

## НОВОСТИ НАУКИ

### НАРУШЕНИЯ ФУНКЦИЙ МИТОХОНДРИЙ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ 2 ТИПА.

Сахарный диабет 2 типа – самое распространенное метаболическое заболевание в мире. В США он является основной причиной слепоты, хронической почечной недостаточности и нетравматических ампутаций конечностей, на лечение которых затрачивается более 130 млрд. долларов в год. Большие опасения вызывает то, что диабет 2 типа стремительно превращается в глобальную пандемию, и к 2025 году это заболевание поразит более 300 млн. человек во всем мире, особенно в Индии и Азии. Хотя первостепенная причина этого заболевания неизвестна, очевидно, что на раннем этапе резистентность к инсулину играет важнейшую роль в патогенезе диабета 2 типа, и нарушения секреции инсулина  $\beta$ -клетками поджелудочной железы способствуют развитию гипергликемии. Ученые рассматривают гипотезу о том, что эти две характерные особенности диабета 2 типа определяют нарушения в митохондриях – органеллах, обеспечивающих клетку энергией.

Существуют веские доказательства в пользу того, что резистентность к инсулину – это первый, ранний признак диабета 2 типа. Во-первых, исследования показывают, что такое состояние резистентности к действию инсулина развивается на протяжении одного-двух десятилетий до начала самого заболевания. Во-вторых, унаследованная резистентность к инсулину – лучший показатель того, что впоследствии у человека может развиваться диабет 2 типа. И, наконец, изменения в организме, вызывающие снижение резистентности к инсулину, предотвращают развитие диабета.

Скелетная мышца и печень – два основных инсулин-чувствительных органа, отвечающих за поддержку нормального уровня глюкозного гомеостаза. Их переход в резистентное к инсулину состояние является причиной большинства изменений, возникающих в метаболизме глюкозы у пациентов с диабетом 2 типа.

40 лет назад P.J. Randle и его коллеги показали, что жирные кислоты являются причиной возникновения резистентности к инсулину *in vitro* в препаратах мышцы крысы [1]. Они предположили, что это произошло по механизму субстратной конкуренции. Согласно модели Randle, повышенное окисление жирных кислот в мышцах приводит к увеличению уровня внутриклеточного ацетил КоА и цитрата, которые, в свою очередь, ингибируют два фермента, участвующих в утилизации глюкозы, – пируватдегидрогеназу и фосфофруктокиназу. Ингибирование гликолитического пути на этом этапе вызывает увеличение концентрации глюкозы и глюкозо-6-фосфата, что, в конечном итоге, приводит к снижению уровня поглощения глюкозы.

Недавние исследования с использованием  $^{13}\text{C}$  и  $^{31}\text{P}$  магнитно-резонансной спектроскопии (МРС) показали, что такой механизм вряд ли приемлем для объяснения инсулинрезистентности, вызванной жирными кислотами, в скелетной мышце человека. По всей видимости, жирные кислоты вызывают резистентность к действию инсулина путем прямого торможения стимулируемого инсулином транспорта глюкозы. Такое ингибирование вполне вероятно, благодаря накоплению внутриклеточных ацил-КоА и диацилглицерола, которые впоследствии активируют критические сигнальные пути, приводящие, в свою очередь, к подавлению инсулиновой сигнализации. Поэтому можно предположить, что любое изменение метаболического состояния, приводящее к накоплению

жирных кислот в печени или в мышце, а также любой дефект метаболизма жирных кислот могут привести к инсулинорезистентности. Нарушения в метаболизме адипоцитов, признаками которых является тяжелая форма липодистрофии, могут также привести к вышеупомянутым последствиям. Становится все более очевидно, что нарушения в процессе митохондриального окисления жирных кислот могут быть ответственны за возникновение более простых форм инсулиновой резистентности.

Известно, что митохондрии жизненно необходимы для стимулированного глюкозой выделения инсулина из  $\beta$ -клеток поджелудочной железы. Наследственные нарушения в митохондриальной ДНК по материнской линии, которые препятствуют нормальному функционированию митохондрий, вызывают инсулин-зависимую форму диабета, похожую на диабет 1 типа. Последние МРС исследования на людях показывают, что более незначительные нарушения митохондриальной функции могут также влиять на патогенез инсулинорезистентности и диабет 2 типа. Petersen [2] обнаружил, что по сравнению с молодыми испытуемыми, у здоровых худых пациентов более старшего возраста наблюдалась сильная инсулиновая резистентность в мышцах, и еще более высокий уровень триглицеридов в мышцах и в печени. Эти изменения сопровождалось одновременным снижением окислительной активности митохондрий и митохондриального синтеза АТФ. Эти результаты подтверждают гипотезу о том, что инсулинорезистентность у человека возрастает пропорционально нарушениям в митохондриальном окислении жирных кислот, что, в свою очередь, приводит к увеличению внутриклеточных метаболитов жирных кислот ацил-КоА и ДАГ, которые нарушают систему инсулиновой сигнализации.

