

А.А. Ковалев, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой онкологии ГУ «Запорожская медицинская академия последипломного образования МЗ Украины»

10 лет постгеномной эры в онкологии: итоги и перспективы

«Из темных веков в век великолетия...»

«Геном человека прочитан, но не понят...»

«Последнее десятилетие – потерянное десятилетие?»

Заголовки научных статей последних лет



А.А. Ковалев

2013 год по праву можно считать юбилейным – ровно десять лет назад был **завершен самый амбициозный межгосударственный биологический проект Human Genome Project, длившийся 2 десятилетия, результатом которого стала расшировка генома человека.**

Одновременно с геномикой появились и другие науки, описывающие биологические процессы на новом, молекулярном уровне, – транскриптомика, протеомика, фармакогеномика, метаболомика, комбинаторная химия, биоинформатика. Масштаб происшедших событий дал основания говорить о биологической революции XXI века. Как писали в научных статьях, «...сейсмические сдвиги, обусловленные новым пониманием биологии рака, потрясли основы онкологии». Ожидалось, что новые, более глубокие знания, основанные на молекулярно-генетических и протеомных исследованиях, в кратчайшие сроки изменят лицо медицины и она действительно станет профилактической, предсказательной, персонализированной и партисипативной («медицина 4П» Лероя Худа, основоположника системного подхода в биологии). Что же революционного произошло в онкологии на протяжении 10 лет постгеномной эры? На какие достижения фундаментальных трансляционных исследований могут рассчитывать практические онкологи уже сегодня или в ближайшие годы? Как новые методы диагностики и терапии рака отразятся на результатах лечения онкологических больных? Смогло ли практическое здравоохранение в полной мере воспользоваться достижениями фундаментальной биологии и с чем мы вошли во второе постгеномное десятилетие?

Успехи фундаментальной биологии к началу нового столетия были действительно огромными. Основными глобальными событиями, повлиявшими на прогресс в онкологии, стали исследование генома рака и механизмов геномной нестабильности; изучение эпигенетики, теломер, механизмов регуляции клеточного цикла (открытие факторов роста, их рецепторов и внутриклеточных сигнальных путей), механизмов пролиферации и смерти клетки (апоптоз, аутофагия, некроз), метаболизма раковой клетки, ангиогенеза и метастатического каскада; признание факта существования стволовых клеток рака.

Наиболее значимыми публикациями, отражающими современный уровень понимания основ онкологии, считаются две хрестоматийные статьи Douglas Hanahan и Robert Weinberg, опубликованные в журнале Cell с интервалом в 10 лет. В первой из них, The Hallmarks of Cancer (2000 г.), перечислены и проанализированы 5 признаков раковой клетки, приобретенных в ходе многоступенчатого эволюционного развития опухолей человека. К этим признакам относятся нестабильность генома, автономия сигналов роста, уклонение от апоптоза, нелимитированный потенциал репликации (преодоление лимита Хейфлика) и стимуляция процессов неоангиогенеза, способствующего метастазированию. Описанные 5 признаков выдержали испытание временем как неотъемлемые компоненты большинства форм рака. Однако последнее десятилетие отличается не только лавиной новых научных данных, но и новым концептуальным прогрессом. Стало окончательно ясно, что биология опухоли не может быть описана простым перечислением свойств раковых клеток и что в случае канцерогенеза нормальные клетки организма не являются «пассивными наблюдателями», а активно участвуют в реализации его программы.

Через 10 лет после выхода в печать первой статьи D. Hanahan и R. Weinberg описали еще 4 признака злокачественной опухоли (Hallmarks of Cancer: The Next Generation, 2011 г.). В этой работе рак рассматривается уже не только как «сбившаяся с пути генетика». Установлено, что характерным признаком раковой клетки является нарушение ее метаболизма (метаболическое

перепрограммирование энергетического обмена), а в канцерогенезе важную роль играют также клетки воспаления и клетки иммунной системы (процесс иммуноредактирования). Кроме того, впервые признано, что перестройка компонентов стромы опухоли для эволюции злокачественного клона играет чрезвычайно важную роль, т. е. среди всех признаков рака особо выделена роль микроокружения злокачественной клетки.

Эти открытия, безусловно, способствовали значительному прогрессу в понимании канцерогенеза, тем не менее именно геномика (структурная, функциональная, сравнительная) определяла направление развития онкологии на протяжении последних 30 лет.

Функциональная геномика

Особенностью двух глобальных проектов, посвященных изучению генома человека и генома рака и определивших на много лет направления основных исследований в онкологии (Human Genome Project, 1990-2003 и Cancer Genome Atlas, окончание которого планируется в 2014 г.), является то, что они объединили большие объемы научных данных, полученных исследовательскими коллективами во многих странах мира.

Сегодня для изучения генома используют современные техники профилирования экспрессии генов, метилирования ДНК, микроРНК и изучение последовательностей экзонов более чем 1200 генов при злокачественных опухолях различных локализаций. В рамках этих проектов была доказана важная роль молекулярных нарушений в геноме при реализации программы канцерогенеза, идентифицированы многочисленные онкогены и гены-супрессоры, олигонуклеотидные полиморфизмы и «молекулярные генетические подписи рака».

Благодаря методам секвенирования 2 поколения сегодня можно изучать мутационный пейзаж конкретной опухоли и отличать активирующие мутации от мутаций-пассажира, возникающих в отдельных геномах рака. При этом, как было показано недавно, мутации-пассажиры являются не пассивными участниками канцерогенеза, а драйверами опухолевой прогрессии и могут влиять на чувствительность или формировать приобретенную резистентность раковых клеток к проводимой терапии.

