Тенденции в развитии украинской онкологической науки: международное сотрудничество, трансляционные исследования, персонификация лечения

Институт экспериментальной патологии, онкологии и радиобиологии им. Р.Е. Кавецкого НАН Украины (ИЭПОР) проводит активную научно-исследовательскую работу, результаты которой известны за пределами Украины. Являясь единственным учреждением, которое представляет нашу страну в составе Организации европейских онкологических институтов (OECI), ИЭПОР стремится к европейским стандартам деятельности. Сегодня мы становимся свидетелями новых значимых шагов в развитии и укреплении международного сотрудничества ИЭПОР, а также перехода данного учреждения на качественно новый уровень работы, сопряженный с осуществлением трансляционных исследований. Об этом и многом другом нашему корреспонденту рассказал директор ИЭПОР (г. Киев), академик НАН Украины, доктор медицинских наук, профессор Василий Федорович Чехун.

Расскажите о значимых аспектах международного сотрудничества института. Какие шаги в этом направлении предприняты за последнее время?

– Развитие международного сотрудничества в области онкологии является одним из приоритетных направлений деятельности ИЭПОР. Партнерское сотрудничество активно осуществляется с рядом ведущих научных центров Европы, США, Японии и других стран мира. Среди наиболее знаковых визитов 2013 г. можно отметить посещение института известным специалистом в области трансляционной онкологии, директором Центра рака Каролинского университета (г. Стокгольм, Швеция), руководителем проекта Евросоюза EuroCanPlatform, членом Правления OECI, профессором Ульриком Рингборгом (Ulrik Ringborg). Выдающийся ученый выступил с лекцией на тему «EuroCanPlatform как платформа для трансляционных исследований в области онкологии», ознакомился с научными направлениями исследований ИЭПОР, обсудил возможность подготовки совместных грантов в рамках европейских программ по онкологии. Обсуждая перспективы развития учреждения, ученый отметил, что ИЭПОР имеет хорошую научно-методическую базу и может быть современной платформой для проведения трансляционных исследований.

С целью обсуждения процесса подготовки совместных научных форумов в июле 2013 г. ИЭПОР посетил генеральный и научный директор Европейской школы онкологии (г. Милан, Италия), профессор Альберто Коста (Alberto Costa).

В ноябре прошлого года ИЭПОР и Институт онкологии Вильнюсского университета подписали договор о сотрудничестве в сфере онкологии. Это значимое для нас событие состоялось в г. Вильнюсе при участии Чрезвычайного и Полномочного Посла Украины в Литовской Республике Валерия Жовтенко. Документ, который был подписан директором Института онкологии Вильнюсского университета, профессором Нариантасом Эвалдасом Самалавичюсом, предполагает сотрудничество по целому ряду направлений фундаментальной и клинической онкологии. Так, предполагается обмен современной методической и научно-практической информацией, а также визитами ученых и клиницистов, проведение совместных научных исследований в онкологии, организация и проведение совместных конференций и семинаров для анализа результатов двусторонних научных исследований и использования их в практической онкологии. Кроме того, по итогам наших совместных исследований планируется выпуск совместных публикаций и подготовка проектов для участия в Европейской программе «Горизон – 2020». И, конечно же, в рамках реализации сотрудничества в сфере науки и технологий основное, к чему мы стремимся – это обеспечение прогресса в диагностике и лечении пациентов, страдающих онкологическими заболеваниями.

Подписание соглашения о сотрудничестве с Институтом онкологии Вильнюсского университета приведет к расширению перспектив для исследовательской работы, станет реальной возможностью для украинских специалистов присоединиться к фундаментальным научным исследованиям, проводящимся в рамках программ Европейского союза. В настоящее время уже осуществляется активный обмен опытом между учреждениями, касающийся конструирования противоопухолевых вакцин (в разработке которых ИЭПОР накоплен огромный опыт), а также путей преодоления лекарственной резистентности.

Кроме того, в феврале текущего года мы принимали французскую делегацию от организации Inserm Transfert. Целью визита стало налаживание связей в области научно-технического сотрудничества между ИЭПОР и Национальным институтом здравоохранения и медицинских исследований Франции (French National Institute of Health and Medical Research), в структуру которого входит Inserm Transfert.

Расскажите об участии ИЭПОР в деятельности OECI.