Изменения в митохондриальной ДНК были спроецированы на человека, в соотношении с возрастом пациентов в предыдущих исследованиях. Последние исследования на генетически модифицированных мышцах показали, что такие изменения могут служить первопричиной в процессе старения. Пока непонятно, относятся ли нарушения функций митохондрий, обнаруженные у пожилых пациентов, к возрастному накоплению мутаций митохондриальной ДНК. [2]

Другие МРС исследования выявили схожее снижение митохондриальной активности и увеличение внутриклеточного содержания жиров у молодых инсулинорезистентных пациентов – детей, чьи родители болели диабетом 2 типа. Эта группа наиболее подвержена развитию диабета на протяжении всей жизни. По сравнению с контрольными испытуемыми, чувствительными к инсулину, у инсулинорезистентных пациентов обнаружено более низкое процентное соотношение мышечных волокон 1-го и 2-го типа. Первые содержат больше митохондрий, и в них преобладает окислительное фосфорилирование. В мышечных волокнах 2-го типа митохондрий меньше и основным поставщиком энергии служит гликолиз. Предположительно, эти индивидуумы могут иметь меньше мышечных митохондрий, возможно, вследствие сниженной экспрессии ядерных генов, регулирующих биогенез митохондрий. К их числу относятся, например, рецепторные ко-активаторы  $1\alpha$  и  $1\beta$ , активируемые пролифератором пероксисом. Действительно, у тучных жителей Кавказа с пониженной толерантностью к глюкозе и сахарным диабетом 2 типа обнаружена сниженная регуляция PGC- $1\alpha$  – чувствительных генов. Сниженная регуляция PGC- $1\alpha$  и PGC- $1\beta$  наблюдается как у полных, страдающих диабетом, так и не страдающих диабетом, с избыточным весом американцев – выходцев из Мексики.

Снижение процессов окислительного фосфорилирования митохондрий у инсулинорезистентных индивидуумов происходит, скорее всего, из-за нарушений функций митохондрий. Эту гипотезу подтверждают результаты исследований биоптатов мышц. В одном исследовании была обнаружена более низкая активность митохондриальных окислительных ферментов у пациентов с диабетом 2 типа, а в другом исследовании – активность митохондриальной, ротенон-чувствительной NADH-дегидрогеназы [3]. В отличие от МРС-исследований, в

данном случае авторы использовали изолированные митохондрии, полученные у диабетиков с избыточным весом. У полных пациентов по сравнению с худыми также были обнаружены меньшие по размеру митохондрии со сниженными биоэнергетическими возможностями, поэтому в данном случае митохондриальные нарушения взаимосвязаны скорее с излишним весом, нежели с инсулинорезистентностью. Роль избыточного веса в сниженной экспрессии генов PGC-1 $\alpha$  и PGC-1 $\beta$  остается важнейшим вопросом, на который еще предстоит ответить.

У многих людей, страдающих избыточным весом, с выраженной инсулинорезистентностью “настоящий диабет” не развивается. У них  $\beta$ -клетки поджелудочной железы адаптируются таким образом, чтобы удовлетворить возрастающие потребности организма в инсулине. Такая адаптация включает увеличение количества  $\beta$ -клеток, а также поддержание их нормальной ответной реакции на глюкозу. И наоборот, у полных людей, которые “обречены” на развитие диабета 2 типа,  $\beta$ -клетки не выделяют достаточно инсулина для компенсации возрастающих потребностей организма. Такая недостаточность  $\beta$ -клеток вызвана недостаточным увеличением общей массы  $\beta$ -клеток и неспособностью существующих  $\beta$ -клеток адекватно реагировать на глюкозу.