Профилирование генов проводится не только в разных участках первичной опухоли, но также в тканях, полученных из отдаленных метастазов и в циркулирующих опухолевых клетках. Это позволяет более глубоко понять законы опухолевой прогрессии и разрабатывать терапевтические методы воздействия на все ступени метастатического каскада (от эпителиально-мезенхимального перехода и выживания клеток в общей циркуляции до колонизации и пролиферации в отдаленных органах-мишенях).

Современные способы секвенирования генома показали, что соматические мутации в раковых клетках сосредоточены не во всех, а в определенных митогенных сигнальных путях. Достаточно часто такие мутации могут обходиться без активирующего взаимодействия лиганда с соответствующим рецептором. Сегодня также пришло понимание того, что кином человека является чрезвычайно сложной информационно-ретрансляционной сетью с более чем одним онкогенным центром возбуждения и отношения сигнальных молекул в этой структуре подчиняются не линейным, а сетевым законам взаимодействия, а следовательно, должны изучаться с позиций синергетики и теории биологических систем.

Профилирование генов позволило изменить многолетние традиции в практической онкологии и перенести акценты с анатомических и клинических классификаций рака (стадирование по TNM) на молекулярно-генетические классификации с формированием многочисленных молекулярных субтипов в пределах одной анатомической локализации опухоли.

В клинике вот уже более 10 лет используется основанная на принципе профилирования генов молекулярно-генетическая классификация рака молочной железы, разрабатываются новые молекулярные классификации рака желудка, поджелудочной железы, яичника, колоректального рака, первичной карциномы печени, мелкоклеточного рака легкого. Доказано, что именно молекулярный портрет и биологическая индивидуальность опухоли совместно с клинической стадией TNM определяют прогноз и долгосрочное выживание онкологического больного.

Изучение онкогенных мутаций в основных сигнальных путях привело к созданию новых таргетных препаратов с прогнозируемым противоопухолевым эффектом. Принятие клинических решений с учетом генетической гетерогенности опухоли является элементом персонализированной медицины.

Герминогенные мутации некоторых генов рутинно используются в клинической онкологии в качестве маркера наследственного рака молочной железы, яичника, толстого кишечника, желудка, а также ряда врожденных опухолей детского возраста. На выявлении этих мутаций у здоровых носителей построена система профилактических мероприятий – от генетического скрининга, позволяющего «опережать» опухоль на несколько лет, до химиопрофилактики рака или превентивного хирургического удаления органов-мишеней.

Эпигеномика

В течение многих лет единственной причиной опухолевой трансформации признавались автономные мутации, а остальные молекулярные события считались эпифеноменами. В последнее десятилетие по мере накопления и анализа полученных данных стало окончательно ясно, что не только онкогенные мутации инициируют канцерогенез на ранних и поздних стадиях развития опухоли.

Сегодня можно утверждать, что успехи онкологии последнего десятилетия связаны как с возможностью секвенирования всего генома опухоли, так и с анализом эпигенетических профилей рака. Не вызывает сомнений, что динамическое взаимодействие между эпигенетическими событиями (метилирование, модификация гистонов) и посттрансляционными модификациями (фосфорилирование, ацетилирование, убиквитинирование) наряду с некодирующими РНК (микроРНК) определяют сложные механизмы регулирования канцерогенеза.

Эпигеном является объектом пристального изучения и в скором будущем возможной мишенью противоопухолевой терапии.

Транскриптомика

Транскриптом называется молекула РНК, образующаяся в результате экспрессии соответствующего гена или участка ДНК (т. е. в результате транскрипции). Примером транскрипции являются малые, или некодирующие, РНК (мРНК). Открытие некодирующих РНК стало одной из многочисленных сенсаций современной многомерной биологии. Оказалось, что функция мРНК заключается не в кодировании белков, а в регуляции экспрессии генов.

Совокупность всех транскриптов, изученная с помощью секвенирования или ДНК-микрочипов, отражает профиль экспрессии генов в клетке. В отличие от генома, одинакового для всех клеток одной линии,

транскриптом может меняться в зависимости от условий окружающей среды.

Таким образом, транскриптомика как наука имеет собственные, отличные от таковых функциональной геномики, задачи – выявление и изучение не зависящих от геномных сигналов факторов, которые влияют на формирование структуры транскриптома и протеома. Развитие транскриптомики неразрывно связано с развитием фундаментальной онкологии.

В то же время транскрипт не позволяет однозначно судить о структуре, созревании и локализации белка в клетке. Это является задачей протеомики.

Протеомика

Протеомика является наукой, изучающей экспрессию, функции и взаимодействие больших групп белков (вплоть до полного протеома) в живых организмах, их количественный и качественный анализ в клетках в зависимости от состояния или внешних условий. Принято считать, что протеомика более полно отражает функцию клетки как в норме, так и в патологии, поскольку наличие мутации гена в геноме может не означать, что с него производится транскрипция, а наличие транскрипта не означает, что с него происходит трансляция.

В настоящее время протеомные исследования только начинают реализовывать свой потенциал, хотя уже сейчас без этой науки невозможно представить развитие многих фундаментальных и клинических направлений в онкологии. Так, протеомная микродиссекция тканей удаленных опухолей позволяет выявлять функциональную активность сложных сигнальных путей и взаимоотношение между раковой клеткой и ее микроокружением, что было бы невозможно с использованием только методов функциональной геномики. Серологический анализ протеома с помощью газожидкостной хроматографии и масс-спектрометрии применяется для разработки онкомаркеров с целью выявления опухолей на ранних стадиях канцерогенеза, разработки молекулярных методов визуализации опухоли на субклеточном уровне и для создания противоопухолевых таргетных препаратов с индивидуальным механизмом действия.

