

МОЛЕКУЛЯРНАЯ ГЕНЕТИКА В КЛИНИЧЕСКОЙ ОНКОЛОГИИ*

Е.Н. Имянитов, К.П. Хансон

НИИ онкологии им. проф. Н.Н. Петрова г. Санкт-Петербург

Несмотря на более чем 100-летнюю историю теоретической онкологии, дать универсальное определение опухолевому процессу представляется довольно трудной задачей вследствие комплексного характера этого патологического явления. Тем не менее попытаемся выделить главные признаки новообразования. Во-первых, опухолью считается процесс, сопровождающийся прибавлением клеточной массы (в медицине данный феномен часто называют "плюс-тканью"). Следует оговориться, что само по себе это явление наблюдается не только при онкологических, но и в ряде других патологий, например при воспалении, поэтому оно не может считаться достаточным для описания опухоли. Во-вторых, для новообразований характерен автономный характер роста. В норме количество клеток регулируется посредством точной балансировки двух противоположных процессов — клеточного деления и клеточной элиминации. В случае онкологического заболевания прибавление клеточной массы опережает клеточную гибель либо за счёт активации процессов пролиферации, либо вследствие угнетения процессов апоптоза, а чаще всего - за счёт сочетанного нарушения обоих этих процессов. Существенно, что дисбаланс регуляции количества клеток вызван неспособностью трансформированного клона реагировать на внешние сигналы; таким образом, объём клеточной массы перестаёт зависеть от потребностей организма, что и подразумевается под понятием "автономность". Остальные признаки опухолевого роста, часто упоминающиеся в литературе, такие как инвазия и метастазировавшие, блок дифференцировки, клеточная атипия, нарушенный гликолиз и т.д., зачастую действительно сопутствуют онкологическому перерождению тканей, но не являются необходимыми для его проявления.

До самого последнего времени количество "теорий рака" измерялось сотнями. К наиболее значимым следует отнести вирусные, иммунологические, канцерогенные и гормонально-метаболические концепции, ставшие предметом горячих споров в середине XX столетия. Понимание природы опухолевого роста стало принимать более очерченные формы лишь в течение двух последних десятилетий прошлого века, благодаря взрывоподобному развитию молекулярной онкологии [2]. Первый серьёзный прорыв произошёл в 1970-х гг. в процессе изучения молекулярных основ вирусного канцерогенеза. При проведении серии экспериментов, направленных на идентификацию "онкологически-значимых" фрагментов генома вируса саркомы Рауса, выяснилось, что за всю картину злокачественной трансформации отвечает всего лишь один-единственный ген, который был назван онкогеном *src*. Позже было установлено, что подобный принцип характерен для большинства известных онкогенных вирусов. Однако значение опытов на вирусах лимитировалось тем фактом, что данная разновидность опухолевого патогенеза наблюдалась только у животных (мышей, крыс, птиц), в то время как причастности вирусов к опухолям у человека доказать не удавалось. Разработка метода гибридизации нуклеиновых кислот привела к новому революционному открытию: оказалось, что все вирусные онкогены имеют гомологов в составе человеческого генома. Более того, данные гомологи являются необходимым компонентом клеточном жизнедеятельности; они отвечают за такие важнейшие процессы, как пролиферация, дифференцировка и т.д. Венцом примерно 10-летней серии экспериментов стало доказательство факта активации онкогенов в опухолях (вследствие

*"Работа выполнена при поддержке грантов Минпромнауки России (раздел "Медицина", тема № 29 "Разработка технологий диагностики и лечения злокачественных новообразований") и Правительства Москвы (проект 15/04-Гев-М).

увеличения количества копий и/или функциональной модификации). К середине 1980-х гг. онкогенная теория рака приобрела удивительную стройность. Её основные положения можно упрощённо сформулировать следующим образом:

1. Онкогеном называется ген, который: а) в норме оказывает активирующее влияние на процессы пролиферации и/или препятствует клеточной гибели; б) активируется в опухолях; в) проявляет трансформирующие свойства в экспериментах по трансфекции.

