

ОБРАТНАЯ КОМОРБИДНОСТЬ МЕЖДУ ОНКОЛОГИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ И БОЛЕЗНЬЮ ГЕНТИНГТОНА: ОБЗОР ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИХ И БИОЛОГИЧЕСКИХ ДОКАЗАТЕЛЬСТВ

© 2020 г. Д. Е. Гомбоева^{1, *}, Е. Ю. Брагина¹, М. С. Назаренко^{1, 2}, В. П. Пузырев^{1, 2}

¹Научно-исследовательский институт медицинской генетики, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, Томск, 634050 Россия

²Сибирский государственный медицинский университет, Томск, 634050 Россия

*e-mail: Gombo-D@mail.ru

Поступила в редакцию 27.06.2019 г.

После доработки 24.07.2019 г.

Принята к публикации 07.08.2019 г.

Одновременное развитие нескольких заболеваний (коморбидность, синтропия) у отдельных пациентов распространено в современной клинике. Однако результаты недавних генетико-эпидемиологических исследований указывают на новое явление — заболевания могут быть обратно коморбидными (дистропия), т.е. могут наблюдаться вместе у отдельных индивидов реже, чем ожидается на основе их популяционных частот. К таким болезням относятся, в частности, болезнь Гентингтона и опухолевые заболевания. Приводится анализ имеющихся данных по обоснованию гипотезы онкопротекции у носителей мутации в гене гентингтина, включая особенности взаимодействия генов и белков, задействованных в процессах аутофагии и апоптоза.

Ключевые слова: обратная коморбидность, дистропия, онкологические заболевания, нейродегенерация, болезнь Гентингтона.

DOI: 10.31857/S0016675820030054

Болезнь Гентингтона (БГ, или хорea Гентингтона) — нейродегенеративное заболевание аутосомно-доминантного типа наследования с распространенностью 1–4 случая на 100000 населения, преимущественно поражающее базальные ганглии, а именно нейроны полосатого тела [1, 2]. Мутация, приводящая к БГ, заключается в увеличении числа CAG-повторов в первом экзоне гена *HTT* (4p16.3), кодирующего белок гентингтин [3]. В норме число повторов составляет от 6 до 35, в среднем — 17–20 повторов [4]. У носителей промежуточных аллелей с числом повторов 36–39 наблюдается неполная пенетрантность и в редких случаях отмечают атипичные клинические проявления заболевания в более позднем возрасте. Индивидуумы с количеством 40 и более повторов имеют полную пенетрантность мутации [5].

В результате экспансии CAG-повторов происходит увеличение длины полиглутаминового тракта в N-концевом фрагменте белка гентингтина, что изменяет его конформационную структуру и ведет к нарушению функционирования [6]. Гентингтин важен для развития ЦНС в эмбриогенезе [7], вовлечен во множество процессов, в том числе в регуляцию транскрипционной активности генов [8–10], везикулярного транспорта [11],

аутофагии [12], а также участвует в ориентации веретена деления клетки [7].

Клинические проявления БГ включают триаду симптомов: когнитивных, моторных, а также психических нарушений [13]. В среднем возраст начала заболевания составляет от 35 до 40 лет, однако этот показатель значительно варьирует и находится в обратной корреляции с количеством CAG-повторов [14, 15]. Ювенильные формы БГ проявляются на первом–втором десятке жизни и характеризуются худшим прогнозом течения [16].

Патогенез БГ сложен. Предполагается, что вклад в нейродегенерацию при БГ вносят как токсические свойства мутантного белка, склонного к агрегации, так и изменение функции нормального белка гентингтина [10]. Кроме того, большое значение имеют нарушение транскрипции [17], везикулярного транспорта [18], митохондриальная дисфункция [19], нарушение кальциевого гомеостаза [20], окислительный и протеолитический стресс [21].

Несмотря на известную причину, лечение БГ лишь симптоматическое [22], однако в мире активно проводятся исследования в этом направлении. Так, разрабатываются подходы генной терапии, включающие использование антисмысловых олигонуклеотидов [23], актуальным является исполь-

Таблица 1. Эпидемиологические исследования распространенности злокачественных новообразований у пациентов с болезнью Гентингтона

Автор, год	<i>n</i>	SIR/ES	95% ДИ	Результат
Sørensen S.A. et al., 1999 [41]	694	0.60	0.50–0.80	Снижение риска развития ЗНО в целом*, за исключением новообразований ротовой полости и глотки
Ji J. et al., 2012 [29]	1515	0.47	0.38–0.58	Снижение риска развития ЗНО в целом*, за исключением новообразований ЖКТ
Turner M.R. et al., 2012 [30]	4865	0.71	0.61–0.83	Снижение риска развития ЗНО в целом*
Catalá-López F. et al., 2014 [32]	2204	0.53	0.42–0.67	Снижение риска развития ЗНО в целом*, а именно рака молочной железы, ЖКТ, легких, гематопозитической и лимфоидной тканей
Coarelli G. et al., 2017 [35]	372	0.21	0.13–0.31	Снижение риска развития ЗНО в целом*, за исключением повышения риска ЗНО кожи (SIR = 5.11; 95% ДИ = 1.65–11.95)
McNulty P. et al., 2018 [37]	6528	0.26	0.22–0.30	Снижение риска развития ЗНО в целом*

Примечание. *n* – общее число обследованных пациентов с БГ; SIR – показатель стандартизованного относительно возраста и пола соотношения наблюдаемой и ожидаемой заболеваемости ЗНО у пациентов с БГ; 95% ДИ – 95%-ный доверительный интервал; ES – размер эффекта; * ЗНО в целом означает, что SIR был рассчитан для онкологических заболеваний разных локализаций.

зование методов редактирования генов с применением технологий CRISPR/Cas9 [24]. Кроме того, выполняется поиск биологических маркеров, в частности микроРНК, для оценки прогрессии заболевания и мониторинга лечения [25].

В России БГ изучается как в клиническом, так и в экспериментальном направлении для разработки новых методик лечения [26]. В результате созданы методы моделирования БГ с помощью культивирования линий нейронов стриатума из индуцированных стволовых клеток человека [27], развиваются методы генной терапии [28]. Однако такой вопрос как обратная коморбидность относительно БГ еще не рассматривался в отечественном научном сообществе, в то время как за рубежом активно проводятся работы по этой теме [29–37]. Обратная коморбидность, или дистрофия, представляет собой одну из разновидностей феномена сочетанных заболеваний и заключается в снижении частоты совместного фенотипического проявления двух и более заболеваний у одного индивидуума по сравнению с популяцией в целом [38–40].

Целью настоящей работы является обзор современных исследований возможных механизмов обратной коморбидности БГ и злокачественных новообразований (ЗНО), в фокусе которых ген гентингтин и его участие в наиболее важных для нейродегенерации и канцерогенеза процессах – апоптоз и аутофагия.

ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Предпосылками к изучению биологической основы феномена онкопротекции среди пациентов с БГ стали данные нескольких эпидемиологических исследований (табл. 1). Вследствие низкой частоты встречаемости БГ работ, посвященных оценке распространенности разных типов онкологических заболеваний у данных пациентов, немного. Первые сведения о снижении встречаемости ЗНО среди больных БГ получены в 1999 г. S.A. Sørensen с соавт. [41], которые, анализируя данные регистра БГ в Дании (*n* = 694), обнаружили низкую заболеваемость ЗНО почти всех локализаций (за исключением ротовой полости и глотки) по сравнению с общей популяцией.

Следующее исследование было проведено в Швеции [29], в котором, помимо БГ, рассматривалась распространенность ЗНО среди пациентов с другими заболеваниями, связанными с экспансией тринуклеотидных повторов, включая спинально-бульбарную амиотрофию Кеннеди и наследственную атаксию (НА). Онкологические заболевания были диагностированы у 6% из 1515 больных БГ, у 7.2% из 471 больных СБА и у 12.3% из 3425 больных НА.

Позже G. Coarelli с соавт. [35], анализируя историю болезней пациентов с БГ (*n* = 372) и различными НА (*n* = 134), подтвердили данные предыдущих работ о снижении распространенности ЗНО среди индивидов с болезнями экспансии тринуклеотидных повторов. В результате этого

исследования обнаружен низкий риск развития рака среди больных БГ и спиноцеребеллярной атаксией по сравнению с общей популяцией, за исключением ранее не сообщавшегося высокого риска ЗНО кожи для больных БГ (SIR 5.11; 95% ДИ = 1.65–11.95). Авторы предположили, что наиболее вероятными механизмами, связывающими нейродегенерацию и ЗНО, могут быть увеличение экспрессии онкосупрессора p53 в различных тканях у больных БГ [42], уменьшение количества и активности белка Akt [43], секвестрация и инактивация протеинкиназы mTOR [35, 44, 45].

