

НОВОСТИ НАУКИ

СИСТЕМНОЕ/СЕТЕВОЕ РЕШЕНИЕ

Системная биология изучает взаимодействия внутри и между механизмами, определяющими функции и поведение биологических систем. Для некоторых ученых это логический шаг к более глубокому пониманию биологических систем, который поможет им перейти к конструированию лекарств, основываясь на знании этих механизмов. Авторы многочисленных публикаций в научной прессе приветствуют системный подход, считая его новейшим средством для решения главных проблем современной медицины. Другие же, считают это неопределенным скоплением "омиксов" (omics) - подходов, которые с точки зрения их полезности для открытия новых лекарств, - являются апофеозом всех иллюзий. Поэтому неудивительно, что представители фармацевтической индустрии пребывают в нерешительности, опасаясь повторения шумихи, которой сопровождалось открытие в геномике, и считают, что в настоящее время системные подходы не имеют практического значения.

В июне 2008 г. на семинаре в Портофино (Италия) [1] собрались сторонники системной биологии - представительная группа академического сообщества, ученые, занимающиеся проблемами биотехнологии и фармацевтики, - с целью предложить набор рекомендаций, которые, при условии их внедрения, станут в ближайшие 3-5 лет последовательной структурно-обоснованной программой, отражающей значение системной биологии в открытии новых лекарств.

Вместо дискуссий, которые свелись бы к узкому определению системной биологии, участники сосредоточились на обсуждении влияния системных подходов на будущие терапевтические и диагностические новшества, с целью разработать рекомендации и "дорожную карту". Был открыт даже онлайн форум <http://network.nature.com/groups/systbiohumanhealth/forum/topics>, где каждый может изложить собственное мнение по столь важной проблеме.

Все участники семинара сошлись во мнении по очевидному, но очень важному пункту: в системных подходах акцент должен быть сделан не на количестве, а на качестве данных. В настоящее время ученые "тонут" в нестандартизованных данных, которые с трудом интегрируются в биологические модели. Кроме этого, имеются многочисленные пробелы в потоке данных при переходе от эксперимента к клиническому применению. Для успешного развития данной области, необходимо найти новые пути получения надежных данных, совместимых с нуждами системной биологии. Реально этого можно добиться путем создания консорциума, задачей которого будет утверждение соответствующих стандартов и метрического контроля за качеством в интересах научного сообщества. Как наилучшим образом достичь этих стандартизационных процедур - пока не ясно, но как только они будут разработаны, первые же усилия необходимо сконцентрировать на ликвидации пробелов в данных и на выявлении многочисленных типов данных, используя ограниченное количество стандартных моделей и образцов. И наконец, задача огромной важности - создание необходимых вычислительных программ для получения отлаженной и стандартизированной структуры для эффективной обработки большого количества данных и для обмена ими. Семинар в Портофино показал готовность и заинтересованность широких научных кругов принять выработанные стандарты.

Молекулярные пути и сети уже разработаны и используются для моделирования действия лекарств. Например, компьютерная модель ионных каналов сердца применяется для изучения роли позднего натриевого тока при

аритмии сердца и для объяснения недостаточно понятого прежде механизма действия кардиопротекторного лекарственного средства - ранолазина [2, 3]. И ещё: карты молекулярных путей и их взаимодействия в более крупных внутриклеточных или межклеточных сетях помогают оценить новые терапевтические стратегии. Некоторые ингибиторы тирозинкиназы, такие как дасатиниб и босутиниб одновременно действуют на несколько мишеней в пределах молекулярного пути. Другие, такие как сорафениб и сунитиниб, действуют на различных путях или даже в различных клетках и процессах [4, 5]. Комбинированная терапия, использующая лекарственные коктейли, успешно применяется в ряде областей, включая схемы лечения СПИДа и ревматоидного артрита с помощью метотрексата и биологических препаратов, подавляющих фактор некроза опухоли. Для моделирования биологического ответа на комбинированную терапию разрабатываются вычислительные методы [6].

