dinucleotide; Cyto C — cytochrome C; H_2O — water; ADP — adenosine diphosphate; Pi — inorganic phosphorus; ATP — adenosine triphosphate; –ΔΨm — redox potential.

в скелетной мускулатуре [4]. Митохондриальный геном отвечает за экспрессию 13 субъединиц ферментных комплексов дыхательной цепи и АТФ-синтазы, расположенных во внутренней митохондриальной мембране. На рис. 2 показана карта митохондриального генома человека [5–7]. Белки, кодируемые мтДНК, составляют всего около 1% митохондриального протеома. По последнему пересмотренному списку MitoCarta 3.0 в митохондриях находятся белки и РНК, кодируемые 1136 генами [5], из них только 37 генов локализовано в митохондриальном геноме [8]. В результате эволюции кодирование основной части протеома митохондрий обеспечивается ядерным геномом.

Функции митохондрий

Основная функция митохондрий — обеспечение клеток энергией посредством продукции АТФ. Однако, кроме этого, митохондрии осуществляют множество других важных функций, связанных и не связанных с производством АТФ, что указывает на многофакторную функциональную роль митохондрий в нормальном функционировании клетки [3]. Далеко не полный перечень функций митохондрий можно определить по кластерам генов, кодирующих локализованные в митохондриях белки и РНК. Можно выделить 7 таких функциональных кластеров (ранжированы по количеству генов) [5]:

- метаболический (метаболизм углеводов, жиров, аминокислот, нуклеотидов, переносчиков электронов, металлов и их кофакторов, серы, витаминов, а также детоксикация);
- генетический (обслуживание мтДНК, метаболизм мтРНК и трансляция);
- окислительного фосфорилирования;
- контроля за митохондриальной динамикой (формирование крист, слияние и деление митохондрий, аутофагия, митофагия, апоптоз и др.);
- импорта белков, их сортировки и гомеостаза;
- транспорта малых молекул (семейство SLC25A, ABS-транспортер, Sideroflexins, uniform calcium);
- сигнальных путей (гомеостаз кальция, иммунная реакция, cAMP-PKA-сигнализация).

Митохондриальная дисфункция и онкогенез

В начале XX века немецким исследователем Отто Варбургом была сформулирована гипотеза возникновения рака [1]. Согласно этой гипотезе, рак возникает в результате длительного процесса, при котором происходит отбор клеток, перешедших на анаэробное дыхание («брожение») в результате нарушения окислительного фосфорилирования, т.е. нарушения продукции АТФ, или дисфункции митохондрий. Ряд исследователей отмечают, что митохондриальная дисфункция может быть определена как нарушение продукции АТФ из-за ферментативной, транспортной, структурной или регуляторной недостаточности [9]. Однако вплоть до настоящего времени учёные спорят о том, является дисфункция митохондрий причиной или следствием перерождения нормальных клеток в раковые [10]. По мнению D. Senyilmaz с соавт. [10], в отдельных случаях могут быть правы и сторонники Отто

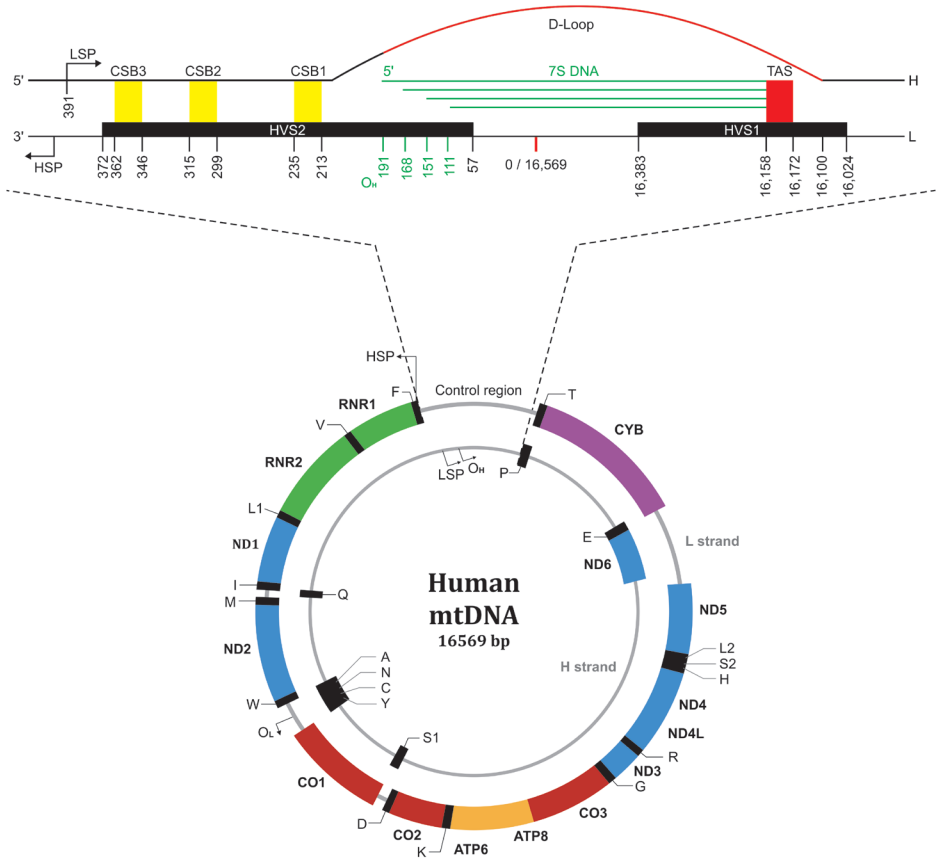

Рис. 2. Карта митохондриального генома человека [по 5–7]. HSP — heavy strand promoter (промотор тяжелой цепи); LSP — light strand promoter (промотор лёгкой цепи); D-Loop — Д-петля); control region — контрольная область, контролирующая синтез РНК и ДНК (локализация между 16024 и 576 bp); CSB1, CSB2, CSB3 — консервативные блоки 1, 2 и 3; 7S DNA — короткая третья цепь мтДНК в области D-петли; O_H — начало репликации тяжёлой цепи мтДНК; O_L — начало репликации лёгкой цепи мтДНК; TAS — termination associated sequence (последовательность, связанная с терминацией); H, L — тяжёлая и лёгкая цепи мтДНК; ***T, P, E, L2, S2, H, R, G, K, D, S1, A, N, C, Y, W, M, Q, I, L1, V, F*** — гены tRNA; ***CYB*** — ген цитохрома B; ***ND6, ND5, ND4, ND3, ND2, ND1*** — гены субъединиц NADH-дегидрогеназы; ***CO3, CO2, CO1*** — гены субъединиц цитохромоксидазы; ***RNR2*** и ***RNR1*** — гены митохондриальных 16S и 12S рибосомных РНК.

Fig. 2. Map of the human mitochondrial genome [by 5–7]. HSP — heavy strand promoter; LSP — light strand promoter; control region — control region that controls the synthesis of RNA and DNA (localisation between 16024 and 576 bp); CSB1, CSB2, CSB3 — conservative blocks 1, 2 and 3; 7S DNA — short third strand of mtDNA in the D-loop region; O_H — origin of mtDNA heavy strand replication; O_L — origin of mtDNA light strand replication; TAS — termination-associated sequence; H, L — mtDNA heavy and light strands; ***T, P, E, L2, S2, H, R, G, K, D, S1, A, N, C, Y, W, M, Q, I, L1, V, F*** — tRNA genes; ***CYB*** — cytochrome B gene; ***ND6, ND5, ND4, ND3, ND2, ND1*** — NADH-dehydrogenase subunit genes; ***CO3, CO2, CO1*** — cytochrome oxidase subunit genes; ***RNR2*** and ***RNR1*** are mitochondrial 16S and 12S ribosomal RNA genes.

Варбурга, и их оппоненты. Такая точка зрения укладывается в представление о полиэтиологичности рака [11].