Подтверждением низкого риска развития ЗНО для больных БГ стала работа коллектива авторов из Великобритании [30], а также метаанализ, выполненный F. Catalá-López с соавт. [32]. Наиболее выраженный протективный эффект наблюдался в отношении развития рака молочной железы (РМЖ), колоректального рака, ЗНО легких, а также гематопозитической и лимфоидной тканей [32].

Наконец, в недавнем исследовании установлено, что среди пациентов с БГ, участвующих в крупномасштабном европейском проекте REGISTRY, частота ЗНО значительно снижена и составляет 173 случая среди 6528 обследуемых, при этом количество САG-повторов гена *HTT* не связано с заболеваемостью ЗНО [37]. Однако, как отмечают авторы, частота ЗНО повышается в первый год постановки диагноза БГ, что связывают с более интенсивным медицинским обследованием в этот период, чем уже после постановки диагноза.

В редких случаях развития ЗНО у пациентов с БГ, описанных в литературе, отмечают наличие крайне агрессивных и атипичных опухолей. Так, Shousha [41a] сообщает о пациентке с БГ, у которой развился РМЖ в виде плеоморфной инвазивной протоковой карциномы. При иммуногистохимическом окрашивании ткань опухоли была негативной по рецепторам эстрогена и прогестерона, HER2, цитокератину 5, однако позитивна по отношению к p53, E-кадгерину, цитокератину 7, S100 и CD68. Гентингтин был диффузно распределен по цитоплазме опухолевых клеток. Спустя 15 мес. после проведения мастэктомии с резекцией подмышечных лимфатических узлов пациентка скончалась от осложнений БГ. В другом клиническом случае сообщается о развитии опухолевого процесса у пациента с БГ после проведения терапии комбинацией тетрабензамина и тиаприда [46]. Таким образом, прием нейролептических препаратов, используемых для улучшения неврологических показателей, в некоторых случаях приводит к усилению опухолевого процесса.

Резюмируя данные эпидемиологических исследований, стоит отметить, что, несмотря на редкие исключения, регистрируется снижение частоты заболеваемости онкопатологией среди пациентов с

БГ по сравнению с общей популяцией. Дальнейший научный интерес к этому феномену охватывает различные направления, например исследование через призму координированно функционирующих генов, то есть генные сети, контролирующие все существенные с точки зрения нейродегенерации и канцерогенеза процессы, а также эпигенетические аспекты (метилование ДНК, ацетилирование гистонов, некодирующие РНК).

ГЕНТИНГТИН КАК ЗВЕНО ОБРАТНОЙ КОМОРБИДНОСТИ БОЛЕЗНИ ГЕНТИНГТОНА И ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Ген *HTT* экспрессируется практически во всех клетках и тканях организма человека, но наибольшего уровня его экспрессия достигает в нейронах ЦНС, а наименьший уровень транскриптов гентингина встречается в клетках мезенхимальных тканей [47]. Для понимания связей между онкологическими заболеваниями и БГ одним из подходов стало изучение неизмененных и мутантных форм белка гентингина непосредственно при канцерогенезе и ассоциированных с ним процессов (метастазирование, мезенхимально-эпителиальный переход).

Гентингтин – белок, состоящий из 3144 аминокислот с молекулярной массой, равной 348 кДа. В его N-концевой части полиглутаминовому тракту предшествует последовательность из 17 аминокислот, имеющая структуру α-петли и необходимая для удержания белка в эндоплазматическом ретикулуме и передачи сигнала в ядро клетки [42, 43]. Также в гентингтине представлены участки, богатые пролином (prolin-rich domain, PRD), имеющие структуру пролин-пролиновых завитков. Последние важны как для поддержания структуры белка в целом, так и для стабилизации полиглутаминовой цепи [44].

Гентингтин взаимодействует с большим числом белков, включая p53, профилин, бета-тубулин, динеин, различные транскрипционные факторы, белки теплового шока, киназы и многие другие, причем число белок-белковых взаимодействий увеличивается в случае мутантной формы гентингина [45]. Кроме того, гентингтин способен взаимодействовать с ДНК, изменяя транскрипцию многих генов [48].

Множественность белок-белковых взаимодействий гентингина определяет широкий спектр его функций. Прежде всего гентингтин необходим для деления и дифференцировки клеток, что особенно важно в период эмбриогенеза; так, показано, что нокаутированные по гену *Htt* мыши погибают на 7–8-й день эмбрионального развития [49]. Гентингтин участвует в регуляции транскрипции посредством взаимодействия с транскрипционными

ми факторами SP-1 [50], CREB-связывающим белком [9], NF-κB [51], а также с репрессорными элементами. Осуществляемая гентингином регуляция транскрипции возможна благодаря наличию в нем особых сигнальных последовательностей.

Другой процесс, в котором принимает участие гентингин, – везикулярный транспорт. Он осуществляется благодаря особой структуре белка, представляющей собой особый скаффолд (платформу) для взаимодействия белков между собой. Гентингин участвует также в митохондриальном транспорте, нейрогенезе и энергетическом обмене [52].

Гентингин (wild-type huntingtin, WT-НТТ) является аутофаго-зависимым белком, взаимодействует с несколькими протеинами, включая динеин, динактин, HAP1-комплекс, оптиневрин/Rab8, p62, ULK1 [53]. Кроме этого, гентингин способен связывать онкосупрессорный белок p53 и опосредованно модифицировать транскрипцию p53-таргетных генов, вовлеченных в ответ клетки на стресс, репарацию ДНК, апоптоз и контроль клеточного цикла [54].

Мутантный гентингин расщепляется каспазами, кальпаином, аспартатными эндопептидазами и металлопротеиназами, в результате чего образуются короткие N-фрагменты [55, 56]. Такие поврежденные формы белка склонны к агрегации и становятся причиной нейротоксичности. Помимо повреждения формы белка и его структуры, в патогенезе БГ большое значение имеет посттрансляционная модификация белка [57].

Несмотря на то что в двух эпидемиологических работах есть противоречивые результаты по связи числа CAG-повторов гена *HTT* с риском развития ЗНО, при детализации диагноза выявлена связь большего количества CAG-повторов с меньшей частотой возникновения *BRCA2*-зависимого рака яичников [34]. Ассоциативный анализ у пациентов со спорадическим типом рака выявил, что длина аллеля *HTT* является независимым фактором метастазирования, особенно для *HER2*-позитивного подтипа РМЖ. Среди пациентов с РМЖ и мутациями в гене *BRCA1* возраст манифестации заболевания был на несколько лет раньше в случае носительства большего количества CAG-повторов гена *HTT*. Таким образом, несмотря на то что риск возникновения ЗНО обратно коррелирует с длиной CAG-повторов в гене *HTT*, большая длина повторов может усилить прогрессию РМЖ при условии ее инициации [34].

В качестве одного из молекулярных механизмов обратной коморбидности БГ и ЗНО рассматривается онкотоксичная функция CAG-повторов, реализуемая на уровне РНК. Совсем недавно показано, что малые интерферирующие РНК (siRNA), синтезируемые на основе CAG-повторов, являются

специфичными и чрезвычайно токсичными для опухолевых клеток [36]. При этом механизм токсичности siRNA заключается в РНК-интерференции к комплементарным транскриптам, их связывании и, следовательно, уменьшении экспрессии генов, кодирующих жизненно важные белки для клетки. Авторы статьи предлагают использование siRNA в качестве новой терапии онкологических заболеваний.

Данные экспериментальных работ подчеркивают связь мутантного белка гентингина с прогрессией РМЖ на мышинной модели [31]. В исследовании M. Sousa с соавт. (2013) на трансгенных мышах показано, что мутантный гентингин способствует ускорению канцерогенеза, усилению эпителиально-мезенхимального перехода и повышению двигательной активности клеток и их инвазивности. Как отмечают авторы, возможной молекулярной причиной этого является накопление рецепторов ErbB2/HER2 на поверхности мембран клеток и блокировка их эндоцитоза с активацией Akt, связанная с нарушением взаимодействия мутантного гентингина с динамином, принимающим участие в эндоцитозе этих рецепторов [31].

С другой стороны, изменение структуры, а также регуляции функциональной активности гена *HTT* может ослаблять межклеточные контакты при РМЖ. В 2015 г. M.S. Thion с соавт. установили, что сайленсинг гена *HTT* и нефосфорилированный S421-НТТ у трансгенных мышей BALB/c способствовал метастазированию и прогрессии опухоли молочной железы. Авторы связывают это с взаимодействием НТТ и белка плотных межклеточных контактов – ZO1, что приводит к нарушению регуляции экспрессии гена и локализации белка в клетке [33].