Несмотря на их довольно широкое апостериорное использование в виде справок для объяснения результатов, эти модели и подходы еще не вошли в повседневную практику и не стали обычными средствами, используемыми для открытия новых лекарств. Концентрация усилий на разработке, совершенствовании и последующей реализации этих подходов в таких областях как солидные/плотные опухоли и воспаление, т.е. там, где другие методы оказываются неэффективными, поможет убедиться в способности системных подходов к прогнозированию.

Процедура оценки безопасности лекарственного средства и его токсичности, по большому счету, является эмпирической, дорогостоящей и подвержена ошибкам, так как основывается на собственных данных (фирмы или пользователя), а зачастую на химио-центрических оценках. Введение биологических данных и применение подходов количественного моделирования могло бы быстро изменить способы оценки лекарств-кандидатов. Первым важным шагом на этом пути является накопление как можно большего количества биологических данных, связанных с химическими структурами (например, данные о непригодных веществах, транскрипционных сигнатурах или метаболических профилях при кардио-, нейро- или гепатотоксичности).

Дополнительным шагом к применению системного подхода может стать картирование молекулярных взаимодействий, относящихся к токсикологии. При наличии такой информации можно будет создать модели клеточной и органной токсичности для человека и животного, затем подготовить, протестировать и усовершенствовать их. Достичь этого можно путем распознавания характерных участков молекул и корреляций, выделяющих пути и процессы. Конечная цель, состоящая в разработке более совершенного конкурентноспособного устройства для общего пользования, потребует участия промышленности. Но, в первую очередь, особое значение будут иметь данные о прогнозирующей способности и полезности этих подходов. В то же время, лучшее понимание и оценка степени риска окажут значительное влияние на обеспечение большей безопасности новых препаратов.

Хотя реальное влияние на отдельные области терапии может проявиться через 3-5 лет или даже позднее, тем не менее уже сейчас наметились те области терапии, которые выиграют от применения системных подходов: метаболические нарушения, рак и воспаление/инфекционные заболевания. В частности, существует реальная возможность добиться успеха в лечении болезней обмена, для которых количественные модели для человека становятся реальностью [7]. При раке, модели, имитирующие предрасположенность человека к этому заболеванию, могут быть использованы в поисках соответствующей терапии, подавляющей специфические "слабые места" метаболизма "ракового" типа [8]. При воспалительных процессах и инфекционных заболеваниях, подходы, основанные на моделировании, могут оказаться полезными при оценке терапевтических стратегий, применяемых для подавления воспалительных процессов без вмешательства в работу механизмов защитного типа "хозяина".

Подобные способы борьбы с болезнями становятся все более реально осуществимыми ввиду углубившегося в последние годы понимания процессов функционирования бактериальных, вирусных, грибковых и паразитарных систем.

Для каждой из трех областей, группа ученых, собравшихся в Портофино, разработала начальную версию дорожной карты - т.е. действия, которые следует предпринять, чтобы добиться достижения конкретных результатов. Такие дорожные карты, доступные во время он-лайн форума, - это реально существующие документы, которые будут использоваться для мониторинга и оценки успешного продвижения к конечной цели.

Демистификация системной биологии и разъяснение всех преимуществ предлагаемого подхода являются основными факторами успеха и, в конечном счете, способом осуществления научного переворота в решении проблемы (поиска) и открытия новых лекарств - это решение, как представляется, состоит в переходе от редукционизма к интеграции. Реальное преимущество системного анализа, его перспективность слишком существенны, чтобы осложнять их особенностями субъективного восприятия, узкими интересами и разрозненными усилиями. Дискуссии в рамках семинара в Портофино показали, что только согласованные усилия всего научного сообщества могут служить гарантией того, что первые успехи (связанные с применением системного подхода), а также система измерений, применяемая для оценки системного подхода, будут интерпретированы ясным и недвусмысленным образом, исключая какую-либо двойственность и рекламную шумиху.

На следующем совещании, которое состоится через 2 года, будут проанализированы успехи, достигнутые на пути к осуществлению поставленных целей; эти цели возможно, будут пересмотрены и видоизменены в ходе постоянно действующей обратной связи. Результаты будут опубликованы в системе он-лайн.