Масса  $\beta$ -клеток определяется рядом факторов, таких как их размер, степень репликации  $\beta$ -клеток и дифференциации, участие  $\beta$ -клеток в апоптотической клеточной смерти. Трудно определить количество  $\beta$ -клеток, по всей видимости, оно уменьшается у пациентов с диабетом 2 типа по сравнению с другими пациентами с похожими показателями инсулинорезистентности. Хотя причина такого взаимосвязанного уменьшения  $\beta$ -клеток неизвестна, высокая степень развития апоптоза может играть важнейшую роль. Сигналы к митохондриям и обратно, регулирующие апоптоз в  $\beta$ -клетках, и определение предрасположенности к диабету на основании этих сигналов недостаточно изучены, однако могут стать привлекательной областью для будущих исследований.

Многочисленные исследования показали, что у людей с диабетом 2 типа  $\beta$ -клетки недостаточно чувствительны к глюкозе, и поэтому не выделяют необходимое количество инсулина. Чувствительность к глюкозе во многом определяет окислительный митохондриальный метаболизм, ведущий к образованию АТФ. Это приводит к увеличению соотношения АТФ/АДП в  $\beta$ -клетках, что инициирует следующую цепочку событий: ингибирование клеточного АТФ/АДП-регулируемого калиевого канала ( $K_{atp}$ ), деполяризация мембраны, открытие кальциевого канала, вход кальция в клетку и выделение инсулина. Хотя выделение инсулина регулируется определенным набором стимулов, которые действуют за пределами этого регуляторного пути, очевидно, что окислительный метаболизм митохондрий играет первостепенную роль в процессе выделения инсулина, стимулированного глюкозой.

Важнейшая роль митохондрий отмечена для редких наследственных заболеваний, при которых диабет с дисфункцией  $\beta$ -клеток сопровождается специфическими мутациями в митохондриальном геноме. Учитывая первостепенную роль митохондрий в реакции  $\beta$ -клеток на глюкозу, можно предположить, что снижение функций митохондрий в  $\beta$ -клетках и в скелетных мышцах служит предрасполагающим фактором к развитию дисфункции  $\beta$ -клеток и диабету 2 типа. Однако эта интересная гипотеза пока не подтверждена на практике.

Предполагается, что дисфункция  $\beta$ -клеток при диабете 2 типа является вторичной по отношению к растущему воздействию глюкозы (глюкотоксичность) и липидов (липотоксичность) на  $\beta$ -клетки, которое чаще всего сопровождается лишним весом и инсулинорезистентностью. Учеными предложено несколько гипотез, объясняющих причины возникновения дисфункции  $\beta$ -клеток. Одна из таких гипотез, представленная ниже, сосредоточена на изменениях в экспрессии и функционировании белка-разобщителя 2 (UCP-2) внутренней мембраны митохондрий.

UCP2 – интегральный мембранный белок, который в активном состоянии осуществляет “утечку” протонов на внутренней мембране, вследствие чего

происходит разобщение окислительного метаболизма и синтеза АТР. Поскольку происходит снижение количества АТР, UCP2 должен негативно регулировать стимулированную глюкозой секрецию инсулина. Сверхэкспрессия UCP-2 в культуре  $\beta$ -клеток снижает секрецию инсулина, стимулированную глюкозой, а инаktivация гена UCP-2 у мышей имеет обратный эффект. Таким образом, есть веские основания считать, что UCP-2 оказывает существенное негативное влияние на секрецию инсулина, стимулированную глюкозой.

Каким образом увеличенная экспрессия UCP-2 становится причиной возникновения дисфункции  $\beta$ -клеток при диабете 2 типа? Это предположение подкрепляется следующим фактом: экспрессия UCP-2 стимулируется *in vitro* и *in vivo* гипергликемией (глюкотоксичность) и “липидным топливом” (токсичность), а также у животных моделей при диабете 2 типа. Ученые пришли к выводу, что генетическая недостаточность UCP-2 значительно улучшает функционирование бета-клеток, например, у грызунов, страдающих диабетом [4]. Генетическая недостаточность UCP-2 предотвращает развитие дисфункции  $\beta$ -клеток *in vitro* при глюко- и липотоксичности. Основываясь на данных экспериментальных моделей, предполагают, что UCP-2 играет важную патогенную роль. UCP-2 оказывает подобное влияние и на организм человека, страдающего диабетом 2 типа, поскольку UCP-2 экспрессируется в  $\beta$ -клетках человека и при гипергликемии эта экспрессия увеличивается. Полиморфизм гена активатора UCP-2 у человека, который, по всей видимости, увеличивает экспрессию UCP-2, напрямую связан с уменьшением секреции инсулина и более высокой частотой раннего проявления диабета 2 типа.

