

здоровоохранениетенденции

Генный синдром

Сегодня любой желающий может сдать тест и узнать о наличии в организме «поломанных» генов, способных простимулировать начало ракового заболевания по наследству. Но пока в лаборатории онкологической генетики нет очередей. И дело не только в стоимости процедуры: нет спроса. А потребность есть.

— тест —

Наследственная мутация

Когда шесть лет назад врачи диагностировали у матери Веры Шитовой рак груди, Вера, биолог по образованию и физиолог по специальности, внимательно стала изучать вопрос вероятности возникновения рака груди у нее самой. Генетический тест на наличие мутации гена Вера сделала не сразу, а спустя пять лет. «Анализ выявил мутацию гена BRCA1, который был и у мамы. Вероятность возникновения рака груди у меня была более 70%, то есть мне грозила онкология», — рассказывает „Б“ Вера. Спустя несколько месяцев после пройденного теста на одной из молочных желез она обнаружила небольшой непонятно откуда взявшийся сыняк, который все не исчезал. Шитова отправилась к онкологу и сдала необходимые анализы: у молодой, едва за 30, женщины обнаружили злокачественную опухоль молочной железы на начальной стадии. Вера сделала превентивную мастэктомию — удалила грудь — и считает, что приняла одно из самых важных решений в жизни. «Онкология передалась мне по наследству. Я понимаю, что прошла по краю пропасти и чудом не упала в нее», — говорит Вера.

Генетики уверены, что поводом для проведения генетического теста может стать наличие хотя бы одного родственника, заболевшего раком до 50 лет. Более того, генетики акцентируют внимание на том, что онкология не признает гендерных различий. То есть не важно, с какой стороны, отцовской или материнской, у вас был родственник, больной раком, и какого он был пола. Набор заболеваний может быть абсолютно разным, и получить его в наследство мы можем от разных родственников — главное, что он есть в семейном анамнезе. К примеру, если в семье одной и той же онкологией болели представители как минимум двух поколений — скажем, от рака желудка умер ваш дед и примерно в том же возрасте — отец, то представителю следующего поколения нужно хотя бы ради интереса посетить генетиков и определить вероятность мутации гена. Причем передаться мутация гена, способная привести, в частности, к раку желудка, может от дед в внучке и от отца к дочери. Но и это не все. «В каждом последующем поколении рак возникает раньше, чем в предыдущем. Если мы имеем в семейном анамнезе пару летальных исходов от одного и того же вида онкологии, значит, родственники обнаружили свое заболевание на поздних стадиях. Поэтому нашим пациентам мы всегда рекомендуем начать наблюдаться на пять лет раньше наступления возраста, когда была обнаружена опухоль у родственника», — го-

ворит „Б“ Андрей Зарецкий, руководитель отдела молекулярной онкологии «Евроген».

Более того, онкологи уверяют, что есть так называемые синдромы, которые накапливают определенные формы рака, и они могут проявиться в организме пациента либо параллельно, либо последовательно за короткое время. Речь идет о синдроме Линча, для которого характерны множественные опухоли кишечника. «Если, к примеру, одна из наших пациенток заболела раком яичников, мы рекомендуем ей сдать тест на онкологию груди. Если выясняется, что генетический риск заболеть еще и раком груди высок, мы рекомендуем удалить и яичники, и грудь», — говорит Людмила Любченко, врач-онколог, генетик, доктор медицинских наук, заведующая лабораторией клинической онкогенетики ФГБУ „Российский онкологический научный центр им. Н. Н. Блохина“ РАМН. — Такое же губительное сочетание бывает у рака толстой кишки и рака тела матки».