Разработка исчерпывающей, интегрированной системно-биологической программы для ее использования в медицине и в работе по поиску и открытию новых лекарств - это проект "большой науки", сравнимый с, но возможно более дерзновенный, чем любое другое из основных биологических открытий за последние 20 лет. Этот вызов потребует координации усилий всего научного сообщества, если ему будет суждено осуществиться в полном объеме и оказать реальное влияние на развитие научных исследований.

ЛИТЕРАТУРА

1. AstraZeneca, the Biotechnology and Biological Sciences Research Council, the Center for Molecular Medicine of the Austrian Academy of Sciences and the Wellcome Trust Workshop. Beyond the hype: Putting systems biology to work for drug discovery. Portofino, Italy, 9-11 June 2008.
2. Noble D., Noble P. J. (2006) *Heart*, **92**, 1-5.
3. Belardinelli L., Shryock J. C., Fraser H. (2006) *Heart*, **92**, 6-14.
4. Rix U., Hantschel O., Dürnberger G., Remsing Rix L.L., Planyavsky M., Fernbach N.V., Kaupe I., Bennett K.L., Valent P., Collinge J., Köcher T., Superti-Furga G. (2007) *Blood*, **110**, 4055-4063.
5. Bantscheff. M., Eberhard D., Abraham Y., Bastuck S., Boesche M., Hobson S., Mathieson T., Perrin J., Raida M., Rau C., Reader V., Sweetman G., Bauer A., Bouwmeester T., Hopf C., Kruse U., Neubauer G., Ramsden N., Rick J., Kuster B., Drewes G. (2007) *Nature Biotechnol.* **25**, 1035-1044 .
6. Lehár J., Zimmermann G.R., Krueger A.S., Molnar R.A., Ledell J.T., Heilbut A.M., Short G.F. 3rd, Giusti L.C., Nolan G.P., Magid O.A., Lee M.S., Borisy A.A., Stockwell B.R., Keith C.T. (2007) *Mol. Syst. Biol.* **3**, 80.
7. Mo M.L., Jamshidi N., Palsson B. (2007) *Mol. BioSyst.* **3**, 598-603.
8. Hartwell L.H., Szankasi P., Roberts C.J., Murray A.W., Friend S.H. (1997) *Science*, **278**, 1064-1068.

ПЕРСОНАЛЬНАЯ ГЕНОМИКА

Количество секвенированных геномов человека удваивается

Еще почти 10 лет назад для секвенирования одного генома человека требовались сотни млн. долл. и усилия большого международного научного сообщества. В ноябрьском выпуске журнала Nature за 2008 появилось три сообщения о трех новых полностью секвенированных геномах человека - первый африканский, первый азиатский и первый ракового больного.

Сиквенсы обеспечивают ключи к пониманию изменчивости генома и развитию заболевания; они также демонстрируют возможности сравнительно новой технологии секвенирования для серийных геномов человека. "Методы крайне эффективны, и позволяют сделать вывод, что персональная геномика развивается быстрее, чем предполагалось" - считает генетик James Lupski из Baylor College of Medicine (Houston, Texas).

До настоящего времени, были известны 4 генома человека: первый - исходный геном, полученный в результате секвенирования ДНК, взятого у нескольких анонимных индивидуумов; второй был получен Celera Genomics; и, наконец, геномы, полученные от "геномных звезд" - J. Craig Venter и James Watson. До настоящего времени, исследования, связанные с идентификацией различий между индивидуумами, основывались на данных о сиквенсах не целого генома, а на точечных мутациях SNP и структурных изменчивостях в дуплицированных компонентах ДНК [1].