Метабомика

В течение многих лет метабомика была незаслуженно забытой областью биологии. Изучение метаболома (совокупности всех метаболитов – низкомолекулярных конечных продуктов обмена веществ) дает наиболее полную информацию о клетке и всем организме, которая по объему превышает сведения геномного и протеомного анализа биологических тканей. Метаболический профиль клетки отражает весь комплекс физиологических процессов, которые возникают в ней задолго до структурных изменений.

Феномен аэробного гликолиза, открытый Otto Warburg, лауреатом Нобелевской премии в области физиологии и медицины, является главным отличительным признаком нарушения метаболизма при раке, а метаболическое перепрограммирование энергетического обмена составляет фундаментальную характеристику раковой клетки и входит в обязательный перечень признаков рака, описанных Hanan и Weinberg. Однако сегодня доказано, что на всех этапах канцерогенеза происходит метаболическое перепрограммирование не только энергетического, но и других видов обмена. Метаболический профиль, т. н. секретом, является характерной молекулярной физиологической меткой рака и может использоваться в клинике в качестве очень чувствительного биомаркера опухолевого роста. В настоящее время в рамках программы «Метаболом человека» опубликована первая версия базы данных, содержащая информацию о 2500 метаболитах.

Пока еще метабомика остается новой областью фундаментальных и клинических исследований, однако безоговорочно признано, что в ближайшее десятилетие эта наука выйдет в десятку самых быстро развивающихся дисциплин.

Биоинформатика и комбинаторная химия

Особенностью многомерной биологии и биологической революции XXI века является бурное развитие методов молекулярной визуализации, обеспечивающее относительную легкость, с которой сегодня может быть получена информация о геноме, транскриптоме, эпигеноме, протеоме и опухолевом метаболоме. Опасность утонуть в потоке информации потребовала использования новых методов анализа и систематизации научных данных. Это обстоятельство привело к интеграции в онкологию методов биоинформатики и аналитической химии.

Биоинформатика является отдельной наукой, включающей в себя математические методы компьютерного анализа с целью более глубокого и полного понимания биологических процессов. Для этого используются

приемы прикладной математики, статистики, информатики, моделирования *in silico*. Методы биоинформатики используются в сравнительной геномике (без этой науки невозможно было бы реализовать Human Genome Project), для предсказания пространственной структуры белков, исследования терапевтических стратегий, а также для общего информационного управления сложными биологическими системами.

Без биоинформатики сегодня невозможно представить получение, обработку, хранение, создание баз данных и передачу информации о синергетической системе, которой является рак. Информатика используется для изучения механизмов белково-белковых взаимодействий, конструирования и разработки лекарственных препаратов, создания новых моделей канцерогенеза на основе законов эволюции.

Вклад фундаментальных дисциплин в развитие практической онкологии.

В XX ст. имело место четкое разделение наук на фундаментальные (теоретические) и прикладные (практические). Безусловным достижением биологической революции XXI века является уничтожение этой границы. В прошедшем десятилетии трансляционная медицина стала мостом между фундаментальными и клиническими исследованиями, переходом от научной концепции к клинической практике.

Развитие фундаментальных дисциплин позволило сформировать новые взгляды на механизмы ранних и поздних стадий канцерогенеза, что привело к изменению концепций, повлиявших на развитие онкоэпидемиологии, профилактики рака, сверхранней диагностики, скрининга, лекарственной профилактики и персонализированной терапии. Все эти практические направления в последнее десятилетие реализуются на качественно новом уровне.

Одним из главных направлений современной онкологии стало смещение акцента с лечения рака на его профилактику.

Профилактика рака

Известно, что рак является хроническим заболеванием, протекающим стадийно и имеющим длительный латентный период. Наличие предрака, определяемого клинически в виде фоновых доброкачественных изменений в тканях, привело к появлению профилактической стратегии, направленной на снижение распространенности и смертности от этого заболевания. В вопросах предупреждения рака на протяжении нескольких десятилетий были посвящены массовые эпидемиологические и фундаментальные онкологические исследования, результатами которых стали практические выводы о влиянии образа жизни и других внешних факторов на риск развития опухоли.

На основе полученных научных данных Всемирная организация здравоохранения разработала 3 профилактических направления: изменение образа жизни населения, скрининг и химиопрофилактика рака. Все эти стратегии являются экономически обоснованными.

Сегодня доказан факт того, что стиль жизни (потребление табака, алкоголя, особенности рациона, снижение физической активность, избыточный вес и другие факторы) влияют на риск заболевания. Это обусловило формулирование конкретных рекомендаций по изменению образа жизни и питания с целью предупреждения рака среди населения. В тех странах, в которых данная программа реализуется в статусе национальной, отмечается тенденция к снижению числа онкологических заболеваний.

И все же, учитывая полиэтиологический характер злокачественных опухолей, представляется маловероятным, что только за счет изменения образа жизни можно уменьшить риск развития рака (исключением является прекращение потребления табака). К тому же реализовать профилактическое направление на практике очень трудно, в первую очередь, как оказалось, из-за невозможности долгосрочного изменения образа жизни в больших группах населения.

Современная профилактическая медицина предполагает не только изменение образа жизни населения с целью снижения онкологической заболеваемости, но и активное использование методов индивидуальной химиопрофилактики и профилактической иммунотерапии.