Кроме того, подчеркивают врачи, некоторые виды онкологии передаются стопроцентно. Когда у взрослого обнаруживают медулярный щитовидный рак (злокачественная узловая структура, которая возникает вследствие перерождения щитовидных клеток), то его ребенок обязательно должен сдать генотест на наличие мутации. Медулярный тип онкопатологии встречается лишь в 5–9% из всех случаев рака щитовидки, но если врачи выявляют такие мутации у детей, они рекомендуют сделать профилактическую диюктию, потому что риск развития рака щитовидной железы, как ни парадоксально, чрезвычайно высок.

Ресурс спасения

На самом деле по наследству передаются не онкологические заболевания, а генетическая предрасположенность к ним, говорят в НИИ морфологии человека. «У каждого человека есть гены, определяющие тот или иной вид рака. Однако у одних людей болезнь может развиться, а у других — нет. Процесс, в результате которого ген способен мутировать и привести орган к тому или иному онкологическому заболеванию, у каждого человека протекает по-своему в соответствии с его биологическими особенностями и зависит от внешних и внутренних факторов», — рассказывает „Б“ директор института Морфологии человека, заведующая лабораторией иммуноморфологии воспаления, доктор медицинских наук, профессор Ольга Макарова. По словам ученых, непосредственно к раку приводит мутация в ДНК. Мутация, или, как еще говорят врачи, «поломка» гена, — это нарушение его строения по разным причинам. Например, повредить ДНК и вызвать рак



Людмила Любченко

Поводом для проведения генетического теста может стать наличие хотя бы одного родственника, заболевшего раком до 50 лет. Причем наследственность не признает гендерных различий

могут самые разные мутогенные вещества: дистинол, бензин, никотин и многие другие.

Чтобы определить, к какому именно виду рака есть предрасположенность у конкретного человека, в России есть немало ресурсов. Помимо большого количества частных фирм в стране работают несколько специальных лабораторий на базе государственных научных центров. Их специалисты могут провести генетический тест на вероятность возникновения того или иного вида рака. Сдать такой тест может любой гражданин России вне зависимости от возраста и пола. Соответствующие лаборатории есть в Томске, Владивостоке, Санкт-Петербурге, Казани, но самой крупной считается московская лаборатория клинической онкогенетики, которая с 1970-х работает в федеральном РОНЦ имени Блохина.

Сотрудники этой лаборатории уверяют, что количество пациентов, решивших узнать, какова вероятность возникновения у них того или иного вида рака, за последние пять лет возросло примерно вдвое. В основном тест сдают пациенты РОНЦ и их родственники, которым сделать это настоятельно рекомендуют лечащие их местные врачи. Но есть и те, кто обратился в РОНЦ целенаправленно, чтобы выяснить, к какому из видов рака у них предрасположенность исходит из генеалогического древа. Хотя на первый взгляд кажется, что эти граждане беспокоятся о своем здоровье напрасно, онкологи и генетики считают, что узнать о том, как гены и их мутации влияют на предрасположенность организма к заболеванию раком, необходимо как можно раньше.

Например, в гене BRCA1 (рак молочной железы) выявлено до 600 различных мутаций. По данным РОНЦ, мутации в гене BRCA1 обнаруживаются в 15% семей с двумя и более ближайшими родственниками со злокачественными опухолями молочной железы и яичников. Рак молочной железы примерно

в 10% случаев передается по наследству. Чаще всего рак молочной железы с мутациями BRCA1 и BRCA2 возникает у женщин моложе 45 лет. «При нормальной работе организма гены поддерживают деление и рост клеток. Но если в генах происходит повреждение, или, как принято называть, мутация, то в организме может развиваться онкологическое заболевание того или иного органа. Мутировавший ген стимулирует появление и развитие в клетке неправильно работающего белка. При мутации гена иммунитет против рака снижается, а риск возникновения онкозаболевания повышается», — объясняет Людмила Любченко из РОНЦ.

