

Т.В. Пятчанина

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

ФУНДАМЕНТАЛЬНЫЕ ЗНАНИЯ КАК ОСНОВА НОВОВВЕДЕНИЙ В КЛИНИЧЕСКОЙ ОНКОЛОГИИ

Дайджест докладов секции «Концептуальные вопросы экспериментальной и фундаментальной онкологии» на XIII Съезде онкологов и радиологов Украины (26–28 мая 2016 г.)

В течение последних десятилетий произошел определенный прогресс в улучшении результатов лечения и качества жизни больных со злокачественными новообразованиями. Решение конкретных клинических задач стало возможным вследствие транслирования достижений фундаментальной онкологии постгеномной эры, которая ознаменовала собой начало революции XXI века в биологии и медицине. Возникновение и развитие семейства инновационных технологий («omics») — геномики, транскриптомики, протеомики, метаболомики, фармакогеномики, биоинформатики — как инструмента обработки геномных и постгеномных данных позволили рассматривать опухолевую болезнь с точки зрения системной биологии. Благодаря объединенным усилиям специалистов этих областей знаний произошла генерация огромного массива фундаментальных научных данных, что дало возможность разрабатывать инновационные средства профилактики, выдвинуть новую парадигму диагностики и лечения, основанную на персонализированном подходе, то есть с учетом понимания индивидуальных особенностей патогенеза болезни и свойств организма. Сегодня профилактическая и прогностическая направленность авангардной индивидуализированной медицины в онкологии сталкивается с необходимостью поиска новых клеточных и молекулярных мишеней для персонализированного определения предрасположенности к заболеванию и предотвращения его путем адекватных методов и мер профилактики; применения молекулярно обоснованной терапии; разработки инновационных таргетных препаратов. Этот подход в онкологии позволит составить целостный молекулярно-биологический портрет заболевания конкретного пациента с использованием фундаментальных знаний и научно-методических компетенций в области клеточной и молекулярной биологии, геной инже-

рии, биохимии белка, нанотехнологий, оценки непосредственных и отдаленных результатов лечения больных с онкологической патологией, что является предметом трансляционной медицины.

Фундаментальная наука предлагает сегодня достаточно широкий выбор маркеров терапевтического и диагностического воздействия, которые укладываются в понятие биологической переменной, характеризующей клетку, орган, физиологическое, патологическое или клиническое состояние.

26–28 мая 2016 г. в Киеве состоялся очередной XIII Съезд онкологов и радиологов Украины — представительное собрание как авторитетных и известных профессионалов в области клинической и экспериментальной онкологии, так и молодых исследователей и врачей со всей Украины. В Программе съезда были пленарные и секционные заседания, круглые столы, симпозиумы, мастер-классы, стендовые сессии; было проведено заседание Экспертной проблемной комиссии «Онкология» Министерства здравоохранения и Национальной академии медицинских наук Украины. В завершение мероприятия принята Резолюция XIII Съезда онкологов и радиологов Украины.



Директор Института экспериментальной патологии, онкологии и радиобиологии (ИЭПОР) им. Р.Е. Кавецкого Национальной академии наук (НАН) Украины академик НАН Украины, доктор медицинских наук, профессор **В.Ф. Чехун** представил доклад на тему «Фундаментальные знания — основа новой парадигмы клинической онкологии». В начале своего выступления докладчик подчеркнул, что успехи клинической онкологии основаны на достижениях современных