В 70–80-х гг. возникла теория, или парадигма, онкогена. В соответствии с ней некоторые гены (онкогены) могут вызывать перерождение клеток в злокачественные, а гены, обеспечивающие нормальную клеточную функцию, могут быть преобразованы в онкогены путем генетической мутации [12]. Историк науки J.H. Fujimura считает теорию онкогена побеждающей в изучении рака [13]. Исследователь рака E.A. Thompson из клиники Мейо утверждает: «Нет никаких доказательств того, что злокачественная опухоль развивается в отсутствие мутаций. Любой, кто думает иначе, обязан разработать эксперимент, чтобы опровергнуть эту концепцию... так работает наука» [14]. В свете изложенного сторонники генетической теории рака считают, что переход раковых клеток к гликолизу — не причина, а скорее следствие. Несмотря на оглушительные успехи теории онкогена, гипотеза Варбурга скорее жива, чем мертва [15]. Споры сторонников генной и метаболической теорий рака продолжаются до сих пор [16]. С нашей точки зрения, эти споры возникают из-за непонимания рака как полиэтиологической болезни и стремления к созданию универсальной теории рака. Недавняя попытка создания такой теории предпринята

нидерландским исследователем M.-A. Majérus в работе «Причины рака: объединяющая теория» [17]. Выдвинутая автором концепция генетической программы яйцеклетки (egg cell's genetic program, ECGP) представляет собой программу, реализуемую в период, когда яйцеклетка находится в ожидании оплодотворения, т.е. в период выживания. В её выживании существенную роль играют митохондрии. В этот период они находятся в состоянии покоя, т.е. не полностью функциональны, и в незрелой форме. По мнению автора, переход митохондрий от незрелой к зрелой форме является обратимым процессом. Например, при отравлении этанолом митохондрии печени подопытных крыс переходят в незрелую форму [18], т.е. нормальная клетка перепрограммируется в генетическую программу яйцеклетки с последующим переходом в рак. Автор допускает, что нефункциональную и незрелую форму митохондрий можно перепрограммировать в зрелую, подобно перепрограммированию митохондрий яйцеклетки из незрелой формы в зрелую после оплодотворения, что позволит разработать неинвазивные методы лечения рака. Энтузиазм автора заслуживает поддержки. Так, недавно исследователям из Мемориального онкологического центра имени Слоуна–Кеттеринга знание персонифицированной причины рака позволило впервые успешно вылечить местно-распространённый рак толстой кишки (стадии T_1–T_4) с нарушением репарации ошибочно спаренных нуклеоидов (deficient mismatch repair, dMMR) путём блокирования иммунной контрольной точки препаратом Достарлимаб, связанным с белком PD-1 (programmed cell death 1) [19].

Митохондрии и рак молочной железы

Мутации ДНК могут либо возникать в зародышевой линии и предрасполагать к раку (онкогенные герминальные мутации), либо развиваться в отдельных тканях (опухолеспецифические соматические мутации) и участвовать в процессе опухолевой прогрессии [20]. Считается, что мутации мтДНК, наблюдаемые при раке, можно подразделить на два варианта: тяжёлые, или возникающие *de novo*, и лёгкие, или функциональные [20, 21]. Первые выступают «индукторами» рака, а вторые — «адаптерами», способствующими выживанию раковых клеток в изменившихся условиях окружения. По мнению P.K. Kopinski с соавт. [21], вторая группа мутаций возникает из трёх источников: 1) наследуемые семейные варианты; 2) наследуемые древние варианты (мутации, определяющие гаплогруппы мтДНК), которые обеспечивают адаптацию к внутренним факторам организма и внешним условиям окружающей среды; 3) соматические мутации, возникающие в отдельных клетках.

У больных раком молочной железы обнаружено множество мутаций мтДНК как в зародышевой [22], так и в соматической линии клеток, а также пониженное число копий митохондриальной ДНК [23]. Однако биологическая роль этих изменений выяснена не до конца. A. Salas с соавт. [24] обнаружили, что подавляющее большинство (>80%) исследований, посвящённых потенциальным функциональным последствиям мутаций мтДНК в онкогенезе (и предоставляющих данные для проверки), основано на ошибочных данных с неправильными выводами. Статья подверглась критике [25, 26], а некоторые её положения не подтвердились: в частности, варианты, определяющие гаплогруппы филогенетических линий (древние адаптивные полиморфизмы), могут подвергаться обратным соматическим мутациям, «возвращающим» предковое состояние, в то время как в других позициях мтДНК у того же индивида могут повторно происходить замены, характерные для других гаплогрупп [26]. С утверждением авторов [24] о том, что «роль митохондрий в онкогенезе остаётся невыясненной», не согласился ряд исследователей [25, 26]. Сторонники Варбурга считают доказательством участия мтДНК в развитии рака результаты экспериментов по трансплантации нормальных митохондрий в раковые клетки эпителия молочной железы, в результате чего пролиферация раковых клеток была ингибирована и повысилась их чувствительность к химиотерапевтическим средствам [27].

Мутации зародышевой и соматических линий митохондриальной ДНК

По данным S. DiMauro и E.A. Schon [28], митохондриальная генетика отличается от менделевской тремя особенностями: материнским наследованием, развитием патологии при достижении порогового уровня гетероплазмии и митотической сегрегацией митохондриального генома. При делении митохондрий пропорции мутантных мтДНК могут распределяться в дочерних клетках по-разному, а клетки с патологическими мутациями способны в дальнейшем подвергаться апоптозу. Авторы выделили «канонические» признаки, определяющие патологический характер мутаций мтДНК:

- мутация не должна быть известным нейтральным полиморфизмом;
- она должна затрагивать эволюционно консервативный и функционально важный сайт;
- вредоносные мутации обычно являются гетероплазматическими;
- доля мутантной мтДНК должна быть выше в ткани больных людей, чем в той же ткани здоровых родственников, и она должна быть выше в патологически поражённых тканях, чем у здоровых, а также может сегрегировать со степенью биохимических нарушений;
- мутация должна отсутствовать у здоровых лиц в контрольной группе [28, 29].

Патологические мутации мтДНК (наследственные и спорадические формы) подразумевают различные формы митохондриальных заболеваний с тяжёлыми клиническими проявлениями. Они возникают в генах, влияющих на синтез митохондриального белка, или в генах,

кодирующих белок [28], при этом преобладающее число патологических мутаций возникает в генах тРНК [29].

Мутации зародышевой линии мтДНК, которые ответственны за предрасположенность к раку, вероятно, являются условно патогенными или полиморфизмами мтДНК. Так, имеется множество публикаций о роли полиморфизма мтДНК 10398A>G в развитии рака молочной железы. Одна из первых работ принадлежит J.A. Canter и соавт. [30], которые указывают на повышенный риск инвазивного рака молочной железы у афроамериканских женщин. По заключению A. Salas с соавт. [31] (относительно публикаций о полиморфизме 10398A>G и его связи с раком молочной железы), результаты многих «...из этих исследований могут быть неубедительными из-за артефактов, связанных с ошибками генотипирования или неадекватным дизайном». Согласно данным ряда работ [32–47], проведённых методом случай–контроль, в одних исследованиях у больных раком молочной железы статистически значимо чаще обнаруживается аллель 10398A, а в других — 10398G (табл. 1). Несомненно, не существует мутации мтДНК, специфической для рака молочной железы. Данная мутация, вероятно, является одним из множества пусковых механизмов и причинных факторов рака в соответствии с теорией полиэтиологичности рака.

Имеются довольно обширные данные об ассоциации гаплогрупп мтДНК с раком молочной железы (см. табл. 1). Интересным является сообщение о повышенном риске возникновения рака молочной железы у женщин северо-восточных регионов России с гаплогруппой D5 [38].

Таблица 1. Мутации зародышевой линии, чаще выявляемые у больных раком молочной железы в исследованиях случай–контроль
Table 1. Germline mutations most frequently detected in breast cancer patients in case-control studies

Позиция нуклеотидов	Аллели	Кодируемая аминокислота	Локус / гены	OR (ДИ 95%) OR (CI 95%)	*p*	Оценка патогенности (HmtVar)	Популяции	Источник
73	m.G	—	D-loop	—	0,001	—	Польша	[32]
150	m.T	—	D-loop	—	0,001	—	Польша	[32]
153	m.G	—	D-loop	19,0 (1,80–201,90)†	0,009	—	Италия	[33]
195	m.C	—	CR	6,0 (1,12–31,99)†	0,04	—	Италия	[33]
225	m.A	—	CR	12,70 (1,18–136,28)†	0,03	—	Италия	[33]
226	m.C	—	CR	12,70 (1,18–136,28)†	0,03	—	Италия	[33]
239	m.C	—	CR	—	0,001	—	Польша	[32]
263	m.G	—	CR	—	0,001	—	Польша	[32]
310	insC	—	CR	—	0,018	—	Южная Индия	[34]
315	insC	—	CR	11,66 (1,44–25,23)	0,004	—	Тунис	[35]
3197	m.C	—	16S-rRNA	2,72 (1,14–7,18)	0,015	—	Канарские острова	[36]
9055	m.A	Thr (ACC–mis)	ATP6	3,03 (1,63–5,63)	0,0057	Вероятно, патогенный	Американцы, европейцы	[37]
10397	m.G	Trp (TGG–syn)	ND3	3,11 (1,07–9,06)	0,030	—	Китай	[38]
10398††	A	Thr (ACC)	ND3	1,60 (1,10–2,31)	0,013	—	Афроамери-канки	[30]
10398††	m.G	Ala (GCC–mis)	ND3	1,77 (1,0–3,14)	0,050	Pmf	Китай	[38]
10398††	m.G	Ala (GCC–mis)	ND3	1,79 (1,14–2,81)	0,01	Pmf	Американцы, европейцы	[37]
10398††	A	Thr (ACC)	ND3	1,73 (1,13–2,66)	0,01	—	Индия	[39]
10398††	A	Thr (ACC)	ND3	5,50 (1,53–20,50)	0,018	—	Бангладеш	[40]
10398††	m.G	Ala (GCC–mis)	ND3	9,51 (2,64–33,88)	0,0008	Pmf	Польша	[41]
10398††	A	Thr (ACC)	ND3	2,29 (1,25–4,20)	0,007	—	Малайзия	[42]