Метилирование ДНК – эпигенетическая модификация генома, связанная с присоединением метильной группы в 5'-положении цитозина с помощью ДНК-метилтрансфераз: DNMT1, DNMT3A и DNMT3B [58, 59]. В клетках в промоторных регионах генов скопления CpG-динуклеотидов (сайтов) в виде CpG-островков часто гипометилированы [60]. Всего у человека обнаружено около 29 млн CpG-динуклеотидов. Метилирование ДНК приводит к репрессии транскрипции вследствие взаимодействия ДНК со специфическими метил-CpG-связывающими белками, препятствующими связыванию транскрипционных факторов [61]. Однако в некоторых случаях метилирование ДНК может приводить и к активации экспрессии генов, если скопления CpG-динуклеотидов локализованы в кодирующих регионах [59, 62].

Изменение экспрессии генов в нейронах при БГ определяется тем, что мутантный гентингин способен влиять на метилирование ДНК. Как было упомянуто выше, гентингин взаимодействует с большим числом ДНК-связывающих тран-

скрипционных факторов, а это, в свою очередь, может приводить к изменениям паттернов метилирования ДНК [63]. Одним из таких транскрипционных факторов является NRSF/REST (repressor element 1-silencing transcription factor), регулирующий экспрессию порядка 1300 генов [64, 65]. Данный транскрипционный фактор опосредует эпигенетическую регуляцию экспрессии таргетных генов, рекрутируя гистоновые деацетилазы и метил-CpG-связывающий белок МЕСР2 [66].

В нейронах полосатого тела у трансгенных мышей с экспансией полиглутаминового тракта белка Htt до 111 аминокислот (STHdhQ111/Q111) показано изменение рисунка метилирования ДНК в промоторных, проксимальных и дистальных регуляторных регионах генов по сравнению с неизменными клетками [63]. Промоторные регионы генов нейрогенеза и дифференцировки нейронов, такие как *Ar-1*, *Sox2*, *Raxb* и *Nes*, были гиперметилированы с последующим снижением уровня их экспрессии в клетках с мутантным гентингином. Таким образом, мутантный белок гентингин может умеренно и постепенно изменять конформацию хроматина и транскрипцию генов во время развития и дифференцировки нейронов, внося вклад в формирование БГ.

Фибробласты пациентов с БГ по сравнению со здоровыми индивидами также имели существенные изменения в метилировании ДНК с преобладанием CpG-сайтов со сниженным уровнем метилирования, которое было индуцировано экспозицией ингибиторов гистоновых деацетилаз (HDACi 4b) [67]. Белковые продукты генов, в которых локализовались дифференциально метилированные CpG-сайты, связаны с процессом репродукции, а именно с генами, расположенными на Y-хромосоме (*EIF1AY*, *TSPY4* и *KDM5D*). Увеличение уровня метилирования ДНК в гене *KDM5D/Kdm5d* также выявлено в ДНК сперматозоидов мыши при назначении HDACi 4b.

Важным фактором нарушения процесса транскрипции при БГ является изменение ацетилирования гистонов — другого типа эпигенетических модификаций. Эти изменения связывают со способностью гентингина к прямому взаимодействию с гистонацетилтрансферазами [9, 68, 69] и с SETD2 (регулятор H3K36me3, содержащий SET домен) [70]. Исследования с применением ингибиторов гистоновых деацетилаз у трансгенных мышей-самцов с мутацией в гене гентингина показали улучшение моторных и когнитивных функций у их потомков, что сопровождалось увеличением экспрессии в гене *Kdm5d* и уменьшением метилирования гистона H3K4 в ЦНС [71]. Улучшение моторной функции, уменьшение атрофии головного мозга и снижение образования агрегатов мутантного гентингина выявлены у модельных мы-

шей с БГ при назначении им ингибитора гистоновой деацетилазы — SIRT2 [72].

Нарушения эпигенетической регуляции экспрессии генов, происходящие без изменения нуклеотидной последовательности ДНК, играют большую роль в патогенезе многих заболеваний, в том числе онкологических и нейродегенеративных. Изучение общности таких процессов может послужить источником знания об эпигенетических факторах дистропии БГ и канцерогенеза.

РОЛЬ АУТОФАГИИ И АПОПТОЗА ДЛЯ ДИСТРОПИИ БОЛЕЗНИ ГЕНТИНГТОНА И ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Такие процессы как аутофагия и апоптоз имеют важное гомеостатическое значение для всего организма, и нарушение данных процессов — потенциальный фактор, способствующий дистропии нейродегенеративных и онкологических заболеваний.

Аутофагия является механизмом удаления из клетки ненужных и токсичных веществ, белков и органелл путем слияния цитоплазматического содержимого с мембраной лизосом [73]. Выделяют три типа аутофагии: 1) микроаутофагия, 2) аутофагия, ассоциированная с шаперонами, 3) наиболее хорошо изученная — макроаутофагия, которую в литературе чаще всего называют просто аутофагией. Этот третий тип включает в себя поглощение крупных образований, таких как органеллы — митохондрии (митофагия), эндоплазматический ретикулум (ЭПРфагия), неправильно упакованных белков, склонных к агрегации, — агрефагия [74]. Регуляция аутофагии осуществляется несколькими механизмами, одним из ведущих является регуляция серин/треониновой киназой mTOR, которая осуществляет ингибирование аутофагии в условиях достатка нутриентов, в условиях же их недостатка прекращается ее супрессия и аутофагия активизируется. Другой механизм регуляции, зависящий от уровня АТФ, осуществляется через киназу AMPK [75].

Основные компоненты комплексов, участвующих в аутофагии, кодируются так называемыми аутофаго-зависимыми генами *ATG* (autophagy-related proteins) [74]. На модельных организмах идентифицировано более 30 *Atg* генов [76], из которых 16 гомологов присутствуют у человека [77]. Гены *ATG* регулируют аутофагию на всех этапах процесса, начиная с этапов инициации и кончая этапами деградации аутофагосом [78]. Однако роль *ATG*-генов не сводится только к аутофагии — известно, что они задействованы также в регуляции таких процессов, как эндо- и экзоцитоз, макропиноцитоз, образование экзосом и внутриклеточный транспорт [79–82].

Роль аутофагии для онкологических заболеваний неоднозначна. Аутофагия оказывает ингибирующее влияние на этапах инициации канцерогенеза. Она способствует поддержанию геномной стабильности. В частности, митофагия – элиминация поврежденных и дефектных митохондрий препятствует развитию окислительного стресса и повреждению ДНК активными радикалами кислорода, а также снижает накопление адаптерных белков, к примеру p62, увеличение содержания которого в клетке приводит к канцерогенезу [83], активируя NRF2, NF-κB, mTOR [82, 84, 85]. Инактивация такого компонента как беклин 1 у мышей приводит к усиленному росту опухолей [86–88]. Мутации в генах аутофагии приводят к инициации канцерогенеза, однако препятствуют малигнизации процесса [82]. Поскольку аутофагия ингибирует рост опухоли на этапах инициации, гены аутофагии можно назвать онкосупрессорами, среди которых можно отметить гены *Atg4c*, *Atg5*, *Atg7*, *Atg9b*, *Atg12b*, *Uvrag*, *Bif1*, *PARK2*. Мутации этих генов связаны с развитием некоторых онкологических заболеваний. Однако на дальнейших этапах аутофагия усиливает канцерогенез и малигнизацию опухоли [89]. Аутофагия способствует выживанию опухолевых клеток в условиях гипоксии и дефицита энергетических субстратов [90], а также миграции опухолевых клеток [91] и опухолевой инвазии, что подтверждается экспериментами с нокдауном гена *ATG*, при котором было показано ослабление метастазирования [82]. Таким образом, онкосупрессорная роль аутофагии, характерная на этапах инициации опухолевого процесса, постепенно меняется на про-онкогенный на поздних этапах роста опухоли.

