

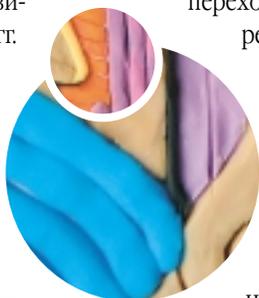
Сергей СУЧКОВ^{1, 2, 6}, профессор, Крис РИЗИНГ⁷, профессор, Ноэл РОУЗ³, профессор, Эбнер НОТКИНС⁴, профессор, Маттиас фон ГЕРРАТ⁵, профессор, Джеймс КРИДЕН⁸, профессор

ТРАНСЛЯЦИОННАЯ МЕДИЦИНА — МИФ ИЛИ РЕАЛЬНОСТЬ?

Мощное развитие системной биологии и молекулярной биомедицины, гибридных и клеточных технологий привело к необходимости в систематизации и разработке процедурных аспектов внедрения (трансляции) накопленных знаний в практику лечащего врача, с одной стороны, и сферу фармакобиоекономики — с другой. Этот процесс, предусматривающий перенос открытий с фундаментальных исследований, проведенных в лабораториях, в сферу практического здравоохранения, получил название «трансляционная медицина». Практическое значение и потенциал трансляционной медицины весьма высоки — она является гарантом появления на рынке лекарственных препаратов, эффективность которых можно предсказать, а соответствующий лечебный протокол спрогнозировать на основании индивидуальных данных о пациенте.

Ключевые слова: трансляционная медицина, молекулярная биомедицина, гибридные технологии, геномика, транскриптомика, биомаркеры, биопредикторы, фармакотерапевтические мишени-кандидаты, таргетная терапия

В конце 60-х гг. прошлого столетия мировая аудитория стала свидетелем всплеска в сфере фундаментальной науки — развития системной биологии и молекулярной биомедицины, а чуть позже — гибридных и клеточных технологий с формированием новой прикладной (медицинской биотехнологии) и новой промышленной (биоиндустрии) отраслей науки и экономики. При этом достижения фундаментальных наук, сформировавшие основу доказательной медицины, получили столь мощный толчок к развитию, что к середине 90-х гг. уже остро ощущалась необходимость в систематизации и разработке процедурных аспектов внедрения накопленных знаний в практику лечащего врача, с одной стороны, и сферу фармакобиоекономики —



с другой, т. е. трансляции накопленных знаний в практическую медицину, в связи с чем в профессиональный лексикон специалистов вошло понятие «трансляционная медицина» (ТМ). Практическое значение ТМ заключается в том, что она является гарантом появления на рынке лекарственных препаратов (ЛП), эффективность которых можно предсказать, а соответствующий лечебный протокол спрогнозировать на основании индивидуальных данных о пациенте. Осознание стратегической важности и необходимости перехода к новым принципам внедренческой деятельности пришло к руководителям здравоохранения очень быстро. К 2012 г. только в США построено более 60 центров ТМ с годовым бюджетом порядка 1 млрд долл., а из 6 млрд евро, выделенных Еврокомиссией на разви-

SUMMARY

Keywords: translational medicine, molecular biomedicine, hybridoma technology, genomics, transcriptomics, biomarkers, biopredictors, candidates for pharmacological target, targeted therapy

Robust development of systems biology, molecular biomedicine, hybridoma and cell technologies resulted in the need to develop and manage a procedure for the transfer (translation) of the so far accumulated data into medical practice, on the one hand, and in the science of pharmaco-bioeconomics, on the other. Transition of discoveries made in the process of fundamental laboratory studies into practical healthcare is called «translational medicine.» Practical significance and the future of translational medicine is very promising: translational medicine ensures that new drugs will enter the market the efficacy of which can be predicted; moreover, it will be possible to compile the appropriate treatment protocol on the basis of individual patient data.

Sergey SUCHKOV, Prof., Chris READING, Prof., Noel ROSE, Prof., Abner NOTKINS, Prof., Matthias von HERRATH, Prof., James CREEDEN, Prof. TRANSLATIONAL MEDICINE: MYTH OR REALITY?

тие медицинской науки, основная часть сфокусирована на развитии трансляционных технологий. Также целый ряд коммерческих компаний получили многомиллиардные финансовые вливания. Их задачей стало использование молекулярных и клеточных технологий либо для создания новых форм жизни, несущих полезные признаки, либо для профилактики и предупреждения ранних (доклинических) признаков патологии.

● В НАЧАЛЕ ПУТИ

Уже первые итоги развития этого направления показали, что формирование ТМ как принципиально нового направления должно позволить эффективно переносить наиболее результативные итоги фундаментальных исследований в сферу реальных разра-

¹ Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова, Москва, Россия.

² Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Москва, Россия.

³ School of Medicine, John Hopkins University, Baltimore, MD, USA.

⁴ National Institutes of Health (NIH), Bethesda, MD, USA.

⁵ La Jolla Institute of Type I Diabetes, La Jolla, CA, USA, and Novo Nordisk Company, Denmark-Norway-USA.

⁶ EPMA (European Association for Predictive, Preventive and Personalized Medicine), Brussels, EU.