фундаментальных знаний, разработке новых диагностических и терапевтических технологий и новых лекарственных форм, то есть экспериментальных разработках, которые реально могут улучшить показатели продолжительности и качества жизни больных. Именно фундаментальные знания дают ученому и клиницисту возможность целостного восприятия этиологии и патогенеза заболевания, а также позволяют искать пути оказания помощи больным не только на основе утвержденных стандартов, а посредством создания основ индивидуализированной диагностики и персонализированной терапии. Этот более современный инновационный подход, который активно разрабатывается во всем мире, сможет обеспечить идентификацию контингентов больных и по сравнению с подходом, базирующемся на стандартах, позволит получать у пациентов положительный клинический ответ на примененную адекватную терапию. Персонализированная медицина — интегральное понятие, концептуально представляющее собой комплекс индивидуализированного, прецизионного, предиктивного и стратификационного подхода. Персонализированный подход к лечению больных онкологического профиля предполагает использование принципов системной биологии, возникшей на стыке биологии и теории сложных систем, которая предоставляет методический аппарат для экспериментальных исследований и дает возможность получить наиболее целостное (в рамках взаимодействия «опухоль — организм») представление об опухолевом процессе.

На примере канцерогенеза молочной железы В.Ф. Чехун продемонстрировал сложную схему клеточных, клеточно-матриксных взаимодействий и молекулярных механизмов, задействованных в прогрессии опухолей. Акцентируя внимание слушателей на актуальности задачи идентификации у каждого участника сложной системы таких взаимодействий, автор подчеркнул необходимость понимания роли таких составляющих опухолевого процесса, как микроокружение опухолей, метаболический процесс, генетическо-эпигенетическое взаимодействие, без которых невозможна разработка тактики диагностики и лечения. Докладчик отметил, что в ИЭПОР им. Р.Е. Кавецкого НАН Украины сегодня активно проводятся исследования, результаты которых расширяют арсенал возможностей клинического применения таких объектов, как: микроРНК, которые играют значимую роль в формировании клеточного разнообразия, регулируют экспрессию генов, задействованных в основных этапах жизненного цикла клетки, выступают паракринными и аутокринными регуляторами клеточного микроокружения; микроэлементы — важнейшие участники неопластического процесса, формирующие непосредственно редокс-состояние клетки с обеспечением антиоксидантно-проксидантного равновесия, оказывающие влияние на жизнеспособность макромолекул (окислитель-

ная модификация белков и нуклеиновых кислот, окисление липидов клеточных мембран).

Наметив перспективы будущих направлений развития онкологической науки, докладчик указал на вероятность пересмотра классификации злокачественных новообразований с учетом современных достижений системной биологии, что будет способствовать более полному внедрению персонализированного подхода в клиническую практику.

Важное место в докладе отведено проблеме опухолевой гетерогенности, проявлением которой являются не только факторы молекулярно-генетической нестабильности, но также вариабельность экспрессии разных маркеров и морфологического строения клетки. Существенным средством регуляции гетерогенности выступает химиолучевая терапия. Именно под действием химиопрепаратов и ионизирующего излучения происходит формирование клонально-селекционной популяции резистентных опухолевых клеток. Проблема лекарственной резистентности является одной из ключевых проблем практической онкологии и активно разрабатывается в ИЭПОР им. Р.Е. Кавецкого НАН Украины. Исследования в этой сфере позволили раскрыть дополнительные механизмы резистентности опухолей, указав на роль стволовых опухолевых клеток в формировании медикаментозной резистентности новообразований.

В заключение В.Ф. Чехун отметил, что создание молекулярного портрета злокачественных новообразований и мониторинг их профиля станет основой для разработки принципиально новых методов персонализированной терапии пациентов с онкологическими заболеваниями на основе приоритетного направления биомедицины — тераностики.

Роль фундаментальной науки в создании новых средств целенаправленного воздействия на опухолевую клетку, возможные направления исследования новых биологических мишеней диагностики и терапии больных с онкологической патологией, анализ результатов научных поисков, определение сложностей и преград на пути внедрения новейших научных разработок в клиническую практику были предметом обсуждения на секции «Концептуальные вопросы экспериментальной и фундаментальной онкологии. Экспериментальная онкология в решении проблем трансляционной медицины», которая 2 дня работала в рамках съезда.

На секции были представлены устные и стендовые доклады. Программа секции отличалась насыщенностью и разнообразием по своим научным направлениям. Всего было представлено 28 секционных докладов и 9 постеров.

