

Вельмишановний Василю Федоровичу!

Редакційні колеги та редакційні ради журналів «Experimental oncology» і «Онкология», колектив видавництва «МОРІОН» щиро вітають Вас з обранням дійсним членом (академіком) НАН України і бажають міцного здоров'я, творчої наснаги та нових звершень.

В.Ф. Чехун — видатний фахівець у галузі експериментальної та клінічної онкології, широко відомий в Україні та за кордоном, основним напрямком наукової діяльності якого є вивчення молекулярних механізмів формування резистентності до лікарських засобів, систематизація методів прогнозування індивідуального перебігу злоякісного процесу та оптимізація ефективності протипухлинної терапії. Творчий доробок В.Ф. Чехуна становить понад 280 наукових праць, серед яких 7 монографій та 17 патентів на винаходи. Під його керівництвом сформовано наукову школу «Молекулярні основи та медико-біологічні проблеми фармакорезистентності», захищено 3 докторських і 6 кандидатських та підготовлено до захисту 2 докторських та 3 кандидатських дисертацій. На сьогодні В.Ф. Чехун є директором та головою Вченої ради Інституту експериментальної патології, онкології і радіобіології ім. Р.Є. Кавецького НАН України, головою спеціалізованої ради Д 26.155.01, головою наукової ради з проблеми «Злоякісні новоутворення», головним редактором міжнародного наукового журналу «Experimental oncology» та науково-практичного журналу «Онкология», членом редколегії ряду міжнародних журналів.

В.Ф. Чехун

Інститут експериментальної патології, онкології і радіобіології ім. Р.Є. Кавецького НАН України, Київ, Україна

Ключові слова: злоякісна трансформація клітин, онкогени, гени-супресори, клітинний цикл, апоптоз, сигнальні механізми, генетична нестабільність, діагностика, протипухлинна терапія.

ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ ОНКОГЕНОМ — ОСНОВА СУЧАСНОЇ ДІАГНОСТИКИ ТА НОВОЇ СТРАТЕГІЇ ПРОТИПУХЛИННОЇ ТЕРАПІЇ

Резюме. Проаналізовано сучасні досягнення, у тому числі результати досліджень науковців Інституту експериментальної патології, онкології і радіобіології ім. Р.Є. Кавецького НАН України (ІЕПОР НАН України), у галузі молекулярної онкобіології та обґрунтовано можливості їх використання у клінічній практиці.

З моменту офіційного проголошення стосовно розшифровки геному людини в 2003 р. розпочалася ера молекулярної медицини, яка базується на засадах функціональної геноміки та протеоміки. У зв'язку з реальною можливістю аналізу генетичного матеріалу в біомедичній науці відбувається стрімка зміна поглядів, з'являються дослідження, спрямовані, перш за все, на прикладні аспекти досягнень цієї галузі знань. У постгеномну еру відбувається активне визначення нових білків або їх комплексів, які можна використовувати як пухлинні маркери для ранньої діагностики та/або потенційні мішені для медикаментозної протипухлинної терапії [1–4]. Під терміном «функціональний геном» розуміють взаємодію біля двох тисяч генів за посередництвом експресованих ними білків, які на кожному етапі життєдіяльності організму забезпечують повноцінний клітинний цикл, проліферацію, диференціювання, клітинний гомеостаз та міжклітинну комунікацію. Наука, яка займається інтегральним дослідженням генів, аналізом їх структури і функ-

ції, особливостями і послідовностями регуляторних ланок, називається геномікою. Два останні десятиріччя характеризувались бурхливим відкриттям нових онкогенів та пухлинних супресорів. На сьогодні відомо біля сотні потенційних онкогенів, два десятки пухлинних супресорів та ще стільки ж пухлинно-асоційованих генів, які втягуються у розвиток раку. Накопичення мутацій у цих генах, генетична нестабільність або аномалії системи генетичного контролю призводять до активації так званого «функціонального онкогеному».

Тривалий час лише поглиблено вивчали структуру і функції окремих онкогенів, але не проводили інтеграцію отриманих результатів для розширення знань про особливості злоякісної трансформації клітин.