Таблица 1. Окончание **Table 1.** Ending

Позиция нуклеотидов	Аллели	Кодируемая аминокислота	Локус / гены	OR (ДИ 95%) OR (CI 95%)	*p*	Оценка патогенности (HmtVar)	Популяции	Источник
10398††	m.G	Ala (GCC–mis)	ND3	1,99 (1,43–2,55)	0,001*	Pmf	Иран	[43]
10398†† + 12308	m.G+m.G	Ala (GCC–mis)	ND3 + tRNA-Ser	3,03 (1,53–6,11)	0,004	Pmf + вероятно, патогенный	Американцы, европейцы	[44]
11719	m.A	Gly (GGA–syn)	ND4	13,20 (2,13–82,13)†	0,005	—	Италия	[33]
16183	m.C	—	D-loop	12,70 (1,18–136,28)†	0,03	—	Италия	[33]
16183	m.C	—	D-loop	—	0,036	—	Польша	[32]
16189	m.C	—	D-loop	1,47 (1,20–1,80)	0,001	—	Южная Индия	[34]
16189	m.C	—	D-loop	—	0,004	—	Польша	[32]
16207	m.T	—	D-loop	—	0,023	—	Польша	[32]
16223	m.T	—	D-loop	—	0,001	—	Польша	[32]
16278	m.T	—	D-loop	7,30 (1,30–41,40)†	0,03	—	Италия	[33]
16362	m.C	—	D-loop	—	0,001	—	Польша	[32]
16519	m.C	—	D-loop	1,98 (1,25–3,12)	0,0366	—	Американцы, европейцы	[37]
16519	m.C	—	D-loop	21,0 (2,15–204,60)†	0,003	—	Италия	[33]
16519	m.C	—	D-loop	—	0,003	—	Польша	[32]
489 + 10400	m.C + m.T	CR + Ala (GCT–mis)	HVSIII + ND3	1,77 (1,03–3,07)	0,040	—	Китай	[38]
310 + 16189	insC + m.C	—	CR + D-loop	5,86 (2,31–14,86)	0,00019	—	Южная Индия	[34]
489 + 10397 + 10400	m.C + m.G + m.T	CR + Trp (TGG–syn) + Ala (GCT–mis)	HVSIII + ND3 + ND3	3,11 (1,07–9,06)	0,030	—	Китай	[38]
489 + 10397 + 10400 + 16362	m.C + m.G + m.T + m.C	CR + Trp (TGG–syn) + Ala (GCT–mis) + HVS1	HVSIII + ND3 + ND3 + HVSI	3,93 (1,24–12,46)	0,013	—	Китай	[38]
HG D5	—	—	—	3,11 (1,07–9,06)	0,03	—	Китай	[38]
HG D5	—	—	—	2,79 (1,32–5,90)	0,007	—	Южный Китай	[45]
HG H	—	—	—	1,99 (1,13–3,51)	0,02	—	Уругвай	[46]
HG I	—	—	—	—	0,017	—	Польша	[32]
HG K	—	—	—	3,03 (1,63–5,63)	0,0057	—	Амер. европейцы	[37]
HG M	—	—	—	1,77 (1,03–3,07)	0,040	—	Китай	[38]
HG N	—	—	—	—	0,01	—	Индия	[39]

Примечание: p* <0,05 статистически значимо коррелирует с положительным рецептором HER2 (увеличивает метастазирование); † сравнительный анализ носителей и не носителей мутаций BRCA1; †† по аллелям мтДНК в положении 10398 получены противоречивые результаты, метаанализ опубликованных статей и методов исследования позволил ряду авторов сделать заключение, что нет доказательств связи аллелей 10398A>G с раком молочной железы [31, 47]. OR — отношение шансов; ДИ — доверительный интервал; HG — гаплогруппа; HVS — гипервариабельный сегмент; CR — контрольный регион; D-loop — Д-петля; Pmf — полиморфизм.

*Note: * p* <0.05 significantly correlates with positive HER2 receptor (increases metastasis); † comparative analysis of carriers and non-carriers of BRCA1 mutations; †† mtDNA alleles at position 10398 yielded conflicting results, meta-analysis of published articles and research methods allowed a number of authors to conclude that there is no evidence of an association between 10398A>G alleles and breast cancer [31, 47]. OR — odds ratio; CI — confidence interval; HG — haplogroup; HVS — hypervariable segment; CR — control region; Pmf — polymorphism.

L. Ma с соавт. [45] выяснили, что такой эффект связан с активацией AKT (группы ферментов серин/треониновой протеинкиназы — протеинкиназы B) активными формами кислорода. Следует отметить, что гаплогруппа D5 имеется у якутов, бурятов, эвенов, эвенков и коренных народов Приамурья, но, тем не менее, заболеваемость раком молочной железы среди коренного населения этих регионов существенно низка [48]. Является вывод о роли гаплогруппы D5 в развитии рака молочной железы ошибочным или эта гаплогруппа становится фактором риска в совокупности с другими факторами, ещё предстоит определить.

Установлено, что полиморфизмы мтДНК могут изменять функции митохондрий [49]. Исследование влияния определённых мутаций и гаплогрупп мтДНК на функцию митохондрий обычно проводится на модели трансмитохондриальных цибридных клеток [50]. Эти клетки получают несколькими путями, но наиболее распространённый — получение цибридных клеток путём слияния тромбоцитов с ρ0-клетками, т.е. клетками с отсутствием мтДНК. В отличие от гибридов, которые получаются путём слияния двух клеток с ядрами, полученные клетки от слияния безъядерных и ядерных клеток впервые названы C.L. Bunn с соавт. «цибридами» [50]. Исследования с использованием модели трансмитохондриальных цибридных клеток показали, что полиморфизмы и гаплогруппы мтДНК различаются по выраженности митохондриальных функций (табл. 2). При этом следует отметить, что мутации, приводящие к умеренной дисфункции митохондрий, обладают способностью вызывать рак, в отличие от мутаций, полностью нарушающих митохондриальную функцию. Кроме того, установлено, что способность клеток вызывать опухоли строго зависит от присутствия мтДНК. Так, инъекция клеток саркомы, лишённых мтДНК, голым мышам не способствовала развитию опухоли, а введение этих же клеток с митохондриями, имеющих в своем геноме мутации, вызвало развитие саркомы [51].

Анализируя данные табл. 2 [52–57], можно отметить, что митохондриальный геном определяет особенности клеточного обмена в человеческих популяциях на глобальном (через макрогаплогруппы L, M, N), ландшафтном (через гаплогруппы), популяционном (через субгаплогруппы) и индивидуальном уровнях (через SNP, инсерции, делеции).

Соматические мутации мтДНК появляются в отдельных соматических клетках (кроме половых) и способствуют образованию в части ткани клеточных клонов, генотипически отличных от соседних нормальных и зародышевых линий клеток. Установлено, что в раковых тканях эти мутации становятся гомоплазмичными. По данным C.J. Pérez-Amado с соавт. [58], соматические мутации обнаруживаются в 73% исследованных раковых тканей молочной железы. Однонуклеотидные мутации составляют 98% (из них 10% трансверсии и 84% транзиции), делеции — 1%, инсерции — 1%. Самый высокий уровень соматических мутаций отмечается в области D-петли (95,4 мутации на 1000 п. н.), на втором месте — ген тРНК цистеина (92,3 мут./кб), а на третьем — тРНК треонина (92,3 мут./кб). Y.S. Ju с соавт. [59] на обширном материале исследования раковых тканей, взятых из различных злокачественных новообразований, установили, что высокий уровень соматических мутаций фундаментально связан с репликацией мтДНК. В отличие от нейтральных изменяющие белок мутации подвергаются отрицательному отбору и являются почти всегда гетероплазмичными, т.е. для выживания раковой опухоли нужно определённое количество нормально функционирующих митохондрий.