Недавно ученые обнаружили, что супероксид, - побочный продукт, образующийся в электронтранспортной цепи, стимулирует протонную активность UCP-2, как при добавлении к изолированным митохондриям, так и при генерации *in situ* внутри неповрежденных  $\beta$ -клеток. Механизм, при котором супероксид активирует UCP-2, пока не известен, однако он может включать образование свободных радикалов-посредников. Стимулирование активности UCP-2 при помощи супероксида играет значительную роль в развитии дисфункции  $\beta$ -клеток, поскольку производство супероксида увеличивается в  $\beta$ -клетках грызунов при диабете 2 типа и в культивируемых  $\beta$ -клетках, подвергнутых воздействию гипергликемии и липидов. Вследствие такого увеличения супероксида, в сочетании с увеличенным белком UCP-2, возникает активно стимулированная утечка протонов, в конечном счете, приводящая к развитию дисфункции  $\beta$ -клетки. Удаление эндогенного супероксида в  $\beta$ -клетках, не чувствительных к глюкозе, *in vitro* вследствие экспонирования и высокой концентрации глюкозы или *in vivo* у тучных животных и животных-диабетиков, вызывает резкое ингибирование активности UCP-2 и восстанавливает секрецию инсулина, стимулированную глюкозой [5].

Приведенные данные подтверждают предположение о том, что митохондриальные нарушения играют первостепенную роль в двух основных признаках возникновения диабета 2 типа: инсулинорезистентности и дисфункции  $\beta$ -клеток поджелудочной железы. Остается ряд нерешенных вопросов. Вследствие чего происходит снижение митохондриальной функции *in vivo*? Связано ли это с потерей митохондрий или с их функциональными повреждениями? Сниженная регуляция PGC-1 $\alpha$  и PGC-1 $\beta$ -зависимых генов является первоначальным или вторичным событием в патогенезе диабета 2 типа? Если это первоначальное событие, тогда какие гены ответственны за измененную экспрессию? Действительно ли UCP-2 играет важную роль в дисфункции  $\beta$ -клеток у пациентов с диабетом 2 типа? Ответив на эти вопросы, ученые смогут предоставить новые фармакологические средства и методы для предотвращения и лечения самого распространенного в мире метаболического заболевания.



## ЛИТЕРАТУРА

1. *Ashcroft S.J., Randle P.J., Taljedal I.*, (1972) FEBS Lett., **20** (3), 263-266.
2. *Petersen K.F.*, (2003) Science, **300**, 1140
3. *Kelley D.E., He J., Menshikova E.V., Ritov V.B.*, (2002) Diabetes, **51**, 2944
4. *Chan C.B.*, (2001) Diabetes, **50**, 1302.
5. *Krauss S.*, (2003) J. Clin. Invest, **112**, 1831.

Публикация по материалам журнала "Science" подготовлена при участии Рыженковой О.Н.

## ОТ ГЕНОМА К ЛЕКАРСТВУ

По сообщению журнала "Science" (24.06.2005, том 308, стр.1858), агентство США по контролю за качеством продуктов и лекарственных препаратов (FDA) приняло беспрецедентное решение, одобрив применение лекарственного препарата для определенной расовой группы людей. Лекарственное соединение, называемое BiDil, содержащее два препарата для лечения сердечной недостаточности, оказалось малоэффективным в плане продления жизни больных. Однако BiDil снизил уровень смертности среди афроамериканцев на 43%. Такие результаты доказали необходимость использования BiDil для лечения сердечных заболеваний именно этой расовой группы. FDA ожидает всеобщего следования этим рекомендациям.

Поддержав BiDil, FDA, тем самым, дало новый толчок развитию фармакогеномики; новый подход обещает поистине революционные открытия в области разработки лекарств и лечения больных. Афроамериканцы более подвержены развитию повышенного артериального кровяного давления и других сердечно-сосудистых заболеваний. Пока не удалось найти объяснения такой предрасположенности: что это? - гены, окружающая среда или комплексные взаимодействия - пока не известно. BiDil представляет собой пример одного из последних подходов промышленной разработки лекарственных мишеней в подгруппе пациентов, у которых благодаря особенностям их генетической структуры этот препарат, вероятнее всего, даст положительный результат. Последние исследования подтвердили потенциальный положительный эффект лекарственных средств, используемых для лечения раковых и сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов со специфическими генотипами. Другие исследования помогли врачам правильно подобрать дозировку при наличии широкого ассортимента лекарственных препаратов. По мнению Gary Peltz, заведующего лабораторией генетических и геномных исследований в клинике Roche's Palo Alto, California, использование фармакогеномики будет иметь большое влияние, и ученые на пути к успеху.

