

Институт экспериментальной патологии, онкологии и радиобиологии им. Р.Е. Кавецкого НАН Украины, Киев, Украина

Ключевые слова:

злокачественные новообразования, системная биология, персонализированное лечение.

В эру развития постгеномных технологий в научных публикациях все чаще используют термин «персонализированная медицина». Наши современники зачастую утверждают, что введение этого термина в практическую сферу деятельности относится к переходному периоду из XX в XXI век, связывая это с первой монографией К.К. Jain «Personalized Medicine», изданной в 1998 г., и последующими публикациями [1, 2]. Однако ради объективности важно отметить, что необходимость персонализации лечебных методов осознавалась давно и являлась «старой» мечтой с момента возникновения материалистических взглядов на возникновение и лечение болезни. Еще Гиппократ как самый знаменитый врач Античности ставил человека, а не болезнь в центр искусства врачевания.

Современное значение термина «персонализированная медицина» позволяет утверждать, что такой подход к профилактике, диагностике болезни и лечению пациента — не менее чем революция, которая опирается на научные знания, подтверждающие, что как сами люди, так и течение их заболеваний имеют существенные различия.

Расширение знаний о молекулярной природе заболевания позволяет увеличивать число новых маркеров и самое главное потенциальных биологических мишеней для лекарственных средств. В настоящее время онкология является одной из наиболее наукоемких отраслей медицины. В то же время колоссальный объем научных данных об этиологии и патогенезе злокачественных новообразований, выявление молекулярных изменений в геномных и эпигенетических механизмах регуляции опухолевой клетки и использование этих показателей в диагностике и терапии рака все еще не дают ожидаемых результатов в виде значительного повышения выживаемости и качества жизни онкологических больных. Причиной этого может быть несколько упрощенное представление о сущности опухолевой болезни и ее развитии как похожих патологических процессах. Однако даже если представить, что разные виды раковых опухолей могут иметь одинаковые механизмы возникновения, они сопровождаются дополнительными изменениями разных генов. Такие изменения (мутации, ампли-

ОТ СИСТЕМНОЙ БИОЛОГИИ РАКА ДО МЕТОДОЛОГИИ ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННОГО ЛЕЧЕНИЯ

Резюме. *Обосновано, что дальнейший прогресс в повышении результатов лечения больных онкологического профиля в значительной мере может быть достигнут на основе разработки современных наукоемких алгоритмов персонализированной диагностики, противоопухолевого лечения и мониторинга его эффективности.*

фикации, транслокации) через качественные и количественные особенности экспрессии упомянутых генов формируют «молекулярный профиль», который является уникальной характеристикой опухоли конкретного больного. В настоящее время установлено, что большинство опухолей обладает вариабельностью по широкому спектру морфологических и функциональных показателей, которые включают фенотипические, генотипические и эпигенетические признаки. При этом в процессе прогрессии опухоли составляющие ее клетки претерпевают ряд разнообразных изменений. Различные опухоли отличаются по составу экстрацеллюлярного матрикса, по степени васкуляризации, количеству и типу клеток иммунной системы, инфильтрирующих опухолевую паренхиму, по метаболическим особенностям микроокружения и т.д. Одной из базисных причин гетерогенности опухолевого пласта является генетическая и геномная нестабильность, вызванная нарушением последовательности нуклеотидов ДНК и ошибками в реаранжировке хромосом, которые определяют уровень экспрессии онкогенов и опухолевых супрессоров.

Возникновение генетических изменений в значительной степени обусловлено нарушением в программе эпигенетического регулирования опухолевой клетки, что сопровождается общим гипометилированием генома и гиперметилированием промоторов отдельных генов. Эпигенетическая гетерогенность считается ключевым фактором в прогрессии опухолевой болезни и формировании резистентности к цитостатической терапии. Поэтому процессы метилирования ДНК, модификация гистонов становятся объектом повышенного интереса исследователей. Важность такого явления свидетельствует о том, что возникновение злокачественного процесса происходит не только вследствие необратимых изменений в геноме клетки, но и в результате эпигенетических нарушений, прежде всего за счет изменения статуса метилирования ДНК, которое имеет потенциальное свойство обратимости, к примеру, лишь моделированием уровня гомоцистеина [3] (рис. 1).