2. Онкогены необходимы для нормального функционирования (обновления) тканей; их работа находится под строгим контролем сигнальных систем организма. Соматическая мутация в онкогене приводит к независимости клетки от внешних регулирующих влияний, т.е. клеточный клон, находясь в условиях аутоstimуляции, приобретает способность к неконтролируемому размножению. Генетические повреждения в онкогенах могут возникать вследствие случайного мутационного процесса, однако вероятность мутаций существенно повышается при увеличении канцерогенной нагрузки.

3. При вирусном канцерогенезе у животных вирус содержит уже активированную версию онкогена и, таким образом, является лишь транспортной формой последнего. У человека, напротив, большинство опухолей возникает за счёт активации (мутации) эндогенных онкогенов.

4. Активация одного онкогена почти всегда компенсируется. Процесс злокачественной трансформации требует сочетанных нарушений в нескольких онкогенах.

Удивительно, что, несмотря на кибернетическую очевидность причастности к данной проблеме противоположно направленных процессов, т.е. механизмов сдерживания клеточного роста, молекулярные основы негативной регуляции количества клеток почти не обсуждались вплоть до открытия антионкогенов. Антионкогеном (супрессорным геном) называется ген, который: а) в норме оказывает инактивирующее влияние на процессы пролиферации и/или способствует клеточной гибели; б) инактивируется в опухолях; в) осуществляет реверсию злокачественного фенотипа в экспериментах по трансфекции. К концу 1980-х гг. было установ-

лено, что практически каждая опухоль содержит множественные мутации в антионкогенах, выражающиеся как в виде делеций; так и в форме микромутаций. Вероятно, инактивирующие повреждения супрессорных генов встречаются существенно чаще, чем активирующие мутации в онкогенах, что соответствует бытовой логике "ломать — не строить". В целом, открытие антионкогенов стало очень заметным этапом в истории молекулярной онкологии, внося целостность и логичность в уже имеющиеся воззрения.

Современная наука полагает, что для возникновения трансформированного клеточного клона необходимо как минимум 5—9 мутаций в разных онкогенах и антионкогенах. Если взять в расчёт скорость мутационных процессов, подобное накопление мутаций в одной и той же клетке представляется почти невероятным событием. По-видимому, на каком-то из промежуточных этапов трансформации опухолевый клон приобретает способность к ускоренному мутагенезу, т.е. свойство "геномной нестабильности". Факт геномной нестабильности экспериментально подтверждается тем, что наряду со "значимыми" мутациями в онкогенах и антионкогенах в опухолях наблюдается огромное количество "побочных", относительно нейтральных повреждений генома. Феномен генетической нестабильности опухолей привлёк внимание экспериментаторов в середине 1990-х гг. и продолжает интенсивно изучаться в настоящее время.

Таким образом, молекулярная онкология вошла в XXI век с достаточно чёткими представлениями о патогенезе новообразований. Суть молекулярно-генетических изменений в опухолях сводится к трём компонентам: 1) активирующие мутации в онкогенах; 2) инактивирующие мутации в антионкогенах; 3) геномная нестабильность. Спектр генетических повреждений в неоплазмах характеризуется удивительным разнообразием. К таковым относятся амплификации (увеличение копийности генов), делеции, инсерции, транслокации, микромутации (точковые замены, микроделеции, микроинсерции) и т.д. В последнее время большое внимание уделяется наследуемым изменениям в уровне экспрессии генов, что связано с аномальным метилированием их промоторов.

Определённую стройность приобрели представления не только о молекулярных, но и о более видимых, феноменологических компонентах опухолевой трансформации. Среди десятков особенностей, отличающих опухоль от нормальной ткани и упоминаемых в литературе тридцатилетней давности, удалось выделить и классифицировать несколько четких, подкреплённых молекулярно-генетическими данными тенденций. Наиболее ясное обобщение этих признаков представлено в работе основоположников молекулярной онкологии D. Hanahan и R. Weinberg [11]. Несмотря на небольшую давность этой публикации, упомянутый обзор уже приобрел статус "классического". По мнению авторов, все или почти все опухоли характеризуются следующими чертами;