Щоб зрозуміти виникнення фенотипу злоякісних клітин, треба чітко усвідомлювати, що це — полігенний та багатофакторний процес. Результати багатьох досліджень переконливо показали, що ксеногенне переміщення генів не може змінювати

фенотипічні особливості клітин, тканин, організму. Гени людини, транскрибовані бактеріальним клітинам, дріжджам, мишам, часто залишаються активними, але при цьому не порушуються елементи морфологічної структури цих організмів, що свідчить про високу еволюційну стабільність. З іншого боку, це дає підставу стверджувати, що у біологічному світі існує єдиний простір інформації. Якщо, наприклад, згадати, що інформаційний зміст генів людини і шимпанзе на 99% ідентичний, стає зрозумілим, що формування того чи іншого фенотипу клітини визначається не розбіжністю генів, а особливостями «архітектури» та функціонування генетичної сітки [5, 6]. Системи контролю стабільності геному умовно можна поділити на дві групи: 1 — репараційні, що виявляють та виправляють різні типи пошкоджень ДНК; 2 — системи контролю клітинного циклу та/або апоптозу, нормальне функціонування яких унеможливорює проліферацію клітин з різними аномаліями, у т. ч. із генетичними порушеннями. В останні роки більш чітко вимальовується загальна картина взаємодії вказаних регуляторних факторів, які є компонентами значної кількості сигнальних шляхів і суттєво впливають не тільки на стабільність геному, але й на морфогенетичні реакції та диференціювання клітин, а через регуляцію апоптозу — також на гомеостаз і конституційну стабільність тканин [7–9].

Згідно з сучасними уявленнями, злоякісна трансформація клітин виникає при накопиченні незалежних мутацій і епігеномних змін, наслідком яких є порушення регуляції клітинного циклу і апоптозу, іморталізація, генетична нестабільність, зміни морфології, диференціювання і «соціальної поведінки» клітин. Селекція мутантних клітин в умовах порушення роботи систем, що контролюють стабільність геному, забезпечує маніфестацію та прогресію пухлини. Провідну роль у канцерогенезі відіграють онкогени та гени-супресори пухлинного росту як регулятори клітинного циклу [10, 11]. Нестабільність геному робить можливим накопичення в одній клітині різних мутацій в онкогенах, генах-супресорах та інших генах, що призводить до появи гетерогенності клітинної популяції. Високий проліферативний потенціал таких клітин із одночасним порушенням експресії та функціональної активності ряду біологічно активних пептидів і білків (у т. ч. ферментів, мітогенних і мотогенних факторів) призводить до генералізації злоякісного процесу [12, 13].

Сьогодні з упевненістю можна сказати, що інструментами і важелями біологічного функціонування клітин, які дозволяють їм адекватно реагувати на вплив зовнішніх і внутрішніх факторів, є внутрішньоклітинні сигнальні шляхи. Взаємодія молекул, що залучаються до їх складу, відбувається за умов чіткої ієрархії у системі сигнальної трансдукції. Зокрема, регулятори мітотичної активності (гормони, цитокіни, фактори росту та інші ендогенні чи екзогенні чинники) взаємодіють з відповідними ре-

цепторами і частіше за все викликають їх димеризацію з аутофосфорилуванням внутрішньоклітинних доменів, що забезпечує передачу імпульсу до специфічних сигнальних білків [14–16]. Основними ланками передачі сигналів є численні кінази різних типів, адапторні білки, які не мають ферментативної активності, але після активації кіназами набувають здатність утворювати комплекси з іншими білками при формуванні сигнального ланцюга; значну роль у багатьох сигнальних ланцюгах відіграють білки, які є розподільвачами різних сигналів у клітині. Основою у формуванні передачі сигналу виступає специфічна асоціація білків та їх фосфорилування і/або дефосфорилування [13]. Цей процес зумовлює миттєву зміну конфігурації та властивостей білків-мішеней. Баланс між фосфорилуванням і дефосфорилуванням визначає швидкість, напрям і силу внутрішньоклітинного сигналу, що дозволяє координувати узгоджену роботу «центру» — ядра і «периферії» — рецепторного «ансамблю» плазматичної мембрани. Таким чином, процес формування та передачі внутрішньоклітинного сигналу є послідовним та багатоступеневим, його можна ранжувати певною інтегральною схемою (рисунок на с. 109). Може відбуватися стимуляція багатьох перехресних сигнальних шляхів, що супроводжується активацією кіназних каскадів, які передають відповідний імпульс до ядра з наступною індукцією факторів транскрипції, регуляторних генів і циклінзалежних кіназ. Ряд ключових білків-координаторів можуть бути задіяні у реалізації декількох сигнальних шляхів. Так, співробітники ІЕПОР НАН України вивчають роль деяких поверхневих рецепторів і білків-координаторів сигнальних шляхів у злоякісній трансформації клітин. Дослідження зконцентровані на аналізі механізмів регуляції метаболічних процесів, які ініціюються в В-лімфоцитах через такі поверхневі рецептори, як ВКР, CD40 та CD95. Особливу увагу приділяють визначенню ролі та місця кіназ нової родини PKD, що можуть служити медіаторами та координаторами зв'язків між різними сигнальними системами. Ідентифіковані CD150-індуковані сигнальні шляхи у нормальних та злоякісно трансформованих В-лімфоцитах; з'ясовано роль різних тирозинкіназ і фосфатаз, а також адапторного білка SH2D1A у регуляції цих каскадів [17, 18].