Открыла секцию доктор медицинских наук, профессор Н.М. Бережная докладом «Физиологическая система соединительной ткани и онкогенез», посвященным роли соединительной ткани в развитии злокачественных опухолей и, в частности, таких ее свойств, как регуляторное влияние в отношении

различных клеток и тканей, и места ее в противоопухолевой защите организма.

Докладчик остановилась на влиянии соединительной ткани на микроокружение опухоли, подчеркнув, что компоненты соединительной ткани во многом определяют основу микроокружения опухоли, а именно — принимают участие в формировании его морфологического состава; во многом определяют систему взаимодействий между различными факторами микроокружения опухоли; экстрацеллюлярный матрикс является опорной структурой (каркасом) и резервуаром регуляторных молекул (факторы роста, цитокины, хемокины и др.). Охарактеризованы компоненты соединительной ткани, которые составляют ее морфологическую основу, — фибробласты, миофибробласты, мезенхимальные (стволовые) клетки, эндотелиальные клетки, перициты, звездчатые клетки, экстрацеллюлярный матрикс, тучные клетки и макрофаги. Раскрыто понятие микроокружения опухоли как комплексного явления, особенности которого наряду с компонентами соединительной ткани определяют клетки системы иммунитета и паренхимы органа, в котором развивается опухоль, а также растворимые факторы, которые

могут секретироваться всеми взаимодействующими составляющими микроокружения, и характер такого взаимодействия зависит от особенностей всех его участников и этапов роста опухоли.

Н.М. Бережная заключила, что понимание механизмов взаимодействия компонентов стромы с опухолевыми и другими клетками микроокружения уже на ранних этапах роста новообразования предоставляет возможность целенаправленного терапевтического воздействия.

Доклад доктора биологических наук Н.Ю. Лукьяновой и соавторов «Перспективы использования микроРНК в качестве предиктивных и прогностических маркеров рака молочной железы» — это стремление исследователей к поиску путей идентификации потенциальных эпигенетических онкомаркеров — микроРНК, существенное преимущество которых перед другими биомаркерами заключается в их тканевой специфичности и стабильности как в плазме крови, так и в опухолевой ткани. При раке молочной железы, характеристикой которого является высокая гетерогенность и патогенетическое многообразие опухолей, поиск новых биологических маркеров, отражающих степень клеточного разнообразия, становится принципиально важным. В этом плане изучение роли микроРНК — малых некодирующих РНК, которые на посттранскрипционном уровне регулируют экспрессию генов, задействованных в контроле клеточного цикла, дифференцировке, инвазии и апоптозе, в формировании молекулярного профиля опухолей и определении чувствительности опухолей к цитостатикам, может стать основой для разработки новых диагностических критериев и методических подходов к оценке течения заболевания и эффективности персонализированного лечения больных.



Установлено, что нарушения обмена железа, в основе которых лежат эпигенетические механизмы — нарушение метилирования генов, кодирующих металлосодержащие белки, такие как лактоферрин, трансферрин, ферритин, имеют большое значение в опухолевой прогрессии и манифестации лекарственной резистентности. В связи с этим существенное значение приобретают исследования, направленные на определение роли металлосодержащих белков при злокачественном росте и оценку возможностей использования полученных резуль-

татов в клинической практике. В частности, считается, что железосодержащий белок лактоферрин может быть использован в качестве потенциального маркера опухолевой прогрессии и является перспективной мишенью для противоопухолевой терапии. Этой проблеме на секции были посвящены доклады кандидата биологических наук Д.В. Демаша и кандидата биологических наук Ю.В. Лозовской.