Термин «химиопрофилактика» появился в 1976 г., однако это направление в онкологии получило развитие в последнее десятилетие. Указанная стратегия предполагает длительное профилактическое использование фармакологических препаратов на стадии хронических предраковых состояний для предупреждения развития инвазивного рака.

Сегодня в странах с высоким уровнем здравоохранения для профилактики рака молочной железы в группах риска используют селективные модуляторы рецепторов

эстрогена (SERM) тамоксифен, ралоксифен, а также ингибиторы ароматазы. Наиболее важным научным событием 2012 года в изучении колоректального рака было названо открытие профилактического влияния аспирин на развитие аденоматозных полипов кишечника и инвазивной карциномы. Для профилактики рака предстательной железы при доброкачественной гиперплазии используют финастерид (ингибитор 5 α -редуктазы).

По-видимому, скоро будет доказан профилактический эффект метформина для предупреждения развития рака поджелудочной железы, гепатоцеллюлярной карциномы, колоректального рака, рака легкого и рака молочной железы.

Достижение спонтанной регрессии предрака в результате воздействия на иммунную систему человека также является целью современной профилактической медицины. Спонтанная регрессия раковых клеток, по-видимому, достаточно часто возникает на ранних этапах развития опухоли, но этот биологический феномен остается невидимым для клиницистов. Профилактическая иммунотерапия рака является очень перспективным направлением и сегодня становится важной частью превентивной онкологии.

Эндогенный противоопухолевый иммунный ответ может быть смоделирован 3 путями. Первый путь – использование вакцин против онкогенных инфекционных агентов (наиболее яркие достижения – вакцины против вируса папилломы человека, предупреждающие развитие рака шейки матки; вакцинация против гепатита В как метод профилактики первичного рака печени; с этой же целью усиленными темпами разрабатывается вакцина против гепатита С). Второй путь – применение вакцин против опухолевых антигенов, т. е. aberrantly экспрессируемых белков, обнаруживаемых только в раковой клетке. Третий путь – использование неспецифических иммуномодуляторов как компонентов собственной иммунной системы (примеры – высокая эффективность мази имиквимода, для лечения вирус-ассоциированных кондилом и профилактики базальноклеточного рака кожи, а также вагинальный гель на основе каррагинана как эффективное профилактическое средство для женщин, уже инфицированных вирусом папилломы человека).

Следует отметить, что использовать вакцины с профилактической целью можно и у мужчин, имеющих высокий риск развития вирус-ассоциированного рака орфарингеальной зоны и плоскоклеточной анальной карциномы.

Современные и последующие направления профилактической онкологии будут использовать генетические, протеомные и другие молекулярные инструменты для изучения и понимания путей инициации и доклинического развития злокачественной опухоли.

По мнению большинства ведущих онкологов и онкоэпидемиологов, химио- и иммунопрофилактика рака если не сегодня, то в ближайшем будущем может стать не только частью научных исследовательских программ, но и образом жизни многих людей из группы повышенного онкологического риска. Появление в краткосрочной перспективе возможности проводить полногеномные научные исследования на популяционном уровне существенно расширит границы онкоэпидемиологии. Молекулярная онкоэпидемиология уже сегодня демонстрирует новые факты относительно этиологии рака и скоро позволит реализовывать полномасштабные программы по профилактике, диагностике и лечению онкологических заболеваний в больших группах населения.

Диагностика рака

В первом десятилетии XXI в. на новый уровень вышла диагностика рака. В первую очередь речь идет о совершенствовании и усложнении классических радиологических методик, разработанных и хорошо изученных в предыдущие годы. В качестве примера технологического прогресса может быть назван 3-D Tomosynthesis молочной железы (цифровая маммография, DBT, с контрастированием и 3-D реконструкцией), которую называют самой захватывающей новой технологией в визуализации рака молочных желез, а также позитронно-эмиссионная маммография, которые резко повышают чувствительность и специфичность при выявлении образований размером до 1 мм.

Однако прогресс в диагностике рака все же связан не с усовершенствованием известных технологий визуализации опухоли, а с принципиально новым направлением – применением анатомо-функциональных, гибридных изображений опухоли. Такой подход возник вследствие того, что индивидуальные технологии (КТ, МРТ и ПЭТ) имеют свои и сильные, и слабые стороны. Так, КТ и МРТ в отличие от ПЭТ демонстрируют четкое

Продолжение на стр. 26.

А.А. Ковалев, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой онкологии ГУ «Запорожская медицинская академия последипломного образования МЗ Украины»

10 лет постгеномной эры в онкологии: итоги и перспективы

Продолжение. Начало на стр. 24

анатомическое изображение и позволяют измерить размер опухоли, но не могут охарактеризовать ее функциональные характеристики. Именно функциональная визуализация (ПЭТ, WB-DWI) наиболее близко отражает динамику опухолевого процесса, однако при использовании только ПЭТ получается нечеткое анатомическое изображение.

Гибридная комбинация ПЭТ/КТ, а еще лучше ПЭТ/МРТ – нечто большее, чем просто сумма двух методов. Мультимодальное изображение является действительно наиболее перспективным подходом, поскольку позволяет проводить молекулярную визуализацию опухоли с достаточной четким ее изображением. Кроме того, гибридные изображения (такие, например, как диффузно-взвешенная магнитно-резонансная томография всего тела) позволяют получать многопараметрические данные: спектроскопию, перфузию, диффузионные изображения, ангиоизображения.