Результат математичного аналізу білок-білкових та ДНК-білкових взаємодій показав, що геном — нелінійна система. А це означає, що зміни його параметрів у деяких межах не викликають значних порушень. У той час у певних випадках навіть дуже малі коливання параметрів можуть суттєво змінювати властивості всієї системи. Для клітини це може мати три принципово різні наслідки: 1) клітинна смерть, 2) затримка або посилення клітинної проліферації, 3) поява нового фенотипу злоякісної клітини [6].

Сьогодні необхідно сконцентрувати зусилля на вивченні «функціонального онкогеному» та протеому пухлинних клітин, що дозволить пов'язати струк-

ВЗГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ

туру генів із їх функцією; оцінити експресію білків та їх посттрансляційних модифікацій при злоякісних новоутвореннях різного гістогенезу; вивчити взаємодію білків, їх окремих структурних та функціональних доменів. При цьому варто виділяти білки-маркери для конкретних пухлин; розробляти тест-системи для діагностики, прогнозу та моніторингу перебігу ракових захворювань. Зазначені тест-системи можуть базуватися на використанні моноклональних антитіл, які є найбільш точними реагентами, що можуть розпізнавати не тільки окремі білки, їх структурні та функціональні домени, але і посттрансляційні модифікації білків. Вивчення особливостей експресії компонентів сигнальних шляхів та змін протеому в клітинах злоякісних пухлин дасть можливість визначити шляхи фармакокорекції функціонування геному [19, 20].

Як вже зазначено, порушення у регуляції клітинного циклу — невід’ємна і, швидше за все, одна з провідних ознак неопластичної клітини. В якості «мотора» клітинного циклу виступають циклін-залежні кінази (ЦЗК). Зміна експресії, власне ЦЗК і відповідних циклінів, утворення їх комплексів, строго послідовна активація та інгібіція останніх забезпечують перехід від однієї фази клітинного циклу до наступної. З’ясовано, що активність значної частини білків-протоонкогенів і пухлинних супресорів спрямована на регуляцію тих чи інших комплексів циклін — ЦЗК. У той же час продукти ряду протоонкогенів є прямими компонентами у регуляторній петлі транскрипційних факторів та у сигнальних шляхах. Так, наприклад, одним із наслідків зв’язування рецепторів ростових факторів може бути активація певного набору транскрипційних факторів та експресії специфічних генів. Зокрема, дія ряду мітогенів викликає гіперекспресію генів *p70S6Ka* та *p70S6Kb*, білковий продукт яких призводить до активації біосинтезу білку як у клітинах самої пухлини, так і в ендотеліальних клітинах судин пухлинної тканини [21]. Подібні реакції відбуваються і при зв’язуванні інтегринів із білками позаклітинного матриксу [22].

Іншою важливою властивістю протоонкогенів та пухлинних супресорів є регуляція апоптозу. Найбільш класичними представниками таких «функціонерів» виступають пухлинний супресор *p53* та протоонкоген *Bcl-2*, продукт якого діє як блокатор апоптозу. Активація *p53* (унаслідок пошкодження ДНК, гіпоксії, гіпер- і гіпотермії, активації онкогенів, вірусної інфекції, втрати контактів клітини з субстратом тощо) дає могутній сигнал, у результаті якого включаються механізми активації обох шляхів апоптозу: мітохондріального та індукованого через «рецептори смерті», підвищується активність інгібіторів ЦЗК (відповідно, клітинного циклу) *p16^{INK4a}*, *p21* [23, 24], *p53* регулює також активність білків родини *Bcl-2*, репресуючи ген антиапоптичного білка *Bcl-2* і активуючи гени проапоптичних білків *Bax*, *Puma*, *Noxa*.