В аспекте нейродегенеративных заболеваний роль аутофагии примечательна, в первую очередь, в силу необходимости дополнительной очистки клеток от белковых агрегатов, накапливающихся при таких состояниях, как БГ, болезнь Альцгеймера и болезнь Паркинсона. При БГ происходит накопление агрегатов мутантного гентингина, очистка от которого осуществляется путем селективной аутофагии [92]. Удлиненный полиглутаминовый тракт мутантного гентингина препятствует нормальному расщеплению белка посредством убиквитин-протеосомной системы, что ведет к повышению активации аутофагии по механизму перекрестной регуляции [93]. Интересно, что гентингин не только является мишенью для деградации путем агрефагии, но и сам участвует в регуляции процесса аутофагии в норме, а в случае его мутации эти взаимодействия нарушаются. Мутантный гентингин активирует аутофагию, секвестрируя mTOR, снижая его ингибирующую активность [94]. Белок Htt способен связывать адаптерный белок p62/SQSTM1, распознающий K63-убиквитинированные элементы, направ-

ленные на аутофагию [95]. Удивительно, что в гентингине имеются домены аутофагии, консервативные с белками аутофагии дрожжей (ATG11, ATG23, Vac 8) [96], это может указывать на то, что ген *Htt* может являться результатом слияния многих “древних” генов дрожжей [97]. В экспериментах на мышах с БГ показано, что удаление каспазы-6 приводило к значительному снижению p62 и увеличению другого маркера аутофагии – LC3-II [98]. Гентингин также участвует в транспорте аутофагосом из дистальных аксонов [99].

Учитывая все вышеприведенное, можно предположить, что в основе онкопротекции мутантного гентингина может быть активация аутофагии, которая имеет ингибирующее влияние на канцерогенез на начальных этапах. Стоит отметить важное значение влияния нарушения аутофагии на дисрегуляцию микроРНК при БГ, которые могут иметь как онкосупрессорный, так и проонкогенный потенциал. В частности, было показано повышение экспрессии таких микроРНК как miR-9, miR-128, let-7, ассоциированных с регуляцией функции ЦНС, синаптической активностью [100]. miR-128 играет ключевую роль в канцерогенезе немелкоклеточного рака легких, а именно повышение ее экспрессии ингибировало пролиферацию опухолевых клеток, колониеобразование, миграцию и инвазию, а также приводило к остановке клеточного цикла на фазе G1, индуцировало апоптоз опухолевых клеток *in vitro* [101].

Одним из биологических путей, представляющих интерес для дистрофии ЗНО и нейродегенеративных болезней, является апоптоз [102]. Действительно, при нейродегенеративных заболеваниях активация апоптоза повышена, тогда как онкологические заболевания, напротив, характеризуются ингибированием апоптоза. С позиции изучения феномена обратной коморбидности апоптоз имеет решающее значение в выборе судьбы клетки.

Апоптоз представляет собой вид программируемой клеточной гибели, для которого характерны конденсация хроматина, фрагментация ядра, образование апоптотических телец и отсутствие воспаления (в отличие от некроза) [103]. посредством него из организма удаляются ненужные, дефектные и генетически измененные клетки. Апоптоз можно разделить на три основные фазы: индукторную, эффекторную и фазу деградации. Индукция апоптоза возможна двумя основными путями – внешним и внутренним.

Внешний путь апоптоза запускается через рецепторы клеточной смерти, содержащие так называемые домены смерти DD (death domain). К рецепторам смерти относятся: TNFR1, CD95 (cell death 95, FAS, DR2), DR3, DR4 (TRAIL1), DR5 (TRAIL2) [104]. В результате специфического взаимодействия лиганда с рецептором смерти

(Fas-L с FAS, TNFR1 с TNF α , TRAILR1 с TRAIL) происходит олигомеризация последнего, в результате чего внутриклеточный домен смерти способен взаимодействовать с адаптерными белками FADD (Fas-associated death domain), TRADD (tumor necrosis factor receptor type 1-associated DEATH domain protein) [104], рекрутирующими инициаторные про-каспазы-8 и -10 [105]. Такой комплекс белков FADD с инициаторными каспазами называется комплексом, вызывающим смерть (DISC – death inducing signaling complex). Далее DISC задействует эффекторные каспазы-3, -6 и -7 [106], расщепляющие специфические субстраты, фрагментацию ДНК и гибель клетки.

Внутренний путь активации апоптоза зависит от митохондрий и запускается вследствие действия таких факторов, как повреждение ДНК, нарушение гомеостаза эндоплазматического ретикулума [107], гипоксия, окислительный стресс [108], повышение концентрации ионов кальция. Для его активации необходим выход цитохрома С, фактор инициации апоптоза (AIF) из митохондрий [109], что происходит вследствие повышения проницаемости наружной мембраны митохондрий [110]. Данный процесс регулируется особыми белками семейства Bcl-2. Среди них выделяют про-апоптотические (Bad, Bax, Bak, Bik, Bid, Bim, Hrk, Bcl-X_s, PUMA, Noxa, Bcl) и антиапоптотические белки (Bcl-X_L, Bcl-W, Bcl-2, Bfl-1, Mcl-1), баланс которых определяет проницаемость митохондриальной мембраны [111]. Высвобождающийся цитохром С активирует прокаспазу-3 и совместно с Araf-1 формирует апоптосому [112]. Два пути активации апоптоза пересекаются на уровне каспазы-3, каспазы-6 и -7 [106], в конечном счете приводя к смерти клетки [113].

Отдельного внимания при рассмотрении вопроса апоптоза при БГ и онкологических заболеваниях требует белок p53, имеющий большое значение для многих биологических процессов, в том числе регуляции клеточного цикла, апоптоза, аутофагии, репарации ДНК. Данный белок способствует активации апоптоза, посредством ряда механизмов включая снижение экспрессии антиапоптотического Bcl-2, повышение экспрессии CD95, транскрипционную активацию проапоптотических белков PUMA, Bid, Bax [114, 115], а также участвует в транскрипционной регуляции экспрессии каспазы-6. Мутации гена p53 крайне часты при злокачественных новообразованиях [116]. Кроме того, именно p53 объединяет процессы аутофагии и апоптоза, что зависит от его локализации [117]. Так, локализуясь в ядре, p53 стимулирует аутофагию посредством активации АМФ-киназы либо посредством трансактивации DRAM [118]. Напротив, локализованный в цитоплазме p53 блокирует аутофагию и индуцирует апоптоз [117]. Как известно, гентингин взаимо-

действует с p53 [9], что может отразиться на транскрипции таргетных для p53 генов [53].

Гентингин обладает антиапоптотическим действием [119]. На нервные клетки он оказывает протективное действие, что может быть связано с ингибированием цитохром С-зависимого расщепления каспазы-9 [120]. Нейропротективные свойства гентингина связывают также с тем, что гентингин повышает экспрессию нейротрофического фактора BDNF [121]. Мутантный гентингин, напротив, активирует апоптоз.

Таким образом, гентингин в обычных условиях способствует подавлению апоптоза, проявляя нейропротективный эффект в ЦНС, тогда как риск проявления онкопатологии при этом будет равен общепопуляционному риску. При БГ в условиях экспрессии мутантного белка гентингина он будет активировать апоптоз как в нервной системе, так и вне ее пределов, так как он экспрессируется практически повсеместно, тем самым подавляя канцерогенез. В таком случае для больных с БГ риск возникновения онкопатологии будет ниже, чем для популяции в целом.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Феномен сочетания болезней у одного больного – известный факт, отмеченный клиницистами конца XIX в. (Бушар, его термин “артритизм”), начала XX в., обозначенный как синтропия (Пфаундлер), наконец Файнштейн, предложивший термин “коморбидность” [38, 40, 122, 123]. Но при изучении взаимоотношений болезней у одного индивидуума в ходе эпидемиологических исследований был обнаружен интересный факт – один тип патологии может обеспечить защиту от другого. Так, впервые это было обнаружено для пациентов с болезнью Паркинсона – они имели более низкую частоту возникновения ЗНО, чем ожидалось [124]. Наблюдения такого рода были обнаружены и в отношении других заболеваний ЦНС и рака. Такая взаимная защита получила название обратной коморбидности, дистропии, дистропных болезней [40]. Обратная коморбидность онкологических заболеваний установлена для болезни Альцгеймера, рассеянного склероза, нейрогенной анорексии, шизофрении [32]. К этой категории относится БГ и онкологические заболевания.

В основе развития любого заболевания лежат сложные процессы, как правило затрагивающие работу многих систем организма. Среди них внимание заслуживают механизмы, объясняющие различные примеры обратной коморбидности (дистропные болезни), т.е. взаимоисключения фенотипического проявления одного заболевания на фоне другого, в особенности болезни с поздним началом, такие как нейродегенеративные и онкологические.

По мере накопления экспериментальных и эпидемиологических данных по этой проблеме обнаруживаются значительные перекрывающиеся связи между нейродегенерацией и канцерогенезом, включая генетические, биохимические, эпигенетические и другие факторы. Выявление молекулярных механизмов, объясняющих феномен исключения развития столь серьезных для современного общества заболеваний как онкологические, у носителей фатальной мутации в гене гентингина, безусловно, — важная задача на пути к разработке индивидуализированных методов лечения.