Лаборатория клинической онкогенетики размещается в нескольких небольших комнатах основного корпуса онкоцентра с окнами на спальный район Москвы. Перед врачом сидит женщина средних лет. Она пришла, чтобы сдать тест на предрасположенность к онкологии после того, как у ее матери нашли рак желудка. «В семье этим больше никто не болел. У бабушки моей был рак молочной железы. У отца был рак кишечника», — тихо и монотонно перечисляет она, глядя на врача. Та отрывая взгляд от листа, на котором изображено генеалогическое древо пациентки (все члены семьи на ней схематично связаны между собой линиями, родственники с онкологией изображены в виде перечеркнутых кружочков) и произносит: «Сдавайте кровь сами и привоите на тест детей».

Для пациентов с онкологией тест дает возможность оценить риск поражения новой опухолью других органов. Для здоровых людей это возможность вообще выяснить, какой вид рака для них наиболее вероятен в будущем. Выясняют вероятность четко. Здешняя лаборатория создавалась и копила опыт последние 40 лет, ее врачи долгие годы сотрудничали с зарубежными партнерами из США, Великобритании, Японии и других стран, пока досконально не изучили строение и мутацию генов, характерных именно для российской популяции.

Время пришло

Впрочем, каждый случай, говорят врачи, индивидуален. «У мамы в 67 лет диагностировали колоректальный рак (онкология толстой кишки, синдром Линча), от которого она быстро умерла. После этого у меня возникла идея сделать генотест и посмотреть, какие гены в моем организме мутировали и чего мне опасаться. К слову, мама сдала такой тест в онкоцентре и он показал, что у нее была генная предрасположенность к раку толстой кишки. Я сделала расширенный генетический анализ и выяснила, что к заболеванию, от которого умерла моя мама, у меня генной предрасположенности нет, как нет — к онкологии груди и другим заболеваниям», — рассказывает „Б“ 35-летняя москвичка Марина Смирнова.

Не все виды рака передаются по наследству. Речь идет, к примеру, о раке шейки матки или о раке легкого. Однако врачи подчеркивают, что исследование в этой области влудется и наука на месте не стоит. «В целом для каждой локализации существует ген, ассоциированный с предрасположенностью к ней, в каждой локализации есть определенная доля наследственно детерминированных опухолей», — поясняет Ольга Макарова из НИИ морфологии человека. По словам Людмилы Любченко, около 10% опухолей абсолютно всех онкологических локализаций имеют наследственную природу. Самая большая вероятность генетической предрасположенности у детской ретинобластомы — злокачественного новообразования, поражающего сетчатку, сосудистую оболочку глаза, орбиту и часто дающего отдаленные метастазы. Второе место по частоте генетической передачи занимает рак молочной железы, яичников. На третьем месте находится рак желудка. «Не передается по наследству рак легкого. Но ученые активно исследуют геном и ищут гены-кандидаты для наследственности рака легкого. Нашли уже пять генов, которые могут быть ассоциированы с наследственной предрасположенностью к раку легкого», — отмечает Людмила Любченко.

Так или иначе, но польза от проведения генетических тестов на выявление мутации генов очевидна. Нередко обнаруживая онкологию в одном из органов, врачи оценивают риск возникновения заболевания в другом органе. Впрочем, как говорят специалисты, все имеющиеся в распоряжении современной медицины возможности для ранней диагностики онкологических заболеваний малоэффективны при сложившемся менталитете населения. «В ранней диагностике должны быть заинтересованы прежде всего сами пациенты. А у нас люди или не проходят диспансеризацию, или проходят ее формально: им, видите ли, некогда. Однажды я запросил выборку пациентов, проходивших у нас в онкологическом диспансере обследование, и пришел в ужас: сотни людей, у которых в картах было написано, что они здоровы, на самом деле имели онкологические заболевания на ранних стадиях», — делится с „Б“ главный онколог министерства здравоохранения Ростовской области Евгений Думов.

