

ОТ РЕДАКЦИИ



В этом номере нашего журнала в рубрике «Мнение» мы публикуем перевод статьи “Trying to Fool Cancer” из газеты The New York Times, автор – Микаэлла Секерес (Кливленд, штат Огайо, США). Предлагаем вам ознакомиться с данным обзором современного состояния проблемы генетической диагностики и узнать о том, что нас ждет в самом скором времени. Приглашаем вас к обсуждению данного вопроса на страницах РЖДГиО!

В попытках обмануть рак

М.А. Секерес

Авторы перевода: К.И. Киргизов, Т.В. Шаманская

Недавно в эфире одного из национальных каналов показали документальный фильм «Рак: Император всех болезней», снятый Кэном Бернсом, который показал, как много мы теперь знаем о генетических основах рака. В этом году, по словам президента Б. Обамы, исследования в области рака и средства, направленные на его изучение, будут сфокусированы на так называемой профилактической медицине, ее персонализации и таргетировании – использовании молекулярной характеристики рака для разработки препаратов, влияющих непосредственно на гены или на то, что продуцируют эти гены во время того, когда они подавляют нормальные клетки организма. Очень красивый концепт!

Проблема лишь в том, что рак редко является таким простым и его становится легко обмануть.

Три недавних исследования, которые опубликованы или представлены в прошлом или нынешнем году, знакомят с информацией по созданию политики профилактики рака в национальном масштабе.

Первое из них – за моим и моих коллег из клиники Кливленда авторством в содружестве с учеными из Японии. В исследовании проведен генетический анализ более 600 образцов от пациентов с раком костного мозга – миелодиспластическим синдромом и острой миелоидной лейкемией. Эти заболевания чаще встречаются у пациентов старше 60–70 лет и могут за считанные месяцы приводить к летальности в случае неоказания помощи. Как и другие опухолевые заболевания, они возникают вследствие накопления генетических мутаций в течение всей жизни индивида. Эти мутации могут приводить к тому, что клетка, например, начинает активно размножаться, подавляя окружающие клетки, формируя опухолевую массу, или напро-

тив она находится в «зародышевом» состоянии и не способна выполнять собственные функции, например, предотвращать кровотечения.

Мы обнаружили, что у пациентов с подобным заболеванием «накапливается» около 10 значимых генетических мутаций перед тем, как данную форму заболевания можно диагностировать.

Десять генетических мутаций. То есть, если вы хотите разработать препарат для лечения этих заболеваний, то какую мутацию вы выберете как «целевую»? Если ваш препарат будет воздействовать только на 9 из 10 мутаций, то лечение не будет эффективным – опухоль быстро разрастется.

Другой нашей задачей явилось определение порядка возникновения мутаций – какая возникла первой, а какая потом – в идеальном варианте нам необходимо было установить всю «дорогу зла». Мы делали это двумя путями: первый – путем фокусирования на 73 из 600 пациентов, у которых заболевание развивалось со временем, чтобы определить какие мутации возникли первыми; второй – используя статистические методы, сравнили частоту генетических вариантов у этих пациентов со здоровой популяцией. Генетические мутации, найденные в обеих группах, могут быть определены как приводящие к «запуску» процесса. Воздействие на эти мутации является лучшим способом лечения рака, ведь так?

Но что если эти «запускающие» мутации являются частью нормального генотипа индивида – так называемые «зародышевые» мутации, которые представлены как в нормальных, так и в раковых клетках? Их уничтожение может «посеять панику» в организме. Или эти мутации могут дать толчок к развитию вторичных му-

* Оригинальная статья Mikkael A. Sekeres “Trying to Fool Cancer” напечатана в газете The New York Times 28 марта 2015 г.

таций, что будет более опасным и поражение «запускающих» мутаций никак не повлияет на опухоль.

Второе исследование нашей группы, на этот раз совместно с японскими и немецкими коллегами, началось с визита в нашу клинику пары близнецов, когда им было около 70 лет. У них обоих был рак крови, который вызывал анемию и тромбоцитопению. Мы лечили их с помощью препарата, который имел низкий шанс эффективности (около 25 %), и надеялись на чудо.