Следовательно, популяция опухолевых клеток, обладающая характерным генетическим, эпигенетическим и фенотипическим профилем, может опре-

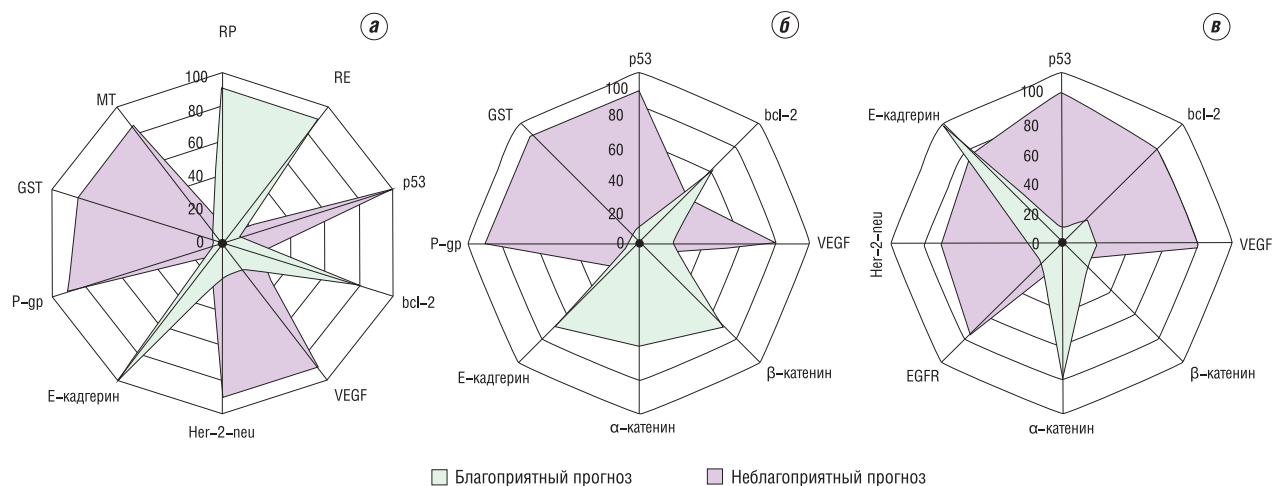


Рис. 2. Диаграмма молекулярного профиля опухолевых клеток а) рака молочной железы, б) рака яичника, в) рака желудка и прогноза течения заболевания

ной опухоли и ее метаболического алгоритма. Так, например, приобретение клетками рака молочной железы фенотипа резистентности (P-gr⁺, GST, повышенная экспрессия MT и др.) коррелирует с его более агрессивными гистологическими формами и метастатическим потенциалом. Использование схем противоопухолевой терапии с учетом уровня экспрессии белков, ассоциированных с лекарственной резистентностью, рецепторов эстрогенов, прогестерона и Her-2/neu достоверно увеличивало 3-летнюю безрецидивную и общую выживаемость больных местнораспространенным раком молочной железы [10, 11].

Говоря о персонализированной медицине в онкологии, нельзя не учитывать высокий уровень эндогенной и экзогенной интоксикации, которые могут существенно влиять на фармакокинетические и фармакодинамические параметры, обуславливая уровень накопления и реализации лекарственного препарата в опухолевом очаге. Колебания дозы связаны также и с нарушением метаболизма и выведения лекарства из организма. В этих процессах важную роль играют ферменты метаболизма и состояние большого семейства белков-транспортёров (к примеру изоферментов цитохрома P450 и др.). Изменение их активности может быть вызвано сопутствующими заболеваниями, различными ксенобиотиками, а также полиморфизмом генов, кодирующих эти белки. Другими словами, претендуя на внедрение основ персонализированной медицины, необходимо провести глубокий анализ и отработку алгоритма использования огромного арсенала фундаментальных и клинических знаний. И это обязывает нас сегодня 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 пациентов онкологического профиля пред-

полагает 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); *метабомика* (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, по-видимому, 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.

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.

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 в развитии научных знаний в данной области, начало которым было положено в период макроскопического исследования опухолей. Благодаря работам Гиппократов мировая наука получила термин «рак» («карцинома»), были накоплены данные о вариативности и локализации опухолей, 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 годах работами Альберта Кунса начинается эра иммуногистохимического исследования злокачественных новообразований, а также изучения роли отдельных белков в процессе канцерогенеза и функционирования опухолевых клеток. В результате были открыты новые маркеры для диагностики и мишени для медикаментозного воздействия, разработаны высокотехнологичные таргетные препараты.

Современные подходы и методы исследования позволяют надеяться на то, 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 ми-РНК — малых регуляторных молекул, влияющих на посттрансляционные процессы в клетке на уровне синтеза белков. Зная о соотношении регуляторных молекул ми-РНК в клетках при злокачественной трансформации или при развитии резистентности к химиотерапии, а также о процессах метилирования, ацетилирования, фосфорилирования ДНК, мы сможем регулировать функцию генов, отвечающих за процессы малигнизации, метастатический потенциал, чувствительность опухоли к медикаментозной терапии, что позволит в перспективе обеспечивать индивидуальный (персонализированный) подход к ведению каждого больного (рис. 3).