⁷ Harbor Therapeutics, Inc., San Diego, CA, USA.

⁸ Roche Diagnostics Ltd, Rotkreuz-Basel, Switzerland.

боток, создавая при этом структурированный конечный продукт — предиктивно-диагностический тест, прогностический инструмент, терапевтический фармпрепарат, превентивный или лечебно-реабилитационный протокол.

Но если на Западе «дочерняя» сфера трансляционных технологий развивается в соответствии со своим биологическим возрастом и близка к расцвету, то в России она делает лишь первые шаги. Тем не менее все возрастающая дистанция между практическим здравоохранением и слабо используемым (но растущим) «багажом» фундаментальной науки стала настойчиво диктовать необходимость прямого контакта между врачом-клиницистом и исследователем-теоретиком.

Осознанная потребность таких связей постепенно обрела реальные формы, создав условия для трансляции итогов фундаментальных исследований, проясняющих механизмы конкретных метаболических процессов и их нарушений, в сферу эффективной помощи конкретному пациенту с определенным диагнозом, персонифицируя при этом лечебно-реабилитационные протоколы и формируя программы по управлению здоровьем.

Согласно современной трактовке, ТМ — перенос открытий, сделанных в результате фундаментальных исследований, в сферу поиска эффективных методов диагностики, прогнозирования и лечения и в конечном счете в повседневную клиническую практику. Это требует тесной кооперации различных многопрофильных дисциплин, а также создания оптимальных условий для эффективного взаимодействия участников медицинского и фармацевтического секторов экономики. Именно ТМ как инновационному инструменту будет принадлежать ведущая роль в развитии биомедицины и высокотехнологичных секторов практического здравоохранения на протяжении ближайших десятилетий.

В этой связи приоритетными задачами ТМ являются:

1) фармакотерапевтические и фармакопревентивные манипуляции на уровне клеток, регуляторных сигнальных пу-

тей и отдельных биомолекул:

- ◆ поиск и селекция потенциальных биомаркеров, биопредикторов и фармакотерапевтических мишеней-кандидатов (ФТМ-К), используемых для разработки инновационных лечебно-диагностических средств;

- ◆ создание на базе биомаркеров, биопредикторов и ФТМ-К технологических платформ принципиально новых генераций;

2) прочтение генов и продуктов их экспрессии с выявлением предрасположенности к конкретным заболеваниям на основе геномных и постгеномных технологий;

3) создание новых медицинских устройств (включая технологии молекулярной визуализации), биоинструментария и искусственных тканей и органов;

4) биоинженерия, включающая:

- ◆ конструирование тканей и органов *ex vivo* с целью их дальнейшей трансплантации и управления регенерацией *in situ* путем стимуляции эндогенного потенциала тканей к заживлению или обновлению;

- ◆ создание многослойных наноконструкций для построения каркасов тканей с заданными характеристиками;

- ◆ создание биоинженерных конструкций (тканевых эквивалентов), способных восстанавливать структуру и функции поврежденных органов и тканей;

- ◆ создание намагниченных наночастиц, нагруженных биоактивными ингредиентами (биокомпозитов) и используемых для адресной доставки в поврежденную ткань [1];

- ◆ разработка биоактивных продуктов (факторов роста и др.), способных оказывать модулирующий эффект на поведение клеток в условиях *in vitro*;

- ◆ создание клонов стволовых клеток и разработка технологий программирования и репрограммирования первичных стволовых свойств в целях репарации и регенерации тканей;

- ◆ моделирование конкретных форм патологии человека с использованием клеточных линий и экспериментальных животных (в т. ч. с адресно измененными или выключенными генами);

5) разработка протеомных технологий для целей диагностики, лечения и реабилитации;

6) генная и клеточная терапия;

7) создание биоинформационных технологий принципиально новых поколений;

8) обеспечение опережающего характера многоуровневого медицинского образования для обеспечения фундаментальных исследований в области биомедицины и биофармацевтических производств;

9) участие в оценках рисков реализации различных сценарных вариантов развития предиктивно-превентивной и персонифицированной медицины (ПППМ) как принципиально новой модели здравоохранения.

● АРХИТЕКТониКИ ТРАНСЛЯЦИОННОЙ МЕДИЦИНЫ

Сам процесс трансляции носит, как правило, постадийный характер, отражая:

1) рождение идеи и стадию поисковых исследований (как правило, аффилированных академической, отраслевой или ведомственной наукой);

2) разработку лабораторного регламента, обеспечивающего создание экспериментального продукта (диагностического теста, первичной субстанции и т. п.);

3) стадию передачи экспериментальной версии продукта в пилотное (опытно-конструкторское) производство для разработки стартового регламента, обеспечивающего создание полупромышленной версии;

4) начало доклинических и клинических исследований с целью оценки эффективности и биобезопасности проектируемого продукта;

5) доработку полупромышленного регламента и завершение клинических исследований с созданием промышленного регламента и получением продукта.

