

Системная биология как основа диагностики и терапии онкологических больных в контексте персонализированной медицины

16 марта в г. Яремче состоялась научно-практическая конференция «Роль современных методов диагностики онкологических заболеваний в персонализации лечения», объединившая ведущих украинских ученых и клиницистов. Работа мероприятия была открыта докладом, посвященным использованию потенциала системной биологии в развитии персонализированного подхода в онкологии, который представил директор Института экспериментальной патологии, онкологии и радиобиологии им. Р.Е. Кавецкого НАН Украины (г. Киев), академик НАН Украины, доктор медицинских наук, профессор Василий Федорович Чехун.

— В настоящее время онкология является одной из наиболее наукоемких отраслей медицины. В то же время колоссальный объем научных данных в понимании природы злокачественных новообразований, открытие тонких путей регуляции активности опухолевой клетки и использование молекулярно-генетических методов в диагностике и терапии рака все еще не дают ожидаемых результатов в виде значительного повышения выживаемости и качества жизни онкологических больных.

! Сегодня становится очевидным, что необходимы принципиально новые пути анализа и систематизации огромного массива научных знаний, накопленных человечеством в области молекулярной и клинической онкологии.

История изучения опухолей позволяет убедиться в том, что на каждом этапе развития онкологии были получены научные данные, использование которых актуально и в современной клинической практике. В целом можно выделить несколько этапов развития научных знаний в данной области, начало которому было положено в период макроскопического исследования опухолей. Благодаря работам Гиппократа мировая наука получила термин «рак» («карцинома»), были накоплены данные о варибельности и локализации опухолей, внедрялись и получили активное развитие хирургические и другие методы лечения. Изобретение Робертом Гуком микроскопа дало толчок к началу периода микроскопического изучения опухолей, зарождению цитологической диагностики, созданию ряда оригинальных теорий канцерогенеза. В 1930-е годы начинается исследование ультраструктуры опухолевой клетки; наконец, в 1950-х гг. работами Альберта Кунса начинается эра иммуногистохимического исследования злокачественных новообразований, а также изучения роли отдельных белков в процессе канцерогенеза и функционирования опухолевых клеток. В результате такого прорыва в исследованиях были открыты новые маркеры для диагностики и мишени для медикаментозного воздействия, разработаны высокотехнологичные таргетные препараты.

Современные подходы и методы исследования позволяют надеяться, что природа опухолевого процесса будет полностью раскрыта и мы сможем выявлять патологический процесс и успешно воздействовать на него не только на стадии поздних проявлений, но и на этапе предраковых изменений. Более глубокое изучение стволовых клеток и их мутированных клонов, факторов роста опухоли, цитокинов и других регуляторных молекул, принимающих участие в процессе злокачественной трансформации, имеет огромное значение в углублении наших знаний о природе злокачественного процесса. Сегодня наблюдается стремительный прогресс в изучении эпигенетических механизмов регуляции уровня экспрессии генов, в том числе большие надежды возлагают на исследование микро-РНК — малых регуляторных молекул, влияющих на посттрансляционные процессы в клетке на уровне синтеза белков. Зная о соотношении регуляторных микро-РНК в клетках при

злокачественной трансформации или при развитии резистентности к химиотерапии, а также о процессах метилирования, ацетилования, фосфорилирования ДНК, мы сможем регулировать функцию генов, отвечающих за процессы малигнизации, мета-статический потенциал, чувствительность опухоли к медикаментозной терапии, что позволит в перспективе обеспечивать индивидуальный (персонализированный) подход к ведению каждого больного.

Успех в терапии онкологических больных во многом может быть достигнут лишь за счет успешного сочетания современных наукоемких технологий. Однако, к сожалению, глубокие знания о природе злокачественного процесса не всегда своевременно используются в клинической практике. На заседании Генеральной ассамблеи онкологических институтов Европы, которое состоялось в г. Копенгагене (Дания; июнь, 2007), было отмечено, что пропасть между глубокими знаниями о биологии опухолевой клетки и практическими результатами продолжает увеличиваться.

! В области теоретической, молекулярной и экспериментальной онкологии накоплен огромный ресурс знаний, который крайне сложно свести к единому знаменателю и эффективно использовать в клинической практике. И это обязывает нас сегодня более внимательно изучить причины такого явления и найти оптимальную модель использования этого ресурса в контексте системной биологии для нужд онкологической практики.

Системная биология представляет собой научную дисциплину, возникшую на стыке биологии и теории сложных систем, особенности которых невозможно объяснить только с точки зрения ее компонентов. Сегодня персонализированный подход к лечению онкологических больных предполагает использование принципов системной биологии, составляющими которой являются:

- геномика (методы секвенирования ДНК, в том числе изучение варибельности генов в разных клетках и тканях одного и того же организма);
- эпигеномика (изучение факторов транскрипции, которые не кодируются в ДНК, процессов метилирования и т. д.);
- транскриптомика (изучение экспрессии генов, а также взаимодействий РНК, принимающих участие в процессе транскрипции);
- интерферомика (в частности, изучение взаимодействий белков);
- протеомика (определение уровня белков или пептидов);
- метаболомика (изучение концентрации малых молекул или метаболитов в биологических системах);
- гликомика (определение уровня углеводов в биологических системах);
- липидомика (определение уровня липидов в биологических системах);
- флексомика (изучение динамики концентраций метаболитов во времени);
- биомика (системный анализ процессов).

Таким образом, системная биология имеет дело с крайне сложной иерархической системой, глубокий анализ которой и составляет основу персонализированной медицины.