Сегодня усилиями сотрудников Института экспериментальной патологии, онкологии и радиобиологии им. Р.Е. Кавецкого НАН Украины создана база данных «Диагностика, терапия, онкоген и онкопротеом», в которой аккумулирована информация о молекулярных процессах, регуляторных факторах, системах сигнальных каскадов, функциональном состоянии генома, эпигенетике по отдельным локализациям опухолей [12, 13, 14]. Эта программа разработана как удобный в использовании инструмент, применение которого в клинической практике врача позволит обеспечить высокий уровень диагностики и поиска оптимальных

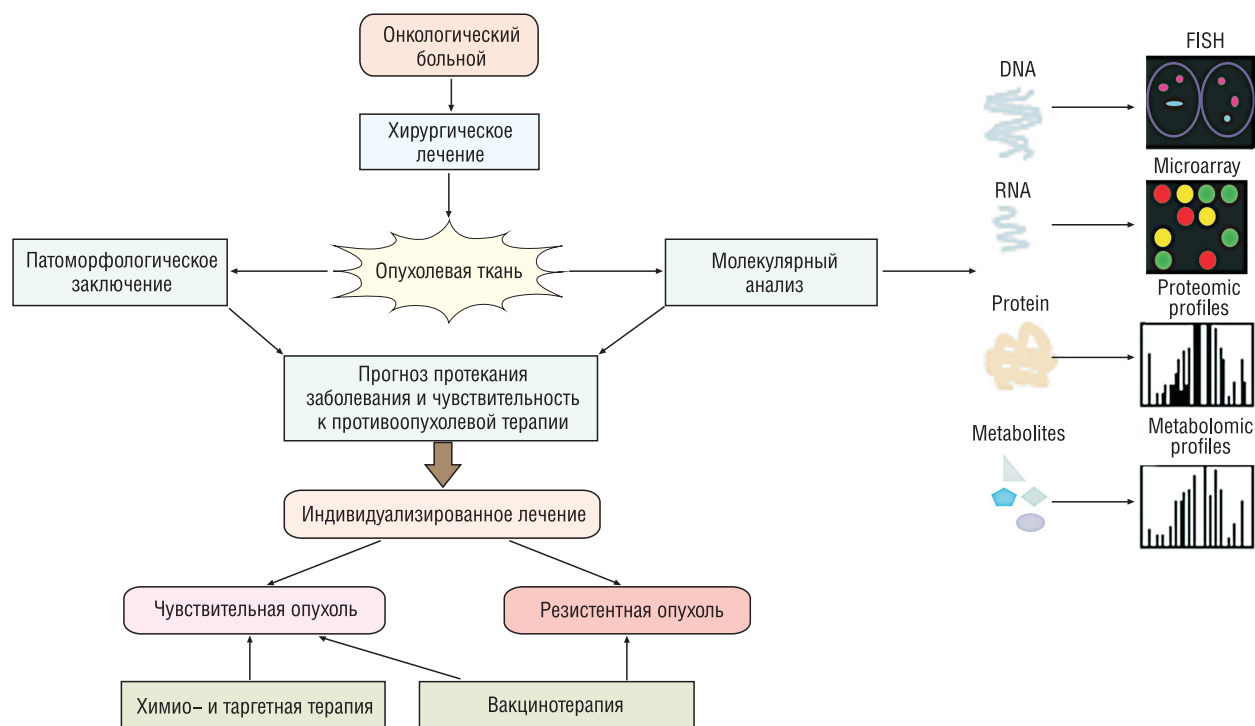


Рис. 3. Структура элементов логики в персонализированной диагностике и терапии онкологических больных

ВЗГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ

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.

Успех в терапии больных онкологического профиля во многом может быть достигнут лишь за счет удачного сочетания современных наукоемких технологий. Однако, к сожалению, глубокие знания о природе злокачественного процесса не всегда своевременно используются в клинической практике. Новый этап развития онкологической науки и клинической практики свидетельствует о «появлении света в конце туннеля». На заседании Генеральной ассамблеи онкологических институтов Европы, которое состоялось в Берлине (Германия) в мае 2012 г., было отмечено, что достичь успеха в терапии возможно лишь при учете персонализированных маркеров опухолевого процесса. Это становится приоритетным проектом в странах Европейского Союза и США, что будет способствовать использованию инновационных и наукоемких технологий для повышения эффективности и безопасности, прежде всего, фармакотерапии.