Механизм эпителиально-мезенхимального перехода как клеточной программы, которая ведет к превращению адгезивных эпителиальных клеток в подвижные, морфологически измененные стволовые мезенхимальные клетки, роли клеточного микроокружения в формировании злокачественного фенотипа, алгоритмам современной лекарственной противоопухолевой терапии (с использованием интерферона) посвящена часть докладов сотрудников ИЭПОР им. Р.Е. Кавецкого НАН Украины доктора биологических наук, профессора Ю.И. Кудрявца, кандидата биологических наук Н.А. Безденежных и кандидата биологических наук О.А. Ковалевой. Важнейшая отличительная черта опухолей — гетерогенность их клеточного состава, а эпителиально-мезенхимальный переход является новым установленным феноменом в механизме гетерогенности опухолей. Большинство маркеров (цитокератин 18, муцин Мис-1, десмоплакин), которые экспрессируются отдельно в эпителиальных или мезенхимальных клетках (виментин, фибронектин), не могут быть достаточно адекватными для прогнозирования эпителиально-мезенхимального перехода при прогрессии опухолей. При этом чрезвычайно важной составляющей лечебной стратегии больных раком является исследование профиля белков, ассоциированных с эпителиально-мезенхимальным переходом злокачественно трансформированных клеток во время течения опухолевого процесса, поскольку определенный фенотипический профиль клеток формирует и их чувствительность к противоопухолевым препаратам. С феноменом эпителиально-мезенхимальной трансформации связывают многие процессы биологии опухолевого роста и метастазирования, случаи лекарственной резистентности и рецидивы после терапии. Сегодня идет активная разработка нового поколения лекарственных препаратов — специфических ингибиторов протеаз, способных блокировать процессы трансформации фенотипа злокачественных клеток. Исследование роли интерферона — полипотентного цитокина, относящегося к группе эндогенных биологических регуляторов, — выявило изменение ассоциированных с эпителиально-мезенхимальным переходом иммунофенотипических и ростовых критериев, характер которых указывает на его комплексное действие, завершающееся утратой злокачественности опухолевых клеток при его пролонгированном действии.

Исследования, посвященные механизмам нарушения окислительного гомеостаза как критическо-

го фактора в развитии злокачественных новообразований (под руководством доктора биологических наук А.П. Бурлаки), являются логическим продолжением работ о роли метаболизма железа и металлосоодержащих белков в опухолевой прогрессии. Митохондриальная дисфункция, метаболизм железа в опухоли, супероксид- и NO-генерирующие внеклеточные источники — основные участники онкогенеза, формирующие редокс-состояние опухоли и организма в целом. Понимание этих механизмов в комплексе станет стимулом для поиска новых регуляторных терапевтических стратегий, которые могут находиться в плоскости форсирования токсического воздействия на опухолевую клетку в результате реализации свободнорадикального метаболизма.

Исследования генетики рака приобретают все большее значение для современной практической онкологии. Разработка и внедрение технологий по выявлению рака у лиц с унаследованной генетической мутацией и у их родственников, которые могут иметь повышенную склонность к развитию онкологических заболеваний, а также выявление факторов, модулирующих предрасположенность к возникновению заболевания, позволяют формировать группы риска, проводить целенаправленные мероприятия в области эпидемиологического контроля и профилактики. Доложенные в докладе доктора биологических наук Л.Г. Бучинской «Генетические предварительные условия и влияние факторов внешней среды в реализации наследственной предрасположенности к возникновению рака эндометрия и яичника» комплексные данные, по мнению авторов, дают возможность оценки информативности отдельных исследованных признаков, их комбинаций и создание методологии определения лиц, имеющих наследственную предрасположенность к возникновению рака эндометрия и рака яичника с возможностью формирования групп повышенного риска развития рака.

Работа секции продемонстрировала наличие новых идей, методологических подходов к решению экспериментальных задач, современное прочтение и трактовку уже известных фактов, новейшие фундаментальные знания, а соответственно, и новые возможности в разработке персонифицированных технологий диагностики и терапии, что дает возможность выявлять особенности течения злокачественного процесса у каждого отдельного больного. Стремление исследователей к поиску путей индивидуализации лечения, основанных на понимании механизмов канцерогенеза, ангиогенеза, лекарственной резистентности и идентификации прогностических молекулярно-биологических маркеров, вселяет надежду, что с учетом современных представлений о биологии и молекулярных механизмах злокачественного роста будет реализован дальнейший прогресс в разработке терапевтических и диагностических стратегий.