– Сегодня ИЭПОР является единственным от Украины членом OECI, объединяющей более 80 институтов из разных европейских государств. Напомню, что OECI работает над решением актуальных задач, призванных способствовать улучшению качества и повышению доступности онкологической помощи в европейских странах. Миссия этой интегрирующей организации состоит в координировании усилий, прилагаемых для прогресса онкологии в целом, а также развития междисциплинарного подхода к лечению онкологических больных. Одна из основных задач деятельности OECI – разработка и внедрение глобального инструмента, который позволит обеспечить категоризацию разных типов онкологических структур, комплексных онкологических центров. Кроме того, значимый аспект деятельности OECI – содействие внедрению научных инноваций в реальную клиническую практику.

В 2014 г. исполняется ровно 20 лет с тех пор, как наш институт был принят в ряды OECI, и все это время активно участвует в ее деятельности. В связи с этим, а также в ознаменование творческого вклада нашего института в работу этой организации, генеральной ассамблеей OECI было принято решение о проведении на базе ИЭПОР под эгидой OECI-ESO Международного научного форума «Диагностические и молекулярные маркеры и персонифицированная терапия при раке грудной железы и раке простаты».

Очевидно, что данное мероприятие международного масштаба, которое впервые состоится на территории СНГ и объединит ведущих мировых специалистов в области изучения рака, будет способствовать повышению научного имиджа нашего государства, усилению контактов между Национальной академией наук Украины и ведущими научными онкологическими центрами Европы. Предстоящий форум внесет понимание значимости и существенный вклад в развитие персонализированного подхода к лечению рака в Украине.

В последние годы тема персонификации лечения активно обсуждается преимущественно в контексте применения таргетной терапии. В то же время в глобальном понимании персонализированный подход – это более широкое понятие. Каковы современные воззрения онкологической науки на возможности индивидуализированного подхода к лечению рака и практические преимущества от его внедрения в клиническую практику?


В.Ф. Чехун

– Прежде всего хочу подчеркнуть, что персонализированное лечение в онкологии – приоритет уже сегодняшнего дня. Огромный прогресс в понимании природы злокачественных новообразований, открытие регуляторных механизмов опухолевой клетки и использование молекулярно-генетических методов в диагностике и лечении рака все еще не дают ожидаемых результатов (значительного повышения выживаемости и качества жизни онкологических больных). Согласно прогнозам Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) через 20 лет заболеваемость раком в мире вырастет на 60%. Поэтому вполне очевидно одно: необходимо искать принципиально новые пути анализа, систематизации и использования значительного массива научных знаний, накопленных человечеством в области молекулярной и клинической онкологии.

Прогресс в повышении эффективности терапии больных может быть существенно ускорен благодаря разработке наукоемких алгоритмов персонализированной диагностики и лечения. Сегодня мы знаем, что как сами пациенты, так и течение их заболевания существенно различаются между собой. Современные знания о биологии опухолевой клетки позволяют утверждать, что даже в тех случаях, когда механизмы развития разных опухолей подобны, прогрессия опухолевого роста сопровождается дополнительными изменениями разных генов. В итоге, посредством качественных и количественных показателей генной экспрессии формируется уникальный «молекулярный профиль», специфический для данного больного. Различные опухоли отличаются по составу экстрацеллюлярного матрикса, степени васкуляризации, количеству и типу клеток иммунной системы, инфильтрирующих опухолевую паренхиму, метаболическим особенностям микроокружения и т.д.

Согласно экспертным оценкам специалистов, принимая во внимание только этиологические, патогенетические, органо- и тканеспецифические особенности патологического процесса и его ход, ученые сегодня дифференцируют около 250 вариантов опухолевой болезни. Помимо значительного количества видов опухолей даже в рамках одной локализации, следует учитывать особенности конкретного человеческого организма, которые сопровождаются значительными колебаниями в эффективности и безопасности проводимого лечения. Результаты многочисленных клинических наблюдений демонстрируют, что у больных с опухолями одного гистологического типа и стадии распространенности наблюдается заметная вариабельность ответа на стандартную терапию. Не секрет, что сегодня в некоторых странах нежелательные лекарственные явления выходят на 5-е место среди всех причин смерти. Многочисленные исследования указывают на отсутствие предполагаемой эффективности лекарственных средств у 40% больных. Индивидуальная вариабельность реакций организма на медикаментозное лечение может колебаться в пределах 20-95%, отсутствие реакции на фармакотерапию – в пределах 10-40%, скорость метаболизма лекарственных средств может отличаться в 100 раз. Заметные различия выявляются также между людьми одного возраста, пола и расы, что объясняется особенностями метаболизма, пола, образа жизни. Важно также учитывать выраженность эндогенной и экзогенной интоксикации, способной существенно повлиять на уровень фармакокинетики и фармакодинамики (прежде всего в отношении концентрации лекарственного препарата непосредственно в опухолевом очаге и интенсивности побочных реакций). Таким образом, не случайно развитию индивидуализированного подхода в онкологии придается такое большое значение.