1) самодостаточность в отношении сигналов пролиферации, связанная с аутопродукцией факторов роста, соответствующих рецепторов или других компонентов сигнального промитотического каскада;

2) потеря чувствительности к сигналам, сдерживающим процесс пролиферации, обусловленная инактивацией супрессорных (антимитотических) белков;

3) замедление процессов программируемой клеточной гибели, опосредованное дисбалансом биохимической регуляции процессов апоптоза;

4) неограниченный репликативный потенциал клеток (преодоление "лимита Хэйфлика"), сопряжённый с реактивацией экспрессии фермента теломеразы и, как следствие, отсутствием физиологического укорачивания теломера;

5) стимуляция процессов ангиогенеза в опухоли, вызванная экспрессией трансформированными клетками ангиогенных факторов и направленная на удовлетворение повышенных потребностей быстроделющихся неопластических компонентов в оксигенации;

6) способность к инвазии и метастазированию, ассоциированная с продуцированием опухолью гистолитических ферментов (протеаз), а также факторов, угнетающих локальный иммунитет;

7) геномная нестабильность, опосредованная инактивацией систем репарации ДНК и нарушениями в молекулярном контроле клеточного цикла;

8) перестройка стромальных компонентов,

создающая более благоприятные условия для эволюции злокачественного клона.

Подобная "диссекция" ключевых признаков опухолевого роста имеет существенное практическое значение. Мы являемся свидетелями переходного периода в области разработок новых методов противоопухолевой терапии. Эмпирический подход, сопряжённый со случайным перебором тысяч биологически активных химикатов, постепенно замещается научно обоснованным, молекулярно направленным поиском действительно специфических противораковых средств, направленных на активацию или инактивацию ключевых биохимических компонентов опухолевой трансформации. Первые подобные средства ("Герцептин", "Мабтера", "Тли-век") уже внедрены в практическую медицину. По-видимому, их количество увеличится в ближайшие годы в десятки раз, что приведёт к существенному улучшению результатов противоопухолевой терапии.

Последние 25 лет были отмечены поистине революционными событиями в фундаментальной онкологии. Бурное развитие молекулярной генетики, в частности открытие онкогенов и антионкогенов, кардинально изменило представления о механизмах возникновения новообразований [2, 13]. Тем не менее принято считать, что прогресс в теоретической области практически не отразился на состоянии дел в клинической онкологии. Содержание настоящего обзора призвано продемонстрировать несостоятельность подобных утверждений.

Действительно, если 70-80-е гг. XX века характеризовались прогрессом преимущественно в экспериментальной области, то символом последнего десятилетия стали именно практические достижения молекулярной онкологии. К настоящему моменту молекулярно-генетические подходы рутинно используются на всех этапах онкологической помощи, т.е. в профилактике, диагностике, лечении и мониторинге пациентов. Наиболее заметные успехи отмечены в развитии лабораторных методов выявления групп онкологического риска, поиске диагностических и прогностических маркеров новообразований, разработке патогенетически обоснованных подходов к химиопрофилактике и химиотерапии неоплазм и, наконец, в генотерапии рака.

Молекулярно-генетические подходы к идентификации групп онкологического риска

Залогом успешного лечения новообразований является их своевременная диагностика. Существующие методы клинического скрининга обладают вполне достаточной эффективностью; однако по целому ряду причин их регулярное использование в полном масштабе (т.е. на всей человеческой популяции) представляется весьма затруднительным. Концентрация диагностических мероприятий на так называемых группах онкологического риска признаётся разумным компромиссом, обеспечивающим сфокусированность превентивных усилий именно на тех индивидуумах, которые в них больше всего нуждаются. Поэтому разработка научно обоснованных подходов к формированию подобных групп представляется исключительно важной задачей.

Классическим примером онкологической предрасположенности является контакт с вредными факторами окружающей среды (курение, неправильное питание, производственные вредности и т.д.) [5]. Молекулярно-генетические исследования позволили выделить ещё как минимум три "новых" категории факторов риска: хроническое носительство онкоспецифических вирусов, присутствие наследственных "раковых" мутаций и неблагоприятное сочетание аллелей некоторых полиморфных генов.