Следует отметить, что роль соматических мутаций в развитии рака, в частности рака молочной железы, не до конца выяснена. На рис. 3 показана динамика изменений в митохондрии при развитии рака молочной железы. По мнению H. Nie с соавт. [60], «большая» делеция 4977 п. н., обнаруживаемая в крови, может играть роль маркёра рака молочной железы. Эта делеция происходит между двумя локусами ACCTCCCTCACCA, расположенными между позициями 8470 и 13447 мтДНК, при этом один из этих локусов сохраняется. В составе 4977 п. н. удаляются частично гены *ND5*, *ATP8*, полностью — гены *ND4*, *ND4L*, *ND3*, *COX3*, *ATP6* и 5 транспортных РНК. Эта делеция является одной из самых распространённых и в основном возникает спонтанно.

Большое количество противоречивых исследований, касающихся вариаций мтДНК (см. табл. 1), и их корреляции с раком молочной железы не дают сформулировать какие-то клинически значимые выводы о роли изменений мтДНК в развитии и прогрессировании рака [61]. Мутации, делеции и изменения числа копий мтДНК, несомненно, имеют отношение к развитию рака молочной железы, но не как определяющий фактор, а как один из важных элементов сложного клубка множества взаимодействий в концепции полиэтиологичности рака. Соматические мутации, которые однажды появляются в клетках молочной железы, прежде чем достичь гомоплазмии (т.е. 100% уровня) (см. рис. 3), проходят через множество защитных барьеров на молекулярном, гуморальном и клеточном уровнях. В настоящее время считается, что в митохондриях существует система исправления ошибок репликации, контролируемая ядерным геномом [62]. Сбой этой системы также может стать одной из причин рака. Не вдаваясь в подробности молекулярных и иммунологических механизмов противоопухолевой защиты, можно сказать, что в большей степени они относятся к ядерно-митохондриальным взаимоотношениям, разбор которых является темой отдельного обзора. Отметим, что возникновение злокачественных новообразований может быть вызвано также и нарушением функции митохондриального сигнального пути апоптоза. Считается, что апоптоз ингибирует развитие злокачественного новообразования на любых его этапах [63].

Таблица 2. Функциональные особенности SNP и митохондриальных гаплогрупп, определённые с использованием модели цибридных клеток

Table 2. Functional characteristics of SNPs and mitochondrial haplogroups determined with the cybrid cell model

SNP, гаплогруппы	Функции митохондрий										Источник
	Число копий мтДНК	Транскрипция мтДНК	Базальное митохондриальное дыхание	Разобщённое митохондриальное дыхание	Уровень активных форм кислорода	Уровень выработки АТФ	Базовый pH митохондриального матрикса	Уровень Ca в цитозоле	Скорость роста в среде с глюкозой	Соотношение NAD + NADH	
249del/CRS	↓*										[52]
13708A/CRS	↓*		↓*								[52]
13928C/CRS	↓*										[52]
16304C/CRS	↓*										[49]
489C/CRS	↑*		↑*	↑*							[52]
8701G/CRS	↑*			↑*							[52]
10398G/CRS	↑*										[52]
10400T/CRS	↑*										[52]
HG M/N	>25%										[52]
HG N/M	<25%										[52]
16362C/CRS		↑* (L)									[52]
709A/CRS		↑* (H1)	↑*								[52]
3010A/CRS		↓* (H1)									[52]
489C/CRS		↑* (H2)									[52]
10398G/CRS		↑* (H2)	↑*								[52]
C10400T/CRS		↑* (H2)	↑*	↑*							[52]
16223T/CRS		↑* (H2)	↑*	↑*							[52]
16519C/CRS		↓* (H2)		↓*							[52]
HG M/N		↑ (H2)	↑*	↑*						↑*	[52]
8701G/CRS			↑*								[52]
HG L/H	↓*					↓*					[53]
HG H/J						↑*					[53]
8701A/10398A или 8701G/10398G							↓*	↑			[54]
HG K/H	↓* (7,3%)	↓*	↑*	↑*		↑*					[55]
HG J/H	↑	↑*									[56]
295T/H		↑*									[39]
HG T/H		↑							↑*		[57]
HG D5/A			↓*		↑*	↓*			↑*		[45]
HG D5/D4			↓*		↑*	↓*			↑*		[45]

Примечание: HG — haplogroups (гаплогруппы); ↑↓ разница выше (стрелка вверх) и ниже (стрелка вниз) с мутацией относительно сравниваемым (контрольным) гаплотипом, например, 13708A/CRS: м.13708A относительно базовой мутации CRS (Cambridge reference sequence); (L), (H1), (H2) — промоторы лёгкой и тяжёлой цепи мтДНК; M/N, L/H, H/J, K/H — сравниваемые гаплогруппы; * уровень значимости различий p <0,05.

Note: HG — haplogroups; ↑↓ higher (arrow up) and lower (arrow down) differences between the mutation and compared (control) haplotype, for example, 13708A/CRS: m.13708A relative to the base CRS mutation (Cambridge reference sequence); (L), (H1), (H2) — mtDNA light and heavy chain promoters; M/N, L/H, H/J, K/H — compared haplogroups; * significance level — p <0.05.

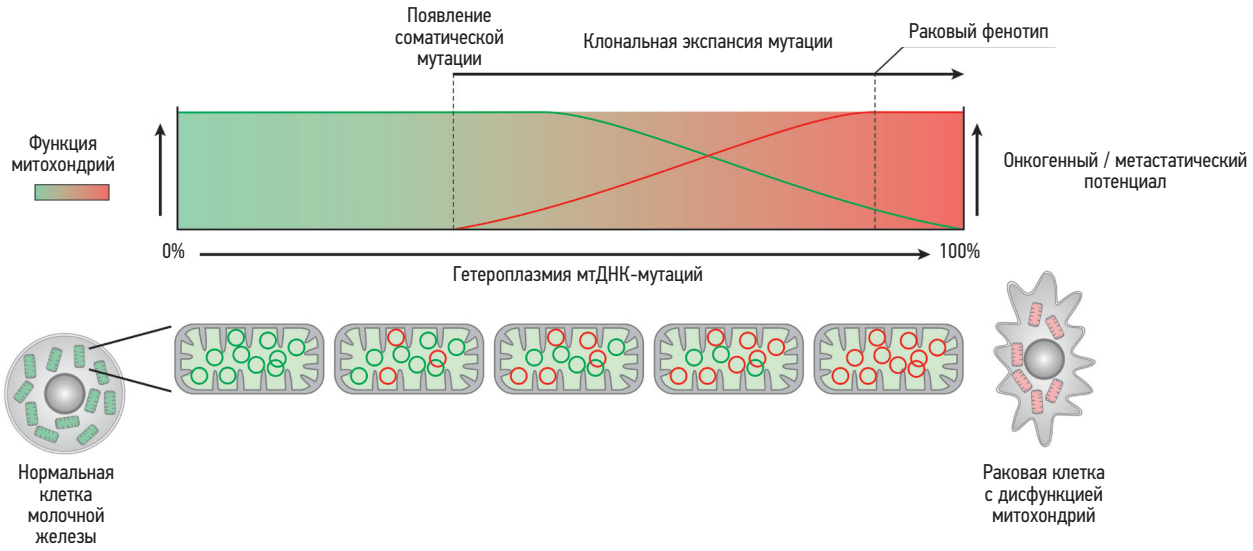

Рис. 3. Динамика изменений в митохондрии при развитии рака молочной железы. Красный фон и красная линия — возрастание роли активного гликолиза в производстве энергии клеток; зелёный фон и зелёная линия — снижение роли окислительного фосфорилирования в производстве энергии клеток; красные кружки — мтДНК с мутацией; зелёные кружки — зародышевые линии мтДНК.