В основе персонализированной медицины лежит молекулярная диагностика. Если во время применения стандартных методов эффективность лечения может отличаться в десятки, а то и в сотни раз, то персонализированный подход значительно сужает уровень опасности. Следовательно, эффективность терапии на порядок повышается. Широко известно, что исследование уровня экспрессии белков (p53, Bcl-2, VEGF, GST), рецепторов стероидных гормонов (ER, PR), Her-2 и других биомаркеров в опухолевых клетках позволило выявить прямые связи с чувствительностью конкретной опухоли к медикаментозному лечению и прогнозу течения заболевания. Сегодня выявлены конкретные фенотипы резистентности опухолей, которые коррелируют с более агрессивным течением и метастатическим потенциалом. Использование схем противоопухолевой терапии с учетом уровня экспрессии белков, ассоциированных с лекарственной резистентностью, достоверно увеличивало 3-летнюю безрецидивную выживаемость пациентов с местнораспространенным раком грудной железы.

Претендуя на внедрение персонализированного подхода в онкологии, необходимо провести глубокий анализ и отработку алгоритма использования всего накопленного на сегодня арсенала научных и практических знаний применительно к конкретному больному. Все чаще возникает необходимость использовать в онкологии современные методы логистики, которые позволяют упорядочить накопленный массив научных знаний, облегчить их применение в реальной клинической практике.

На заседании Генеральной ассамблеи онкологических институтов Европы, состоявшемся в мае 2012 года в г. Берлине (Германия), было отмечено, что достичь успеха в терапии возможно лишь при учете персонализированных маркеров опухолевого процесса. Это становится приоритетным проектом в странах ЕС и США, что будет способствовать использованию инновационных и наукоемких технологий для повышения эффективности и улучшения безопасности, прежде всего, фармакотерапии.

В целом успехов в лечении онкологических больных можно будет достичь лишь благодаря удачному сочетанию современных наукоемких технологий. И что особенно важно, наивысших достижений ученым удалось достичь в тех учреждениях, где пересекаются междисциплинарные исследования (по онкологии, молекулярной биологии, патофизиологии, социологии, экономике и т.д.).

Каковы, на ваш взгляд, наиболее актуальные направления фундаментальных исследований в онкологии, которые способны существенно повлиять на подходы к лечению рака в будущем?

– Сегодня ученые возлагают большие надежды на исследование эпигенетических механизмов возникновения злокачественных клеток, роли малых регуляторных молекул и некодирующих РНК в процессах злокачественной трансформации, прогрессии опухолевой болезни, а также при развитии резистентности опухолей к медикаментозной терапии.

Как известно, специфической особенностью опухолевых клеток, существенно усложняющей лечение, является выраженная нестабильность генома. Каскад генетических изменений в значительной степени обусловлен нарушениями эпигенетического регулирования процессов в опухолевой клетке. Сегодня именно эпигенетическая гетерогенность считается ключевым фактором в прогрессии заболевания и формировании лекарственной резистентности опухоли. Процессы метилирования ДНК, модификация гистонов являются объектами пристального внимания со стороны исследователей. Возникновение злокачественного процесса происходит не только вследствие необратимых изменений в геноме клетки, но и в результате эпигенетических нарушений, прежде всего процесса метилирования ДНК, который потенциально обратим. Современные исследования вселяют надежду на то, что в будущем врачи смогут не только успешно выявлять рак, но и оказывать эффективное воздействие на ранней стадии его проявления.

Считаю важным отметить, что в ближайшем будущем классификация злокачественных новообразований, по-видимому, изменится с учетом положений системной биологии, что будет способствовать более полному внедрению персонализированного подхода в рутинную клиническую практику. Новая классификация будет учитывать существующее сегодня более глубокое понимание особенностей опухолевого роста.