Трансактивація *p53* гену *PIG-3* призводить до утворення радикалів кисню, які ушкоджують мембрани мітохондрій і стимулюють вихід у цитоплазму цитохрому *C* і апоптозіндукуючого білка (протеази *AIF*, що розщеплює низку ядерних білків каспазонезалежним шляхом). Співробітниками ІЕПОР НАН України встановлено, що супероксидні радикал-аніони та оксид азоту виступають ініціаторами гіпоксія-асоційованого злоякісного фенотипу пухлин та призводять до порушення редокс-центрів дихального ланцюга мітохондрій, а також беруть безпосередню участь в активації латентних форм матриксних металопротеїназ [25].

Важливо зазначити, що за рахунок гетерогенності кожна трансформована клітина може мати власну систему координат регуляторних факторів. А ще більше ці системи різняться у залежності від типу пухлинних клітин. Визначення антигенного складу поверхневих мембран клітин патологічного клону при злоякісних новоутвореннях різного генезу, а особливо при лейкозах і пухлинах з «малих округлих синіх клітин» у дітей, дозволяє окреслити як гістогенетичне походження цих клітин, так і стадію диференціювання, на якій зупинилося їх дозрівання. Аберантна експресія мієлоїдних антигенів (*CD15*, *CD33*, *CD65*) на поверхневих мембранах клітин при гострому лейкозі з найменш диференційованих *B*-клітин-попередників, вказує на наявність цитогенетичної аномалії *t(v;11q23)*, що проявляється у реаранжуванні гена мієло-лімфолейкозу (*MLL*) і суттєво позначається на прогнозі захворювання. Гірший прогноз, за інших рівних умов, відзначено при наявності *t(4;11)* і *t(9;11)*. У цьому випадку експресивно експресуються гени *HOXA9* і *MEIS1*, які можуть зумовити зміну лінійності клітин патологічного клону [26].

У солідних типах клітин за рахунок особливостей цитоскелета та елементів міжклітинної адгезії число виявлених мутацій значно вище, ніж у лейкозних популяціях. «Асоціальний» тип поведінки у першу чергу пов’язаний з втратою системи контролю: контактного гальмування розмноження клітин, здатністю до проліферації незалежно від типу субстрату, зміною параметрів адгезивної взаємодії тощо. Саме такі зміни визначають інвазивний ріст і метастатичний потенціал [27]. Так, при прогресії аденокарцином ендометрія формуються пухлини з певним рівнем експресії генів білків *Ki-67*, *p53*, *p21* та *p16^{INK4a}*, що відображає біологічні особливості цих новоутворень. Урахування експресії зазначених маркерів, поряд із визначенням ступеню диференціювання пухлини, стадією процесу й іншими клінічними характеристиками, дозволяє проводити уточнюючу діагностику пухлинного процесу, призначати адекватну терапію та визначати прогноз перебігу раку ендометрію [28].

Розуміння молекулярних порушень у механізмах регуляції апоптозу допоможе ідентифікувати не лише нові біомаркери, але й потенційні терапевтичні мішені. Наприклад, встановлено, що зміни стану

генів родини *Мус* та гену *Bcl-2* у разі дії вепезиду та флударабіну на клітини перещеплених ліній злоякісних лімфоїдних клітин людині (В- або Т-клітинного генезу) мають неоднаковий характер за типом делецій та перебудов. Це може свідчити про вибірковість дії протипухлинних хіміопрепаратів на рівні генів-мішеней [29].

Якщо порівнювати нормальні і пухлинні клітини, то в останніх чутливість до індукторів апоптозу значно зменшена. Сьогодні активно розробляють підходи до посилення апоптотичних ефектів у клітинах. Зокрема, було доведено, що експозиція пухлинних клітин з інтерфероном (ІФН) значно посилює їх чутливість до апоптозу, індукованому різними протипухлинними чинниками [30]. Застосування рекомбінантного ІФН у неоад'ювантному режимі у хворих на рак молочної залози підтвердило цей феномен — значно пригнічувалась експресія онкогену *Нег-2/неу*, знижувався проліферативний індекс, у той же час значно підвищувався апоптотичний індекс і експресія проапоптотичного маркера — рецептора CD95 (FAS) у пухлинній тканині [31].

У більшості трансформованих клітин виявляють ще додаткові дефекти на початку чи у кінці шляху передачі апоптотичного сигналу [32]. Дерегуляція апоптотичних сигналів сприяє високій виживаності клітин і їх резистентності до дії терапевтичних агентів. Зокрема у пухлинних клітинах меланоми знижена експресія гену *АРАФ-1* (апоптоз-протеазний активований фактор) за рахунок його метилювання або втрати відповідного алейла. Клітини з низьким рівнем *АРАФ-1* проявляють надзвичайну резистентність до хіміотерапії [33, 34].