Работа выполнена при поддержке гранта РФФИ № 19-015-00391 “Эпигенетические механизмы супрессии опухолевого процесса при болезни Гентингтона”.

Настоящая статья не содержит каких-либо исследований с использованием в качестве объекта животных.

Настоящая статья не содержит каких-либо исследований с участием в качестве объекта людей.

Авторы заявляют, что у них нет конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Bates G.P., Dorsey R., Gusella J.F. et al. Huntington disease // Nat. Reviews. Dis. Primers. 2015. V. 1. P. 15005. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2015.5>
2. Reiner A., Albin R.L., Anderson K.D. et al. Differential loss of striatal projection neurons in Huntington disease // Proc. Natl Acad. Sci. USA. 1988. V. 85. P. 5733–5737.
3. The Huntington's Disease Collaborative Research Group. A novel gene containing a trinucleotide repeat that is expanded and unstable on Huntington's disease chromosomes // Cell. 1993. V. 72. P. 971–983. [https://doi.org/10.1016/00928674\(93\)90585-E](https://doi.org/10.1016/00928674(93)90585-E)
4. Kremer B., Goldberg P., Andrew S.E. et al. A worldwide study of the Huntington's disease mutation. The sensitivity and specificity of measuring CAG repeats // N. Engl. J. Med. 1994. V. 330. P. 1401–1406. <https://doi.org/10.1056/NEJM199405193302001>
5. Ha A.D., Jankovic J. Exploring the correlates of intermediate CAG repeats in Huntington disease // Postgrad. Med. J. 2011. V. 123. № 5. P. 116–121. <https://doi.org/10.3810/pgm.2011.09.2466>
6. DiFiglia M., Sapp E., Chase K.O. et al. Aggregation of huntingtin in neuronal intranuclear inclusions and dystrophic neurites in brain // Science. 1997. V. 277. P. 1990–1993. <https://doi.org/10.1126/science.277.5334.1990>
7. Godin J.D., Colombo K., Molina-Calavita M. et al. Huntingtin is required for mitotic spindle orientation and mammalian neurogenesis // Neuron. 2010. V. 67. P. 392–406. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2010.06.027>
8. Boutell J.M., Thomas P., Neal J.W. et al. Aberrant interactions of transcriptional repressor proteins with the Huntington's disease gene product, huntingtin // Human Mol. Genet. 1999. V. 8. P. 1647–1655. <https://doi.org/10.1093/hmg/8.9.1647>
9. Steffan J.S., Kazantsev A., Spasic-Boskovic O. et al. The Huntington's disease protein interacts with p53 and CREB-binding protein and represses transcription // Proc. Natl Acad. Sci. USA. 2000. V. 97. P. 6763–6768. <https://doi.org/10.1073/pnas.98.1.3>
10. Dragatsis I., Levine M.S., Zeitlin S. Inactivation of Hdh in the brain and testis results in progressive neurodegeneration and sterility in mice // Nat. Genet. 2000. V. 26. P. 300–306. <https://doi.org/10.1038/81593>
11. Caviston J.P., Holzbaur E.L. Huntington as an essential integrator of intracellular vesicular trafficking // Trends Cell Biol. 2009. V. 19. № 4. P. 147–155. <https://doi.org/10.1016/j.tcb.2009.01.005>
12. Martin D.D.O., Ladha S., Ehrnhoefer D.E., Hayden M.R. Autophagy in Huntington disease and huntingtin in autophagy // Trends in Neurosci. 2015. V. 38. P. 26–35. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2014.09.003>
13. Иванова-Смоленская И.А., Маркова Е.Д., Иллариошкин С.Н. и др. Моногенные болезни центральной нервной системы // Наследственные болезни нервной системы / Под ред. Вельтищева Ю.Е., Темина П.А. М.: Медицина, 1998. С. 9–104.
14. Langbehn D.R., Hayden M.R., Paulsen J.S., PREDICT-HD Investigators of the Huntington Study Group. CAG-repeat length and the age of onset in Huntington disease (HD): a review and validation study of statistical approaches // Am. J. Med. Genet. B. 2010. V. 153B. № 2. P. 397–408. <https://doi.org/10.1002/ajmg.b.30992>
15. Ross C.A., Tabrizi S.J. Huntington's disease: from molecular pathogenesis to clinical treatment // Lancet Neurol. 2011. V. 10. № 1. P. 83–98. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(10\)70245-3](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(10)70245-3)
16. Van Dijk J.G., van der Velde E.A., Roos R.A.C. et al. Juvenile Huntington's disease // Hum. Genet. 1986. V. 73. P. 235–239.
17. Kumar A., Vaish M., Ratan R.R. Transcriptional dysregulation in Huntington's disease: A failure of adaptive transcriptional homeostasis // Drug Discov. Today. 2014. V. 19. № 7. P. 956–962. <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2014.04.013>
18. Gunawardena S., Her L.S., Brusch R.G. et al. Disruption of axonal transport by loss of huntingtin or expression of pathogenic polyQ proteins in Drosophila // Neuron. 2003. V. 40. P. 25–40.
19. Panov A.V., Gutekunst C.A., Leavitt B.R. et al. Early mitochondrial calcium defects in Huntington's disease are a direct effect of polyglutamines // Nat. Neurosci. 2002. V. 5. P. 731–736. <https://doi.org/10.1038/nn884>
20. Tang T., Slow E., Lupu V. et al. Disturbed Ca²⁺ signaling and apoptosis of medium spiny neurons in Huntington's disease // Proc. Natl Acad. Sci. USA. 2005. V. 102. № 7. P. 2602–2607. <https://doi.org/10.1073/pnas.0409402102>
21. Browne S.E., Ferrante R.J., Beal M.F. Oxidative stress in Huntington's disease // Brain Pathol. 1999. V. 9. № 1. P. 147–163.
22. Jimenez-Sanchez M., Licitra F., Underwood B.R., Rubinsztein D.C. Huntington's disease: Mechanisms of pathogenesis and therapeutic strategies // Cold Spring