Следует подчеркнуть, что в ближайшем будущем классификация злокачественных новообразований изменится с учетом положений системной биологии, что будет способствовать более полному внедрению персонализированного подхода в рутинную клиническую практику. Новая классификация опухолей должна учитывать глубинные изменения в опухолевом очаге, значимые для прогноза течения заболевания и эффективности терапии.

Так, исследования молекулярного профиля опухолевой клетки, которые проводятся на базе Института экспериментальной патологии, онкологии и радиобиологии им. Р.Е. Кавецкого НАН Украины, позволяют нам своевременно выявлять индивидуальные маркеры чувствительности к противоопухолевой терапии, определять критерии эффективности медикаментозной терапии, проводить оценку прогноза течения заболевания, в частности его прогрессирование и риски метастазирования. Активно изучаются ключевые белки, задействованные в основных сигнальных каскадах, а также особенности апоптоза опухолевой клетки и их реакции на проводимую терапию. В рамках персонализированного подхода современные молекулярно-генетические методы могут использоваться для выявления в опухолевых клетках различных сочетаний активных генов, что может позволить определить оптимальную тактику лечения исходя из особенностей биологии конкретной опухоли и ее метаболического алгоритма.

Следовательно, в настоящее время появились серьезные основания для глубокого осмысления роли системной биологии в стратегии персонализированной медицины и возникла необходимость переоценки роли лабораторной медицины в общей системе клинических дисциплин как ключевого медиатора для более глубокого понимания характера многоуровневых связей в сложной иерархии взаимоотношения опухоли и организма.

Говоря о персонализированном подходе в онкологии, нельзя не упомянуть и другие значимые факторы, которые ощутимо влияют на эффективность терапии и по сравнению с тонкими молекулярными процессами намного легче определяются и контролируются. В их числе — фармакокинетические и фармакодинамические параметры, обуславливающие уровень доступа лекарственного препарата в опухолевый очаг. Так, при определении тактики лечения важно учитывать уровень ферментативной и метаболической активности органов и отдельных клеточных систем, состояние оксидантной/антиоксидантной системы крови и сосудистой системы больного в целом, соотношение в плазме крови транспортных белков и наличия рецепторного аппарата, степени васкуляризации опухолевой ткани и т. д.

Большие перспективы имеет исследование возрастных особенностей реагирования на фармакотерапию, ведь индивидуальная варибельность реакций организма, метаболизм лекарственных средств у лиц разного возраста могут отличаться в десятки раз. Заметные различия выявляются и между людьми одного возраста, пола и расы (в зависимости от сопутствующих заболеваний, образа жизни и т. д.). Необходимо учитывать, что нередко терапевтический эффект оказывает не сам препарат, а его метаболиты, что обуславливает зависимость данного параметра от скорости метаболических реакций в организме каждого конкретного больного. В результате при дефиците либо избытке ключевых ферментов соответствующего метаболического каскада эффект терапии будет значительно отличаться. Так, по данным ряда авторов, индивидуальная варибельность



В.Ф. Чехун

реакций организма на медикаментозное лечение колеблется в пределах 20–95%, отсутствие реакции на фармакотерапию — 10–40%, скорость выведения лекарственных средств у разных пациентов отличается в 4–40 раз, метаболизма лекарственных средств — в 10–100 раз. Ведь известное изречение «Каждый человек отличается от других и с каждым днем отличается от себя», принадлежащее английскому поэту Александру Поппу, могло бы быть особенно актуально в контексте соблюдения персонализированного подхода к лечению больных. Следовательно, в настоящее время ощущается дефицит целостной модели системной биологии, поэтому все чаще возникает необходимость создания единой системы, позволяющей систематизировать существующие научные знания и облегчить их использование в клинической практике. Первый шаг к этому уже сделан.

! На базе Института экспериментальной патологии, онкологии и радиобиологии им. Р.Е. Кавецкого НАН Украины создана база данных «Диагностика, терапия, онкогенез и онкопротеом», в которой аккумулирована информация о молекулярных процессах, регуляторных факторах, системах сигнальных каскадов, функциональном состоянии генома, эпигенетике по отдельным локализациям опухолей.

Эта программа разработана как удобный в использовании инструмент, применение которого в клинической практике врача позволит обеспечить высокий уровень диагностики и поиска оптимальных схем оказания медицинской помощи. В ближайшее время указанная база данных будет представлена как оригинальный отечественный продукт систематизации современных знаний в целях персонализированного лечения. Конечно, в перспективе существующая база будет расширяться, пополняться новыми данными.

Отдельно считаю нужным подчеркнуть, что возможность учета всех существующих научных знаний открывает перед нами новые возможности в отношении ранней диагностики и профилактики онкологической патологии. Например, появится возможность прицельно работать с лицами, входящими в группы риска, чтобы «не выпустить» их за пределы здоровой популяции: наблюдать за состоянием их здоровья, своевременно выявлять и лечить предопухолевую патологию.

Развитие персонализированной медицины все больше влияет на направления разработки медицинских препаратов. Именно поэтому фармацевтические компании вынуждены изменить свои парадигмы исследования и развития, кроме того, изменяется также процесс принятия решения относительно производства того или иного препарата.

Повышение эффективности противоопухолевого лечения возможно не только вследствие поиска новых методов терапии, но и за счет индивидуализации применения существующих лекарственных средств. Уже сегодня надлежит использовать все имеющееся арсенал современных методов диагностики, который лежит в основе индивидуализации лечения, позволит существенно повлиять на результаты терапии.

Подготовила Катерина Котенко