Вирусная теория рака длительное время доминировала среди остальных онкологических гипотез. Однако эксперименты конца 70-х гг. XX века убедительно доказали, что вирусы не имеют никакого отношения к этиологии подавляющего большинства типов опухолей у человека. Тем не менее последующие 20 лет выявили ряд исключений из этого правила. В частности, к настоящему моменту научно подтверждены ассоциации между папилломавирусами и раком шейки матки, вирусом Эпштейн—Барр и некоторыми видами лимфом и назофарингеальных карцином, вирусами гепатита и раком печени и т.д. [25]. Наибольшей практической значимостью обладают исследования последнего десятилетия, установившие причастность папилломавирусов

(Human papillomaviruses - HPV) к возникновению рака гениталий [23].

HPV являются условно-патогенными вирусами, т.е. в большинстве случаев их носительство протекает бессимптомно. Однако при неблагоприятном стечении (пока неизвестных) обстоятельств HPV инициируют процесс злокачественной трансформации. Папилломавирусы представляются основным этиологическим агентом рака шейки матки (РШМ) — наиболее частой опухоли репродуктивного тракта у женщин [23]. Встречаемость бессимптомной HPV-инфекции исключительно высока: наши собственные исследования показали, что около 30% здоровых посетительниц гинекологических консультаций заражены ланilloмавирусами [6]. Нужно оговориться, что онкологическую опасность представляет не носительство как таковое, а хронизация этого процесса, наблюдающаяся несколько реже - примерно у 5—10% женщин [20, 23]. В любом случае HPV-тестирование имеет чрезвычайную социальную значимость, так как позволяет надёжно выделить группы высокого риска РШМ. Известно, что для РШМ характерна строгая стадийность развития, причём возникновению злокачественной опухоли предшествует относительно длительный этап предракового поражения. Следовательно, выявление групп с онкологической предрасположенностью, которое позволяет сконцентрировать клинические превентивные мероприятия на относительно узких группах пациенток, может существенно увеличить эффективность детекции опухолей шейки матки на ранних, дозлокачественных стадиях [21]. В заключение следует подчеркнуть, что наиболее достоверным методом диагностики HPV является молекулярно-генетический метод - полимеразная цепная реакция (ПЦР). HPV-тестирование доступно в отечественных условиях и рутинно применяется многими современными гинекологическими учреждениями [6].

Разрешение проблемы "семейных раков" представляется наиболее впечатляющим клинико-циклдным успехом молекулярной онкологии. Наследственные опухолевые синдромы составляют незначительную пропорцию от общего числа новообразований (около 1%), хотя для

отдельных локализаций (молочная железа, толстая кишка), их удельный вклад достигает более высоких показателей (5-8%). Причиной подобных заболеваний является носительство наследуемой "раковой" мутации. Лица, имеющие такое генетическое повреждение, до определённого момента остаются практически здоровыми, однако они обладают фатально увеличенным риском возникновения неоплазм - 85-100%. К настоящему моменту все основные типы семейных раков и соответствующие им мутации уже идентифицированы (табл. 1). Следует заметить, что адекватная лабораторная диагностика на настоящий момент является чрезвычайно дорогостоящей, поэтому она остается труднодоступной даже в самых развитых странах. Зачастую врачу приходится ограничиваться лишь клиническими данными, такими как множественные случаи заболеваний в се-

мье, необычно ранний возраст возникновения новообразования, присутствие первично-множественных неоплазм и т.д. Подозрение на носительство "раковой мутации" у здорового человека требует энергичных действий, направленных на профилактику и раннюю диагностику опухолей; в качестве наиболее демонстративного примера можно привести профилактические мастэктомии и овариэктомии, практикующиеся в отношении носителей повреждений в генах BRCA [3, 7, 17].