Перспективы радиологической визуализации опухоли на молекулярном уровне основаны на более глубоком изучении механизмов канцерогенеза и связаны с разработкой новых радиоактивных молекулярных биомаркеров для ПЭТ-сканирования. Сегодня в разработке находятся множество молекулярных маркеров, отражающих различные стороны биологии злокачественной опухоли: маркер пролиферации (^{18}F -fluorothymidine), маркер гипоксии (^{64}Cu -диацетил- bisN4-метил), маркер ангиогенеза (^{18}F -галакто-аргинин-глицин-аспарагиновая кислота), маркеры экспрессии опухолевых рецепторов (рецепторы эстрогена с ^{18}F -fluoroestradiol, ^{18}F -fluorodihydrotestosterone, аналоги соматостатина (^{68}Ga -DOTATOC) и др.

Анатомические и молекулярные томографии играют важную роль на всех стадиях опухолевого процесса и могут быть использованы в качестве скрининга, диагностики и контроля ответа на терапевтические вмешательства.

Однако возможности диагностики рака сегодня не ограничиваются получением изображения клинических маркерных очагов. Современные диагностические программы имеют целью выявление минимальной остаточной опухолевой болезни, что предполагает детекцию и фенотипирование гетерогенных циркулирующих опухолевых клеток, циркулирующей ДНК, экзосом и дремлющих микрометастазов.

Технологии обнаружения единичных циркулирующих опухолевых клеток и опухолевых микроэмболов (циркулирующих гематогенных метастазов) хорошо разработаны и давно носят коммерческий характер. Для этого используются разнообразные методы – от иммуноцитохимических до проточной флуоцитометрии, PCR и микрочиповой диагностики.

Главной задачей современной клинической онкологии является разработка методов обнаружения единичных раковых клеток и скоплений (кластеров) непролиферирующих микрометастазов в метастатической нише, на что, вероятно, будут брошены все интеллектуальные силы следующего десятилетия.

Достижения в терапии рака

Прогресс в лечении рака неразрывно связан с достижениями современной онкохирургии, в первую очередь с внедрением в клиническую практику органосохраняющих методик радикальных операций, технологий миниинвазивной хирургии, повышении радикализма операции за счет достижения молекулярного чистого края резекции опухоли с помощью интраоперационной молекулярной навигации с использованием флуоресцентных белков – fluorescence-guided surgery. Онкохирургия сегодня является частью общей программы индивидуализированного лечения рака.

Концепция персонализированного лечения рака получила развитие в первой декаде геномной эры и действительно является революционной. Сегодня пришло окончательное осознание того, что в онкологии, как в никакой другой медицинской специальности, недопустим эмпирический лечебный подход методом проб и ошибок.

При реализации программы индивидуализированного лечения рака следует учитывать факт молекулярной гетерогенности различных опухолей, изменение биологии опухоли в процессе ее лечения или во время прогрессирования, отличия биологии первичной опухоли и метастазов, а также гетерогенность метастазов различных анатомических локализаций. Персонализация

лечения должна обязательно принимать во внимание и индивидуальные особенности метаболизма лекарственных препаратов в организме конкретного пациента, что связано с функционированием системы цитохрома P450 и его многочисленных изоформ. Это научное направление клинической онкологии изучает сравнительно новая наука фармакогеномика.

Нет сомнений в том, что в дальнейшем будет продолжена разработка новых противоопухолевых препаратов с индивидуальным и прогнозируемым механизмом действия на основе анализа старых и новых молекулярных мишеней, являющихся объектом таргетной терапии.

Неудачи первого постгеномного десятилетия

Нужно признать, что, несмотря на неоспоримые научные достижения первого десятилетия постгеномной эры, глобального переосмысления парадигмы рака не произошло и мы пока еще находимся только в начале новой биологической эпохи. На фоне впечатляющих успехов фундаментальной и практической онкологии нельзя не видеть большого количества клинических неудач при лечении онкологических больных.

Причиной большинства провалов при терапии рака являются морфологическая, генетическая и молекулярная гетерогенность опухолей, первичная и приобретенная в процессе лечения химиорезистентность, различия в механизмах прогрессирования опухолей, генетическая гетерогенность первичной опухоли и ее метастазов, генетическая гетерогенность различных метастазов.

Некоторые раки могут возникать из одной мутации и в своем развитии подчиняются одному сигнальному пути. Большинство раков являются следствием множества мутаций, имеют большую мутационную нагрузку и подчиняются множеству сигнальных путей. Это первично химиорезистентные раки с геномной нестабильностью.

Президент ASCO 2011 G.W. Sledge Jr. высказал обеспокоенность тем, что масштабы и характер гетерогенности рака, которую называют не иначе как «геномным хаосом», может просто не поддаться рациональному объяснению, а геномная нестабильность может победить все усилия в области лечения некоторых опухолей и вообще глубоко изменить ландшафт современной онкологической помощи.

Использование новых технологий, безусловно, позволяет описать геном, эпигеном, протеом и метаболом рака, но интегрировать всю эту информацию для принятия клинических терапевтических решений может быть трудно, если не невозможно. Есть ли выход из этой сложной ситуации? Хочется верить, что есть...

Для этого следует признать, что попытка объяснить биологию злокачественной опухоли с позиций многочисленных, но пока еще разрозненных современных наук может оказаться безуспешной. Научный подход, основанный на использовании молекулярных и атомарных методов визуализации, не позволяет увидеть целое, объяснить причинно-следственные связи и конечную цель существования опухоли как сложной биологической системы. Ученых, придающих излишнее значение мелким научным фактам, древние иронично называли *sumini sectores* – расщепляющими тминные зерна.