- Harbor Perspectives in Medicine. 2017. V. 7. № 7. a024240.
<https://doi.org/10.1101/cshperspect.a024240>
23. Stanek L.M., Yang W., Angus S. et al. Antisense oligonucleotide-mediated correction of transcriptional dysregulation is correlated with behavioral benefits in the YAC128 mouse model of Huntington's disease // *J. Huntingtons Dis.* 2013. V. 2. P. 217–228.
<https://doi.org/10.3233/JHD-130057>
 24. Shin J.W., Kim K.H., Chao M.J. et al. Permanent inactivation of Huntington's disease mutation by personalized allele-specific CRISPR/Cas9 // *Hum. Mol. Genet.* 2016. V. 25. P. 4566–4576.
<https://doi.org/10.1093/hmg/ddw286>
 25. Reed E.R., Latourelle J.C., Bockholt J.H. et al. MicroRNAs in CSF as prodromal biomarkers for Huntington disease in the PREDICT-HD study // *Neurology.* 2018. V. 90. e264–e272.
<https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000004844>
 26. Иллариошкин С.Н., Ключников С.А., Вигонт В.А. и др. Молекулярный патогенез болезни Гентингтона // *Биохимия.* 2018. № 9. С. 1299–1310.
 27. Некрасов Е.Д., Лебедева О.С., Васина А.Н. и др. Платформа для изучения болезни Гентингтона на основе индуцированных плюрипотентных стволовых клеток // *Анналы клинич. и эксперим. неврологии.* 2012. Т. 6. № 4. С. 30–35.
 28. Malankhanova T.B., Malakhova A.A., Medvedev S.P., Zakian S.M. Modern genome editing technologies in Huntington's disease research // *J. Huntingtons Dis.* 2017. V. 6. № 1. P. 19–31.
<https://doi.org/10.3233/JHD-160222>
 29. Ji J., Sundquist K., Sundquist J. Cancer incidence in patients with polyglutamine diseases: a population-based study in Sweden // *Lancet Oncol.* 2012. V. 13. P. 642–648.
[https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(12\)70132-8](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(12)70132-8)
 30. Turner M.R., Goldacre R., Goldacre M.J. Reduced cancer incidence in Huntington's disease: record linkage study clue to an evolutionary trade-off? // *Clin. Genet.* 2012. V. 83. P. 588–590.
<https://doi.org/10.1111/cge.12010>
 31. Sousa M.C., McGuire J.R., Thion M.S. et al. The Huntington disease protein accelerates breast tumour development and metastasis through Erb2/HER2 signalling // *EMBO Mol. Med.* 2013. V. 5. P. 309–325.
<https://doi.org/10.1002/emmm.201201546>
 32. Catalá-López F., Suárez-Pinilla M., Suárez-Pinilla P. et al. Inverse and direct cancer comorbidity in people with central nervous system disorders: a meta-analysis of cancer incidence in 577013 participants of 50 observational studies // *Psychother. Psychosom.* 2014. V. 83. P. 89–105.
<https://doi.org/10.1159/000356498>
 33. Thion M.S., McGuire J.R., Sousa C.M. et al. Unraveling the role of huntingtin in breast cancer metastasis // *J. Natl. Cancer. Inst.* 2015. V. 107. № 10. djv208.
<https://doi.org/10.1093/jnci/djv208>
 34. Thion M.S., du Montcel S.T., Golmard J.-L. et al. CAG repeat size in huntingtin alleles is associated with cancer prognosis // *Eur. J. Hum. Genet.* 2016. V. 24. P. 1310–1315.
<https://doi.org/10.1038/ejhg.2016.13>
 35. Coarelli G., Diallo A., Thion M.S. et al. Low cancer prevalence in polyglutamine expansion diseases // *Neurology.* 2017. V. 88. № 12.
<https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000003725>
 36. Murmann A.E., Gao Q.Q., Putzbach W.E. et al. Small interfering RNAs based on huntingtin trinucleotide repeats are highly toxic to cancer cells // *EMBO Reports.* 2018. V. 19. e45336.
<https://doi.org/10.15252/embr.201745336>
 37. McNulty P., Pilcher R., Ramesh R. et al. Reduced cancer incidence in Huntington's disease: analysis in the Registry study // *J. Huntington's Dis.* 2018. V. 7. № 3. P. 209–222.
<https://doi.org/10.3233/JHD-170263>
 38. Pfaundler M., von Seht L. Über Syntropie von Krankheitszuständen // *Z. Kinderheilk.* 1921. V. 30. № 1–2. P. 298–313.
<https://doi.org/10.1007/bf02222706>
 39. Valderas J.M., Starfield B., Sibbald B. et al. Defining comorbidity: implications for understanding health and health services // *The Annals Family Medicine.* 2009. V. 7. № 4. P. 357–363.
<https://doi.org/10.1370/afm.983>
 40. Пузырев В.П. Генетические основы коморбидности у человека // *Генетика.* 2015. Т. 51. № 4. С. 491–502.
 41. Sørensen S.A., Fenger K., Olsen J.H. Significantly lower incidence of cancer among patients with Huntington disease an apoptotic effect of an expanded polyglutamine tract? // *Cancer.* 1999. V. 86. № 7. P. 1342–1346.
 - 41a. Shousha S. Pleomorphic invasive ductal carcinoma of the breast in a patient with Huntington's disease // *Case Reports in Pathology.* 2014. V. 2014. Article ID 979137.
<https://doi.org/10.1155/2014/979137>
 42. Atwal R.S., Xia J., Pinchev D. et al. Huntingtin has a membrane association signal that can modulate huntingtin aggregation, nuclear entry and toxicity // *Hum. Mol. Genet.* 2007. V. 16. P. 2600–2615.
<https://doi.org/10.1093/hmg/ddm217>
 43. Rockabrand E., Slepko N., Pantalone A. et al. The first 17 amino acids of huntingtin modulate its sub-cellular localization, aggregation and effects on calcium homeostasis // *Hum. Mol. Genet.* 2007. V. 16. P. 61–77.
<https://doi.org/10.1093/hmg/ddl440>
 44. Saudou F., Humbert S. The biology of huntingtin // *Neuron.* 2016. V. 89. № 5. P. 910–926.
<https://doi.org/10.1016/j.neuron.2016.02.003>
 45. Ratovitski T., Chighladze E., Arbez N. et al. Huntingtin protein interactions altered by polyglutamine expansion as determined by quantitative proteomic analysis // *Cell Cycle.* 2012. V. 11. P. 2006–2021.
 46. Nozaki I., Furukawa Y., Kato-Motozaki Y. et al. Neuroleptic malignant syndrome induced by combination therapy with tetrabenazine and tiapride in a Japanese patient with Huntington's disease at the terminal stage of recurrent breast cancer // *Intern. Med.* 2014. V. 53. P. 1201–1204.
<https://doi.org/10.2169/internalmedicine.53.1717>
 47. Sousa M.C., Humbert S. Huntingtin: Here, There, Everywhere! // *J. Huntington's. Dis.* 2013. V. 2. P. 395–403.
<https://doi.org/10.3233/JHD-130082>
 48. Benn C.L., Sun T., Sadri-Vakili G. et al. Huntingtin modulates transcription, occupies gene promoters in vivo, and binds directly to DNA in polyglutamine-dependent manner // *J. Neurosci.* 2008. V. 28. P. 10720–

10733.
<https://doi.org/10.4161/cc.20423>
49. *Nasir J., Floresco S.B., O'Kusky J.R. et al.* Targeted disruption of the Huntington's disease gene results in embryonic lethality and behavioral and morphological changes in heterozygotes // *Cell*. 1995. V. 81. P. 811–823.
[https://doi.org/10.1016/0092-8674\(95\)90542-1](https://doi.org/10.1016/0092-8674(95)90542-1)
 50. *Li S.H., Cheng A.L., Zhou H. et al.* Interaction of Huntington disease protein with transcriptional activator Sp1 // *Mol. Cell. Biol.* 2002. V. 22. P. 1277–1287.
<https://doi.org/10.1128/MCB.22.5.1277-1287.2002>
 51. *Takano H., Gusella J.F.* The predominantly HEAT-like motif structure of huntingtin and its association and coincident nuclear entry with dorsal, an NF- κ B/Rel/dorsal family transcription factor // *BMC Neurosci.* 2002. V. 3. P. 15.
<https://doi.org/10.1186/1471-2202-3-15>
 52. *Borrell-Pagès M., Zala D., Humbert S., Saudou F.* Huntington's disease: from huntingtin function and dysfunction to therapeutic strategies // *Cell. Mol. Life Sci.* 2006. V. 63. № 22. P. 2642–2660.
<https://doi.org/10.1007/s00018-006-6242-0>
 53. *Saudou F., Humbert S.* The biology of huntingtin // *Neuron*. 2016. V. 89. № 5. P. 910–926.
<https://doi.org/10.1016/j.neuron.2016.02.003>
 54. *Bae B.I., Xu H., Igarashi S. et al.* p53 mediates cellular dysfunction and behavioral abnormalities in Huntington's disease // *Neuron*. 2005. V. 47. P. 29–41.
<https://doi.org/10.1016/j.neuron.2005.06.005>
 55. *Menzies F.M., Fleming A., Rubinsztein D.C.* Compromised autophagy and neurodegenerative diseases // *Nat. Rev. Neurosci.* 2015. V. 16. P. 345–357.
<https://doi.org/10.1038/nrn3961>
 56. *Miller J., Arrasate M., Shaby B.A. et al.* Quantitative relationships between huntingtin levels, polyglutamine length, inclusion body formation, and neuronal death provide novel insight into Huntington's disease molecular pathogenesis // *J. Neurosci.* 2010. V. 30. P. 10541–10550.
<https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0146-10.2010>
 57. *Orr H.T.* Polyglutamine neurodegeneration: expanded glutamines enhance native functions // *Curr. Opin. Genet. Dev.* 2012. V. 22. № 3. P. 251–255.
<https://doi.org/10.1016/j.gde.2012.01.001>
 58. *Klose R.J., Bird A.P.* Genomic DNA methylation: the mark and its mediators // *Trends Biochem. Sci.* 2006. V. 31. P. 89–97.
<https://doi.org/10.1016/j.tibs.2005.12.008>
 59. *Федотова Е.Ю., Иллариошкин С.Н.* Метилирование при нейродегенеративных заболеваниях // *Генетика*. 2019. Т. 55. № 3. С. 247–254.
 60. *Rollins R.A., Haghghi F., Edwards J.R. et al.* Large-scale structure of genomic methylation patterns // *Genome Res.* 2006. V. 16. P. 157–163.
<https://doi.org/10.1101/gr.4362006>
 61. *Prokhorchouk E., Defossez P.* The cell biology of DNA methylation in mammals // *Biochim. Biophys. Acta*. 2008. V. 1783. № 11. P. 2167–2173.
<https://doi.org/10.1016/j.bbamcr.2008.07.015>
 62. *Hwang J.-Y., Aromolaran K.A., Zukin R.S.* The emerging field of epigenetics in neurodegeneration and neuroprotection // *Nat. Rev. Neurosci.* 2017. V. 18. № 6. P. 347–361.
<https://doi.org/10.1038/nrn2017.46>
 63. *Ng C.W., Yildirim F., Yap Y.S. et al.* Extensive changes in DNA methylation are associated with expression of mutant huntingtin // *PNAS*. 2013. V. 110. № 6. P. 2354–2359.
<https://doi.org/10.1073/pnas.1221292110>
 64. *Bruce A.W., Donaldson I.J., Wood I.C. et al.* Genome-wide analysis of repressor element 1 silencing transcription factor/neuron-restrictive silencing factor (REST/NRSF) target genes // *Proc. Natl Acad. Sci. USA*. 2004. V. 101. P. 10458–10463.
<https://doi.org/10.1073/pnas.0401827101>
 65. *Johnson R., Gamblin R.J., Ooi L. et al.* Identification of the REST regulon reveals extensive transposable element-mediated binding site duplication // *Nucl. Acids Res.* 2006. V. 34. P. 3862–3877.
<https://doi.org/10.1093/nar/gkl525>
 66. *Ooi L., Wood I.C.* Chromatin crosstalk in development and disease: Lessons from REST // *Nat. Rev. Genet.* 2007. V. 8. № 7. P. 544–554.
 67. *Jia H., Morris C.D., Williams R.M. et al.* HDAC inhibition imparts beneficial transgenerational effects in Huntington's disease mice via altered DNA and histone methylation // *Proc. Natl Acad. Sci. USA*. 2015. V. 112. E56–E64.
<https://doi.org/10.1073/pnas.1415195112>
 68. *Jiang H., Poirier M.A., Liang Y. et al.* Depletion of CBP is directly linked with cellular toxicity caused by mutant huntingtin // *Neurobiol. Dis.* 2006. V. 23. P. 543–551.
<https://doi.org/10.1016/j.nbd.2006.04.011>
 69. *Coppede F.* The potential of epigenetic therapies in neurodegenerative diseases // *Front. Genet.* 2014. V. 5. P. 220.
<https://doi.org/10.3389/fgene.2014.00220>
 70. *Faber P.W., Barnes G.T., Srinidhi J. et al.* Huntingtin interacts with a family of WW domain proteins // *Hum. Mol. Genet.* 1998. V. 7. № 9. P. 1463–1474.
<https://doi.org/10.1093/hmg/7.9.1463>
 71. *Jia H., Kast R.J., Steffan J.S., Thomas E.A.* Selective histone deacetylase (HDAC) inhibition imparts beneficial effects in Huntington's disease mice: implications for the ubiquitin-proteasomal and autophagy systems // *Hum. Mol. Genet.* 2012. V. 21. P. 5280–5293.
<https://doi.org/10.1093/hmg/dds379>
 72. *Chopra V., Quinti L., Kim J. et al.* The sirtuin 2 inhibitor AK-7 is neuroprotective in Huntington's disease mouse models // *Cell Rep.* 2012. V. 2. № 6. P. 1492–1497.
<https://doi.org/10.1016/j.celrep.2012.11.001>
 73. *Cuervo A.M.* Autophagy: In sickness and in health // *Trends Cell Biol.* 2004. V. 14. P. 70–77.
<https://doi.org/10.1016/j.tcb.2003.12.002>
 74. *Klionsky D.J., Baehrecke E.H., Brumell J.H. et al.* A comprehensive glossary of autophagy-related molecules and processes (2nd ed.) // *Autophagy*. 2011. V. 7. № 11. P. 1273–1294.
<https://doi.org/10.4161/auto.7.11.17661>
 75. *Duran A., Amanchy R., Linares J.F. et al.* p62 is a key regulator of nutrient sensing in the mTORC1 pathway // *Mol. Cell*. 2011. V. 44. № 1. P. 134–146.
<https://doi.org/10.1016/j.molcel.2011.06.038>
 76. *Ktistakis N.T., Tooze S.A.* Digesting the expanding mechanisms of autophagy // *Trends Cell Biol.* 2016. V. 26. № 8. P. 624–663.
<https://doi.org/10.1016/j.tcb.2016.03.006>