Фармакогеномные препараты составляют незначительную часть на фармацевтическом рынке (около 3,65 из 550 млрд. долларов). Такая ситуация не изменится до тех пор, пока ученым не удастся преодолеть массу трудностей: от понимания генетики комплексных заболеваний, таких как диабет, до внесения изменений в практику, включая отказ пациенту в страховании здоровья по генному признаку. Озабоченность вызывает и тот факт, что внедрение в практику принципов лечения по расовому признаку приведет к повышению расовых стереотипов и будет способствовать утверждению идеи о фундаментальных генетических отличиях между расами. Но такие проблемы, как говорят

представители фармацевтической индустрии, ничто в сравнении с предполагаемой пользой для общества и индустрии. По словам Ronald Salerno (Wyeth Pharmaceutical, Collegeville, Pennsylvania), каждая крупная фармацевтическая компания реорганизовывает или же уже реорганизовала свою клиническую парадигму тестирования лекарств с соответствующими генами или же другими молекулярными маркерами болезни. В будущем именно таким образом будут разрабатываться лекарственные препараты.

Хотя термин фармакогеномика совсем недавно вошел в лексику, уже с 1950-х годов существовала идея лечения населения, основанная на геномных отличиях здоровых и больных. Именно тогда исследователи заметили, что скорость, с которой разные пациенты метаболизируют лекарства, была связана с генетикой. Но потребовалось 40 лет, чтобы реализовать эту идею в лекарствах. В 1997 г. препарат Герцептин компании Genetech, был одобрен для лечения рака молочной железы, характеризующегося избыточной экспрессией HER2 рецептора. В 2001 г. был одобрен препарат Gleevec (Novartis) для лечения хронической миелоидной лейкемии, при которой аберрантный ген включает пролиферацию лейкоцитов. В прошлом году поступил в продажу препарат ImClone's Erbitux для лечения рака толстой кишки; препарат действует на рецептор фактора роста раковых клеток.

Начиная уже с 1996 г. врачи генотипировали вирус иммунодефицита, присутствующий у больных СПИДом, для отбора наиболее эффективных комбинаций лекарственных соединений для лечения этого заболевания.

Завершение в 2001 г. проекта "Геном человека" позволило производителям лекарств изучить связь единой генетической последовательности человека с широким рядом заболеваний.

Ожидается, что фармакогеномика будет успешной наукой в рамках разработки лекарственных средств, хотя большая степень эффективности в настоящее время зависит от качества проводимых клинических тестов. В частности, эта наука помогает определить исследователям, каким именно пациентам вероятнее всего поможет то или иное лекарство. Более тщательный отбор новых компонентов для улучшения эффективности, уменьшения токсичности и побочных эффектов должен означать уменьшение расходов. По мнению Mitch Martin, руководителя геномных исследований в Roche's Nutley, New Jersey, R&D центре, если удастся понизить расходы, то даже самые упрямые владельцы фармацевтических компаний изменят свое отношение к этой проблеме.

Более точные представления о вероятной пользе лекарства повышают шансы определения оптимальной терапевтической дозировки. Например, варфарин – препарат, замедляющий процесс свертывания крови, используют ежегодно миллионы американцев для снижения риска сердечных приступов и инсультов. Малые дозы могут быть неэффективными, а большое превышение оптимальной дозы опасно, т.к. повышает риск развития внутреннего кровотечения и других смертельных осложнений. Существуют 120-кратные различия в дозах, предписываемых различным пациентам, в зависимости от набора ферментов, разрушающих препарат. Определение оптимальной дозы зависит в большой степени от многочисленных тестов крови, исследований и допущенных ошибок.