Нещодавно результатами досліджень J.P. Piret та співавторів було показано, що важлива роль у системі «функціонального онкогену» належить рівню транскрипції *HIF-1* — ключового фактору, який ініціює активність біля 30 гіпоксія-індуцибельних генів. Лікування онкологічних хворих в умовах хронічної гіпоксії ракових клітин приводить до прискореної селекції клітин, які переважно експресують високий рівень *Bcl-2* [35, 36]. Показано також, що гіпоксія активує *PI3K/Akt/NFκB*- і *MAPK*-сигнальні шляхи та підвищує рівень експресії генів *MDR1*, *MRP1* та *LRP* [37]. Науковцями ІЕПОР НАН України встановлено, що в 91,5% хворих на рак шлунку пухлинна тканина є *HIF-1α*-позитивною, при цьому в клітинах слизової, яка знаходиться на відстані 5–7 см від краю пухлини, експресію *HIF-1α* не спостерігають. Показано при цьому, що експресія *HIF-1α* корелює з ступенем диференціювання пухлини та з показником загальної виживаності хворих [38]. Із функціональною активністю *HIF-1* пов'язують і експресію фактору росту ендотеліальних клітин (VEGF), який відіграє важливу роль не тільки у процесах неоваскуляризації пухлин, а й у низці біологічних особливостей останніх. Так, в експериментальних дослідженнях було показано, що формування лікарської резистентності до цис-

платину супроводжується підвищенням рівня секретії VEGF та зменшенням метастатичного потенціалу пухлин [39].

Важливим регулятором шляхів сигнальної трансдукції є екстрацелюлярний матрикс (ЕЦМ). Показано, що активація ЕЦМ підвищує експресію *Bcl-2* та *Bcl-x* та пригнічує медикаментозно індукований апоптоз [40]. При цьому суттєво змінюється молекулярний профіль чутливих і резистентних клітин [41]. Металопротеїназа-7, що продукується пухлинними клітинами, асоціюється з метастазуванням і ангиогенезом, специфічно зв'язує *Fas* і *FasL* та інгібує *Fas*-залежний апоптоз [42].

Сукупність наведених даних чітко пояснює, чому в процесі прогресії пухлинної хвороби чутливість пухлинних клітин до апоптотичних лігандів знижується. Такі порушення є результатом дефіциту ключових виконавчих механізмів апоптозу, біологічні наслідки яких можливо виправити лише за умов своєчасного їх виявлення та пошуку шляхів індивідуальної корекції. Сучасний розвиток фундаментальних наук та технології діагностики дозволяють проводити моніторинг змін основних регуляторних білків, маркерів природної та індукованої резистентності до лікарських засобів.

На жаль, однією з характерних проблем сучасної медико-біологічної науки є великий часовий інтервал між відкриттям нових молекулярно-біологічних процесів і клінічним використанням таких даних, між тим прискорене впровадження останніх було б корисно для ранньої діагностики/скринінгу, класифікації пухлин, прогнозу перебігу хвороби, прогнозу відповіді на протипухлинну терапію, призначення адекватної терапії.

Сьогодні вже існують певні підстави стверджувати, що терапія онкологічних хворих переживає своє друге відродження. Поступово ми відходимо від емпіричного пошуку препаратів і наближаємось до раціонального їх створення і використання з метою корекції генетичних змін неопластичної клітини. Розуміння механізмів внутрішньоклітинної передачі сигналу та регуляції клітинного циклу привело до створення і впровадження у практику перших препаратів, які цілеспрямовано впливають на певні молекулярні мішені («Targeted Therapy»), що відповідають за трансформацію клітини та пухлинну прогресію. Поступово реалізується мрія лікарів-онкологів: мати ліки, які максимально ефективно діють на пухлинну клітину і при цьому мінімально шкодять здоровим органам та тканинам.

Можна сформулювати основні задачі, вирішення яких потрібне для розробки «Targeted Therapy»: аналіз генетичних систем, відповідальних за патогенез хвороби та метаболізм лікарських засобів; виявлення генетичного поліморфізму відповідального за кодування трансформованих біомаркерів та потенційних мішеней для терапевтичного впливу; максимальна індивідуалізація методів молекулярно-генетичної діагностики; активний пошук нових

маркерів і аномальних мішеней у сигнальній мережі клітин; створення компліментарних, або антисенсових препаратів; визначення рівня природної та індукованої резистентності до медикаментозної терапії; індивідуалізація методів лікування на основі досягнень протеоміки та фармакогеноміки.