Роль генетических причин в развитии рака бесспорно, однако, вероятно, существуют и другие механизмы канцерогенеза. Об этом писал еще Peyton Rous, лауреат Нобелевской премии в области физиологии и медицины: «Многочисленные исследователи убеждены, что рак – это результат соматических мутаций. Поэтому большинство ученых не видят и не ищут причин, чтобы работать в других направлениях и узнать его характер».

Сегодня мы, действительно, изучаем рак с позиций редукционизма (методологический принцип, согласно которому сложные явления могут быть полностью объяснены с помощью изучения и описания совокупности простых явлений, из которых состоит эта сложная система). Принцип редукционизма дробит и тем самым упрощает описание объекта, сводит сложное к простому, игнорируя появление эмерджентных свойств в системах более высоких уровней организации. Эмерджентные свойства (emergent – возникающий, неожиданно появившийся) – это свойства системного качества. Они не присущи отдельным элементам системы и не являются следствием простой суммы свойств ее составных частей. Эмерджентные свойства появляются внезапно в результате не количественной, а качественной трансформации всей структуры.

Еще Аристотель говорил, что целое больше, чем сумма его частей, – очень уместная аналогия по отношению к злокачественной опухоли...

В отличие от редукционизма философский и научно-методологический подход, называемый холизмом, изучает взаимоотношения части и целого, исходя из качественного приоритета и доминирования последнего. «Только целое имеет смысл», – полагал Г. Гегель. В связи с этим принцип холизма гласит: познание целого должно предшествовать познанию его частей. Холизм как научная и методологическая концепция активно используется в синергетике (науке об общей теории систем).

Синергетика, или теория открытых систем, представляет собой новую обобщающую науку, изучающую основные законы самоорганизации сложных систем на основе принципов сетевых взаимодействий и нелинейной динамики. Синергетика – наука о «неожиданных» явлениях, причиной которых является неустойчивость. Синергетика акцентирует внимание на согласованности взаимодействия частей при образовании структуры как единого целого. Сегодня эта наука становится языком междисциплинарного общения генетиков, эволюционистов, молекулярных биологов, математиков, физиков, специалистов по комбинаторной химии и биоинформатике. Инструменты этой науки вполне можно использовать для изучения фундаментальных основ онкологии.

В 1960-х гг. Prehn впервые провел аналогию и сравнил злокачественную опухоль с новым органом человеческого организма. Автор статьи считает, что с современных позиций опухоль следует рассматривать уже не как орган, а как самоорганизующуюся, с большим первоначальным запасом прочности, самодостаточности и избыточности, очень сложную, пластичную, находящуюся в состоянии неравновесия, усложняющуюся, обновляющуюся и меняющую свои свойства в ответ на внешние воздействия (гипоксия тканей, дефицит питательных веществ и энергии, проводимая химио- и лучевая терапия) устойчивую живую открытую биологическую систему, представленную не только гетерогенными злокачественными клетками различной иерархии, но и состоящую из доброкачественных мезенхимальных, иммунных и воспалительных клеток организма, взаимодействующих между собой с помощью эволюционно приобретенных механизмов (цитокины, факторы роста, эписомы и др.) в пределах одной экосистемы (в пределах организма конкретного человека, а может, и в пределах всего биологического вида).

Опухоль является открытой системой, поскольку обменивается веществом, энергией и информацией с окружающей средой (онкологический больной выделяет в окружающую среду до 3,0 г ДНК в сутки). Развитие злокачественной опухоли может быть описано с точки зрения теории эволюции Дарвина: раковая клетка подчиняется законам наследственности, изменчивости и естественного отбора.

В то же время эволюция опухоли как синергетической системы не может прогнозироваться с абсолютной точностью, она непредсказуема и стохастична. Тем не менее все элементы опухоли (гетерогенные и иерархически подчиненные клоны злокачественных клеток первичной опухоли, существующие в условиях доброкачественного микроокружения, циркулирующие опухолевые клетки, дремлющие непролиферирующие микрометастазы, клинически реализовавшиеся гематогенные метастазы, многочисленные циркулирующие факторы роста, цитокины, клетки воспаления и клетки иммунной системы, вовлеченные в программу канцерогенеза) демонстрируют согласованное функционирование всех подсистем. Это не хаос, это биологическая система, находящаяся в состоянии неравновесия. Даже малое внешнее воздействие на открытую систему при ее неустойчивости может привести к непредсказуемым последствиям.

С одной стороны, возврат к начальному состоянию в открытых системах практически невозможен, во всяком случае, возникает крайне редко; с другой – специалистам по синергетике хорошо известно, что в таких системах часто имеют место спонтанные эффекты согласованного взаимодействия внутренних подструктур. Эти механизмы реализуются с помощью обратной связи на уровне сетевых эффектов. Влияя на указанные процессы, можно управлять всей системой, как это делают физики, добиваясь состояния упорядоченности в открытых системах, находящихся в состоянии неравновесия.

Очевидно, что навязать такой сложной биологической системе, как опухоль, необходимое поведение и сформировать ее упорядоченность очень трудно. Гораздо

логичнее действовать, опираясь на знание внутренних законов ее организации и развития. И именно системная биология доказывает, что, несмотря на неустойчивость и неравновесность, синергетическими системами можно управлять!

Прогресс следующего десятилетия

Несмотря на всю сложность проблемы, в следующем десятилетии у нас есть основания для оптимизма. Общий оптимизм основывается на многих важных достижениях в онкологии — все более глубоком понимании биологии рака, комплексном изучении генома опухоли, появлении сверхсовременных молекулярных технологий визуализации раковых клеток и их субцеллюлярных структур, глубоких экспериментальных исследований на генетически модифицированных мышах, использовании нанотехнологий.