Анна Героева

ДИАГНОЗ: ПОБЕДА ИЛИ СМЕРТЬ

Рак занимает второе место среди причин преждевременной смерти в мире (только в Европе ежегодно регистрируется более 3 млн новых случаев и около 2 млн смертей). Сегодня показателем успешной терапии онкологических заболеваний считается время, которое проживает человек после постановки диагноза (медики называют это ожидаемым временем жизни). С каждым годом для ряда онкологических заболеваний этот показатель увеличивается. Однако стоит куда более амбициозная задача: полная элиминация — устранение онкологии как таковой.

● Самый частый вид лейкозов у взрослых — хронический лимфолейкоз. В европейских странах им болеют 4 из 100 тыс. человек, причем этот процент увеличивается с возрастом. У людей старше 80 лет заболеваемость составляла 30 человек на 100 тыс. в год. Хронический лимфолейкоз (ХЛЛ) прирастает в мире примерно на 100 тыс. случаев в год. В России в 2016-м было выявлено 4320 новых случаев ХЛЛ, против 4035 в 2015 году. Лимфома из клеток мантийной зоны составляет около 6% от числа неходжкинских лимфом. В Западной Европе и Скандинавии ее частота — 1 случай на 200 тыс. населения. Болелот преимущественно пожилые мужчины (у женщин заболевание встречается в два-четыре раза реже).

«В онкологии говорить об излечении пока не принято, скорее о ремиссии», — отмечает вице-президент глобального медицинского направления „Онкология“ инновационной фармацевтической компании Janssen Марк Вилдгаст. — Мы стремимся не только к тому, чтобы рак превратился в хроническое заболевание (собственно, мы это уже в определенной степени наблюдаем), но и к более высокой, можно сказать, наивысшей цели — полному излечению, избавлению от данного заболевания».

Что же дает основания рассчитывать на победу?

В истории онкотерапии можно отметить несколько прорывов. Сначала важным оружием в руках врача стала химиотерапия, затем открылись огромные возможности таргетной терапии, прицельно воздействующей на опухоль и щадящей — на окружающие клетки и ткани.

Следующим этапом, и, возможно, одним из важнейших, будет, по мнению ученых, иммуноонкология.

Неслучайно сейчас все основные разработки фармацевтических компаний базируются на поиске новых мишеней для борьбы с опухолевыми клетками, которые будут влиять на онкогенез. И многие инновации связаны с активацией иммунитета, то есть с запуском или усилением собственных иммунных механизмов пациента.

Как образно характеризует ситуацию руководитель отделения онкогематологии Лондонского центра онкологии профессор Рэй Паулс, именно это приведет к изменению «лечебного пейзажа», подходов в терапии онкологии в целом и онкогематологии в частности.

Новейшие разработки исключительно важны, ведь одна из пяти смертей в Европе вызвана раком — он занимает второе место среди причин преждевременной смертности. Ежегодно регистрируется более 3 млн новых случаев и около 2 млн смертей.

При этом злокачественные заболевания кроветворной и лимфоидной ткани входят в число пяти самых распространенных опухолей человека и составляют примерно 7% от раковых заболеваний в мире.

Согласно эпидемиологическим данным, опубликованным недавно Московским научно-исследовательским онкологическим институтом им. П. А. Герцена, в России заболевания лимфатической системы и кроветворной ткани составляют 4,8% от всех злокачественных.

Число впервые установленных диагнозов в стране в течение десяти последних лет увеличилось более чем на 19% и составляет около 28 тыс. человек ежегодно. У трети заболевших раком в возрасте до 30 лет наиболее часто развиваются гемобласты, то есть опухоли, которые подразделяются на системные заболевания — лейкозы — и регионарные — лимфомы.

Еще одно грозное заболевание — множественная миелома: вторая по распространенности гематологическая опухоль после группы

неходжкинских лимфом составляет около 10% всех случаев гематологических опухолей и 1% всех злокачественных новообразований. Для нее характерен высокий уровень смертности: 29% пациентов погибают в течение первого года после постановки диагноза.