Упомянутые выше наследственные мутации, безусловно, относятся к патологическим состояниям генома. Помимо них, онкологическую предрасположенность могут модифицировать не только генетические повреждения, но и вариации в пределах нормы - аллельные полиморфизмы [14]. В качестве наиболее наглядного примера можно привести исключительно высокую заболевае-

Т а б л и ц а 1

Основные разновидности "наследственных опухолей" и генетически обусловленных опухолевых синдромов
(Имянитов Е.Н., Хансон К.П., 1998) [3]

Название заболевания	Основные виды опухолей	Ген	Хромосомная локализация
Наследственный рак молочной железы	Карциномы молочной железы, часто билатеральные; опухоли яичников	BRCA-1 BRCA-2 p53 (редко) ATM (редко)	17q 13q 17p 11q
Наследственный полипоз толстой кишки (Lynch синдром)	Множественные полипы толстой кишки, имеющие тенденцию к злокачественному перерождению	APC	5q
Наследственный непалипозный рак толстой кишки	Множественные карциномы толстой кишки, часто в сочетании с опухолями других органов	MSH2 MLH1 PMS1 (реже) PMS2 (реже)	2p 3p 2p 7p
Li-Fraumeni синдром	Саркомы, лейкозы, опухоли молочной железы, мозга и других органов	p53	17p
von Hippel-Lindau синдром	Двусторонние неоплазмы почек; поражения головного мозга	VHL	3p
Ретинобластома	Билатеральное поражение сетчатки; саркомы	RB-1	13q
Множественная эндокринная неоплазия I типа	Поражение различных эндокринных желёз (типофиза, паращитовидных желёз, поджелудочной железы и т.д.)	MEN-1	11q
Множественная эндокринная неоплазия II типа	Поражение щитовидной железы, зачастую сопровождающееся опухолями других органов эндокринной системы	RET	10q
Gorlin синдром	Множественные базалиомы; реже - опухоли мозга	PTCH	9q
Опухоль Wilms	Билатеральное поражение почек	WT-1	11p
Нейрофиброматоз I типа (болезнь Recklinghausen)	Нейрофибросаркомы, глиомы, феохромоцитомы, лейкозы	NF1	17q
Нейрофиброматоз II типа	Менингиомы; двусторонние поражения слухового нерва	NF2	22q
Наследственная меланома	Множественные меланомы	INK4A CDK4	9p 12q

мость раком кожи среди европейских иммигрантов в Австралии. В данном случае белый цвет кожных покровов, являясь нормальным наследуемым полиморфным признаком и обеспечивая адекватную приспособленность в странах с низкой солнечной инсоляцией, оказывается онкологически неблагоприятным в австралийских условиях. По-видимому, особенности индивидуального генетического фона играют очень существенную, если не решающую, роль в детерминации онкологического риска. Однако генетическая конституция человека складывается из тысяч взаимодействующих полиморфных аллелей, причём каждый полиморфизм по отдельности обладает лишь весьма умеренным эффектом. Поэтому роль нормальных вариаций генома в патологии с трудом поддаётся изучению, а результаты отдельных работ отличаются плохой воспроизводимостью. В настоящее время идентифицированы десятки полиморфных генов-кандидатов, которые могут принимать участие в формировании онкологического риска. К ним относятся представители семейств цитохромов, глутатион-трансфераз, ацетил-трансфераз, некоторые онкогены и антионкогены, участники гормонального метаболизма и т.д. (табл. 2). К наиболее достоверным наблюдениям можно отнести ассоциацию "нулевого" генотипа GSTM1 с риском рака лёгких, а также взаимосвязь между длиной тринуклеотидного повтора рецептора андрогенов и риском рака простаты [8, 9, 18, 24].