Первым двум стадиям, как правило, предшествуют исследования молекулярных и клеточных механизмов заболеваний, изучение геномных и постгеномных феноменов, а также селекция ключевых биомаркеров и биопредикторов из структуры единой модели патогенеза конкретной формы нозологии. Третья и четвертая стадии связаны с исследованиями эффективнос-

ти продукта и экспертизой его биобезопасности. И только после пятой стадии результаты процесса трансляции могут быть признаны и принято решение о том, насколько продукт безопасен и необходим для практической медицины.

Основной спектр задач ТМ решается благодаря революционным достижениям многомерной биологии (high-dimensional biology), а точнее ее основным направлениям, называемым «-омиксами» (-omics — genomics, transcriptomics, proteomics и т. д.).

Стабильное состояние генома и генотипа каждого индивидуума является основой геномного здоровья, которое, в свою очередь, базируется на уникальных принципах организации и функционировании наследственного материала. Такого рода состояние обеспечено гомеостазом и независимостью от сдвигов, происходящих во внешней среде, а общие принципы построения и функционирования геномов изучает геномика, анализируя структуру ДНК с помощью секвенирования и анализа однонуклеотидных полиморфизмов (SNP).

Целью геномики является получение данных о потенциальных свойствах клетки, которые не полностью реализованы на текущий момент времени, что позволяет конструировать алгоритмы для генодиагностики и генотерапии, идентифицируя ФТМ-К и создавая на их основе соответствующие инструменты диагностики, прогнозирования и фармакокоррекции.

Развитие геномики патологий позволяет не только проводить их молекулярно-генетическую диагностику, но и определять интенсивность синтезов РНК и белков (в совокупности — транскриптом), имеющих отношение к возникновению и развитию заболеваний.

Важной составляющей является идентификация некодирующих РНК и не-транслируемых РНК с оценкой закономерностей их экспрессии. Мишеня-

ми для таких РНК является внушительное число генов, что особенно интересно для ТМ по причине генерации полезной для врача информации диагностического, предиктивного и превентивного толка. Исследование динамики транскриптома занимается транскриптомика. Сравнение транскриптомов нормальных и патологических образцов позволяет идентифицировать новые биомаркеры и биопредикторы, проследить изменение их уровней экспрессии во времени и, соответственно, судить о динамике патологии и эффективности проводимого лечения, прогнозируя его результат. При этом каждая болезнь характеризуется своим штрих-кодом (signature) — уникальным паттерном уровней транскрипции набора генов, характерного для данной нозологии. Разработаны и специальные методы ТМ для оценки адресного транскриптома, обеспечи-

вающие возможность анализа и сопоставления экспрессии генов массивов в зависимости от предрасположенности индивидуума к той или иной патологии.

И генотип человека, и приобретенные генетические изменения влияют на восприятие любого ЛП, определяют параметры эффективности терапии, длительности действия, побочные эффекты, могут обусловить резистентность клеток к этим

средствам либо, наоборот, повышенную восприимчивость к препарату. Известные гены, отвечающие за неблагоприятные реакции организма на ЛП, условно подразделяются на три категории: а) ферменты, метаболизирующие препарат; б) транспортеры препарата; в) гены HLA. Идентификация лиц, предрасположенных к неблагоприятным реакциям на ЛП, жизненно необходима, и поэтому генетическое тестирование входит в повседневную практику. В основу такого тестирования положены специфические биомаркеры, а фармакогеномика — это «сплав» фар-

макогенетики, современных геномных технологий и клинической фармакологии, где ключевым разделом является перевод медицины на рельсы персонализированной терапии.

Арсенал геномики позволяет определять интенсивность синтезов РНК и белков, имеющих отношение к возникновению и развитию заболеваний, что делается с помощью определения транскрипционных профилей, характеризующих экспрессию генов в данном образце. Технологии, при этом применяемые, основаны на «ДНК-микрочипах» (DNA microarray chips) — твердых подложках, на которые в определенном порядке нанесены индивидуальные гены (их ДНК) (рис. 1).

При этом каждая болезнь характеризуется своим штрих-кодом (изменением уровня транскрипции набора генов, характерного для данной нозологии), что широко используется для оценки динамики транскрипции на фоне возникновения или прогрессирования заболевания. То есть геном человека насыщен «реперными» точками, по которым, сравнивая пациентов и здоровых лиц, определяют геномных участников заболевания. Только биочипы являются средством полногеномного скрининга, и в этом плане стоит с гордостью назвать имя пионера в этой области — академика А.Д. Мирзабекова.

Объединяя роли всех участников генетического влияния в единую картину, можно с большой степенью достоверности определить с прогнозом для обследуемого индивидуума, который становится обладателем уникальной информации об его индивидуальных рисках, а врач принимает решение о выборе соответствующего превентивного или паллиативного протокола.

Протеомика дает возможность охарактеризовать клетку в границах текущего момента времени, фиксируя все находящиеся в ней РНК-транскрипты и белки в «моментальной» фотографии клетки на уровне ее протеома и интерактома, что обладает исключительной для ТМ значимостью.

Протеомный анализ направлен на одновременное изучение многих индивидуальных белков, и поэтому используемые пакеты включают в себя иммунохимические тесты, методы микросек-



рисунки 1 Особенности штрих-кодов при оценке данных геномного сканирования



рисунки 2 ЛП, фармакопротекторы и ксенобиотики активно взаимодействуют с белковыми «ансамблями» (интерактомами)



венирования белков, высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) и масс-спектрометрии, а также белковые микрочипы с различными типами детекции.

