

ПЕРСПЕКТИВЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ПРОТЕОМИКИ ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ

Кулеш Е.С., Смолякова Р.М.

Государственное учреждение «Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова», Минск, Республика Беларусь

Реферат. В настоящее время в клинической практике для диагностики опухолей до сих пор используется лишь несколько десятков маркеров. Современные методы позволяют выявить новые возможности в лабораторной диагностике для верификации новообразований, их течения, ведения и прогнозирования. Они основаны на сравнительном анализе протеомов, транскриптомов или геномов нормальных и опухолевых тканей. Основным инструментом для достижения этих целей является масс-спектрометр. Он позволяет с высокой точностью выявить белки, специфичные для той или иной опухоли.

Ключевые слова: протеомные методы, масс-спектрометр, рак желудка, рак легкого, колоректальный рак.

Summary. Currently in clinical practice only tens of markers are used for the diagnosis tumors. Modern methods allow us to identify new opportunities in the laboratory diagnosis to verify the lesions, their flow, management and forecasting. They are based on a comparative analysis of proteomes, transcriptome or genome of normal and tumor tissues. The main instrument for achieving these objectives is the mass spectrometer. It allows to detect accurately proteins which are specific for one or another tumor.

Keywords: proteomic methods, the mass spectrometer, gastric cancer, lung cancer, colorectal cancer.

Введение. Как отмечается в докладе ООН, в статистике смертности развитых стран онкологические заболевания занимают первое место (затем следует сахарный диабет, болезни сердца и легких). Ежегодно в мире регистрируется более 10 млн новых случаев этого заболевания и с каждым годом это число возрастает [1].

По данным статистики, повышение выявляемости пациентов со злокачественными новообразованиями на I–II стадии заболевания позволяет повысить 5-летнюю выживаемость с этой патологией и, как следствие, снизить смертность. Одним из перспективных подходов для ранней диагностики новообразований считают изучение биомаркеров — онкомаркеров, которые в настоящее время исследуют и выявляют с помощью протеомного анализа. Он направлен на одновременное изучение многих индивидуальных белков, совокупность которых составляет определенную систему, что характеризует исследуемый объект в целом. Развитие протеомики обусловлено использованием высокотехнологичных методов, позволяющих определить количество того или иного белка в образце, идентифицировать белок, его первичную структуру и посттрансляционные модификации [2]. Масс-спектрометрия на сегодняшний день является одним из наиболее востребованных инструментальных методов анализа не только в протеомике, но и во многих других областях науки. Она стала незаменимой в медицине, поскольку способна быстро и надежно диагностировать сердечно-сосудистые, генетические и онкологические заболевания [3]. Масс-спектрометрия в онкологии позволяет исследовать онкомаркеры и химиопрепараты, определять точечные мутации в белках, контролировать ход лечения, выявлять другие заболевания, обусловленные белковыми модификациями в организме, а также исследовать фармакологию в онкологии.

Цель исследования — изучение значимости протеомных исследований в онкологии.

Результаты и их обсуждение. *Рак желудка.* Как известно, рак желудка занимает второе место среди лидирующих причин смертности от онкологических заболеваний во всем мире, и количество случаев продолжает расти [5]. До настоящего времени не выявлен эффективный тканеспецифичный онкомаркер, который позволил бы диагностировать рак желудка на ранней стадии.

С помощью масс-спектрометрии Григорьевой Е.С. с соавт. выявлено увеличение синтеза некоторых белков: тропомиозина-3, тимозина бета-10, циклофилина А, катепсина Д и др. Для

циклофилина А показан высокий уровень экспрессии только в опухолевой ткани желудка, что делает перспективным дальнейшие исследования для оценки его диагностической значимости [4].

Zhang M.H и соавт. исследовали degAla-FPA (фибринопептид А с усеченным аланином на N-конце) в качестве биомаркера. Чувствительность составила 85,4% у пациентов, страдающих раком желудка с метастазами в лимфатических узлах, а специфичность 100% у пациентов без метастазов в лимфатических узлах [6]. Кроме того, идентификация изменений гликозилирования в белках, циркулирующих в сыворотке крови пациентов группы риска, является одним из самых заслуживающих внимания и представляет собой источник предполагаемых новых биомаркеров для ранней диагностики [7].

Выбор противоопухолевых схем лечения на основе биомаркеров, обнаруженных у пациентов, страдающих раком желудка, позволяет наиболее точно определить и применить индивидуальное лечение. На сегодняшний день терапевтическое лечение основывается, главным образом, на клинических данных и гистологических особенностях. Разработка новых методов лечения, неоднозначный индивидуальный ответ и лекарственная устойчивость представляют проблему для лечащих врачей. В опубликованном исследовании Н. Huang и соавт. [8] показано, что высокий уровень в сыворотке АВМР (предшественника альфа-1-микроглобулина/бикунина) мог предсказать слабый ответ у пациентов с раком желудка, получавших химиотерапию по схеме паклитаксел-капецитабин. Более глубокое исследование онкомаркеров может открыть новое понимание молекулярных изменений, лежащих в основе прогрессии рака, а также на метаболические реакции при лечении, и механизмы, приводящие к устойчивости к химиотерапии.