Дальнейшее накопление научных данных в онкологии будет связано с развитием функциональной геномики и появлением более новых и эффективных методов секвенирования ДНК. Это позволит в самом скором времени сделать массовым индивидуальное прочтение генома. В следующем десятилетии будет продолжено накопление знаний об эпигеноме, протеоме, внеклеточном протеоме (секретоме) и метаболоме рака, исследования створовых клеток рака. Понимание их роли в канцерогенезе и механизмах рецидивов после радикального лечения, по мнению многих исследователей, является ключевой задачей онкологии будущего. Молекулярные технологии будут прочно интегрированы в практику врача-онколога, а молекулярная патология станет фундаментом онкологии. Все «-омики» будут развиваться в контексте системной биологии и синергетики, поскольку только этот подход позволит ответить на ключевые вопросы канцерогенеза.

Создание новой научной конструкции

Успех в лечении рака может произойти только в случае качественно нового культурного сдвига в академических кругах и в прикладной науке, которые должны очень быстро реагировать на все новое, возникающее в биологии. Чтобы действительно понять причинно-следственные связи и конечные цели существования рака как особо сложной пластичной развивающейся биологической системы, необходимо создание междисциплинарных научных групп на основе системного подхода в биологии. Очевидно, что максимальный прогресс можно ожидать при слиянии знаний, технологий (хотя сегодня в большинстве онкологических центров вообще отсутствует доступ к высококачественным биотехнологиям) и принципиально новой организационной научной конструкции, которую еще предстоит создать в следующем десятилетии.

Идеальным для этой цели может быть создание институтов системной биологии, как это предлагает сделать Лерой Худ. Возможно, допустимым является и объединение научных усилий уже имеющихся научных центров на основе внутри- и межгосударственного сотрудничества. Очень важно не сокращать, а наращивать финансирование фундаментальных исследований с последующей коммерциализацией полученных данных, используя финансовые резервы государственных научных программ и венчурных биотехнологических компаний.

Еще одной важнейшей проблемой на пути преодоления рака является существующий разрыв даже не между практической и фундаментальной наукой, а между наукой и государственной политикой в организации здравоохранения многих стран. И действительно, задачи науки и политики часто не совпадают, что неоднократно отмечалось во Всемирной декларации Международного противоракового союза (UICC). Президент UICC E.L. Cazar призывает увеличить объем инвестиций в независимые фундаментальные исследования и прикладные разработки в области онкологии, а также ускорить процесс внедрения результатов исследований в клиническую и общественную практику здравоохранения.

Является ли последнее десятилетие потерянным? Сказать так — значит отрицать колоссальные достижения биологической революции начала XXI века. В то же время следует опасаться, что в следующем десятилетии прогресс опять может быть связан с дальнейшим накоплением научных фактов, а фундаментальных концептуальных изменений в понимании механизмов и причин развития рака не произойдет. Но скорее всего, по мнению известного современного онколога R.A. De Pinho, «будущие достижения в изучении рака окажутся непредсказуемыми и через 10 лет, оглядываясь назад, мы снова будем удивляться невообразимому прогрессу, который был достигнут во втором десятилетии постгеномной эры».

Список литературы находится в редакции.

Витамины группы В и профилактика онкологических заболеваний

Проблемы взаимосвязи витаминотерапии и онкологических заболеваний активно обсуждаются многие годы. С одной стороны, у пациентов со злокачественными новообразованиями имеется спектр потенциальных точек приложения для применения витаминов: это и дефицит последних, обусловленный провоцируемым опухолью искажением метаболических процессов, и коррекция последствий лечения основного заболевания, и ведение сопутствующей патологии, предполагающее витаминотерапию. С другой стороны, в некоторых исследованиях установлен возможный профилактический и даже терапевтический эффект витаминов в отношении развития или рецидивирования рака. Вместе с тем длительное время остается дискуссионным вопрос относительно безопасности применения витаминов у онкологических больных. Представляем вниманию читателей обзор ряда исследований, в которых изучалась связь терапии витаминами группы В и онкологической патологией.

Онкологический процесс оказывает системное воздействие на организм и характеризуется повышенным потреблением витаминов и нутриентов. Мутации, вызывающие специфический изоферментный сдвиг, обеспечивают клеткам опухоли высокое конкурентное преимущество над нормальными тканями в отношении потребления различных питательных веществ. В последнее время получены интересные научные данные относительно витаминов группы В, безопасность применения которых при онкологических заболеваниях длительное время дискутировалась в научном сообществе. Как известно, витамины группы В, в частности В₁, В₆, В₁₂, необходимы для обеспечения многих ключевых метаболических реакций как в нормальных, так и в опухолевых клетках. Именно последнее обстоятельство вызывало у ученых опасения относительно безопасности терапевтического применения витаминов указанной группы у онкологических больных. В данном контексте вопрос о безопасности применения витаминов группы В (при наличии прямых показаний) у больных раком актуален для рассмотрения. В то же время в ряде исследований была продемонстрирована возможная профилактическая роль повышенного потребления витаминов рассматриваемой группы в отношении возникновения рака. Например, взаимоотношения между терапевтическим применением витаминов и различными видами онкологической патологии были в центре внимания исследования, проведенного American Medical Research Foundation (2011). В частности, определялась способность витаминов группы В влиять на риск развития рака. Проведенные ученые генетические исследования помогли выявить ряд факторов, являющихся связующим звеном между тиамин (В₁) и опухолевыми клетками, включая гены, кодирующие белок-транспортер фолатов (SLC190 и фермент поли(АДФ-рибоза)полимеразу-1α, также транскриптаза, транскрипционный фактор p53 и редуцированную форму НАДФ. В исследовании показана существенная связь между опухолевым ростом и низким уровнем тиамин в сыворотке крови. Сегодня влияние В₁ на течение онкологических заболеваний активно дискутируется: данные некоторых исследований указывают на ингибирующий эффект повышенных доз тиамин в отношении опухолевых клеток, другие исследователи говорят о способности витамина В₁ повышать сопротивляемость опухолевых клеток воздействию химиотерапии. Тем не менее исследователи единодушны в том, что у онкологических пациентов может развиваться дефицит тиамин, становясь причиной серьезных расстройств, требующих парентерального введения указанного вещества. Цитируемое исследование 2011 года также показало, что повышение доз В₁ приводит к увеличению ингибирующего эффекта на рост опухолевых клеток.

