



Введение в проблему таргетной терапии опухолей



*Август Михайлович ГАРИН, д.м.н., профессор, главный научный сотрудник
РОНЦ им. Н.Н. Блохина, отделение клинической фармакологии
и химиотерапии*

Уважаемые коллеги и дорогие читатели!

Этот выпуск журнала «Эффективная фармакотерапия. Онкология, гематология и радиология» посвящен многообещающему направлению современных лекарственных методов лечения рака – таргетной терапии.

Современное понимание сути рака основано на центральном догмате: рак – это заболевание клеточного генома, возникающее как клон клеток, который нерегулируемо растет из-за соматических мутаций генов, обуславливающих разрывы и абнормальную структуру ДНК, изменение ее сегментов при копировании. Человеческий организм, построенный из $\sim 10^{14}$ клеток¹, находится «под обстрелом» мутагенных факторов внешней и внутренней среды в течение всей жизни.

В ближайшее время будет завершено составление мирового каталога соматических мутаций различных генов и белков, число которых достигает нескольких сотен тысяч. Большинство из них «пассажи́рские» (passengers), то есть не имеющие отношения к возникновению опухолей; однако тысячи других (главные) способны превратить нормальные гены в онкогены, изменить контроль пролиферации клеток, их дифференцировки, клеточной смерти, гомеостаз и микросреду в тканях²⁻⁴. В начале XXI века был расшифрован человеческий геном, на сегодня известно около 40 000 генов и осуществлена полная идентификация генома некоторых опухолей. Только 2% мутированных генов связано с возникновением опухолей.



Слово научного редактора

С онкогенезом ассоциированы более 520 белков, секретируемых в клетке.

Современные характеристики свойств и признаков опухолевых клеток сводятся к следующему:

- опухолевые клетки нуждаются в пролиферативных сигналах, которые в результате генных мутаций не контролируются;
- опухолевые клетки уклоняются от сигналов супрессорных генов, которые, в отличие от нормальных клеток, подчиняются этим сигналам и перестают делиться, сохраняя гомеостаз;
- в опухолях мутационно изменены гены, регулирующие апоптоз, который в нормальных тканях является механизмом гибели клеток с неисправимыми повреждениями ДНК;
- для опухолевых клеток характерен нелимитированный потенциал репликаций, тогда как в нормальных клетках репликации ограничиваются укорочением теломер, опухолевые клетки сохраняют их длину независимо от числа репликаций;
- ангиогенез в опухолях извращен, он представлен массой дефектных капилляров с увеличенной проницаемостью, в опухолях нарушен баланс ангиогенных индукторов и ингибиторов, присутствующих в нормальных тканях;
- инвазия и метастазирование опухолевых клеток возникают вследствие мутаций белков, ответственных за сцепление раковых клеток между собой и с клетками экстраклеточного субстрата;
- опухолевые клетки уклоняются от иммунной деструкции Т-лимфоцитами – естественными киллерами, в процессе развития опухоли осуществляется

Мишенями современных таргетных препаратов являются HER2 – рак молочной железы, c-kit – гастроинтестинальные опухоли, BCR-ABL – хронический миелолейкоз, мутации EGFR1 – аденокарциномы легкого. Есть значимые достижения при подавлении ангиогенеза или использовании мультитаргетных препаратов при раке толстой кишки.

иммунологическая редакция, в результате чего высокоиммуногенные клетки устраняются иммунокомпетентным хозяином, а выживают и делятся только слабоиммуногенные; раковые клетки парализуют инфильтрацию цитотоксических Т-лимфоцитов и клеток – естественных киллеров секрецией трансформирующего фактора роста бета;

- в раковых клетках репрограммируется энергетический метаболизм. Усиление гликолиза выгодно интенсивно делящимся опухолевым клеткам;
- воспалительная инфильтрация в опухолях обладает стимулирующим действием на пролиферацию, так как воспалительные клетки секретируют большое количество факторов роста и проангиогенных сигналов;
- вероятная характеристика опухолевых клеток – геномная нестабильность (метилование ДНК, мутирование генов репарации), при клонировании клетки с подобными нарушениями «выходят победителями».

Потенциальными мишенями молекулярно обоснованной терапии являются ключевые молекулярные процессы: связыва-

ние факторов роста, сигнальная трансдукция, запуск клеточных циклов, апоптоз, ингибирование гликолиза и ангиогенеза, механизмы инвазии и метастазирования⁴⁻⁶.

К сожалению, полная персонализация таргетного лечения у каждого онкологического больного после рутинной молекулярной расшифровки генома его опухоли может стать реальностью лет через 20. Пока эта отрасль лекарственной терапии рака занята созданием препаратов против доминантных генов и белков, поврежденных мутациями, среди которых EGFR1, HER2, KRAS, RAF, p53, VEGFR, BCR-ABL, mTOR, c-kit и др. Есть точные попадания: метастатический рак молочной железы (HER2), гастроинтестинальные опухоли (c-kit), хронический миелолейкоз (BCR-ABL), аденокарциномы легкого (мутации EGFR1), есть значимые достижения при подавлении ангиогенеза или использовании мультитаргетных препаратов при раке толстой кишки, почечно-клеточном и гепатоцеллюлярном раке и других новообразованиях. Таргетная терапия рака продолжает свое успешное и многообещающее развитие. 🌱

Онкология

¹ Васильев Ю.М. Как клетка становится опухолевой. Лекция на телевизионном канале «Культура» 07.12.11 // www.tvkultura.ru/issue.html?id=116006.

² Weinberg R.A. The biology of cancer. New York: Garland Science, 2007. 796 p.

³ Hanahan D., Weinberg R.A. The hallmarks of cancer // Cell. 2000. Vol. 100. № 1. P. 57–70.

⁴ Stratton M.R. Exploring the genomes of cancer cells: progress and promise // Science. 2011. Vol. 331. № 6024. P. 1553–1558.

⁵ Targeted therapies in oncology / Ed. by G. Giaccone, J. Soria. NY: INFORMA, 2007.

⁶ Гарин А.М. Эволюция и революционные события в онкологической науке в конце XX – и в первом десятилетии XXI века // Вестник Российской академии медицинских наук. 2012. С. 32–36.