Т а б л и ц а 2

Полиморфные гены с предполагаемой ролью в детерминации онкологического риска (Vineis P., Caporaso N., 1991 [24]; d'Erigo A. et al., 1996 [9]; Rebbeck T.R., 1997 [18]; Caporaso N., Goldstein A., 1997 [8]; Imyanitov E.N. et al., 2004 [14])

Ген	Локализация опухоли
HRAS-1	Молочная железа
L-MYC	Лёгкие (прогноз заболевания)
GSTM1, GSTT1, GSTP1	Лёгкие, мочевой пузырь
CYP2D6, CYP1A1, CYP2E1	Лёгкие, молочная железа
CYP17	Молочная железа
CYP19	Молочная железа
NAT1, NAT2	Мочевой пузырь, толстая кишка, лёгкие
COMT	Молочная железа
AR	Простата
p53	Молочная железа, шейка матки

Диагностические и прогностические маркеры

К настоящему времени молекулярная онкология предоставила врачам около 400 новых диагностических и прогностических показателей, которые используются или испытываются в клинической практике. Некоторые тесты уже получили обязательный статус.

Исторически, первым полигоном по внедрению молекулярно-генетических подходов стала клиника лейкозов. В частности, ПЦР-методы определения специфических транслокаций стали рутинно применяться уже в начале 90-х гг. XX века. Например, ПЦР-тест на транслокацию генов BCR-ABL оказывается примерно в 10 000 раз чувствительнее и значительно специфичнее гомологичного метода — кариотипического определения "филадельфийской хромосомы". В этом же контексте уместно отметить, что ключевым толчком к привлечению молекулярной диагностики в онкогематологию явилось бурное развитие пересадок костного мозга. Действительно, для успешных трансплантаций потребовался целый комплекс лабораторных мероприятий: HLA-генотипирование, методы генетического мониторинга клеточных клонов, диагностика цитомегаловирусной инфекции и т.д. [1].

В клинике солидных опухолей наибольшую известность получили молекулярно-генетические тесты на амплификацию онкогенов NMYC и ERBB2. Увеличение числа копий онкогена NMYC зачастую наблюдается у больных нейробластомой и свидетельствует о плохом прогнозе заболевания. Неблагоприятные результаты подобного лабораторного исследования могут свидетельствовать о необходимости увеличить интенсивность терапевтических и диспансерных мероприятий. Амплификация гена ERBB2 при раке молочной железы имеет более комплексное значение - она является не только прогностическим индикатором, но и указывает на специфический спектр чувствительности опухоли к химиопрепаратам. Более того, в настоящее время ведутся интенсивные клинические испытания специфических ингибиторов данного рецептора - разумеется, подобная терапия представляется оправданной только для ERBB2-положительных неоплазм [2, 19].

Особый интерес вызывают попытки индивидуализации терапии опухолей, основанные на уточнении ее молекулярно—генетических особенностей. Например, хорошие шансы на внедрение имеет тест на микросателлитную нестабильность, который может свидетельствовать не только о наследственном характере заболевания, но и о хорошей чувствительности новообразования к препаратам 1-й группы фторпиримидинов (5-фторурацил, кселода и т.д.) [12]. Еще больший интерес вызывают подходы, направленные на выявление индивидуальной картины метаболизма химиотерапевтических препаратов. В частности, многие опухоли характеризуются гиперэкспрессией фермента тимидинфосфорилазы. Именно в этих случаях представляется оправданным назначение кселоды — нетоксичного пролекарства 5-фторурацила, преобразующегося в дитостатик именно под воздействием упомянутого фермента [15]. Данное направление медицины пока ещё находится на начальных этапах своего развития, однако есть все основания полагать, что молекулярные подходы к индивидуализации противопухолевой терапии получат бурное развитие в самое ближайшее время.

Молекулярная онкология и новые подходы к терапии опухолей

Идентификация молекулярных механизмов, принимающих участие в возникновении новообразований, позволила изменить характер подходов к поиску новых лечебных средств: если раньше в этой области превалировал эмпирический компонент, то за последние годы попытки терапевтической модификации биологически важных мишеней стали принимать целенаправленный, патогенетически обоснованный характер. Представляется уместным выделить 3 основные категории принципиально новых методологий в клинической онкологии: 1) химиопрофилактика; 2) молекулярно обоснованная химио- и биотерапия; 3) генотерапия.