Таким образом, персонализированная медицина представляет собой интегральную медицину, базирующуюся на современном алгоритме диагностики, лечения и мониторинга эффективности терапии. Увидеть целостность системы и достичь желаемого результата возможно лишь при создании информационно-аналитической мультифакториальной базы данных и ее адаптации для решения современных проблем клинической онкологии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Jain KK. Personalized Medicine. Decision Resources Inc. Waltham, MA, USA, 1998.
2. Jain KK. From molecular diagnostics to personalized medicine. *Exp Rev Mol Diagn* 2002; **2**: 299–301.
3. Chekhun VF, Prysimska TV, Pogribny IP. The impact of tumor growth on plasma homocysteine levels and tissue-specific DNA methylation in Walker-266 tumor-bearing rats. *Exp Oncol* 2007; **29** (4): 262–266.
4. Rahman SZ, Khan RA, Gupta V, Uddin M. Pharmacoenvironmentology — a component of pharmacovigilance. *Environ Health* 2007; **6**: 20.
5. Schectman JM, Schorling JB, Nadkarni MM, Voss JD. Determinants of physician use of an ambulatory proscripton expert system. *Int J Med Inform* 2005; **74** (9): 711–7.
6. Chekhun VF, Lukyanova NYu, Urchenko OV, Kulik GI. The role of expression of the components of proteome in the forma-

tion of molecular profile of human ovarian carcinoma A2780 cells sensitive and resistant to cisplatin. *Exp Oncol* 2005; **27** (3): 191–5.

7. Лук'янова НЮ, Юрченко ОВ, Свиницкий ВС, Чехун ВФ. Прогностичні молекулярні маркери у хворих на рак яєчника. *Онкологія* 2006; **8** (3): 241–4.

8. Лук'янова НЮ, Базась ВМ, Галахін КО. Особливості експресії білків p53, Bcl-2 та рецепторних тирозинкіназ у пухлинах хворих на рак шлунка. *Онкологія* 2009; **11** (1): 35–38.

9. Bazas VM, Lukyanova NY, Demash DV, et al. Relation between cell-to-cell adhesion and angiogenesis and clinicomorphological prognostic factors in patients with gastric cancer. *Exp Oncol* 2008; **30** (3): 235–9.

10. Chekhun VF, Zhylichuk VE, Lukyanova NY, et al. Expression of drug resistance proteins in triple-receptor-negative tumors as the basis of individualized therapy of the breast cancer patients. *Exp Oncol* 2009; **31** (2): 123–4.

11. Шпильова СІ, Юрченко ОВ, Волкова КД та ін. Прогностичне значення пухлиноасоційованих молекулярних маркерів у хворих на рак молочної залози з різним фенотипом лікарської резистентності. *Онкологія* 2007; **9** (2): 110–14.

12. Чехун ВФ, Бучинська ЛГ, Глушенко НМ та ін. База даних «Особливості функціонального онкогеному» як основа сучасної діагностики і лікування хворих зі злякисними пухлинами. Повідомлення 1. *Онкологія* 2009; **11** (1): 55–8.

13. Чехун ВФ, Бучинська ЛГ, Глушенко НМ, Соляник ГІ та ін. База даних «Особливості функціонального онкогеному» як основа сучасної діагностики і лікування хворих зі злякисними пухлинами. Повідомлення 2. *Онкологія* 2009; **11** (3): 200–202.

14. Бучинська ЛГ, П'ятчаніна ТВ, Дворщенко ОС, Глушенко НМ, Чехун ВФ. Бази даних як модель інформаційно-аналітичного забезпечення наукової та інноваційної діяльності. «Роль і значення інтелектуальної власності в інноваційному розвитку економіки». Матеріали І Міжнародної науково-практичної конференції, 5-6 листопада 2009 р., м. Хмельницький, 2009: 160–3.

FROM SYSTEM BIOLOGY OF CANCER TO METHODOLOGY OF PERSONALIZED TREATMENT

V.F. Chekhun

Summary. *It is proved that further progress in improving the results of treatment of patients with oncological profile to a large extent can be achieved on the basis of the development of modern knowledge-intensive algorithms personalized diagnosis, anticancer treatment and monitoring of its efficacy.*

Key Words: malignant tumors, system biology, personalized treatment.

Адрес для переписки:

Чехун В.Ф.

03022, Киев, ул. Васильковская, 45

Институт экспериментальной патологии, онкологии и радиобиологии им. Р.Е. Кавецкого НАН Украины