Лабораторные и эпидемиологические исследования последних лет показывают, что витамин В₆, являющийся коферментом метаболического пути фолиевой кислоты, может оказывать протекторный эффект в отношении некоторых видов рака. Так, в эпидемиологическом исследовании, проведенном шотландскими учеными с участием почти 5 тыс. человек, был продемонстрирован профилактический эффект витамина В₆ в отношении развития колоректального рака (E. Theodoratou, S.M. Farrington, A. Tenesa et al., 2009). Выполненный этими же исследователями метаанализ показал аналогичную связь между потреблением витамина В₆ и риском развития колоректального рака, анализ в стратифицированных подгруппах выявил усиление эффекта в возрастной группе ≥55 лет. Авторы исследования заявили о значимости дальнейшего изучения профилактического действия витамина В₆ и механизмов, с помощью которых этот эффект опосредуется.

В другом испытании, проведенном учеными Гарвардского университета, показано, что активная форма витамина В₆ может снижать риск развития колоректального рака у мужчин. По мнению авторов работы, протекторное влияние активной формы витамина В₆ (пиридоксальфосфата)

обеспечивается за счет предотвращения аберраций в метаболизме одноуглеродных соединений или за счет противовоспалительного действия. В данном исследовании было продемонстрировано снижение риска колоректального рака у мужчин при повышении сывороточного уровня пиридоксальфосфата. Данный эффект проявлялся независимо от наличия других одноуглеродных метаболитов и воспалительных биомаркеров (J.E. Lee, H. Li, E. Giovannucci et al., 2012).

В другом исследовании изучалось влияние комбинированной терапии с применением фолиевой кислоты (2,5 мг), витаминов В₆ (50 мг) и В₁₂ (1 мг), которая назначалась в связи с высоким кардиоваскулярным риском, на развитие колоректальной неоплазии у женщин (n=1470). Следует отметить, что исходный риск развития колоректальных аденом у пациенток, включенных в исследование, достигал 24%. Снижения риска развития колоректальной аденомы не было показано, но результаты этой работы позволили говорить о безопасности применяемой терапии у женщин с повышенным риском развития злокачественного образования указанной локализации. Статистически значимой разницы в частоте развития аденомы у женщин исследуемой и контрольной групп в этом исследовании не установили.

В экспериментальном испытании, проведенном американскими учеными, получены интересные данные относительно возможного профилактического воздействия тиамин в отношении развития гепатоцеллюлярной карциномы при болезни Вильсона-Коновалова (С.Т. Sheline, 2008). Как известно, болезнь Коновалова вызвана генетическим дефектом — мутацией в гене Atp7b, кодирующем Р-тип АТФ-азы; сопровождается накоплением Cu²⁺ в печени и высоким риском развития гепатоцеллюлярной карциномы. Исследование на экспериментальной модели — мышах с мутацией гена Atp7b — показало, что частота развития онкологического поражения печени к 16-му месяцу жизни в группе грызунов, получавших тиамин, не превышала 30% против более чем 75% у животных контрольной группы. При этом продолжительность жизни мышей, получавших тиамин, увеличивалась.

Интересные данные получены в недавно опубликованном эпидемиологическом исследовании, в котором изучалась связь между сывороточными уровнями витаминов В₆, В₁₂, метионина и риском развития рака грудной железы (РГЖ) у женщин. Изучался комбинированный относительный риск (95% доверительный интервал) заболеваемости РГЖ в зависимости от сывороточных уровней и потребления с пищей витаминов и метионина. В итоге установлено, что сывороточный уровень пиридоксальфосфата и уровень потребления метионина могут быть обратно связаны с риском развития РГЖ, особенно у женщин в постменопаузе. Так, выявлено линейное соотношение, свидетельствующее, что риск развития РГЖ снижается на 23% (p<0,01) на каждые 100 пмоль/л прироста уровня пиридоксальфосфата и на 4% (p=0,05) на каждый 1 г повышения потребления метионина. Обратная связь между риском развития РГЖ и потреблением витамина В₆ с пищей, а также потреблением с пищей витамина В₁₂ и его сывороточными уровнями в этом исследовании была незначительна (W. Wu, S. Kang, D. Zhang, 2013).

Таким образом, в последние годы существенно расширяются представления о взаимосвязи потребления витаминов группы В и онкологических заболеваний. И хотя существующие данные относительно антиканцерогенной роли витаминов группы В нуждаются в дальнейшем уточнении и пока не позволяют говорить о внедрении соответствующих мер профилактики, можно обсуждать относительную безопасность их терапевтического применения (в том числе парентерального введения) у онкологических больных при наличии к тому прямых показаний.

Подготовила Катерина Котенко