Под онкологической химиопрофилактикой понимается длительный приём нетоксичного лекарственного препарата, который существенно снижает риск возникновения злокачественной патологии (по стилю своего применения онкохимиопрофилактические средства похожи на

фармацевтические формы витаминов). К настоящему моменту уже подведены первые итоги клинических испытаний антагониста эстрогенов — тамоксифена; показано, что регулярное употребление последнего существенно снижает риск возникновения рака молочной железы. Недостатком тамоксифена является эпизодическое появление побочных эффектов. Сейчас проходят испытания более специфического антиэстрогенового препарата — ралоксифена. Предполагается, что применение ралоксифена не будет сопровождаться отрицательными последствиями. В отношении профилактики рака лёгкого большие надежды связываются с применением антагонистов ретиноидных рецепторов. Интересными представляются эксперименты на животных в которых удалось предотвратить возникновение опухолей толстой кишки посредством назначения ингибиторов циклооксигеназы [22].

Если до 90-х гг. XX века поиск антираковых химиопрепаратов базировался на феноменологических критериях — например, подбирались вещества, преимущественно поражающие быстроделяющиеся клетки, — то за прошедшее десятилетие появился принципиально новый алгоритм разработки терапевтических средств. В качестве мишени выбирается не свойство раковой клетки — по понятным причинам оно не может обладать высокой специфичностью, — а биологическая молекула (чаще всего фермент лежащая в основе злокачественной трансформации). Соответствующие фармацевтические препараты обладают большей эффективностью и избирательностью действия, при этом их токсичность оказывается заметно ниже, чем у традиционных средств. Наилучшим примером служит специфическое ингибирование рецептора ERBB2, играющего ключевую роль в пролиферации клеток опухолей молочной железы. Для этой цели используют как биологические препараты (Herceptin — ЕКВВ2-специфичные антитела), так и химические ингибиторы ERBB2-В тирозинкиназной функции [16, 19]. В данном контексте следует также упомянуть препараты Rituximab, Iressa, GUVec и др.

Огромный интерес вызывают клинические испытания протоколов генотерапии рака. Наиболее логичными представляются попытки "исправить" повреждения онкогенов и антионкоге-

нов в опухолевой клетке. Однако осуществление этой идеи сталкивается с серьёзными трудностями, по крайней мере в настоящее время. Последние связаны не только с комплексной, множественной природой генетических повреждений в опухоли, но и с неспособностью существующих методов переноса генов поразить 100% клеток-мишеней. Тем не менее существует ряд остроумных подходов, которые могут иметь хорошие перспективы. В частности, интересной выглядит стратегия, направленная на перенос в клетки костного мозга гена множественной лекарственной устойчивости - MDR1. Подобная процедура позволяет существенно повысить толерантность кровяной системы к побочным эффектам химиотерапии и, следовательно, увеличить интенсивность последней. Другие подходы нацелены на трансфекцию клеток опухоли генами, активирующими биологически интактные формы цитостатических препаратов. Такие мероприятия обеспечивают локализованность антипролиферативного действия антинеопластических агентов. Опубликованы генотерапевтические протоколы, подразумевающие увеличение эффективности противоопухолевого иммунного ответа, например за счёт переноса в клетки опухоли генов комплекса HLA [4, 10].

Таким образом, бурное развитие молекулярной генетики существенно видоизменило стиль клинической онкологии. Уже сейчас большинство современных онкологических лечебных учреждений обладают широким арсеналом средств, направленных на рутинное применение упомянутых в обзоре процедур. Очевидно, что внедрение молекулярных подходов в практику стало обязательным компонентом развития противораковой борьбы.

Литература

1. *Имянитов Е.Н., Комочков И.Б., Аьцев А.А., Того Л.К.* Молекулярная и клиническая онкология: точки соприкосновения // Эксперим. онкол. 1993. № 5. С. 3—8.
2. *Имянитов Е.Н., Ксизновски В.П., Князев П.Г. и др.* Молекулярная генетика опухолей человека // Бопр. онкологии. 1997. Т. 43, № 1. С. 95-101.
3. *Имянитов Е.Н., Хансон К.П.* Молекулярные аспекты патогенеза первично-множественных опухолей // Рос. онкол. журнал. 1998. № 5. С. 47-50.