Сфера протеомики, изучающая механизмы взаимодействия ЛП с ФТМ-К белковой природы, выделена в самостоятельное направление — фармакопротеомику (рис. 2).

В целом же протеомика — это, по сути, продолжение функциональной геномики и одновременно вводная часть к следующему разделу — метаболомике. Метаболомика показывает функциональное состояние клетки в реальном времени на уровне ее метаболизма, требуя применения термина «метаболом», отражающего совокупность всех метаболических путей в клетке на данный момент времени, что делает метаболомику высокоэффективным средством ранней диагностики заболеваний, мониторинга результатов лечения и токсических воздействий на организм.

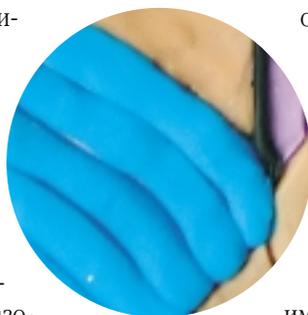
Метаболомика основана на сочетанном применении методов физической химии (ВЭЖХ, газовой хроматографии и др.) и компьютерного анализа распознавания образов (паттернов). Прогресс в этой сфере привел к созданию таких методов, как метаболомический фингерпринтинг (классификация биопроб на основе характеристик входящих в них

метаболитов) и метаболомическое профилирование (анализ метаболитов, относящихся к одному химическому классу или определенному биохимическому пути), которые позволяют определять тысячи метаболитов в биопробе. По сути, метаболомика сегодня — это построение глобального профиля концентрации метаболитов в образце с целью выявления метаболических изменений, характерных для точки инициации заболевания и его динамики, а также закономерностей ответа метаболизма на терапию.

Но как осмысливать данные метаболомики, протеомики и геномики в целом? Как и в какой степени соотносить полученные данные с общей картиной метаболизма?

Эти задачи призвана решать биоинформатика с применением математического моделирования, предсказывая характер межуровневого взаимодействия на основе выявляемых закономерностей. Биоинформатика, основанная на принципах структурной биологии, заняла в пакете ТМ весомое место, поскольку она необходима для совершенствования постановки и верификации диагноза, предикции, формулировки про-

гноза и превентивного лечения, обеспечив существенный прорыв в контроле поведения сложных биологических систем, например систем имитации роста опухолей.



В 2012 г. ученые известили о первой компьютерной модели, способной воспроизводить метаболические реакции, происходящие в организме человека, и иллюстрировать связь активностей генов с обменом веществ с последующей выработкой соответствующих продуктов. В ближайшее время результаты гено- и фенотипирования, подвергнутые компьютерной обработке, будут использоваться в создании единых информационных баз, необходимых для биомониторинга индивидуального здоровья. Применение методов биоинформатики позволяет реконструировать геномные коды (что в перспективе важно для биоинженерии генома в целом) и выявлять информацию в виде сигналов и кодов, необходимую для формирования следующего уровня экспрессии генов и их продуктов — протеома. Биоинформатика связывает между собой фундаментальные исследования и их клиническое применение с целью сбора, отображения и анализа биомедицинских данных, что должно сказаться на сроках перехода с существующей модели здравоохранения на ее новый уровень.

● ТАРГЕТИРОВАНИЕ И ТАРГЕТНАЯ ФАРМАКОТЕРАПИЯ

Потенциальными фармакотерапевтическими мишенями-кандидатами могут быть отдельные молекулы — рецепторы (R) различных сигнальных путей, играющих важную роль в патогенезе, или структурные компоненты клетки, внутриклеточные белки — посредники в передаче сигнала, отдельные молекулы РНК или структурные элементы генов. Создано несколько принципиально разных подходов к использованию этих мишеней.

Первый заключается в использовании активной (вакцины) или пассивной иммунотерапии, в основе механизма действия которой лежат специфические биомаркеры. Другой подход направлен на блокирование сигнальных каскадов, жизненно необходимых для патогенеза заболеваний, с помощью «малых» молекул. Третий заключается в использовании моноклональных антител (МАТ) или R-лигандов в качестве средств доставки активных ингредиентов, оказывающих избирательное действие на типовой патологический процесс.

Сегодня под термином «адресная («таргетная») терапия» подразумевается целая стратегия, направленная против ФТМ-К (таргетирование мишеней), вовлеченных в процесс эволюции типового патологического процесса (хронического воспаления или неопластической трансформации). При этом классические ЛП не относятся к таргетным, хотя механизм многих лекарств уже расшифрован. Так почему?

Таргетинг (целеуказание) основан на знаниях молекулярно-генетических механизмов, а препараты таргетной терапии — это препараты избирательного воздействия на ФТМ-К, характерные для типовых очагов патологии — канцерогенеза и/или хронического воспаления [2, 3]. Таргетные ЛП обладают разными механизмами действия, утилизируя при этом разные по природе и назначению семейства ФТМ-К.