В течение месяца их анализы крови нормализовались, гораздо быстрее и драматичнее, чем я ожидала. Мы также получили результаты генетических исследований, которые показали, что у них выявлена одна и та же мутация — мутация гена *DDX41*, расположенного на 5-й хромосоме. Данная мутация была выявлена как в опухолевых, так и в нормальных клетках, таким образом, мы узнали, что они должны были родиться с этими изменениями; эта мутация являлась «зародышевой».

Когда мы посмотрели в нашу базу данных, включающую более чем 1000 пациентов с подобными заболеваниями, мы выявили еще 8 человек с такой же мутацией, которые уже были пролечены препаратом, который я назначила моим пациентам-близнецам, и у всех из них анализы крови нормализовались. Это, казалось бы, говорит в пользу национальной антираковой политики, фокусированной на таргетных препаратах.

Действительно ли это так? Да, у близнецов была «запускающая» генетическая мутация, для которой мы выявили (случайно) препарат, обладающий хорошим лечебным эффектом и не имеющий серьезных побочных эффектов. Но, несмотря на улучшение в их анализах крови, исследования костного мозга после проведенной терапии показали, что опухолевые клетки никогда не исчезали из него, и один из близнецов умер от инфекции, связанной с его заболеванием, спустя несколько месяцев.



Иллюстрация — Борис Праматаров

Кроме того, когда мы изучили данные более чем 1000 других пациентов с этой же болезнью, смогли выявить мутацию только у 25 из них, что составляет 2,4 % всех пациентов с данным заболеванием, которым ежегодно американцы заболевают с частотой 4,5 случая на 100 000. Это замечательная новость для этих больных, но уж точно не та распространенность заболевания, вокруг которой мы должны строить национальную политику.

Одно из последних исследований должно было расставить все точки над «i». Исследователи из Гарварда и Массачусетского института технологий проанализировали результаты генетических исследований более чем у 17 000 пациентов с диабетом или заболеваниями сердца. Они обнаружили, что многие из них имели мутации, более часто ассоциированные со злокачественными заболеваниями крови и костного мозга, несмотря на то, что эти пациенты не имели каких-либо заболеваний крови. Больные с этими мутациями — 5,6 % в когорте 60-летних и 9,5 % в когорте 70-летних — были в 11 раз более подвержены развитию этих видов рака в дальнейшей жизни, по сравнению с теми, кто не имел этих мутаций. Но наличие мутаций не гарантировало развития злокачественных новообразований.

Последствия этого могут быть весьма существенными. Есть много генетических мутаций, связанных с раком, которые на самом деле не вызывают его у большинства людей, вероятно потому, что они не приводят к тем вторичным мутациям, которые необходимы для развития болезни. Информирование пациентов с наличием таких мутаций о том, что у них в последующей жизни может развиваться рак, безусловно, приведет к напрасному беспокойству на протяжении всей их жизни. Некоторые из них, возможно, даже получат таргетную терапию по поводу злокачественного новообразования, которого у них на самом деле нет.

Даже у пациентов, которые имеют генетическую мутацию и доказанное злокачественное новообразование, наличие мутации необязательно является причиной развития опухоли. Применение таргетных препаратов может просто привести к повреждению клеток, которые очень похожи на раковые, но не являются таковыми.

Без сомнения, методы лечения с использованием таргетных препаратов, направленных на определенные генетические аномалии, внесли огромный вклад в повышение выживаемости пациентов со злокачественными новообразованиями, особенно при некоторых формах хронических лейкозов, меланоме, раке легких и раке молочной железы.

Но эти методы лечения не являются куративными. И мы не должны обманывать себя или своих пациентов, думая, что применение стандартной химиотерапии осталось в прошлом. Или что несколько дополнительных месяцев жизни, которые в большинстве случаев дают многие таргетные препараты, являются панацеей при лечении рака.