Мелодиспластический синдром — группа гематологических заболеваний, обусловленных нарушением работы костного мозга по воспроизведению одного или нескольких типов клеток крови: тромбоцитов, лейкоцитов, эритроцитов.

У людей, страдающих этим заболеванием, костный мозг, компенсируя естественный процесс уничтожения клеток крови селезенкой, не в состоянии воспроизвести их в нужном количестве. Это приводит к увеличению риска инфекций, кровоточивости и анемии, которая в числе прочего проявляется усталостью, одышкой или сердечной недостаточностью.

Чаще всего злокачественные новообразования кроветворной и лимфатической ткани возникают у людей старше 60 лет, однако острые лимфолейкозы, лимфома Ходжкина чаще встречаются у детей и молодых людей.

Какие же вызовы сегодняшнего дня связаны с этими заболеваниями?

Во-первых, все острее встает проблема ранней диагностики, необходимости перехватить заболевание до того, как оно перешло из предраковой стадии в злокачественную. Специалисты отмечают, что в этот пограничный период предраковые образования еще не так устойчивы к терапии, а пациенты обычно находятся в лучшем состоянии и имеют больше шансов на положительный результат лечения.

Банально, но, судя по огромному количеству случаев диагностирования рака на поздней стадии в нашей стране, население не до конца понимает: раннее выявление заболеваний увеличивает шансы на успех терапии в разы! Все зависит от времени обращения к врачу.

Большинство онкогематологических заболеваний можно заподозрить при рутинных обследованиях, таких как общий анализ крови (например, обнаружив ничем не спровоцированное изменение формулы крови, снижение уровня гемоглобина), анализ мочи (повышенное количество белка), даже при общем осмотре (увеличение размеров лимфоузлов) и т. д.

Алена Жукова

БУДУЩИЙ РЕПЕРТУАР

В июле специализированные медицинские СМИ сообщили: российские ученые создали крупнейшую в мире библиотеку человеческих антител. Информацию распространила компания «Биокад», которая в 2015 году уже представляла подобное собрание: коллекция Megan Lib содержала образцы 1 тыс. доноров. В 2017-м компания довела этот показатель до 1,7 тыс., получив репертуар свыше 700 млрд молекул.

Библиотека — это несколько пробирок с несколькими десятками миллилитров раствора. Она содержит фрагменты антител от более чем 1,7 тыс. доноров, или свыше 700 млрд различных молекул, экспонированных на бактериофагах. Последний показатель — репертуар, от его свойств зависит потенциал для нахождения в библиотеке молекул, обладающих необходимыми свойствами. Этого объема хватает на сотни проектов. «Простое коллекционирование различных антител особого смысла не имеет, а вот создание такой библиотеки целесообразно для разработки лекарственных средств на основе моноклональных антител и CAR-T-клеточных вакцин», — говорит руководитель отдела проточной цитометрии в онкогематологии компании „Биолайн“ Любовь Купрова. — Это современные эффективные противоопухолевые средства и ряд других препаратов. Подобная библиотека способна значительно сократить научный поиск компании».

Игроков, которые могут осуществлять разработки такого уровня, в России немного: госпожа Купрова варьирует только «Биокад» и «Генериум». Согласно данным «Биокада», библиотеки антител со значительно меньшим количеством доноров есть и у представителей Big Pharma: Pfizer, Medimmune (научно-исследовательского подразделения компании AstraZeneca) и MorphoSys. Еще один гигант мирового фармрынка, Novartis, в апреле сообщил о планах регистрации первой CAR-T терапии для лечения рецидивирующего или рефрактерного острого В-клеточного лимфобластного лейкоза у детей и молодых пациентов, в связи с чем логично предположить наличие собственной библиотеки человеческих антител и у этой компании.