Накопичення такого масиву інформації вимагає прискореного створення автоматизованої системи аналізу та синтезу сучасних знань про активацію «функціонального онкогену». Генетичний поліморфізм, який виникає у процесі патогенезу пухлинної хвороби, впливає на метаболізм ліків і зумовлює мішені потенційного впливу. Прогрес в аналізі генетичного поліморфізму відносно особливостей метаболізму та транспорту в клітині медикаментозних засобів ініціював виділення в окрему галузь знання фармакогеноміки. До її основних завдань слід віднести ідентифікацію генів, які контролюють передачу сигналу від поверхні клітини до ядра, метаболізм ксенобіотиків, репарацію нуклеїнових кислот, контроль клітинного циклу та апоптоз. Сьогодні стає все більш зрозумілим, що висока гетерогенність реакції організму на лікарські засоби, перш за все, зумовлена генетичними особливостями їх метаболізму, а також коливаннями якості та кількості відповідних рецепторів. Виявлено, що майже усі гени, які включаються у метаболізм ліків, — поліморфні. До найбільш досліджених систем метаболізму слід віднести ізоформи цитохрому Р-450, N-ацетилтрансферази, метилтрансферази та ін. [12].

Крім того, в останні роки накопичена велика кількість даних щодо «непухлинних» факторів, які впливають на процеси всмоктування, розподілу, метаболізму та виведення лікарських речовин; це вік, функціональний стан органів і систем, особливості біології клітин і субклітинних структур, хімічної природи ліків, взаємодія ліків між собою. Особливої ваги набувають ці фактори в умовах активації «функціонального онкогену», дії додаткових чинників ендогенної та екзогенної інтоксикації. Науковцями доведено, що таке індивідуальне ранжування може викликати варіабельність реакцій організму від 20 до 95%. Індивідуальні коливання призводять до того, що в середньому 10–40% людей взагалі не реагують на фармакотерапію. Швидкість елімінації ліків може відрізнятись у 4–40 разів, а їх метаболізм — у 10–100 разів.

Саме тому виключно важливе значення для вирішення сучасних проблем медицини належить розробці стратегії створення нового покоління лікарських препаратів на базі знання молекулярних мішеней, використання векторних систем та нанотехнологій. Передбачають, що при поглибленому дослідженні структурно-функціональних особливостей рецепторів, ферментів, гормонів, іонних каналів та інших складових сигнальних каскадів, замість відомих на сьогодні близько 5 сотень мішеней для дії лікарських сполук буде встановлено від 3 до 10 тис. нових. Методами біоінформатики бу-

дуть змодельовані та створені нові оригінальні антисенсові та інші регуляторні чинники. Методи моделювання *in silico* дозволять не тільки передбачити структуру окремих біологічно активних молекул, їх взаємодію, але й роботу біологічних сіток у клітинах, які забезпечують сигнальні каскади, що регулюють процеси диференціювання, проліферації та апоптозу. Стимуляція роботи таких метаболічних сіток дозволить виявити їх ключові регуляторні компоненти, вибрати мішені та створити дизайн біологічно активних речовин із специфічною активністю. Настав час, коли ми можемо перенести весь масив знань функціональної геноміки на вирішення сучасних проблем у подоланні раку. Однак наблизити вирішення цієї мети ми зможемо лише тоді, коли на основі сучасних молекулярно біологічних і біоінформатичних досліджень будуть сформовані відповідні бази даних, які ляжуть в основу мап-експресії ключових білків, що дозволить скласти атлас ракового геному.

Таким чином, є всі підстави сподіватися, що ми станемо свідками того, як у найближчому майбутньому жорсткі протокольні схеми лікування поступлять місцем логічному, індивідуальному, більш ефективному і ошадливому підходу, основним принципом якого буде: *«Кожному хворому — свої ліки, в свій час і в оптимальній дозі»*.