Для систематизации существующих научных знаний усилиями ИЭПОР была создана база данных «Диагностика, терапия, онкогеном и онкопротеом», которая разрабатывалась как инструмент для решения проблем клинической онкологии. Подлежащая постоянному пополнению база данных объединяет и аккумулирует существующие сегодня научные данные о молекулярных процессах, регуляторных факторах, системах сигнальных каскадов в нормальных и опухолевых клетках.

Не следует забывать, что современная онкология – одна из наиболее наукоемких отраслей медицины. Регулярно появляются новые научные данные, расширяющие наше понимание природы онкологических заболеваний. Отечественная наука не стоит на месте, поскольку в современных реалиях отсутствие активного движения вперед – это движение в обратном направлении.

Каковы ближайшие планы на будущее в развитии исследовательской работы института?

– Сегодня мы работаем над поиском оптимальной системы организации научных исследований. Как один из возможных вариантов мы рассматриваем создание трехмодульной системы организации научных исследований. Первый модуль будет включать исследования in vitro, направленные на углубление фундаментальных знаний о причине рака и проведение скрининга биологически активных соединений.

Второй модуль предполагает исследования in vivo с использованием моделей лабораторных животных. На этих моделях будут тестироваться как противоопухолевые препараты, так и большой арсенал лекарственных средств, использующихся в терапии сопровождения. Помимо противоопухолевой активности, будет определяться влияние лекарственных средств на функции органов и систем.

И наконец, третий модуль предполагает проведение трансляционных исследований, связанных с внедрением новых технологий лечения в клиническую практику, либо доработку уже существующих методов, которые ранее не были доведены до надлежащего стандарта.

Не секрет, что в настоящее время существуют большие сложности с внедрением результатов фундаментальных научных исследований в реальную клиническую практику, и это является большой проблемой в нашей стране. У нас попросту нет надлежащего механизма и соответствующих центров для проведения трансляционных исследований. В США и странах Европейского союза эту роль выполняют университетские клиники. Кстати, в данном контексте показателен и опыт Института онкологии Вильнюсского университета: сегодня 60% всех исследований, проводящихся в этом научном центре, носят трансляционный характер и направлены на внедрение инноваций в клиническую практику.

Известно, что клиническая практика опирается на стандарты диагностики и лечения, и подобная стандартизация совершенно необходима. В то же время прогресс в развитии подходов к диагностике и терапии невозможен при отсутствии звена, которое будет искать новые предложения для стандартизации в клинике.

Сегодня на базе ИЭПОР ученые работают над созданием небольшой академической клиники, которая и станет первым в Украине центром трансляционных исследований. Клиника фактически представляет собой пилотный проект, в рамках которого будет осуществляться внедрение принципов персонализированной медицины в реальную клиническую практику.

В условиях нашего учреждения ученые смогут задействовать существующую научную и интеллектуальную базу, результаты междисциплинарных исследований и европейский научный опыт для оказания помощи конкретным пациентам. Привлеченные к работе клиники специалисты будут действовать исходя из принципов системной биологии. На базе клиники будут разрабатываться и апробироваться новые алгоритмы персонифицированного ведения онкологических больных. В ближайшем будущем клиника будет небольшой (10 коек дневного стационара), и если подтвердится эффективность данного проекта, то в будущем он будет расширен.

Мы должны не только продолжать наши исследования и помогать внедрению отечественных инноваций в клиническую практику, но и обучить практических врачей этим технологиям, дать им возможность активно использовать новинки в клинической практике. К сожалению, часто практические врачи не понимают ценности инноваций и перспектив использования тех возможностей, которые существуют в Украине уже сегодня. Мы надеемся, что активизация международного сотрудничества и развитие трансляционных исследований помогут нам изменить существующую ситуацию.

Приглашаем украинских специалистов к участию в работе Международного научного форума OECI-ESO

«Диагностические и молекулярные маркеры и персонифицированная терапия при раке грудной железы и раке простаты»

(«Diagnostic Molecular and Markers Personalised Therapy in Breast and Prostate Cancer»),

который состоится 18-19 сентября в г. Киеве.

Форум рассчитан в первую очередь на практических врачей, которые работают в сфере онкологии и должны иметь представление обо всем арсенале современных подходов и возможностей персонификации лечения, обучаться им и предлагать пациенту.

Более подробная информация о мероприятии представлена на сайте: www.iepor.org.ua

Подготовила ***Катерина Котенко***