Fig. 3. Dynamics of changes in mitochondria during breast cancer development. The red background and red line show the increasing role of active glycolysis in cell energy production; green background and green line — reduced role of oxidative phosphorylation in cell energy production; red circles — mtDNA with a mutation; green circles are mtDNA germ lines.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Митохондрии выполняют множество важных для клетки функций. Однонуклеотидные замены, делеции и снижение числа копий мтДНК не являются специфическими для рака молочной железы. Тем не менее экспериментально показано, что митохондрии прямо причастны к развитию злокачественных новообразований у экспериментальных животных. Вероятно, участие митохондрий в развитии рака обусловлено их дисфункцией с нарушением ядерно-митохондриальных взаимоотношений. С другой стороны, мутации со слишком сильным эффектом, полностью нарушающие функции митохондрий, лишаются своей опухольпродуцирующей способности. Мутации, делеции и изменение числа копий мтДНК, несомненно, имеют отношение к развитию рака молочной железы, но не как определяющий фактор, а как один из важных элементов сложного клубка множества взаимодействий.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Исследование и публикация выполнены при поддержке Российского научного фонда (грант № 22-25-20032).

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с проведённым исследованием и публикацией настоящей статьи.

Вклад авторов. Д.Г. Тихонов, М.М. Винокуров, Н.С. Киприянова и М.В. Голубенко — дизайн исследования; Д.Г. Тихонов и М.М. Винокуров — написание рукописи с участием всех авторов; Д.Г. Тихонов — курирование проекта. Все авторы внесли существенный вклад в концепцию работы, сбор, анализ, интерпретацию данных для работы, составление и пересмотр работы, окончательное утверждение версии для публикации и соглашаются нести ответственность за все аспекты работы.

ADDITIONAL INFO

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Funding source. This work was supported by the Russian Science Foundation (grant N 22-25-20032).

Authors contribution. D.G. Tikhonov, M.M. Vinokurov, N.S. Kipriyanova and M.V. Golubenko — designed the study; D.G. Tikhonov and M.M. Винокуров — wrote the manuscript with input from all authors; D.G. Tikhonov — oversaw the project. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Warburg O. On the origin of cancer cells // Science. 1956. Vol. 123, N 3191. P. 309–314. doi: 10.1126/science.123.3191.309

2. Панов А.В., Голубенко М.В., Даренская М.А., Колесников С.И. Происхождение митохондрий и их роль в эволюции жизни и здоровья человека // Acta Biomedica Scientifica (East Siberian Biomedical Journal). 2020. Т. 5, № 5. С. 12–25. doi: 10.29413/ABS.2020-5.5.2

3. Osellame L.D., Blacker T.S., Duchen M.R. Cellular and molecular mechanisms of mitochondrial function // Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2012. Vol. 26, N 6. P. 711–723. doi: 10.1016/j.beem.2012.05.003

4. Miller F.J., Rosenfeldt F.L., Zhang C. Precise determination of mitochondrial DNA copy number in human skeletal and cardiac muscle by a PCR-based assay: lack of change of copy number with age // Nucleic Acids Res. 2003. Vol. 31, N 11. P. e61. doi: 10.1093/nar/gng060

5. Rath S., Sharma R., Gupta R., et al. MitoCarta3.0: an updated mitochondrial proteome now with sub-organelle localization and pathway annotations // Nucleic Acids Res. Vol. 49, N D1. P. D1541–D1547. doi: 10.1093/nar/gkaa1011

6. Andrews R.M., Kubacka I., Chinnery P.F., et al. Reanalysis and revision of the Cambridge reference sequence for human mitochondrial DNA // Nat Genet. 1999. Vol. 23, N 2. P. 147. doi: 10.1038/13779

7. Nicholls T.J., Minczuk M. In D-loop: 40 years of mitochondrial 7S DNA // Exp Gerontol. 2014. Vol. 56. P. 175–181. doi: 10.1016/j.exger.2014.03.027

8. Anderson S., Bankier A.T., Barrell B.G., et al. Sequence and organization of the human mitochondrial genome // Nature. 1981. Vol. 290, N 5806. P. 457–465. doi: 10.1038/290457a0

9. Jones D.P., Lash L.H. Introduction: criteria for assessing normal and abnormal mitochondrial function // Mitochondrial Dysfunction. 1993. P. 1–7.

10. Senyilmaz D., Teleman A.A. Chicken or the egg: Warburg effect and mitochondrial dysfunction // F1000Prime Rep. 2015. Vol. 7. P. 41. doi: 10.12703/P7-41

11. Блохин Н.Н., Петерсон Б.Е. Клиническая онкология. Т. 1. Москва, 1979. 696 с.

12. Burck K.B., Liu E.T., Larrick J.W. Oncogenes. London, Paris, Tokyo : Springer-Verlag, 1988. 311 c.

13. Fujimura J.H. The molecular biological bandwagon in cancer research: where social worlds meet // Social Problems. 1988. Vol. 35, N 3. P. 261–283. doi: 10.2307/800622

14. Bret S. Fighting cancer by putting tumor cells on a diet [Internet]. NPR, 2016. Дата обращения: 29.06.2022. Доступ по ссылке: https://www.iowapublicradio.org/2016-03-05/fighting-cancer-by-putting-tumor-cells-on-a-diet

15. Seyfried T. Cancer as a metabolic disease : on the origin, management, and prevention of cancer. John Wiley & Sons, 2012. 448 c.

16. Gyamfi J., Kim J., Choi J. Cancer as a metabolic disorder // Int J Mol Sci. 2022. Vol. 23, N 3. P. 1155. doi: 10.3390/ijms23031155

17. Majérus M.-A. The cause of cancer: the unifying theory // Advances in Cancer Biology — Metastasis. 2022. Vol. 4. P. 100034. doi: 10.1016/j.adcanc.2022.100034

18. Majerus M.A. The relationship between the cancer cell and the oocyte // Med Hypotheses. 2002. Vol. 58, N 6. P. 544–551. doi: 10.1054/mehy.2001.1532

19. Cercek A., Lumish M., Sinopoli J., et al. PD-1 blockade in mismatch repair-deficient, locally advanced rectal cancer // N Engl J Med. 2022. Vol. 386, N 25. P. 2363–2376. doi: 10.1056/NEJMoa2201445

20. Brandon M., Baldi P., Wallace D.C. Mitochondrial mutations in cancer // Oncogene. 2006. Vol. 25, N 34. P. 4647–4662. doi: 10.1038/sj.onc.1209607

21. Kopinski P.K., Singh L.N., Zhang S., et al. Mitochondrial DNA variation and cancer // Nat Rev Cancer. 2021. Vol. 21, N 7. P. 431–445. doi: 10.1038/s41568-021-00358-w

22. Jiménez-Morales S., Pérez-Amado C.J., Langley E., Hidalgo-Miranda A. Overview of mitochondrial germline variants and mutations in human disease: focus on breast cancer (review) // Int J Oncol. 2018. Vol. 53, N 3. P. 923–936. doi: 10.3892/ijo.2018.4468

23. Weerts M.J.A., Sleijfer S., Martens J.W.M. The role of mitochondrial DNA in breast tumors // Drug Discov Today. 2019. Vol. 24, N 5. P. 1202–1208. doi: 10.1016/j.drudis.2019.03.019

24. Salas A., Yao Y.G., Macaulay V., et al. A critical reassessment of the role of mitochondria in tumorigenesis // PLoS Med. 2005. Vol. 2, N 11. P. e296. doi: 10.1371/journal.pmed.0020296

25. Baysal B. Mitochondria: more than mitochondrial DNA in cancer // PLoS Med. 2006. Vol. 3, N 3. P. e156. doi: 10.1371/journal.pmed.0030156

26. Zanssen S., Schon E.A. Mitochondrial DNA mutations in cancer // PLoS Med. 2005. Vol. 2, N 11. P. e401. doi: 10.1371/journal.pmed.0020401

27. Elliott R.L., Jiang X.P., Head J.F. Mitochondria organelle transplantation: introduction of normal epithelial mitochondria into human cancer cells inhibits proliferation and increases drug sensitivity // Breast Cancer Res Treat. 2012. Vol. 136, N 2. P. 347–354. doi: 10.1007/s10549-012-2283-2

28. DiMauro S., Schon E.A. Mitochondrial DNA mutations in human disease // Am J Med Genet. 2001. Vol. 106, N 1. P. 18–26. doi: 10.1002/ajmg.1392

29. McFarland R., Elson J.L., Taylor R.W., et al. Assigning pathogenicity to mitochondrial tRNA mutations: when «definitely maybe» is not good enough // Trends Genet. 2004. Vol. 20, N 12. P. 591–596. doi: 10.1016/j.tig.2004.09.014