ЛІТЕРАТУРА

1. **Gutmacher AE, Collins FS.** Welcome to the genomic era. *N Engl J Med* 2003; **349**: 996–8.
2. **Чехун ВФ.** Компоненти протеому — складова молекулярної діагностики і терапії. *Журн АМН України* 2004; **10** (2): 273–6.
3. **Baak JPA, Janssen EAM, Soreide K, Heikkilae R.** Genomics and proteomics — the way forward. *Annals Oncol* 2005; **16** (Suppl 2): ii30–ii40.
4. **Posadas EM, Simpkins F, Liotta, et al.** Proteomic analysis for the early detection and rational treatment of cancer-realistic hope? *Annals Oncol* 2005; **16**: 16–22.
5. **Tsanev R.** Evolution and genetic network — the role of nonlinearity. *Evol Cognit* 1996; **2**: 59–64.
6. **Tsanev R.** Molecular mechanisms of cancer cells survival. *J BUON* 2005; **10**: 309–18.
7. **Фільченков ОО, Стойка РС.** Апоптоз і рак: від теорії до практики. Тернопіль: ТДМУ, 2000. 524 с.
8. **Мойбенко АА, Досенко ВЕ, Нагибин ВС.** Ферментативні механізми апоптоза. *Журн патол фізіол експерим терапія* 2005; **3**: 17–26.
9. **Mels M.** Application of Apoptosis to Cancer Treatment. Ed by Sluysen. Springer, 2005. 370 p.
10. **Hunter T.** Oncoprotein Networks. *Cell* 1997; **88** (3): 333–46.
11. **Altieri DC.** Survivin and apoptosis control. *Adv Cancer Res* 2003; **88**: 31–52.
12. **Свердлов ЕД.** Перспективы использования достижения геномики в медицине: начало эры полногеномной медицинской генетики. *Журн патол фізіол експерим терапія* 2001; **1**: 3–22.
13. **Канцерогенез / Под ред ДГ Заридзе.** Москва: Медицина, 2004. 576 с.
14. **Залеток СП, Яковенко ОЯ, Александрова НО та ін.** Дослідження взаємодії поліамінів з ядерним фактором транскрипції NF-карраВ методом комп'ютерного моделювання. *Укр біохім журн* 2002; **74** (5): 133–8.