В скором времени такая ситуация может измениться. Исследователи из University of Washington, Seattle, и отделения Washington University в St. Louis, Missouri, опубликовали сообщение в "N. Engl. Medical Journal" о том, что 25%-ное различие дозы может объясняться вариациями в гене, кодирующем фермент, участвующий в свертывании крови и называемый VKORC1, субъединицей 1 витамин К-эпоксидредуктазного комплекса. Проанализировав результаты медицинских наблюдений и пробы крови, взятые более чем у 550 пациентов и последовательность генов VKORC1, исследователи обнаружили 10 общих вариантов гена. Пациенты были распределены по 3 группам: требующие высокой, средней и низкой дозы. А принадлежность к той или иной группе, как оказалось, была тесно связана с расовой принадлежностью. У афроамериканцев

присутствовал генетический набор, требующий большей дозы препарата, в то время как американцы азиатского происхождения относились к группе, требующей низкой дозировки, а американцы европейского происхождения распределились по обеим группам.

Практический результат исследований для медиков очевиден, генотипирование может спасти жизни пациентов, и с помощью клинических испытаний можно определить оптимальную дозировку лекарства. Традиционное проведение клинических испытаний поможет определить дозу, которая гарантирует безопасность для всех пациентов. Если для 10% пациентов приемлема только минимальная дозировка определенного лекарства, тогда такая доза является стандартной. Это означает, что 90% пациентов не получают оптимальной дозы, что снижает шансы эффективности лекарства. По мнению Nicholas Dracopoli, эксперта по фармакогеномике фирмы Bristol-Myers Squibb, Princeton, New Jersey, настоящая ценность заключается в увеличении вероятности появления препарата на рынке.

Другая важная роль фармакогеномики заключается в том, чтобы оказывать помощь в определении одного из многочисленных возможных белков и других компонентов в организме, представляющих наилучшую цель для лекарства. Традиционно, для определения мишени ученые включают соответствующий ген или повышают продукцию белка-мишени в клетке для определения воздействия на здоровье животного. Но экспериментальная модель на животном часто не может имитировать болезнь человека. Тем не менее, с помощью фармакогеномики исследователи, идентифицирующие ген, вовлеченный в патологический процесс, могут увидеть, характерен ли нормальный вариант для большого числа пациентов и затем определить конкретный белок, участвующий в развитии болезни. Такой принцип необходим для принятия правильных решений.

Однако большинство экспертов сходятся во мнении, что существующие технологии пока еще не готовы для лечения таких комплексных заболеваний, как сахарный диабет, причиной которого могут являться как генетические факторы, так и факторы окружающей среды. Это также касается и других заболеваний, таких, например, как артериальная гипертензия, при которой врачи могут быстро сделать вывод об эффективности лекарства, измеряя, например, кровяное давление пациента. В этом смысле раковые заболевания выглядят пока многообещающей целью. В онкологии очень важно, чтобы в первой стадии заболевания к пациенту применялась оптимальная терапия. Каждый раз, когда эти попытки не удаются, опухоль увеличивается, становится лекарственно-устойчивой и хуже поддается лечению.

В начальной стадии рак определяется с помощью биопсии и в некоторых случаях с помощью хирургических методов, когда врачи получают образцы тканей, которые могут использоваться для генотипирования клеток. В идеале можно было бы отобрать наиболее подходящее лекарство для лечения конкретной формы рака. В мае 2005 года исследователи под руководством Michael Heinrich из Oregon Health and Science University, Portland, получили новые данные о способности препарата Gleevec GIST лечить форму опухоли желудочно-кишечного тракта. Gleevec тормозит белок KIT, содержание которого повышено в GIST и "сжигает" опухоль, сигнализируя раковым клеткам сдерживать рост. В начале заболевания большинство пациентов с этой опухолью отвечает на лечение Gleevec. Однако после 2 лет лечения у пациентов формируется устойчивость к препарату.

Ранее группа Heinrich обнаружила, что пациенты с мутацией в области 11 экзона KIT гена были более восприимчивы к действию Gleevec, чем пациенты с мутацией в 9 экзоне. На заседании Американского общества клинической онкологии (ASCO) в мае 2005 года Heinrich представил доклад, в котором в подтверждение предыдущих данных были приведены результаты, полученные на большом числе пациентов, где также была определена оптимальная дозировка для пациентов GIST. Между тем, другая исследовательская группа под руководством George Demetri из Dana-Farber Cancer Institute, Boston, Massachusetts на этом же

заседании представила доклад с результатами исследований, в которых препарат Sutent (компания Pfizer) с гораздо большей вероятностью улучшает результат среди пациентов GIST с KIT мутацией в 9 экзоне.