Часть из таких препаратов являются МАТ, безукоризненно и четко взаимодействующими со своими мишенями (в первую очередь клеточными R), блокируя или стимулируя их активность.

Другие подавляют функцию ферментов, определяя характер и последствия процессов сигнализации, необходимого для осуществления клеткой своих функций или запуска клеточного деления. Третьи тормозят ангиогенез, необходимый для питания тканей, жизнедеятельности и роста. Фактически каждый из препаратов таргетной терапии обладает уникальным воздействием на определенную мишень или группу мишеней, играющих в развитии данной формы заболевания ключевую роль. И в этой связи одним из сложнейших этапов реализации потенциальности ТМ становится селекция ФТМ-К, обладающих адресностью и тем самым перспективностью в работе по созданию лечебно-диагностических средств таргетных категорий.

● ПРОЦЕДУРЫ ТМ ПРИ РАЗРАБОТКЕ И СОЗДАНИИ ИННОВАЦИОННОГО ПРОДУКТА

ЛП новых поколений обладают при значительной меньшей токсичности большей эффективностью и избирательностью действия. В этой связи, переходя к конкретным итогам ТМ, следует обратить внимание на непростую для создания планируемого продукта процедуру, включающую в себя:

1) получение фундаментальных знаний о единых и взаимосвязанных механизмах индукции и развития заболевания с построением современной модели патогенеза и демонстрацией патогенетической значимых ФТМ-К;

2) оценку клинической значимости самой модели и любой иной информации, способствующей исчерпывающей оценке;

3) разработку дизайна для пилотных образцов конечного продукта, используя накопленные по итогам фундаментальных исследований и, соответ-

ственно, отраженные в границах модели параметрические характеристики будущего продукта;

4) целевой отбор компонентов продукта в целях доклинических, а далее клинических, исследований (испытаний) с последующей экспертизой компонентов продукта и оценкой продукта в целом;

5) широкомасштабные клинические исследования продукта с последующей оценкой его клинической ценности.

Как начальные, так и конечные этапы трансляции лишены, как правило, серьезных препятствий, поскольку опираются на «дышащий в спину» технологический прогресс в первом случае и на надежность предпродажной экспертизы продукта во втором. Страдает же в этой цепи преимущественно среднее звено, не испытывавшее за время существования ТМ каких-либо усовершенствований и ставшее по этой причине главным источником неоправданных потерь, а точнее источником «шума» в работе высокопродуктивной системы.

Наибольшие результаты в сфере ТМ достигнуты на моделях онкологических заболеваний. В этой области сформулированы базовые принципы селекции ФТМ-К, после чего было начато конструирование первых ЛП и диагностических инструментов биоинженерных генераций [4, 5].

● БИОЛОГИЧЕСКИЙ СМЫСЛ И ПРАКТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ ПРОЦЕДУРЫ ТРАНСЛЯЦИИ

Ассоциированные с опухолевым ростом биомаркеры вошли в группу протеомных онкомаркеров, тогда как протеомногены и антионкогены сформировали группу геномных онкомаркеров. Именно биомаркеры дали реальный толчок к разработке концепции антимишневой (таргетной) терапии, обосновав необходимость создания особых («таргетных») ЛП, способных внедряться в ключевые звенья патогенеза и корректировать возникающие в них сдвиги. При этом серьезной проблемой остается выбор высокоинформативного и надежного биомаркера, прошедшего процедуру валидации.

Факторы роста и их R важны для осуществления ряда процессов, необходимых для пролиферации, выживания и метастазирования опухолевых клеток, а экспрессия этих факторов на клеточной поверхности делает их доступными для МАТ. В норме после связывания с лигандом рецепторы активируются, что вызывает мобилизацию одного или сразу нескольких сигнальных путей, обеспечивая трансдукцию митогенного стимула от рецептора к ядру клетки.

Основные таргетные ЛП (как правило, МАТ), атакующие ключевые R-семейства, перечислены ниже.

Цетуксимаб и эрлотиниб — ингибиторы EGFR, способные конкурировать с природными лигандами за связывание R, сокращая интенсивность экспрессии последнего [6]. Трастузумаб и пертузумаб — МАТ против R-Her2/neu (ERBB2), получившие известность при раке молочной железы (РМЖ) и рецидивирующей карциноме яичников, устойчивой к химиотерапии [7, 8]. Лапатиниб — ингибитор ТК-доменов двух R (EGFR и Her2/neu), занявший по праву свое место в комбинированной терапии больных с РМЖ и метастазами [9]. Иматиниб подавляет активность сразу нескольких ТК-R, обрывая тем самым процесс сигнального в целом [10, 11]. Дазатиниб является мощным ингибитором ТК-активности BCR-Abl и src-семейства [12].