Даже самые широкие исследования SNP проверяют всего лишь несколько млн. SNP из 3 млрд. оснований в геноме, держа ученых в неведении о том, сколько существует индивидуальных изменчивостей и как видовые различия коррелируют с рисками развития заболевания; отсюда попытка уменьшить стоимость секвенирования до 1000 долл. США за геном [2]. Цены на вновь заявленные геномы составляют от 250000 до 500000 долл. США за геном, но будут стоить вдвое дешевле или еще меньше, если исследование будет проведено сегодня. Чтобы ускорить процесс секвенирования и снизить его стоимость все три группы пользовались технологией, разработанной фирмой Solexa, являющейся в настоящее время частью компании Illumina Inc. (Сан Диего, США). Данная технология, в отличие от предшествующих, генерирует более мелкие фрагменты сиквенса быстрее и дешевле. Такие небольшие "кусочки", как правило, трудно сшивать вместе, но этот подход может быть применим сегодня так как "матричный" геном способствует стимулированию их сборки.

Для исследования генетической основы рака Richard Wilson и его коллеги из Washington University School of Medicine (США) секвенировали геномы как нормальной, так и опухолевой кожной ткани женщины средних лет, умершей от острого миелобластного лейкоза (ОМЛ). Они сравнили ДНК, чтобы определить, чем отличались раковые клетки. Около 97% из 2,65 млн. SNP обнаруженных в опухолевых клетках, существовали также и в нормальных кожных клетках. Это позволяет предположить, что раковые клетки не являются причиной развития рака. Ученые исключили SNP идентифицированные ранее в других местах, а также те, которые не изменяли кодирование гена, и вышли на 10 SNP, специфичных для опухолевых клеток. Wilson считает, что они ничего не упустили.

Два SNP были обнаружены в генах ранее связанных с этим лейкозом. Восемь - привели ученых к обнаружению новых генов - кандидатов в ОМЛ, включая несколько опухолевых генов-супрессоров и генов, возможно, связанных с бессмертием клетки. Секвенируя раковый геном полностью, ученые получили данные, не только подтвердившие уже известное им о раковых генах, но и неизвестные до настоящего времени. Это действительно может изменить возможности ученых разобраться в проблемах, связанных с развитием рака.

Bentley и его коллеги секвенировали геном мужчины из племени Yoruba в Нигерии, ДНК которого уже была очень подробно изучена, что дало им возможность проверить правильность своей технологии. В 3-ем номере журнала Nature сообщалось, что Jiang Wang из Beijing Genomics Institute (Китай) и его коллеги секвенировали геном мужчины китайской провинции Han. В результате анализа генома мужчины из племени Yoruba было обнаружено почти 4 млн. SNP, включая 1 млн. новых. Китайский геном составлял включал 3 млн SNP, включая 417000 новых. Как и ожидалось, африканский геном имел больше изменчивостей на тысячу нуклеотидов, чем китайский или секвенированные кавказские геномы, что свидетельствовало о его наследственном статусе.

Эти новые геномы были уже гораздо дешевле предшествующих; в следующем году Illumina ожидает падения цены примерно до 10000 долл. Другие компании обещают еще более низкие цены за 1 геном. Тем не менее, генетик Aravinda Chakravari из John Hopkins University School of Medicine (США) осторожен в вопросе о том, как быстро секвенирование генома должно внедряться в клиники, поскольку ученые до сих пор еще не знают как интерпретировать полученные данные. Причина - в неопределенности, связанной с целесообразностью применения данных секвенирования, их практичностью, а также в возможных этических барьерах; в результате, технология "висит в воздухе", но может быть внедрена в клиники в самое ближайшее время.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Kaiser J.* (2007) *Science*, **318**, 1843.
2. *Service R.F.* (2006) *Science*, **311**, 1544-1546.

БИОМАРКЕРЫ - КАНДИДАТЫ ДЛЯ ВЫЯВЛЕНИЯ РАКА ПЕЧЕНИ

Из более чем 70-ти потенциальных биомаркеров учёные выделили два наиболее специфичных и чувствительных к гепато-целлюлярной карциноме (HCC). В Journal of Proteome Research (JPR) (DOI 10.1021/pr800752c) опубликована работа Anand Mehta и его коллег из Исследовательского Института Биотехнологии и Вирусологии (Drexel, Immunotope, Pennsylvania Commonwealth Institute и St. Louis University School of Medicine) - Identification and development of fucosylated glycoproteins as biomarkers of primary hepatocellular carcinoma. (Comunale M.A., Wang M., Hafner J., Krakover J., Rodemich L., Kopenhaver B., Long R.E., Junaidi O., Bisceglie A.M., Block T.M., Mehta A.S. (2009) *J. Proteome Res.*, **8**(2), 595-602).