Другим толчком для исследований фармакогеномики является расшифровка генетики метаболизма различных лекарств. Например, 6-меркаптопурин (6-МП) использовался на протяжении долгого времени для лечения детей с острой лимфоцитарной лейкемией. Однако, один из каждых 300 больных детей имеет вариант гена, кодирующего фермент тиопурин-метилтрансферазу, тормозящую метаболизм 6-МП. У этих пациентов лекарство оказывает положительный эффект, но во многих случаях приводит к летальному исходу. Начиная с 1980-х гг., группа исследователей под руководством Richard Weinshilboum в Mayo Clinic, Rochester, Minnesota, обнаружили генетическую связь с медленным метаболизмом 6-МП. В настоящее время врачи увеличивают число генетических тестов до назначения 6-МП. Это делается для того, чтобы выделить тех пациентов, кому не следует вводить данный препарат.

Такая же стратегия используется для “обнаружения генетики” среди огромного количества ферментов метаболизма лекарственных веществ, известных как цитохром P450 (CYP), который содержится преимущественно в печени и почках. Согласно сообщению, опубликованному в “Nature Reviews Drug Discovery”, составленному экспертами в области здравоохранения Kathryn Phillips и Stephanie Van Bebber из Университета Калифорнии, результат воздействия может быть драматичен: генетическая изменчивость в одном из этих ферментов, известных как CYP2D6, оказывает широкий спектр воздействия на метаболизм лекарств.

В США на лекарственные препараты, метаболизируемые CYP2D6, ежегодно приходится 189 миллионов рецептов на 12,8 миллиардов долларов, что составляет приблизительно от 5 до 10% от общего числа потребления лекарств амбулаторными больными. Смогут ли ученые связать полученные результаты исследований реакции пациентов при лечении с генетической изменчивостью CYP2D6? Или все же гены должны быть исследованы? Группа исследователей, под руководством Matthew Goetz, Mayo Clinic, Rochester, Minnesota, сообщила на конгрессе ASCO, о том, что генотипирование ферментов метаболизма лекарственных веществ может значительно снизить риск возникновения токсического эффекта при проведении стандартной химиотерапии, включающей три противоопухолевых препарата: иринотекан, оксалиплатин и капецитабин. Несмотря на то, что три этих компонента оказывают противораковое воздействие, их сочетанное применение может привести к летальному исходу некоторых пациентов. Группа Goetz выяснила, что генетические изменения фермента UGT1A1 определили максимально допустимую дозу иринотекана, а также возможность взаимодействия с другими компонентами.

Фармакогеномика открывает лекарственный рынок для компаний, разрабатывающих биомаркерные технологии. Например, в прошлом году FDA был одобрен новый геновый чип под названием AmpliChip фирмы “Roche”, для тестирования распространенного варианта двух важных генов метаболизма лекарственных веществ, CYP2D6 и CYP2C19. Компания “Genelex”, Seattle, Washington, недавно начала продажу альтернативного теста непосредственно потребителю.

Несмотря на эти и другие многообещающие результаты, даже сторонники фармакогеномики предупреждают, что революции в медицине ожидать не стоит. По мнению Scott Weiss, ученого в области фармакогеномики Harvard Medical School, Boston, это, вряд ли изменит мир в ближайшие 3 года. Weiss и другие ученые утверждают, что исследования, направленные на изучение зависимости между генами и болезнью, имеют ряд недостатков, такие, например, как трудоемкость и большие затраты. Это означает необходимость высоких затрат за короткий промежуток времени.

Врачи также должны обладать необходимой квалификацией, для того, чтобы должным образом проводить исследования и расшифровывать результаты. По



мнению Salerno, врачи также должны вкладывать средства. Причиной отказа, может быть боязнь того, что это может быть на руку адвокатам. Ведь если кто-нибудь пострадает после приема лекарства, предписанного врачом, где гарантия того, что этот человек не подаст в суд на врача, который не проверил его генотип. Наконец, пациенты должны знать, что станет возможным не только проверка геномов, но также вероятность отказа многих страховых компаний исключения выплатить компенсацию больным с определённой болезнью, так как генетическая связь предопределила такое состояние.

Все эти перемены требуют времени, но это в порядке вещей потому, что фармакогеномика пока еще молодая наука. По мнению Salerno, фармакогеномика станет основой медицины в будущем.

Материал подготовлен при участии Рыженковой О.Н. и Лаптевой Е.С.