Рак легкого. Нye-Jin Sung и соавт. провели сравнительное исследование сыворотки и плазмы крови доноров и пациентов, страдающих раком легкого [9]. Ученые рассматривали в качестве потенциального биомаркера сывороточный амилоид А (SAA). Авторы определили одновременно SAA1 и SAA2 в сыворотке пациентов, страдающих раком легкого, с помощью метода жидкостной хроматографии с тандемной масс-спектрометрией. Кроме того, *in vitro* исследования показали, что SAA индуцируется из клеток рака легкого в результате взаимодействия с ТНР-1 моноцитов, и это, в свою очередь, индуцирует матриксные металлопротеиназы (ММП-9) из ТНР-1. ММП-9 участвуют в реализации инвазивного и метастатического потенциала опухолей [10]. В *in vivo* на животных моделях избыточная экспрессия SAA стимулирует клетки карциномы легких Льюиса (LLC) к метастазированию и колонизированию в легких. Эти данные свидетельствуют о том, что более высокая концентрация SAA может служить индикатором легочной аденокарциномы и представляет собой терапевтическую мишень для ингибирования метастазирования рака легкого.

Колоректальный рак. Meding S. и соавт. исследовали ткань опухоли толстой кишки для идентификации в клетках белков, связанных с метастазами в регионарных лимфатических узлах. Исследование показало, что выявленные белки FXYD3, S100A11 и GSTM3 могут быть использованы в качестве новых маркеров прогноза развития метастазов в регионарных лимфатических узлах при раке толстой кишки [11].

Заключение. Таким образом, протеомные методы незаменимы при решении ряда практических медицинских и фундаментальных научных задач. Исследование различных биологических жидкостей организма с применением современных технологических приемов протеомики может предоставить врачу-диагносту достаточные объемы информации, необходимые для однозначной постановки диагноза либо оценки риска определенного заболевания у конкретного пациента. Построение алгоритмов доклинического и клинического мониторинга пациентов с использованием комплекса лабораторно-диагностических подходов, включающих геномные, транскриптомные и протеомные методы анализа, а также биоинформационные приемы обработки и анализа данных, является залогом успешного выявления патологического состояния в стадии скрытого течения, верификации диагноза, определения и возможной предикции типа и характера течения болезни, а также мониторинга реакций организма пациента в ответ на применяемый вид терапии.

Литература

1. Статистика онкологических заболеваний в Республике Беларусь, 2003–2012 / Под ред. О.Г. Су-конко. — Минск, 2013.
2. Арчаков, А.И. Биоинформатика, геномика и протеомика — науки о жизни XXI столетия / А.И. Арчаков // *Вопр. мед. химии.* — 2000. — Вып. 1. — С. 4–7.
3. Лебедев, А.Т. Основы масс-спектрометрии белков и пептидов / А.Т. Лебедев, К.А. Артеменко, Т.Ю. Самгина. — М.: Техносфера, 2012. — 7 с.
4. 2D-протеомика рака желудка: идентификация белков с повышенным синтезом в опухоли / Е.С. Григорьева [и др.] // *Сибир. онколог. журн.* — 2009. — № 5. (35). — С. 41.
5. Lin, L.L. Discovery of biomarkers for gastric cancer: a proteomics approach/ L.L. Lin, H.C. Huang, H.F. Juan // *J. Proteomics.* — 2012. — Vol. 75, № 11. — P. 3081–3097.
6. A prognostic biomarker for gastric cancer with lymph node metastases / M.H. Zhang [et al.] // *Anat. Rec.* — 2013. — Vol. 296, № 4. — P. 590–594.
7. MALDI-TOF MS as evolving cancer diagnostic tool: a review / M. Rodrigo [et al.] // *J. Pharmaceut. Biomed. Analys.* — 2014. — Vol. 95. — P. 245–255.
8. High level of serum AMBP is associated with poor response to paclitaxel-capecitabine chemotherapy in advanced gastric cancer patients / H. Huang [et al.] // *Med Oncol.* — 2013. — Vol. 30, № 4. — P. 748.
9. Identification and validation of SAA as a potential lung cancer biomarker and its involvement in metastatic pathogenesis of lung cancer / H.-J. Sung [et al.] // *J. Proteome Res.* — 2011. — Vol. 10, № 3. — P. 1383–1395.
10. Werner, J.A. The role of matrix metalloproteinases in squamous cell carcinomas of the head and neck / J.A. Werner, I.O. Rathcke, R. Mandic // *Clin. Exp. Metastasis.* — 2002. — Vol. 19, № 4. — P. 275–282.
11. Tissue-based proteomics reveals FXYD3, S100A11 and GSTM3 as novel markers for regional lymph node metastasis in colon cancer / S. Meding [et al.] // *J. Pathol.* — 2012. — Vol. 228, № 4. — P. 459–470.