Рак печени - это скрытно протекающая смертельно-опасная болезнь. К тому времени, когда начинают проявляться симптомы заболевания, прогноз дальнейшего течения бывает беспощадным: большинство пациентов умирает в течение нескольких месяцев - года после диагностирования. Современная диагностика основывается на определении уровня α -фетопротеина (AFP) в крови и ультразвуковой диагностике, однако повышение уровня AFP отмечается только у 40-60% пациентов с заболеванием рака печени, поэтому многие случаи этого заболевания просто не выявляются таким анализом. Ультразвуковое обследование - дорогостоящая процедура; к тому же с ее помощью можно выявить только увеличение печени, указывающее, как правило, на то, что болезнь находится на поздних стадиях развития.

Поэтому, Mehta и его коллеги поставили перед собой задачу создать биомаркеры, которые можно было бы использовать в диагностической процедуре для выявления HCC на ранней стадии. Такой тест будут проходить больные

с высокой степенью операционного риска примерно три раза в год. В большинстве случаев развитие рака печени связано с вирусными инфекциями гепатита В (HBV) или гепатита С (HCV), поэтому больные с такими инфекционными заболеваниями будут находиться под строгим наблюдением.

Ранее в работе, опубликованной в J. Proteome Res. 2006 [1], сообщалось, что уровень фукозилированных белков у пациентов с НСС, инфицированных HBV, был выше, чем в контрольной группе или у больных, инфицированных HBV, но без НСС. Для того чтобы создать биомаркеры, ученые истощили фракцию иммуноглобулинов из образцов сыворотки крови и сделали анализ фукозилированных протеомов многих участников клинического исследования. В результате, они идентифицировали 19 возможных биомаркеров для выявления НСС и подтвердили правильность некоторых из них методом вестерн-блоттинга.

Для идентификации белков, не выявленных в предыдущих исследованиях, учёные использовали коммерчески доступную систему микрогранул чтобы отделить 12 наиболее многокопийных сывороточных белков, составляющих примерно 95% белковой массы сыворотки крови. Истощение сыворотки крови от многокопийных белков, облегчает анализ белков содержащихся в низких концентрациях.

Анализ на N-гликан выявил более высокий уровень фукозилирования в образцах с НСС, чем у пациентов с циррозом или в контрольной группе. Затем, объединенные сыворотки от больных с НСС дополнительно фракционировались с помощью лектина, специфичного к ядру фукозилирования, а связавшиеся белки идентифицировали с помощью LC/MS/MS. Несмотря на то, что некоторые белки уже были идентифицированы ранее, более 50% связавшихся с лектином белков были новыми. При этом некоторые из вновь выделенных белков не были гликопротеинами. По мнению ученых, ими были идентифицированы комплексы, которые могли бы помочь выделить фукозилированные белки для дополнительного изучения или разработать сэндвич-анализы ELISA (иммуноферментный твердофазный анализ).

Для количественного анализа и сравнения уровней фукозилированных белков у больных НСС, циррозом печени и у здоровых людей (контроль) был разработан метод иммуноферментного анализа на основе лектина и флуорофора (FLISA). Если белок-мишень фукозилирован, он связывается с биотинилированным лектином, который добавляется в лунку. Лектин-фукозное взаимодействие определяли при помощи флуорофоронилированного стрептавидина, который связывался с биотинилированным лектином.

Из белков, протестированных лектин-FLISA, два отсутствовали. Гемопексин и фетуин А были более фукозилированы в сыворотке НСС, чем при циррозе или в контрольной сыворотке. Для подтверждения полученных данных с помощью лектина-FLISA, были проанализированы образцы сыворотки, взятой в группе из 332 участников клинического исследования. У пациентов были обнаружены НСС, HBV или HCV без цирроза, невирусное заболевание печени или ее отсутствие. Гемопексин и фетуин А были более фукозилированы в образцах с НСС чем в других образцах.