30. Canter J.A., Kallianpur A.R., Parl F.F., Millikan R.C. Mitochondrial DNA G10398A polymorphism and invasive breast cancer in African-American women // Cancer Res. 2005. Vol. 65, N 17. P. 8028–8033. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-05-1428

31. Salas A., García-Magariños M., Logan I., Bandelt H.J. The saga of the many studies wrongly associating mitochondrial DNA with breast cancer // BMC Cancer. 2014. Vol. 14. P. 659. doi: 10.1186/1471-2407-14-659

32. Czarnecka A.M., Krawczyk T., Plak K., et al. Mitochondrial genotype and breast cancer predisposition // Oncol Rep. 2010. Vol. 24, N 6. P. 1521–1534. doi: 10.3892/or_00001014

33. Tommasi S., Favia P., Weigl S., et al. Mitochondrial DNA variants and risk of familial breast cancer: an exploratory study // Int J Oncol. 2014. Vol. 44, N 5. P. 1691–1698. doi: 10.3892/ijo.2014.2324

34. Tipirisetti N.R., Govatati S., Pullari P., et al. Mitochondrial control region alterations and breast cancer risk: a study in south Indian population // PLoS One. 2014. Vol. 9, N 1. P. e85363. doi: 10.1371/journal.pone.0085363

35. Yacoubi Loueslati B., Troudi W., Cherni L., et al. Germline HVR-II mitochondrial polymorphisms associated with breast cancer in Tunisian women // Genet Mol Res. 2010. Vol. 9, N 3. P. 1690–1700. doi: 10.4238/vol9-3gmr778

36. Mosquera-Miguel A., Alvarez-Iglesias V., Carracedo A., et al. Is mitochondrial DNA variation associated with sporadic breast

cancer risk? // Cancer Res. 2008. Vol. 68, N 2. P. 623–625. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-07-2385
37. Bai R.-K., Leal S.M., Covarrubias D., et al. Mitochondrial genetic background modifies breast cancer risk // Cancer Res. 2007. Vol. 67, N 10. P. 4687–4694. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-06-3554
38. Fang H., Shen L., Chen T., et al. Cancer type-specific modulation of mitochondrial haplogroups in breast, colorectal and thyroid cancer // BMC Cancer. 2010. Vol. 10. P. 421. doi: 10.1186/1471-2407-10-421
39. Darvishi K., Sharma S., Bhat A.K., et al. Mitochondrial DNA G10398A polymorphism imparts maternal Haplogroup N a risk for breast and esophageal cancer // Cancer Lett. 2007. Vol. 249, N 2. P. 249–255. doi: 10.1016/j.canlet.2006.09.005
40. Gazi N., Rahman A., Karim M.M., et al. Breast cancer risk associated mitochondrial NADH-dehydrogenase subunit-3 (ND3) polymorphisms (G10398A and T10400C) in Bangladeshi women // J Med Genet Genomics. 2011. Vol. 3, N 8. P. 131–135. doi: 10.5897/JMGG.9000007
41. Czarnecka A.M., Krawczyk T., Zdrozny M., et al. Mitochondrial NADH-dehydrogenase subunit 3 (ND3) polymorphism (A10398G) and sporadic breast cancer in Poland // Breast Cancer Res Treat. 2010. Vol. 121, N 2. P. 511–518. doi: 10.1007/s10549-009-0358-5
42. Tengku Baharudin N., Jaafar H., Zainuddin Z. Association of mitochondrial DNA 10398 polymorphism in invasive breast cancer in Malay population of Peninsular Malaysia // Malaysian J Med Sci. 2012. Vol. 19, N 1. P. 36–42.
43. Jahani M.M., Azimi Meibody A., Karimi T., et al. An A10398G mitochondrial DNA alteration is related to increased risk of breast cancer, and associates with Her2 positive receptor // Mitochondrial DNA A DNA Mapp Seq Anal. 2020. Vol. 31, N 1. P. 11–16. doi: 10.1080/24701394.2019.1695788
44. Covarrubias D., Bai R.K., Wong L.C., Leal S.M. Mitochondrial DNA variant interactions modify breast cancer risk // J Hum Genet. 2008. Vol. 53, N 10. P. 924–928. doi: 10.1007/s10038-008-0331-x
45. Ma L., Fu Q., Xu B., et al. Breast cancer-associated mitochondrial DNA haplogroup promotes neoplastic growth via ROS-mediated AKT activation // Int J Cancer. 2018. Vol. 142, N 9. P. 1786–1796. doi: 10.1002/ijc.31207
46. Bonilla C., Bertoni B., Hidalgo P.C., et al. Breast cancer risk and genetic ancestry: a case-control study in Uruguay // BMC Womens Health. 2015. Vol. 15, N 1. P. 1–10. doi: 10.1186/s12905-015-0171-8
47. Francis A., Pooja S., Rajender S., et al. A mitochondrial DNA variant 10398G>A in breast cancer among South Indians: an original study with meta-analysis // Mitochondrion. 2013. Vol. 13, N 6. P. 559–565.
48. Писарева Л.Ф., Одинцова И.Н., Иванов П.М., Николаева Т.Н. Особенности заболеваемости раком молочной железы коренного и пришлого населения Республики Саха (Якутия) // Сибирский онкологический журнал. 2007. № 3. С. 69–72.
49. Zhou H., Nie K., Qiu R., et al. Generation and bioenergetic profiles of cybrids with East Asian mtDNA haplogroups // Oxid Med Cell Longev. 2017. Vol. 2017. P. 1062314. doi: 10.1155/2017/1062314
50. Bunn C.L., Wallace D.C., Eisenstadt J.M. Cytoplasmic inheritance of chloramphenicol resistance in mouse tissue culture cells // Proc Natl Acad Sci U S A. 1974. Vol. 71, N 5. P. 1681–1685. doi: 10.1073/pnas.71.5.1681
51. Cruz-Bermúdez A., Vallejo C.G., Vicente-Blanco R.J., et al. Enhanced tumorigenicity by mitochondrial DNA mild mutations // Oncotarget. 2015. Vol. 6, N 15. P. 13628–13643. doi: 10.18632/oncotarget.3698
52. Sazonova M.A., Sinyov V.V., Ryzhkova A.I., и др. Cybrid models of pathological cell processes in different diseases // Oxid Med Cell Longev. 2018. Vol. 2018. P. 4647214. doi: 10.1155/2018/4647214
53. Kenney M.C., Chwa M., Atilano S.R., et al. Molecular and bioenergetic differences between cells with African versus European inherited mitochondrial DNA haplogroups: implications for population susceptibility to diseases // Biochim Biophys Acta. 2014. Vol. 1842, N 2. P. 208–219. doi: 10.1016/j.bbadis.2013.10.016
54. Kazuno A.A., Munakata K., Nagai T., et al. Identification of mitochondrial DNA polymorphisms that alter mitochondrial matrix pH and intracellular calcium dynamics // PLoS Genet. 2006. Vol. 2, N 8. P. e128. doi: 10.1371/journal.pgen.0020128
55. Gómez-Durán A., Pacheu-Grau D., López-Gallardo E., et al. Unmasking the causes of multifactorial disorders: OXPHOS differences between mitochondrial haplogroups // Hum Mol Genet. 2010. Vol. 19, N 17. P. 3343–3353. doi: 10.1093/hmg/ddq246
56. Suissa S., Wang Z., Poole J., et al. Ancient mtDNA genetic variants modulate mtDNA transcription and replication // PLoS Genet. 2009. Vol. 5, N 5. P. e1000474. doi: 10.1371/journal.pgen.1000474
57. Mueller E.E., Brunner S.M., Mayr J.A., et al. Functional differences between mitochondrial haplogroup T and haplogroup H in HEK293 cybrid cells // PLoS One. 2012. Vol. 7, N 12. P. e52367. doi: 10.1371/journal.pone.0052367
58. Pérez-Amado C.J., Tovar H., Gómez-Romero L., et al. Mitochondrial DNA mutation analysis in breast cancer: shifting from germline heteroplasmy toward homoplasmy in tumors // Front Oncol. 2020. Vol. 10. P. 572954. doi: 10.3389/fonc.2020.572954
59. Ju Y.S., Alexandrov L.B., Gerstung M., et al. Origins and functional consequences of somatic mitochondrial DNA mutations in human cancer // Elife. 2014. Vol. 3. P. e02935. doi: 10.7554/eLife.02935
60. Nie H., Chen G., He J., et al. Mitochondrial common deletion is elevated in blood of breast cancer patients mediated by oxidative stress // Mitochondrion. 2016. Vol. 26. P. 104–112. doi: 10.1016/j.mito.2015.12.001
61. Grasso D., Zampieri L.X., Capelôa T., et al. Mitochondria in cancer // Cell Stress. 2020. Vol. 4, N 6. P. 114–146. doi: 10.15698/cst2020.06.221
62. Rong Z., Tu P., Xu P., et al. The mitochondrial response to DNA Damage // Front cell Dev Biol. 2021. Vol. 9. P. 669379. doi: 10.3389/fcell.2021.669379
63. Lopez J., Tait S.W.G. Mitochondrial apoptosis: killing cancer using the enemy within // Br J Cancer. 2015. Vol. 112, N 6. P. 957–962. doi: 10.1038/bjc.2015.85