● ТМ В СФЕРЕ ЛАБОРАТОРНОЙ ДИАГНОСТИКИ

В разработке в области ТМ уже находятся протоколы геномного и протеомного сканирования, позволяющие оценивать функциональную активность тестируемых генов в совокупности — как на уровне транскрипции и посттранскрипционного процессинга, так и на последующих этапах трансляции и посттрансляционных модификаций. Так, например, ПЦР-тест (полимеразная цепная реакция) на транслокацию генов BCR-ABL оказывается примерно в 10 тыс. раз чувствительнее и специфичнее метода-аналога — кариотипирования «филадельфийской хромосомы». А в клинике солидных опухолей наибольшую известность получили тесты на амплификацию

онкогенов NMYC и ERBB2. При этом амплификация гена ERBB2 имеет глубокий смысл: она является не только прогностическим индикатором при подозрениях на РМЖ, но и указывает на специфический спектр чувствительности опухоли к химиопрепаратам, олицетворяя уникальные достижения в сфере фармакогеномики. А SNP-генотипирование позволяет перевести в практическую плоскость понятие генетической предрасположенности, дав весьма конкретную оценку еще и другому понятию — преморбидный фон, на котором и разворачиваются начальные события первых (доклинических) стадий канцерогенеза.

Скрининг мутаций в онкогенах и антионкогенах предполагает определение дефектов структуры ДНК и их функциональной активности с использованием возможностей лабораторных технологий, основанных на ПЦР. Достоинством ПЦР-анализа, по оценкам ТМ, является высокая чувствительность, позволяющая выявлять трансформированные клетки (в т. ч. ОСК) на доклинической стадии развития опухолевого процесса. Такая диагностика базируется на тестировании структуры тех генов, избыточная или недостаточная активность РНК-продуктов которых необходима для реализации канцерогенного потенциала клетки. А отдельные полиморфные формы какого-либо гена и его РНК-продукта ассоциируются с повышенной частотой развития рака, обеспечивая предрасположенность к нему.

Микросателлитная нестабильность (МСН) — важный фактор предикции процессов канцерогенеза. Помимо традиционного определения набора канонических мутаций для решения диагностических и предиктивных задач также используют изменения, выявляемые в повторяющихся последовательностях ДНК, т. н. микросателлитах (МС). МСН особенно характерна

для доклинических стадий канцерогенеза. В связи с этим особый интерес вызывает индивидуализация фармако-терапии, где хорошие шансы имеет МСН-тест, который может свидетельствовать не только о стадии заболевания, но и о чувствительности конкретного вида опухоли к ЛП.

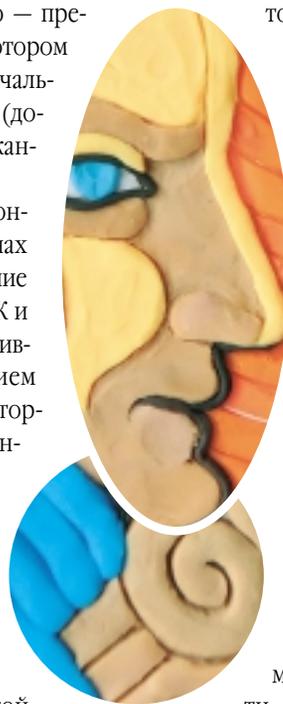
Теломераза является биомаркером ранних стадий канцерогенеза, гиперактивация которой оценивается методом амплификации теломерных последовательностей (TRAP-тест). Метод этот отличается большой чувствительностью, однако его недостатком является возможность только полуколичественной оценки, что стало предметом исследований в сфере ТМ. Теломера защищает хромосому от укорачивания и деградации, особенно в период митотического деления клетки, хотя большинство клеток не делится настолько уж часто, а их хромосомы не подвергаются риску укорочения, и поэтому они не требуют высокой активности теломеразы. Напротив, быстроделяющиеся опухолевые клетки сохраняют необходимую длину теломеры за счет высокой активности теломеразы. Это требует от ТМ разработки конструирования таргетных ингибиторов теломеразы, среди которых следует упомянуть, помимо каноники, генно-инженерные вакцины, способствующие выработке АТ к клеткам с гиперактивной теломеразой.

Диагностика микрометастазов является продолжением предыдущих направлений, ибо выявление микрометастазов в крови, лимфоузлах и костном мозге необходимо для контроля эффективности лечения и в периоды ремиссии. В настоящее время сформировалось несколько направлений ТМ по внедрению в сферу клинической онкологии, а именно:

◆ доклиническое выявление признаков канцерогенеза;

◆ предикция метастазирования;

◆ гено- и фенотипирование in situ;



♦ оценка онкологического риска с использованием индивидуальных панелей генов предрасположенности.

● МОЛЕКУЛЯРНАЯ ВИЗУАЛИЗАЦИЯ

Успехи в области оптических технологий в сочетании с достижениями молекулярной биомедицины сыграли колоссальную роль в развитии молекулярной визуализации (МВ) как нового направления в диагностическом сегменте медицины.

Хотя МВ не может достигать геномного и протеомного уровней информации, которые очевидны в исследованиях *in vitro*, однако визуализация *in vivo* обеспечивает три важных преимущества, которые дополняют исследования *in vitro*, а именно дает информацию о пространственной локализации объекта поиска среди больших объемов ткани; динамическую информацию, обновляемую эпизодически или постоянно; информацию об опухоли в ее естественной среде.