Согласно результатам анализа, фукозилированный гемопексин был на 92% чувствителен и на 92% специфичен для НСС; фукозилированный фетуин А был чувствителен на 72% и на 85% специфичен для НСС. Авторы исследования считают, что эти значения значительно превышают таковые для AFP, обычного маркера НСС. Ученые продолжили изучение этих белков и объединили результаты с данными по AFP. В этом случае специфичность составила 100%, а чувствительность - 75% при сравнении образцов цирроза с образцами, взятыми у пациентов с выявленным на ранней стадии (1 или 2 стадия) раком печени.

1. *Comunale M.A., Lowman M., Long R.E., Krakover J., Philip R., Seeholzer S., Evans A.A., Hann H.W., Block T.M., Mehta A.S. (2006) J. Proteome Res., 5(2), 308-315.*

ЗАКАТ ЭПОХИ МИКРОЧИПОВ?

Быстрая и дешевая технология секвенирования ДНК преобразует формирующуюся и успешно развивающуюся геномику человека, однако здесь есть один трудно уловимый нюанс. Ученые используют секвенаторы для выполнения самых разнообразных научно-исследовательских работ, включая мониторинг экспрессии гена, картирование точек связывания белков с геномом и каталогизацию сайтов, на которых ДНК химически модифицируется. Благодаря их усилиям, новая методика постепенно вытесняет рынки, игравшие прежде важную роль, и способствует созданию фирм по производству микрочипов.

Американский рынок экспрессии генов с оборотом 700 млн. долл. стал конкурентноспособным задолго до того, как в науке появилось высокопроизводительное секвенирование. Какое-то время этот рынок принадлежал исключительно Affymetrix (фирма-производитель микрочипов, в Santa Clara); сейчас сразу несколько компаний серьезно борются за право занять его. Сначала все ученые очень дружно занялись микрочипами, чтобы с их помощью определять экспрессию гена, затем - секвенированием генома человека на присутствие SNP.

Секвенирование продолжает оставаться более дорогой методикой, чем тестирование, и многие лаборатории не имеют доступа к оборудованию для секвенирования, требующего к тому же наличия значительной компьютерной базы. Однако, с резким понижением цен на рынке новые устройства для секвенирования постепенно начинают поступать из специализированных центров для секвенирования генома в научно-исследовательские лаборатории. Несколько американских фирм Illumina в San Diego, Applied Biosystems в Foster City, а также 454 Life Sciences в Branford (последняя в настоящее время является собственностью Roche) сообщили о том, что многие новые заказы на их оборудование поступают из других учреждений, а не только из центров, занимающихся секвенированием.

Многие ученые полагают, что секвенирование выявляет некоторые технические недостатки микрочипов, такие как, например, их неспособность детектировать слабо экспрессирующиеся гены. Растущее неудовлетворение результатами секвенирования больших массивов генома при определении генетических связей с заболеванием и (основной рынок анализов генотипирования) заставило специалистов секвенировать отдельные участки генома, вместо полного генотипирования.

Некоторые ученые считают, что такие производители микрочипов как Roche, NimbleGen, Madison, специализирующиеся на поставках под заказ на небольшие рынки и удовлетворяющие более специфичные потребности науки, лучше всего ориентируются на фьючерсном рынке микрочипов.

Но некоторые аналитики полагают, что "вторжение" секвенирования в рынок экспрессии гена еще даст свои результаты. D. Schenkel - вице президент инвестиционно-посреднической фирмы Cowen и Company в Бостоне - считает, что несмотря на то, что рост доходов компании Affymetrix по большей части обусловлен рынком генотипирования, доля продаж анализов, выполненных с помощью микрочипов, продолжает составлять почти 60% от всего объема продаж расходных материалов.