REFERENCES

1. Warburg O. On the origin of cancer cells. *Science*. 1956;123(3191):309–314. doi: 10.1126/science.123.3191.309
2. Panov AV, Golubenko MV, Darenskaya MA, Kolesnikov SI. The origin of mitochondria and their role in the evolution of life and human health. *Acta Biomedica Scientifica*. 2020;5(5):12–25. (In Russ). doi: 10.29413/ABS.2020-5.5.2
3. Osellame LD, Blacker TS, Duchen MR. Cellular and molecular mechanisms of mitochondrial function. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2012;26(6):711–723. doi: 10.1016/j.beem.2012.05.003
4. Miller FJ, Rosenfeldt FL, Zhang C, et al. Precise determination of mitochondrial DNA copy number in human skeletal and cardiac muscle by a PCR-based assay: lack of change of

copy number with age. *Nucleic Acids Res*. 2003;31(11):e61. doi: 10.1093/nar/gng060
5. Rath S, Sharma R, Gupta R, et al. MitoCarta3.0: an updated mitochondrial proteome now with sub-organelle localization and pathway annotations. *Nucleic Acids Res*. 2021;49(D1):D1541–D1547. doi: 10.1093/nar/gkaa1011
6. Andrews RM, Kubacka I, Chinnery PF, et al. Reanalysis and revision of the Cambridge reference sequence for human mitochondrial DNA. *Nat Genet*. 1999;23(2):147. doi: 10.1038/13779
7. Nicholls TJ, Minczuk M. In D-loop: 40 years of mitochondrial 7S DNA. *Exp Gerontol*. 2014;56:175–181. doi: 10.1016/j.exger.2014.03.027
8. Anderson S, Bankier AT, Barrell BG, et al. Sequence and organization of the human mitochondrial genome. *Nature*. 1981;290(5806):457–465. doi: 10.1038/290457a0
9. Jones DP, Lash LH. Introduction: criteria for assessing normal and abnormal mitochondrial function. *Mitochondrial Dysfunction*. 1993. P. 1–7.
10. Senyilmaz D, Teleman AA. Chicken or the egg: Warburg effect and mitochondrial dysfunction. *F1000Prime Rep*. 2015;7:41. doi: 10.12703/P7-41
11. Blohin NN, Peterson BE. *Klinicheskaja onkologija. T. 1.* Moscow; 1979. 696 p. (In Russ).
12. Burck KB, Liu ET, Larrick JW. *Oncogenes*. London, Paris, Tokyo: Springer-Verlag; 1988. 311 p.
13. Fujimura JH. The molecular biological bandwagon in cancer research: where social worlds meet. *Social Problems*. 1988;35(3):261–283. doi: 10.2307/800622
14. Bret S. *Fighting cancer by putting tumor cells on a diet* [Internet]. NPR, 2016. [cited 2022 Jun 29]. Available from: https://www.iowapublicradio.org/2016-03-05/fighting-cancer-by-putting-tumor-cells-on-a-diet
15. Seyfried T. *Cancer as a metabolic disease : on the origin, management, and prevention of cancer*. John Wiley & Sons; 2012. 448 p.
16. Gyamfi J, Kim J, Choi J. Cancer as a metabolic disorder. *Int J Mol Sci*. 2022;23(3):1155. doi: 10.3390/ijms23031155
17. Majérus M-A. The cause of cancer: the unifying theory. *Advances in Cancer Biology — Metastasis*. 2022;4:100034. doi: 10.1016/j.adcanc.2022.100034
18. Majerus MA. The relationship between the cancer cell and the oocyte. *Med Hypotheses*. 2002;58(6):544–551. doi: 10.1054/mehy.2001.1532
19. Cercek A, Lumish M, Sinopoli J, et al. PD-1 blockade in mismatch repair-deficient, locally advanced rectal cancer. *N Engl J Med.* 2022;386(25):2363–2376. doi: 10.1056/NEJMoa2201445
20. Brandon M, Baldi P, Wallace DC. Mitochondrial mutations in cancer. *Oncogene*. 2006;25(34):4647–4662. doi: 10.1038/sj.onc.1209607
21. Kopinski PK, Singh LN, Zhang S, et al. Mitochondrial DNA variation and cancer. *Nat Rev Cancer*. 2021;21(7):431–445. doi: 10.1038/s41568-021-00358-w
22. Jiménez-Morales S, Pérez-Amado CJ, Langley E, Hidalgo-Miranda A. Overview of mitochondrial germline variants and mutations in human disease: focus on breast cancer (review). *Int J Oncol*. 2018;53(3):923–936. doi: 10.3892/ijo.2018.4468
23. Weerts MJA, Sleijfer S, Martens JWM. The role of mitochondrial DNA in breast tumors. *Drug Discov Today*. 2019;24(5):1202–1208. doi: 10.1016/j.drudis.2019.03.019
24. Salas A, Yao YG, Macaulay V, et al. A critical reassessment of the role of mitochondria in tumorigenesis. *PLoS Med*. 2005;2(11):e296. doi: 10.1371/journal.pmed.0020296
25. Baysal B. Mitochondria: more than mitochondrial DNA in cancer. *PLoS Med*. 2006;3(3):e156. doi: 10.1371/journal.pmed.0030156
26. Zanssen S, Schon EA. Mitochondrial DNA mutations in cancer. *PLoS Med*. 2005;2(11):e401. doi: 10.1371/journal.pmed.0020401
27. Elliott RL, Jiang XP, Head JF. Mitochondria organelle transplantation: introduction of normal epithelial mitochondria into human cancer cells inhibits proliferation and increases drug sensitivity. *Breast Cancer Res Treat*. 2012;136(2):347–354. doi: 10.1007/s10549-012-2283-2
28. DiMauro S, Schon EA. Mitochondrial DNA mutations in human disease. *Am J Med Genet*. 2001;106(1):18–26. doi: 10.1002/ajmg.1392
29. McFarland R, Elson JL, Taylor RW, et al. Assigning pathogenicity to mitochondrial tRNA mutations: when 'definitely maybe' is not good enough. *Trends Genet*. 2004;20(12):591–596. doi: 10.1016/j.tig.2004.09.014
30. Canter JA, Kallianpur AR, Parl FF, Millikan RC. Mitochondrial DNA G10398A polymorphism and invasive breast cancer in African–American women. *Cancer Res*. 2005;65(17):8028–8033. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-05-1428
31. Salas A, García-Magariños M, Logan I, Bandelt H-J. The saga of the many studies wrongly associating mitochondrial DNA with breast cancer. *BMC Cancer*. 2014;14:659. doi: 10.1186/1471-2407-14-659
32. Czarnecka AM, Krawczyk T, Plak K, et al. Mitochondrial genotype and breast cancer predisposition. *Oncol Rep*. 2010;24(6):1521–1534. doi: 10.3892/or-00001014
33. Tommasi S, Favia P, Weigl S, et al. Mitochondrial DNA variants and risk of familial breast cancer: an exploratory study. *Int J Oncol*. 2014;44(5):1691–1698. doi: 10.3892/ijo.2014.2324
34. Tipirisetti NR, Govatati S, Pullari P, et al. Mitochondrial control region alterations and breast cancer risk: a study in south Indian population. *PLoS One*. 2014;9(1):e85363. doi: 10.1371/journal.pone.0085363
35. Yacoubi Loueslati B, Troudi W, Cherni L, et al. Germline HVR-II mitochondrial polymorphisms associated with breast cancer in Tunisian women. *Genet Mol Res*. 2010;9(3):1690–1700. doi: 10.4238/vol9-3gmr778
36. Mosquera-Miguel A, Álvarez-Iglesias V, Carracedo Á, et al. Is mitochondrial DNA variation associated with sporadic breast cancer risk? *Cancer Res*. 2008;68(2):623–625. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-07-2385
37. Bai R-K, Leal SM, Covarrubias D, et al. Mitochondrial genetic background modifies breast cancer risk. *Cancer Res*. 2007;67(10):4687–4694. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-06-3554
38. Fang H, Shen L, Chen T, et al. Cancer type-specific modulation of mitochondrial haplogroups in breast, colorectal and thyroid cancer. *BMC Cancer*. 2010;10:421. doi: 10.1186/1471-2407-10-421
39. Darvishi K, Sharma S, Bhat AK, et al. Mitochondrial DNA G10398A polymorphism imparts maternal Haplogroup N a risk for breast and esophageal cancer. *Cancer Lett*. 2007;249(2):249–255. doi:10.1016/j.canlet.2006.09.005
40. Gazi N, Rahman A, Karim MM, et al. Breast cancer risk associated mitochondrial NADH-dehydrogenase subunit-3 (ND3) polymorphisms (G10398A and T10400C) in Bangladeshi women. *J Med Genet Genomics*. 2011;3(8):131–135. doi: 10.5897/JMGG.9000007
41. Czarnecka AM, Krawczyk T, Zdrożny M, et al. Mitochondrial NADH-dehydrogenase subunit 3 (ND3) polymorphism (A10398G) and sporadic breast cancer in Poland. *Breast Cancer Res Treat*. 2010;121(2):511–518. doi: 10.1007/s10549-009-0358-5
42. Tengku Baharudin N, Jaafar H, Zainuddin Z. Association of mitochondrial DNA 10398 polymorphism in invasive breast cancer in Malay population of Peninsular Malaysia. *Malaysian J Med Sci*. 2012;19(1):36–42.