К областям применения МВ относят современную биофармакологическую отрасль, клиническую медицину и т. н. будущую медицинскую практику — терапию. К методам МВ принадлежат эндоскопия высокого разрешения и осмотр в режиме компьютерной обработки изображения (FICE/Fuji Intelligent Chromo Endoscopy). Не менее успешна аутофлуоресценция, задачей которой является выявление патологических очагов путем использования природных свойств эндогенных флуорофоров поглощать видимый свет.

Особо стоит отметить бурный прогресс ТМ в развитии молекулярных биозондов, где особое место заняли препараты, позволившие выйти на выявление регионарных и отдаленных метастазов; оценку местной распространенности процесса; уточнение природы онкологического заболевания; биопсию под контролем динамической патоморфологии онкологического процесса; проведение лечебных манипуляций под контролем МВ. Такого рода технологии могут в перспективе

применяться и в работе с серией новых мишеней по мере их идентификации. Прогресс в количественной визуализации, предвзятое появление 4D-сканирования, значительно усилил эффективность использования данных этого метода при адаптивной терапии или оценке влияния на здоровье изменений в образе жизни. Постоянно совершенствуются и методики, основанные на использовании нанокристаллов, позволяющих «видеть» генетически

аномальные, поврежденные патологическим процессом клетки или опухолевые клетки при помощи сканеров. Так, в частности, внедренные в практику онкологической технологии сканирующей цитометрии (scanning cytometry) и МВ

высокой точности (high fidelity imaging) позволили идентифицировать в кровотоке и тканях единичные ЦОСК с демонстрацией особенностей их морфоархитектоники и экспрессии стадиоспецифических биомаркеров, что имеет исключительную ценность для разработки персонализированных протоколов онкотерапии.

● ТМ КАК ВЕКТОР ДВИЖЕНИЯ К ПРОГРЕССУ

Значение ТМ для решения практических задач здравоохранения переоценить невозможно, ибо такой подход уже привел к переводу роли и места практического врача в иную плоскость, где оперируют принципиально новыми технологиями. При том все возрастающая дистанция между практическим здравоохранением и накапливающейся информацией в области фундаментальной биомедицины диктует необходимость прямого профессионального контакта между врачами-клиницистами и учеными-исследователями. Причем такого рода контакт обязан охватывать не только биологические и медицинские науки, но и целый ряд смежных дисциплин, генерирующих факты стратегической значимости, которые, в свою очередь, нуж-

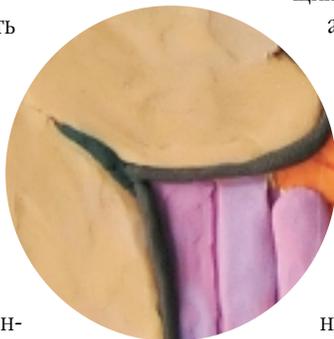
даются в активном переносе (трансляции) в сферу врача-практика, а соответственно, в сферу реальной и эффективной помощи конкретному пациенту.

● ТЕНДЕНЦИЯ РАЗВИТИЯ

Новая модель развития отраслей, образующих сектор ТМ, по оценкам западных экспертов, должна сформироваться к 2015—2020 гг., охватив практически все мировые рынки передовых лечебно-диагностических средств, в т. ч. получивших «вид на жительство» в рамках платформ ТМ. Такие рынки формируются крупными транснациональными компаниями, что связано со значительными расходами на исследования и разработки и не менее существенными расходами на продвижение продукции. Соответственно, компании, принявшие данную модель развития, получают существенное преимущество за счет эффекта синергии, с одной стороны, и подготовленного спроса со стороны вовлеченного в процессы разработки и апробации врачебного сообщества (что парадоксально!) и одновременно пациентов — с другой, вытесняя существующую модель «врач — пациент» моделью «медицинский советник — здоровый человек». При этом, помимо возросшего качества и потребительских свойств биофармацевтического продукта, его надежности и престижности фирмы-разработчика, ключевым итогом ТМ становится степень реальной новизны продукта.

Общий объем продаж на мировом фармацевтическом рынке к августу 2012 г. составил 576,8 млрд долл. (по показателю МАТ — Moving Annual Total). Развитие же рынка медицинских и фармацевтических технологий в среднесрочном прогнозе (до 2015—2025 гг.) будет определяться в числе прочего:

♦ смещением фокуса прикладных исследований в сторону диагностических и прогностических инструментов, а также ЛП, созданных на основе принципиально новых идеологий и перенесенных в рамках протоколов ТМ в практику лечащего врача, обу-



славливая опережающий рост рынка биотехнологий по сравнению с традиционным рынком фармацевтической продукции;

♦ усложнением технологий, но упрощением их использования в реальной практике при условии адекватного кадрового обеспечения;

♦ удорожанием фундаментальных исследований в области биофармацевтики с оптимизацией итоговых расходов на разработку конечного продукта, а именно поэтапно (от момента рождения идеи через создание лабораторных и промышленных регламентов к реальному продукту) переданной в руки врача-лечебника новой технологии;

♦ весьма интенсивными покупками и продажами инновационных компаний, ориентированных на интенсификацию использования ТМ в решении целевых задач, на фоне также интенсивных и динамических процессов объединения усилий различных игроков.