Affymetrix и другие производители микрочипов отвечают усовершенствованиями, приводящими к снижению цен, к возможному их внедрению в клиническую диагностику - развивающуюся область медицины, наиболее подходящую для применения испытанной технологии и, одновременно, меньше всего готовую к использованию секвенирования в ближайшем будущем. "Секвенирование, действительно, ставит производство микрочипов под угрозу в некоторых областях рынка исследований в сфере естественных наук", считает J. Sullivan - исследователь-аналитик из Leerink Swan (инвестиционный банк здравоохранения

в Бостоне); "более точное понимание природы заболевания на генетическом уровне, фактически, открывает микрочипам дорогу в клиническую диагностику".

Производители создают также наборы проб для выявления специфичных участков генома для секвенирования, так что ученым не придется затрачивать силы и средства, секвенируя случайные фрагменты из целого генома. По мнению К. Meldrum (директор по развитию бизнеса и геномики в Santa Clara), эти изделия, получившие название "чипы с захватом", создали новый рынок, который, в значительной степени, обусловлен успехами технологии секвенирования.

РАК : МЕТАСТАЗЫ, ВЫЗЫВАЮЩИЕ ВОСПАЛЕНИЕ

Существует шесть отличительных признаков для выявления раковой опухоли, включая нерегулируемый рост, её живучесть и способность распространяться на другие ткани. Многочисленные клинические данные позволяют предположить, что этот список должен дополнить седьмой признак - воспаление.

Злокачественные опухоли характеризуются их способностью метастазировать, т.е. распространяться на анатомически отдаленные от первоисточника здоровые ткани, обсеменять их и разрастаться там. В течение этого сложного и довольно селективного процесса раковые клетки покидают место своей первичной локализации и диссеминируют по различным путям, таким как кровеносные и лимфатические сосуды. Однако не все раковые клетки могут метастазировать, поскольку "эффективность" этого процесса зависит как от собственных свойств опухолевых клеток, так и от факторов, приобретенных под воздействием опухолевой микросреды. Например, микросреда питает кровеносные и лимфатические сосуды внутри опухоли и вокруг нее, воспалительную среду, состоящую из иммунных клеток и их продуктов метаболизма, и каркас в виде внеклеточного матрикса для дальнейшего разрастания опухоли. В 1 номере журнала Nature за 2009 опубликована статья Kim и соавторов, в которой проанализированы малоизученные молекулярные пути, связывающие воспалительный процесс в опухолевой микросреде с наличием метастазов.

Связь между воспалительным процессом и развитием раковой опухоли убедительно подтверждается документальными доказательствами [1, 2]. Некоторые воспалительные заболевания, включая воспаление кишечника, повышают риск развития рака. С другой стороны, в опухолях, эпидемиологически не связанных с явными воспалительными состояниями (как например, рак молочной железы), активация онкогенов может способствовать продуцированию молекул, вызывающих воспаление и мобилизацию воспалительных клеток. В опухолевой микросреде воспалительные клетки и молекулы влияют почти на каждое клиническое проявление развития опухоли, включая способность опухолевых клеток метастазировать [1]. Поэтому, принимая во внимание шесть уже известных признаков для выявления рака (неограниченный репликативный потенциал, независимость передачи ростовых сигналов, отсутствие чувствительности к ингибиторам роста, избежание апоптоза, развитие ангиогенеза, инвазия ткани и возникновение метастазов), воспаление, связанное с раковым заболеванием, считается сегодня 7-мым признаком.

Группа белков цитокинов, включающая IL-1, IL-6, TNF и RANKL, активизирует воспалительный процесс и, как известно, усиливает способность опухолевых клеток к метастазированию, воздействуя на некоторые этапы диссеминации клеток и переживания опухолевых клеток во вторичном очаге поражения [1, 3, 4]. Основным источником воспалительных цитокинов в опухолевой микросреде являются макрофаги. Связанные с опухолью макрофаги,

способствуют злокачественной реакции опухолевых клеток не только простым продуцированием цитокинов, но также и секретированием факторов роста и матрикс-разрушающих ферментов [5, 6].