К удивлению „Б“, и представители Big Pharma, и опрошенные российские компании

комментарии по теме не предоставили. Первые — сославшись на необходимость запрашивать подобную информацию в головном офисе и недостаток времени, вторые, видимо, по причине отсутствия собственных библиотек («Р-Фарм» так и сообщила „Б“, в компаниях «Генериум» и «Фармсинтез» на запрос не ответили).

Большой портфель продуктов, основанных на антителах (так называемых больших молекулах), в разработке у компании Roche. «Открытие больших молекул в Roche осуществляется путем генерирования in vitro или in vivo антител. Генерирование антител in vivo происходит с помощью таких традиционных подходов, как иммунизация животных, гибридная технология и сортировка В-клеток. Генерирование антител in vitro основывается на технологии фагового дисплея с использованием бактериофагов», — рассказывает руководитель исследований больших молекул Roche Штефан Вайганд. Все библиотеки разрабатываются внутри компании и являются отправной точкой для большинства ее исследований. Плюс к тому Roche сотрудничает со многими предприятиями и исследовательскими институтами.

«Биокад» для создания библиотеки использует образцы лимфоцитов периферической крови доноров. Один человек — один образец, несколько миллилитров крови. «Далее из этого материала выделяется РНК, синтезируется кДНК, с помощью полимеразной цепной реакции со специфическими к каждому семейству генов праймерами — амплифицируются только регионы вариабельных фрагментов антител. Полученные фрагменты клонируются (вшиваются) в последовательность генома бактериофага таким образом, чтобы фрагмент антитела был экспонирован на его поверхности. Десяти тысяч миллиардов бактериофагов с таким геномом нарабатываются в культуре и получают название „фаговая библиотека антител“, — объясняет руководитель отдела разработки антител 2.0 ЗАО «Биокад» Тимофей Неманкин.

В 2015 году «Биокад» уже сообщил о создании крупнейшей в мире библиотеки человеческих антител: коллекция Megan Lib включала образцы 1 тыс. доноров, это число планировалось удвоить. В том же 2015-м начала формировать новую библиотеку — матери-

ал, использованный при создании Megan Lib, был дополнен материалом еще 700 доноров.

«Новая и первая библиотеки отличаются форматом связывающих мишень молекул. Megan имеет формат Fab-фрагментов. Новую мы специально создавали в формате одноцепочечных — таким образом, имея две библиотеки в разных форматах, мы можем эффективно создавать биспецифические и мультиспецифические антитела. Обе библиотеки дают хорошие результаты, поэтому мы активно используем их сейчас. Пополнение будет проведено при необходимости», — рассказал Тимофей Неманкин. Поиск связывающих фрагментов к каждой из мишеней осуществляется с помощью роботизированных платформ, процесс занимает около трех месяцев.

«Важно, что это образцы молекул именно человеческого происхождения, обычно препараты делают на основе антител иммунизированных животных и их химерных конструкций. На такую молекулу у пациента может развиваться иммунный ответ, поскольку она все-таки чужеродна организму — лекарство просто не будет нормально работать. Направленная иммунизация людей с целью получения антител для экспериментов (за исключением вакцинации) по понятным причинам запрещена. Выходом может стать библиотека антител от разных доноров, которые иммунизировались естественным путем», — комментирует Любовь Купрова.

По словам господина Неманкина, библиотека используется во всех проектах компании по разработке моноклональных антител — она служит одним из источников для отбора и оптимизации молекул, которые становятся основой препаратов для лечения онкологических и аутоиммунных заболеваний. В разработке находится более 35 таких лекарств.

Например, препарат BCD-100, потенциально эффективный при меланоме, раке мозга, легкого, почки, мочевого пузыря и шеи. В этом лекарственном средстве нет аминокислотных последовательностей животного происхождения, что гарантирует большую безопасность для человека, вводит его требуется реже, чем импортные препараты аналогичного действия, его биологическая активность выше, чем у зарубежных аналогов, утверждает господин Неманкин.

Елена Большакова