43. Jahani MM, Azimi Meibody A, Karimi T, et al. An A10398G mitochondrial DNA alteration is related to increased risk of breast cancer, and associates with Her2 positive receptor. *Mitochondrial DNA A DNA Mapp Seq Anal*. 2020;31(1):11–16. doi: 10.1080/24701394.2019.1695788
44. Covarrubias D, Bai RK, Wong LC, Leal SM. Mitochondrial DNA variant interactions modify breast cancer risk. *J Hum Genet*. 2008;53(10):924–928. doi: 10.1007/s10038-008-0331-x
45. Ma L, Fu Q, Xu B, et al. Breast cancer-associated mitochondrial DNA haplogroup promotes neoplastic growth via ROS-mediated AKT activation. *Int J Cancer*. 2018;142(9):1786–1796. doi: 10.1002/ijc.31207
46. Bonilla C, Bertoni B, Hidalgo PC, et al. Breast cancer risk and genetic ancestry: a case-control study in Uruguay. *BMC Womens Health*. 2015;15(1):1–10. doi: 10.1186/s12905-015-0171-8
47. Francis A, Pooja S, Rajender S, et al. A mitochondrial DNA variant 10398G>A in breast cancer among South Indians: an original study with meta-analysis. *Mitochondrion*. 2013;13(6):559–565. doi: 10.1016/j.mito.2013.08.004
48. Pisareva LF, Odintsova IN, Ivanov PM, Nikolaeva TI. Breast cancer incidence among indigenous peoples and newcomers in Sakha Republic (Yakutia). *Siberian Journal of Oncology*. 2007;(3):69–72. (In Russ).
49. Zhou H, Nie K, Qiu R, et al. Generation and bioenergetic profiles of cybrids with East Asian mtDNA haplogroups. *Oxid Med Cell Longev*. 2017;2017:1062314. doi: 10.1155/2017/1062314
50. Bunn CL, Wallace DC, Eisenstadt JM. Cytoplasmic inheritance of chloramphenicol resistance in mouse tissue culture cells. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1974;71(5):1681–1685. doi: 10.1073/pnas.71.5.1681
51. Cruz-Bermúdez A, Vallejo CG, Vicente-Blanco RJ, et al. Enhanced tumorigenicity by mitochondrial DNA mild mutations. *Oncotarget*. 2015;6(15):13628–13643. doi: 10.18632/oncotarget.3698
52. Sazonova MA, Sinyov VV, Ryzhkova AI, et al. Cybrid models of pathological cell processes in different diseases. *Oxid Med Cell Longev*. 2018;2018:4647214. doi: 10.1155/2018/4647214
53. Kenney MC, Chwa M, Atilano SR, et al. Molecular and bioenergetic differences between cells with African versus European inherited mitochondrial DNA haplogroups: implications for population susceptibility to diseases. *Biochim Biophys Acta*. 2014;1842(2):208–219. doi: 10.1016/j.bbadis.2013.10.016
54. Kazuno A, Munakata K, Nagai T, et al. Identification of mitochondrial DNA polymorphisms that alter mitochondrial matrix pH and intracellular calcium dynamics. *PLoS Genet*. 2006;2(8):e128. doi: 10.1371/journal.pgen.0020128
55. Gómez-Durán A, Pacheu-Grau D, López-Gallardo E, et al. Unmasking the causes of multifactorial disorders: OXPHOS differences between mitochondrial haplogroups. *Hum Mol Genet*. 2010;19(17):3343–3353. doi: 10.1093/hmg/ddq246
56. Suissa S, Wang Z, Poole J, et al. Ancient mtDNA genetic variants modulate mtDNA transcription and replication. *PLoS Genet*. 2009;5(5):e1000474. doi: 10.1371/journal.pgen.1000474
57. Mueller EE, Brunner SM, Mayr JA, et al. Functional differences between mitochondrial haplogroup T and haplogroup H in HEK293 cybrid cells. *PLoS One*. 2012;7(12):e52367. doi: 10.1371/journal.pone.0052367
58. Pérez-Amado CJ, Tovar H, Gómez-Romero L, et al. Mitochondrial DNA mutation analysis in breast cancer: shifting from germline heteroplasmy toward homoplasmy in tumors. *Front Oncol*. 2020;10:572954. doi: 10.3389/fonc.2020.572954
59. Ju YS, Alexandrov LB, Gerstung M, et al. Origins and functional consequences of somatic mitochondrial DNA mutations in human cancer. *Elife*. 2014;3:e02935. doi: 10.7554/eLife.02935
60. Nie H, Chen G, He J, et al. Mitochondrial common deletion is elevated in blood of breast cancer patients mediated by oxidative stress. *Mitochondrion*. 2016;26:104–112. doi: 10.1016/j.mito.2015.12.001
61. Grasso D, Zampieri LX, Capelôa T, et al. Mitochondria in cancer. *Cell Stress*. 2020;4(6):114–146. doi: 10.15698/cst2020.06.221
62. Rong Z, Tu P, Xu P, et al. The mitochondrial response to DNA damage. *Front cell Dev Biol*. 2021;9:669379. doi: 10.3389/fcell.2021.669379
63. Lopez J, Tait SWG. Mitochondrial apoptosis: killing cancer using the enemy within. *Br J Cancer*. 2015;112(6):957–962. doi: 10.1038/bjc.2015.85

ОБ АВТОРАХ

*** Тихонов Дмитрий Гаврильевич,** д.м.н., профессор;
адрес: Россия, 677000, Якутск, ул. Белинского, д. 58;
ORCID: https://orcid.org/0000-0003-3385-9471;
eLibrary SPIN: 5271-4123;
e-mail: tikhonov.dmitri@yandex.ru

Винокуров Михаил Михайлович, д.м.н., профессор;
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-1235-6560;
eLibrary SPIN: 8895-6455;
e-mail: mm.vinokurov@s-vfu.ru

Киприянова Надежда Сидоровна, д.м.н.;
e-mail: kiprinad2@mail.ru

Голубенко Мария Владимировна, к.б.н.;
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-7692-9954;
eLibrary SPIN: 5117-3684;
e-mail: maria-golubenko@medgenetics.ru

AUTHORS' INFO

*** Dmitrii G. Tikhonov,** Dr. Sci. (Med.), Professor;
address: 58 Belinskogo street, 677000 Yakutsk, Russia;
ORCID: https://orcid.org/0000-0003-3385-9471;
eLibrary SPIN: 5271-4123;
e-mail: tikhonov.dmitri@yandex.ru

Vinokurov M. Mikael, Dr. Sci. (Med.), Professor;
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-1235-6560;
eLibrary SPIN: 8895-6455;
e-mail: mm.vinokurov@s-vfu.ru

Kipriyanova S. Nadezhda, Dr. Sci. (Med.);
e-mail: kiprinad2@mail.ru

Maria V. Golubenko, Cand. Sci. (Biol.);
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-7692-9954;
eLibrary SPIN: 5117-3684;
e-mail: maria-golubenko@medgenetics.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author