Kim и его коллеги исследовали молекулярные пути, связывающие опухолевые клетки, макрофаги и метастазы. Изучая компоненты среды, в которой росли опухолевые клетки (клеточная линия карциномы легких Lewis), ученые выделили фактор, вызывающий продуцирование цитокина макрофагами. Они идентифицировали этот активатор макрофага опухолевого происхождения как верзикан - белок внеклеточного матрикса, который часто активируется в новообразованиях у человека. Авторы обнаружили, что верзикан распознается TLR2 и TLR6 - двумя рецепторными белками, принадлежащими к семейству клеточных рецепторов молекул микробного происхождения и повреждения ткани. Используя подавление функции верзикана в опухолевых клетках с помощью РНК-интерференции мышей, лишенных TNF и TLR, авторы показали, что на модели рака легких Lewis верзикан опухолевого происхождения воздействует на макрофаги через TLR2/TLR6, приводя к выработке воспалительных цитокинов, способствующих развитию метастазов.

Результаты исследований Kim и его коллег подчеркивают важность внеклеточного матрикса в воспалительном процессе, ассоциированным с раковым заболеванием. Матрикс действует как депо цитокинов и факторов роста, в частности, фактора роста эндотелия сосудов, который мобилизуется ферментами из воспалительных лейкоцитов и обеспечивает формирование кровеносных сосудов в процессе прогрессирования опухоли [2, 7]. Более того, при развитии раковых заболеваний, вызванных папилломавирусом человека, В-клетки регулируют воспаление дистанционно, продуцируя антитела, которые локализуются во внеклеточном матриксе [8].

Поскольку макрофаговый белок внеклеточного матрикса - SPARC - способствует миграции опухолевой клетки и метастазов [9], становится более очевидным, что компоненты внеклеточного матрикса представляют собой не просто скелет или субстрат, поглощаемый при инвазии опухолевой клетки, они являются основными составляющими воспалительного процесса, связанного с раком.

Работа Kim и соавторов открывает широкие перспективы в изучении молекулярных путей, связывающих воспаление с приобретением опухолью способности к метастазированию в процессе своего развития. Важно оценить значение верзикана и других белков внеклеточного матрикса в моделях, отражающих разнообразие видов человеческого рака, так как результатом этой работы в будущем может стать появление инновационной терапевтической стратегии.

В 2000 г. Hanahan и Weinberg [5] предложили модель для определения шести свойств, приобретаемых опухолью. Это: неограниченный репликативный потенциал, способность к развитию кровеносных сосудов (ангиогенез), эvasion апоптоза (апоптоз), само-достаточность для передачи сигналов роста, нечувствительность к ингибиторам роста, инвазия ткани и метастазы. Результаты, полученные Kim и его коллегами, а также результаты других исследований [1, 2] показывают, что эту модель необходимо пересмотреть, чтобы в качестве дополнительного отличительного признака ракового заболевания включить воспаление, вызванное раком.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Fidler I.J.* (2003) *Nature Rev. Cancer*, **3**, 453-458.
2. *Kim S., Takahashi H., Lin W.W., Descargues P. et al.* (2009) *Nature*, **457**, 102-106.
3. *Mantovani A., Allavena P., Sica A., Balkwill F.* (2008) *Nature*, **454**, 436-444.
4. *Coussens L.M., Werb Z.* (2002) *Nature*, **420**, 860-867.
5. *Hanahan D., Weinberg R.A.* (2000) *Cell*, **100**, 57-70.

НОВОСТИ НАУКИ

6. *Giavazzi R., Gasofalo A., Bani M.R., Abbate M., Chezzi P. et al.* (1990) *Cancer Res.*, **50**, 4771-4775.
7. *Luo J.L., Tan W., Ricono J.M., Koschynskyi O., Zhang M. et al.* (2007) *Nature*, **446**, 690-694.
8. *Wyckoff J.B., Wang Y., Lin E.Y., Goswami S. et al.* (2007) *Cancer Res.*, **67**, 2649-2656.
9. *Mantovani A., Schioppa T., Porta C., Allavena P., Sica A.* (2006) *Cancer Metastasis Rev.*, **25**, 315-322.
10. *de Visser K.E., Korets L.V., Coussens L.M.* (2005) *Cancer Cell*, **7**, 411-423.

По материалам журналов Nature, Science, Journal of Proteome Research и др.
при участии Григорян Е.А.