77. *Cheong H., Klionsky D.J.* Biochemical methods to monitor autophagy related processes in yeast // *Methods Enzymol.* 2008. V. 451. P. 1–26.
[https://doi.org/10.1016/S0076-6879\(08\)032011](https://doi.org/10.1016/S0076-6879(08)032011)
78. *Рябая О.О., Егорова А.В., Степанова Е.В.* Роль аутофагии в механизме гибели опухолевых клеток // *Успехи соврем. биологии.* 2015. Т. 135. № 2. С. 177–188.
79. *White E.* Deconvoluting the context-dependent role for autophagy in cancer // *Nat. Rev. Cancer.* 2012. V. 12. № 6. P. 401–410.
<https://doi.org/10.1038/nrc3262>
80. *Baixauli F., López-Otin C., Mittelbrunn M.* Exosomes and autophagy: coordinated mechanisms for the maintenance of cellular fitness // *Front. Immunol.* 2014. V. 5. № 403.
<https://doi.org/10.3389/fimmu.2014.00403>
81. *Ponpuak M., Mandell M.A., Kimura T. et al.* Secretory autophagy // *Curr. Opin. Cell Biol.* 2015. V. 35. P. 106–116.
<https://doi.org/10.1016/jceb.2015.04.016>
82. *Amaravadi R., Kimmelman A.C., White E.* Recent insights into the function of autophagy in cancer // *Genes Dev.* 2016. V. 30. P. 1913–1930.
<https://doi.org/10.1101/gad.287524.116>
83. *Komatsu M., Waguri S., Koike M. et al.* Homeostatic levels of p62 control cytoplasmic inclusion body formation in autophagy-deficient mice // *Cell.* 2007. V. 131. P. 1149–1163.
<https://doi.org/10.1038/ncb2021>
84. *Komatsu M., Kurokawa H., Waguri S. et al.* The selective autophagy substrate p62 activates the stress responsive transcription factor Nrf2 through inactivation of Keap1 // *Nat. Cell Biol.* 2010. V. 12. P. 213–223.
<https://doi.org/10.1038/ncb2021>
85. *Lau A., Zheng Y., Tao S. et al.* Arsenic inhibits autophagic flux, activating the Nrf2–Keap1 pathway in a p62-dependent manner // *Mol. Cell Biol.* 2013. V. 33. P. 2436–2446.
<https://doi.org/10.1128/MCB.01748-12>
86. *Qu X., Yu J., Bhagat G. et al.* Promotion of tumorigenesis by heterozygous disruption of the beclin 1 autophagy gene // *J. Clin. Invest.* 2003. V. 112. P. 1809–1820.
<https://doi.org/10.1172/JCI20039>
87. *Yue Z., Jin S., Yang C. et al.* Beclin 1, an autophagy gene essential for early embryonic development, is a haploinsufficient tumor suppressor // *Proc. Natl Acad. Sci. USA.* 2003. V. 100. P. 15077–15082.
<https://doi.org/10.1073/pnas.2436255100>
88. *Hanahan D., Weinberg R.A.* The hallmarks of cancer // *Cell.* 2011. V. 100. P. 57–70.
89. *Пархитыко А.А., Фаворова О.О., Хенске Э.П.* Аутофагия: механизмы, регуляция и роль в развитии опухолей // *Биохимия.* 2013. Т. 78. № 4. С. 466–480.
90. *Degenhardt K., Mathew R., Beaudoin B. et al.* Autophagy promotes tumor cell survival and restricts necrosis, inflammation, and tumorigenesis // *Cancer Cell.* 2006. V. 10. P. 51–64.
<https://doi.org/10.1016/j.ccr.2006.06.001>
91. *Kenific C.M., Stehbens S.J., Goldsmith J. et al.* NBR1 enables autophagy-dependent focal adhesion turnover // *J. Cell Biol.* 2016. V. 212. P. 577–590.
<https://doi.org/10.1083/jcb.201503075>
92. *Tan J.M., Wong E.S., Kirkpatrick D.S. et al.* Lysine 63-linked ubiquitination promotes the formation and autophagic clearance of protein inclusions associated with neurodegenerative diseases // *Hum. Mol. Genet.* 2008. V. 17. P. 431–439.
<https://doi.org/10.1093/hmg/ddm320>
93. *Ding W.X., Yin X.M.* Sorting, recognition and activation of the misfolded protein degradation pathways through macroautophagy and the proteasome // *Autophagy.* 2008. V. 4. P. 141–150.
<https://doi.org/10.4161/auto.5190>
94. *Jana N.R., Nukina N.* BAG-1 associates with the polyglutamine-expanded huntingtin aggregates // *Neurosci. Lett.* 2005. V. 378. P. 171–175.
<https://doi.org/10.1016/j.neulet.2004.12.031>
95. *Schwab C., Yu S., McGeer E.G., McGeer P.L.* Optineurin in Huntington's disease intranuclear inclusions // *Neurosci. Lett.* 2012. V. 506. № 1. P. 149–154.
<https://doi.org/10.1016/j.neulet.2011.10.070>
96. *Steffan J.S.* Does huntingtin play a role in selective macroautophagy? // *Cell Cycle.* 2010. V. 9. № 17. P. 3401–3413.
<https://doi.org/10.4161/cc.9.17.12718>
97. *Cortez C.J., La Spada A.R.* The many faces of autophagy dysfunction in Huntington's disease: from mechanism to therapy // *Drug Disc Today.* 2014. V. 19. № 7. P. 963–971.
<https://doi.org/10.1016/j.drudis.2014.02.014>
98. *Gafni J., Papanikolaou T., DeGiacomo F. et al.* Caspase-6 activity in a BACHD mouse modulates steady-state levels of mutant huntingtin protein but is not necessary for production of a 586 amino acid proteolytic fragment // *J. Neurosci.* 2012. V. 32. № 22. P. 7454–7465.
<https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.6379-11.2012>
99. *Wong Y.C., Holzbaur E.L.* The regulation of autophagosome dynamics by huntingtin and HAP1 is disrupted by expression of mutant huntingtin, leading to defective cargo degradation // *J. Neurosci.* 2014. V. 34. P. 1293–1305.
<https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1870-13.2014>
100. *Pircs K., Petri R., Madsen S. et al.* Huntingtin aggregation impairs autophagy, leading to argonaute-2 accumulation and global microRNA dysregulation // *Cell Reports.* 2018. V. 24. P. 1397–1406.
<https://doi.org/10.1016/j.celrep.2018.07.017>
101. *Hu J., Cheng Y., Li Y. et al.* MicroRNA-128 plays a critical role in human non-small cell lung cancer tumorigenesis, angiogenesis and lymphangiogenesis by directly targeting vascular endothelial growth factor-c // *Eur. J. Cancer.* 2014. V. 50. P. 2336–2350.
<https://doi.org/10.1016/j.ejca.2014.06.005>
102. *Driver J.A.* Inverse association between cancer and neurodegenerative disease: review of the epidemiologic and biological evidence // *Biogerontology.* 2014. V. 15. P. 547–557.
<https://doi.org/10.1007/s10522-014-9523-2>
103. *Kerr J.F., Wyllie A.H., Currie A.R.* Apoptosis: a basic biological phenomenon with wide-ranging implications in tissue kinetics // *Br. J. Cancer.* 1972. V. 26. № 4. P. 239–257.
104. *Guicciardi M.E., Gores G.J.* Life and death by death receptors // *FASEB J.* 2009. V. 23. № 6. P. 1625–1637.
<https://doi.org/10.1096/fj.08-111005>