4. *Хансон К.П., Афанасьев Б.В., Берштейн А.Ю. и др.* Со временные тенденции в развитии биологической терапии злокачественных опухолей // Вопр. онкологии. 1996. Т. 42, С. 7-12.

5. *Хуолей В.В.* Канцерогены: характеристики, закономерности, механизмы действия. СПб.: НИИхимии СПбГУ, 1999.

6. *Alexandrova Y.N., Lyshchov A.I., Sajronmkova N.R. et al.* Features of HPV infection among the healthy attendants of gynecological practice in St. Petersburg, Russia // *Cancer Lett.* 1999. Vol. 145. P. 43-48.

7. *Caldas C., Ponzes B.A.* Cancer genes and molecular oncology in the clinic // *Lancet* 1997. Vol. 349, suppl. II. P. 16-18.

8. *Caporaso N., Goldstein A.* Issues involving biomarkers in the study of the genetics of human cancer // *LARC Sci. Publ.* 1997. Vol. 142. P. 237-250.

9. *d'Eraco A., Taioli E., Chen X., Vineis P.* Genetic metabolic polymorphisms and the risk of cancer: a review of the literature // *Biomarkers.* 1996. Vol. 1. P. 149-173.

10. *Goffie Navarro J., Cariel D.T., Douglas J.T.* Gene therapy for cancer // *Eur. J. Cancer.* 1999. Vol. 35. P. 2039-2057.

11. *Hanahan D., Weinberg L.A.* The hallmarks of cancer // *Cell.* 2000. Vol. 100. P. 57-70.

12. *Hemminki A., Mecklin J.P., Jarvinen H. et al.* Microsatellite instability is a favorable prognostic indicator in patients with colorectal cancer receiving chemotherapy // *Gastroenterology.* 2000. Vol. 119. P. 921-928.

13. *Hesketh R.* The oncogene and tumor suppressor gene factsbook. San Diego: Academic Press, 1997.

14. *Imyanitov B.N., Toga A. V., Hanson K.P.* Searching for cancer-associated gene polymorphisms: promises and obstacles // *Cancer Lett.* 2004. Vol. 204. P. 3-14.

15. *Pentheroudakis G., Twelves C.* The rational development of capecitabine from the laboratory to the clinic // *Anticancer Res.* 2002. Vol. 22. P. 3589-3596.

16. *Perez E-A.* HER-2 as a prognostic, predictive, and therapeutic target in breast cancer // *Cancer Control.* 1999, Vol. 6, P. 233-240.

17. *Ponder B.* Genetic testing for cancer risk // *Science.* 1997. Vol. 278. P. 1050-1054.

18. *Rebbeck T.R.* Molecular epidemiology of the human glutathione S—transferase genotypes GSTM1 and GSTT1 in cancer susceptibility // *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 1997. Vol. 6. P. 733-743.

19. *Ross J.S., Fletcher J.L.* The HER-2/neu oncogene in breast cancer: prognostic factor, predictive factor and target for therapy // *Stem Cells.* 1998. Vol. 16. P. 413-428.

20. *Schiffman M.H.* Epidemiology of cervical human papillomavirus infections // *Curr. Top. Microbiol. Immunol.* 1994. Vol. 186. P. 55-81.

21. *Southern S-A., Hemmington C.S.* Molecular events in uterine cervical cancer // *Sex. Transm. Infect.* 1998. Vol. 74. P. 101-109.

22. *Vainio H.* Chemoprevention of cancer: a controversial and instructive story // *Br. Med. Bull.* 1999. Vol. 55. P. 593-599.

23. *Viiila L.L.* Human papillomaviruses and cervical cancer // *Adv. Cancer Res.* 1997. Vol. 71. P. 321-341.

24. *Vineis P., Caporaso N.* The analysis of restriction fragment length polymorphism in human cancer: a review from an epidemiological perspective // *Cancer.* 1991. Vol. 47. P. 26-30.

25. *ourHatisen H.* Viruses in human cancers // *Eur. J. Cancer.* 1999. Vol. 35. P. 1878-1885.

Поступила 30.04.04