В долгосрочном прогнозе (до 2030—2050 гг.) развитие вышеуказанного рынка ТМ будет определяться:

♦ «сращиванием» технологий в области системной и многомерной биологии, физики, химии и электронной техники с методическим арсеналом врачебной практики;

♦ нарастающей связью медтехники и приборостроения с биофармацевтикой и нанотехнологической отраслью индустрии;

♦ миниатюризацией биомедицинских средств мониторинга, позволяющих соединять мини-лаборатории с телом пациента, и развитием малоинвазивных технологий с размерами единичных биомолекул, которые будут использоваться в рамках задач ТМ в качестве сенсоров или биороботов-инжекторов (молекулярная визуализация);

♦ ростом технологий, направленных на решение профилактических задач (в т. ч. по увеличению доли ЛП, направленных на стимуляцию адаптационно-приспособительных ресурсов организма и укрепление геномного здоровья), и разработкой программ по управлению собственным здоровьем, прогнозируя смену моделей конкуренции — от внутрифирменных разработок к интеграции усилий различных компаний (эффект синергии);

♦ усилением роли «зарождающихся рынков» (emerging markets), к числу которых относят Южную Корею, Индонезию, Филиппины, Иран и другие страны, характеризующиеся высоким спросом на высокотехнологичную продукцию ТМ, с одной стороны, и наличием динамично формируемого кадрового потенциала, способного «осилить» ресурсы ТМ, — с другой. Хотелось бы надеяться, что наша страна, взявшая курс на инновационное развитие, также войдет в число активных участников рынка ТМ.



кроме того...

Вакцина против болезни Лайма показала обнадеживающие результаты

Болезнь Лайма, или клещевой боррелиоз, вызывается бактериями рода *Borrelia*, чаще всего возбудителем является *Borrelia burgdorferi*. На данный момент вакцины от этого заболевания в мире не разработано. Серьезные поражения организма при данном заболевании, а также проблемы, связанные с диагностикой и лечением болезни, являются основными стимулами для разработки эффективных вакцин. Возбудители боррелиозов крайне неоднородны по своей генетической структуре. В настоящее время по отличиям в нуклеотидных последовательностях ДНК выделяют более 10 генетических типов, которые объединены в один под названием *Borrelia burgdorferi sensu lato*. Учеными из Университета Стоуни Брук (*Stony Brook University*) было выяснено, что белок OspA является основным видоспецифическим, высоковариабельным и иммуногенным белком спирохеты, входящим в состав практически всех патогенных для человека видов. Он играет основную роль в иммунном ответе организма при клещевом боррелиозе. Были исследованы безопасность и мутагенность новых видов вакцин, содержащих защитные антигенные детерминанты из белка A (OspA) наружной поверхности спирохет рода *Borrelia* в серотипах здоровых совершеннолетних пациентов. Первичные клинические испытания показали перспективность и хорошую переносимость новых препаратов. В результате слепых рандомизированных исследований на территории Австрии и Германии был выявлен малый процент побочных эффектов. Участники исследования получили три первичные прививки и одну повторную иммунизацию. Вакцина вызвала ряд иммунных реакций в организме человека, перекрывающий почти весь ряд антител к роду *Borrelia*. Первоочередной задачей на данный момент является разработка вакцин, эффективно действующих на все виды боррелиозных спирохет. Ученые с помощью биоинженерных технологий смогли синтезировать химерных белок OspA из различных видов боррелий, который и явился основой для разработки принципиально новых видов вакцин. Исследователи рассчитывают на третьем этапе испытаний получить не только сильный иммунный ответ, но и высокую эффективность в широкомасштабных исследованиях в больших популяциях.

ИСТОЧНИКИ

1. Wankhede M., Bouras A., Kaluzova M., Hadjipanayis C.G. // *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2012. Mar; 5 (2): 173—86.
2. Wang M.D., Shin D.M., Simons J.W., Nie S. // *Expert Rev. Anticancer Ther*. 2007. V. 7, №6. P. 833—837.
3. Strebhardt K., Ullrich A. // *Nat. Rev. Cancer*. 2008. 8. 473—480.
4. Elena J.W., Travis L.B., Simonds N.I. et al. // *J Natl Cancer Inst*. 2013. Jan 16; 105 (2): 85—94.
5. Black P.C. // *Minerva Urol Nefrol*. 2012. Mar; 64 (1): 7—17.
6. Li S. et al. // *Canc cell*. 2005. 7: 301—311.
7. Kaye S.B., Poole C.J., Bidzinski M. // *J. Clin. Oncology*. 2008. V. 26. P. 5520.
8. Eccles S.A. // *Int J Dev Biol*. 2011. 55 (7—9): 685—96.
9. Rusnak D.W. et al. // *Cancer res*. 2001. 61: 7196—7203.
10. Fletcher C.D.M. et al. // *Human pathol*. 2002. 33: 459—465.
11. Savage D.G. et al. // *New Engl. j. med*. 2002. 346: 683—693.
12. Schittenhelm M.M., Shiraga S., Schroeder A. et al. // *Cancer Res*. 2006. 66. 473—481.