

Молекулярно-генетические маркеры как способ поиска новых мишеней для лечения глиальных опухолей

Лахина Ю.С., Винников В.М., Гуляев Д.А.

Национальный Медицинский Исследовательский Центр имени В.А. Алмазова, Россия. Директор академик РАН Е.В. Шляхто
197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2

Контактный телефон: 8 921 382-06-08

e-mail: highway25@yandex.ru

Успех в лечении онкогематологических пациентов на основе разработки таргетной терапии привел к ряду открытий в ходе лечения других опухолей, таких как рак молочной железы, меланома, открыв ряд молекулярно-генетических мишеней для терапии, например HER, BRAF. Различные молекулярные биомаркеры отражают прогностические изменения у пациентов, а методы определения их имеют переменную чувствительность и особенности. Примечательно, что некоторые маркеры, которые часто встречаются в ряде опухолей либо неактивны в глиомах, либо встречаются так редко, что незначительны как эффекторы в этих опухолях. Недавние достижения в области молекулярного тестирования привели к тому, что данные были представлены на большом количестве различных онкогенов и супрессоров опухолей (NF1 , RAS/RAF , BRAF ,IDH1/2 , TP53, TERT , EGFR , PTEN , ATRX, DAXX , 1P/19Q, RB1, CDK6 , CDKN2A/B , H3 K27M , H3F3A , G-CIMP ,MGMT). При этом продолжаются споры о том, что ряд опухолевых маркеров может оказаться прогностически незначимым, либо методы их изучения пока ненадежны.

На данный момент в классификацию глиальных опухолей нервной системы у взрослых ВОЗ 2016г. включены представители: IDH1/2, 1P/19Q, H3 K27M, а также используется MGMT как показатель возможной эффективности алкилирующих химиопрепаратов. IDH мутация встречается в большинстве злокачественных опухолей и свидетельствует об активном обмене веществ раковой клеткой, как способе получения энергии, что само по себе

обеспечивает чувствительность опухоли к лучевой и химиотерапии с одной стороны, а с другой – коррелирует с метилированием MGMT, т.е. сниженным количеством белка, ответственным за репарацию ДНК. Таким образом, IDH mt не может быть таргетной мишенью, т.к., не до конца установлена причина относительно более положительного прогноза для пациентов, имеющих эту мутацию. При этом, статус мутации IDH не влияет на безрецидивный период и продолжительности жизни при продолженном росте глиобластомы. 1P/19Q является одной из хромосомных аббераций, на которую повлиять в настоящее время не представляется возможным с одной стороны, а с другой, методы ее диагностики (FISH, CMA, LOH) несовершенны, дорогостоящи и часто дают ложные результаты, коррелирующие с количеством опухоли, попавшей в исследуемый материал. MGMT – Ген MGMT расположен на хромосоме 10q26 и кодирует белок восстановления ДНК, который удаляет алкильные группы из положения Об гуанина, важного сайта алкилирования ДНК. Для восстановления ДНК требуется белок MGMT, который клетка должна пополнять. Высокие уровни активности MGMT в раковых клетках создают устойчивый фенотип, притупляя терапевтический эффект алкилирующих агентов и могут быть важной детерминантой неудачи лечения. Эпигенетическое молчание гена MGMT с помощью метилирования промотора связано с потерей экспрессии MGMT и снижением активности восстановления ДНК. Но согласно ряду исследований (NOA-80, NORDIC) только для пациентов старше 60 лет значительное влияние на продолжительность жизни оказывало метилирование MGMT-промотора, тогда как эффективность лечения при наличии метилирования наблюдалась у всех алкилирующих агентов (Темодал, Кармустин, Нитрозомочевина).

Таким образом, вышеперечисленные молекулярно-генетические мишени, широко тиражируемые в настоящий момент в нейроонкологии, являются весьма спорными прогностическими и предикторными факторами, исследование которых в настоящий момент никак не влияет на выбор проводимой терапии.