15. **Zaletok S, Alexandrova N, Berdinskykh N, et al.** Role of poliamines in the function of nuclear transcription factor NF-kB in breast cancer cells. *Exp Oncol* 2004; **26** (3): 221–5.
16. **Shlapatska LM, Berdova GG, Kovalevska LM, et al.** Signal transduction pathways in Burkitt's lymphoma cell lines BL41 and DG75 with different sensitivity to doxorubicine. *Exp Oncology* 2004; **26**(3): 210–6.
17. **Mikhailov SV, Shlapatska LM, Yurchenko OV, et al.** The adaptor protein SH2D1A regulates signaling through CD150 (SLAM) in B cells. *Blood* 2004; **104** (13): 4063–70.
18. **Yurchenko MY, Kashuba EV, Shlapatska LM, et al.** The role of CD150-SH2D1A association in CD150 signaling in Hodgkin's lymphoma cell lines. *Exp Oncol* 2005; **27** (1): 24–30.
19. Шляхи та перспективи розвитку експериментальної онкології в Україні / За ред ВФ Чехуна / Київ: ДІА, 2001. 256 с.
20. **Smeds J, Miller LD, Bjohl J, et al.** Gene profile and response to treatment. *Annals Oncol* 2005; **16** (Suppl 2): ii195–ii202.
21. **Lizogubov VV, Lytvyn DI, Dudchenko TM, et al.** Immunohistochemical analysis of S6K1 and S6K2 expression in endometrial adenocarcinomas. *Exp Oncol* 2004; **26** (4): 287–93.
22. **Пальцев МА, Иванов АА, Северин СЕ.** Межклеточные взаимодействия. Москва: Медицина, 2003. 288 с.
23. **Liang P, Pardee AB.** Analyzing differential gene expression in cancer. *Nat Rev Cancer* 2003; **3**: 869–76.
24. **Wyelie AH.** Apoptosis: cell death under homeostatic control. *Arch Toxicol Suppl* 1987; **11**: 3–10.
25. **Burlaka AP, Sidorik EP, Ganusevich II, Osinsky SP.** Effects of radical oxygen species and NO: formation of intracellular hypoxia and activation of matrix metalloproteinases in tumor tissues. *Exp Oncol* 2006; **28** (1): (In press).
26. **Глузман ДФ, Скляренко ЛМ, Надгорная ВА, Клинюк ГИ.** Иммуноцитохимическая диагностика опухолей кроветворной и лимфоидной тканей у детей. Киев: ДИА, 2005. 199 с.
27. **Ровенский ЮА.** Клеточный и молекулярные механизмы опухолей инвазии. *Биохимия* 1998; **63** (9): 1204–21.
28. **Бучинська ЛГ, Білик ОО, Юрченко НП та ін.** Імуногістохімічне визначення експресії білків p53, p21^{WAF1/CIP1}, p16^{INK4A} та KI-67 в епітеліальних клітинах хворих на залозеву та атипову гіперплазію ендометрію. *Онкологія* 2006; **8** (2): 192–5.
29. **Фільченков ОО, Завелевич МП, Кішинська ОГ, Смирнова ІА.** Структурні зміни апоптоз-асоційованих генів *BCL-2* та родини *MYC* в лейкозних клітинах людини при дії інгібіторів реплікації й синтезу ДНК. В Збірник статей за матеріалами проєктів ДФФД «Фундаментальні орієнтири науки (Біологія та науки про Землю і навколишнє середовище)». Київ: Академперіодика, 2005. С. 23–35.
30. **Кудрявцев ЮЙ.** Интерферон-альфа посилює розвиток апоптозу, індукованого різними чинниками в пухлинних клітинах *in vitro*. *Експерим онкол* 2001; **23** (4): 267–73.
31. **Жильчук ВС, Воронцова АЛ, Кудрявцев ЮЙ та ін.** Вплив неoad'ювантної інтерферонотерапії на патоморфоз та імуногістохімічні особливості раку молочної залози. *Онкологія* 2005; **7** (2): 157–60.
32. **Igney FH, Krammer PH.** Death and anti-death: tumor resistance to apoptosis. *Nat Rev Cancer* 2002; **2**: 277–88.
33. **Soengas MS, et al.** Inactivation of apoptosis effector Araf-1 in malignant melanoma. *Nature* 2001; **409**: 207–11.
34. **Hickman ES, Helin K.** The regulation of APAF-1 expression during development and tumorigenesis. *Apoptosis* 2002; **7**: 167–71.
35. **Piret JP, et al.** Hypoxia and CoC12 protect Hep-G2 cells against serum deprivation- and t-BHP-induced apoptosis: a possible anti-apoptotic role for HIF-1. *Exp Cell Res* 2004; **295**: 340–9.
36. **Dong Z, Wang J.** Hypoxia selection of death — resistant cells. A role for Bcl-x(L). *J Biol Chem* 2004; **279**: 9215–21.
37. **Yokoi K, Fidler IJ.** Hypoxia increases resistance of human pancreatic cancer cells to apoptosis induced by gemcitabine. *Clin Cancer Res* 2004; **10**: 2299–306.
38. **Осинский СП, Гуменюк ЛД, Осинский ДС, Меренцев СП.** Экспрессия гипоксия-индуцибельного фактора-1 α в ткани рака желудка человека и ее связь с некоторыми клиническими характеристиками заболевания. *Онкология* 2006; **8** (1): 33–7.
39. **Solyanik GI, Pyaskovskaya ON, Garmanchuk LV.** Cisplatin-resistant Lewis lung carcinoma cells possess increased level of VEGF secretion. *Exp Oncol* 2003; **25** (4): 260–5.
40. **Mitsiades N, Poulaki V, Mitsiades CS, Anderson KC.** Induction of tumour cell apoptosis by matrix metalloproteinase inhibitors: new tricks from a (not so) old drug. *Expert Opin Investing Drugs* 2001; **10**: 1075–84.
41. **Chekhun VF, Lukyanova NYU, Yurchenko OV, Kulik GI.** The role of expression of the components of proteome in the formation of molecular profile of human ovarian carcinoma A2780 cells sensitive and resistant to cisplatin. *Exp Oncol* 2005; **27** (3): 191–5.
42. **Mitsiades N, et al.** Matrix metalloproteinase-7-mediated cleavage of Fas ligand protects tumor cells from chemotherapeutic drug cytotoxicity. *Cancer Res* 2001; **61**: 577–81.

FUNCTIONAL ONCOGENOME — PRINCIPLES OF MODERN DIAGNOSTICS AND NOVEL STRATEGY OF ANTITUMOR THERAPY

V.F. Chekhun

Summary. *Modern achievements in the field of the molecular biology, including results of investigations carried out in Institute of Experimental Pathology, Oncology and Radiobiology NAS of Ukraine, were analyzed and evidences of their potential usage in the clinical practice were justified.*

Key Words: malignant transformation of cells, oncogens, gene-suppressors, cell cycle, apoptosis, signaling pathway, genetic instability, diagnostics, antitumor therapy.

Адреса для листування:

Чехун В.Ф.
03022, Київ, вул. Васильківська, 45
Інститут експериментальної патології,
онкології і радіобіології
ім. Р.Є. Кавецького НАН України