105. Chan S.L., Mattson M.P. Caspase and calpain substrates: roles in synaptic plasticity and cell death // *J. Neurosci. Res.* 1999. V. 58. № 1. P. 167–190.
106. Degtarev A., Boyce M., Yuan J. A decade of caspases // *Oncogene*. 2003. V. 22. P. 8543–8567. <https://doi.org/10.1038/sj.onc.1207107>
107. Nakagawa T., Zhu H., Morishima N. et al. Caspase-12 mediates endoplasmic-reticulum-specific apoptosis and cytotoxicity by amyloid- β // *Nature*. 2000. V. 403. P. 98–103. <https://doi.org/10.1038/47513>
108. Schmitt C.A., Lowe S.W. Apoptosis and therapy // *J. Pathol.* 1999. V. 187. P. 127–137. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1096-9896\(199901\)187:1<127::AID-PATH251>3.0.CO;2-T](https://doi.org/10.1002/(SICI)1096-9896(199901)187:1<127::AID-PATH251>3.0.CO;2-T)
109. Danial N.N., Korsmeyer S.J. Cell death: critical control points // *Cell*. 2004. V. 116. № 2. P. 205–219. [https://doi.org/10.1016/S0092-8674\(04\)00046-7](https://doi.org/10.1016/S0092-8674(04)00046-7)
110. Mayer B., Oberbauer R. Mitochondrial regulation of apoptosis // *News Physiol. Sci.* 2003. V. 18. P. 89–94.
111. Reed J.C. Bcl-2 family proteins: regulators of apoptosis and chemoresistance in haematologic malignancies // *Semin. Haematol.* 1997. V. 34. P. 9–19.
112. Kroemer G., Galluzzi L., Brenner C. Mitochondrial membrane permeabilization in cell death // *Physiol. Rev.* 2007. V. 87. № 1. P. 99–163. <https://doi.org/10.1152/physrev.00013.2006>
113. Radogna F., Dicato M., Diederich M. Cancer-type-specific crosstalk between autophagy, necroptosis and apoptosis as a pharmacological target // *Biochem. Pharmacol.* 2015. V. 94. № 1. P. 1–11. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2014.12.018>
114. Miyashita T., Reed J.C. Tumor suppressor p53 is a direct transcriptional activator of human bax gene // *Cell*. 1995. V. 80. P. 293–299.
115. Nikolettou V., Markaki M., Palikaras K., Tavernarakis N. Crosstalk between apoptosis, necrosis and autophagy // *Biochim. Biophys. Acta.* 2013. V. 1833. № 12. P. 3448–3459. <https://doi.org/10.1016/j.bbamcr.2013.06.001>
116. Levine A.J., Momand J., Finlay C.A. The p53 tumour suppressor gene // *Nature*. 1991. V. 351. P. 453–456. <https://doi.org/10.1038/351453a0>
117. Green D.R., Kroemer G. Cytoplasmic functions of the tumour suppressor p53 // *Nature*. 2009. V. 458. № 7242. P. 1127–1130. <https://doi.org/10.1038/nature07986>
118. Feng Z., Zhang H., Levine A.J., Jin S. The coordinate regulation of the p53 and mTOR pathways in cells // *Proc. Natl Acad. Sci. USA.* 2005. V. 102. P. 8204–8209. <https://doi.org/10.1073/pnas.0502857102>
119. Rigamonti D., Bauer J.H., De-Fraja C. et al. Wild-type huntingtin protects from apoptosis upstream of caspase-3 // *J. Neurosci.* 2000. V. 20. P. 3705–3713. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.20-10-03705.2000>
120. Rigamonti D., Sipione S., Goffredo D. et al. Huntingtin's neuroprotective activity occurs via inhibition of procaspase-9 processing // *J. Biol. Chem.* 2001. V. 276. № 18. P. 14545–14548. <https://doi.org/10.1074/jbc.C100044200>
121. Rangone H., Humbert S., Saudou F. Huntington's disease: how does huntingtin, an anti-apoptotic protein, become toxic? // *Pathol. Biol.* 2004. V. 52. P. 338–342. <https://doi.org/10.1016/j.patbio.2003.06.004>
122. Puzyrev V.P., Makeeva O.A., Freidin M.B. Syntropy, genetic testing and personalized medicine // *Person. Med.* 2010. V. 4. № 7. P. 399–405. <https://doi.org/10.2217/pme.10.35>
123. Feinstein A.R. Pretherapeutic classification of comorbidity in chronic diseases // *J. Chronic Dis.* 1970. V. 23. № 7. P. 455–468.
124. Doshay L.J. Problem situations in the treatment of paralysis agitans // *J. Am. Med. Assoc.* 1954. V. 156. P. 680–684.

The Inverse Comorbidity between Oncological Diseases and Huntington Disease: Review of Epidemiological and Biological Evidences

D. E. Gomboeva^{a,*}, E. Yu. Bragina^a, M. S. Nazarenko^{a,b}, and V. P. Puzyrev^{a,b}

^aResearch Institute of Medical Genetics, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences, Tomsk, 634050 Russia

^bSiberian State Medical University, Tomsk, 634050 Russia

*e-mail: Gombo-D@mail.ru

Simultaneous development of several diseases (comorbidity, syntropy) in particular patients is a common phenomenon in modern clinical practice. Although results of recent epidemiological studies have pointed on the new phenomenon of inverse comorbidity (or dystropy), that is they can occur together in one person more rarely than in other people according to frequencies of these disorders in population in common. Such dystropic (inversely comorbid) diseases are Huntington disease and oncological ones. In this paper we perform the review of existing information supporting the hypothesis of oncoprotection in carriers of *HTT* mutation, also, including features of interactions of genes and proteins in such processes as autophagy and apoptosis.

Keywords: inverse comorbidity, dystropy, oncological diseases, cancer, neurodegeneration, Huntington disease.