



Нове в галузі онкологічних досліджень

Інститут експериментальної патології, онкології і радіобіології ім. Р.Є. Кавецького НАН України (ІЕПОР) є провідною науковою установою, що здійснює фундаментальні онкологічні дослідження в Україні. Щороку ми говоримо про нові наукові здобутки, досягнення в розробці найбільш перспективних напрямів, можливості трансляційної медицини. Про те, яким був минулий рік у роботі ІЕПОР, розповідає директор Інституту, академік НАН України, доктор медичних наук, професор Василь Федорович Чехун.



В.Ф. Чехун

— Якщо говорити глобально, більшість досліджень та розробок ІЕПОР стосуються індивідуалізації лікування онкологічних захворювань. Ми продовжуємо наголошувати на тому, що онкологія має бути пріоритетом у галузі охорони здоров'я нації, а фундаментальні дослідження є невід'ємною складовою та умовою подальшого поступу. Уже сьогодні ІЕПОР може запропонувати цілу низку розробок для впровадження в медичну практику. Попри складні часи, ми наполегливо працюємо та маємо, чим пишатися.

Підбиваючи певні підсумки за останній час, згадаємо ряд найважливіших результатів, одержаних співробітниками інституту в минулому році. Деякі з них стосуються вивчення рівня мікроРНК як важливого фактора в епігенетичній регуляції експресії генів. Комплементарна взаємодія коротких РНК із мікроРНК мішенями забезпечує функціонування кожної клітини. Цей вкрай перспективний напрям досліджень належить до сфери наших наукових інтересів.

Експериментальні дослідження показали, що зміни рівня мікроРНК та їх співвідношення в сироватці крові тварин і тканині карциносаркоми Уокер можуть відігравати провідну роль у процесах взаємовідносин пухлини та організму. Наприклад, найбільш суттєве збільшення рівня онкогенних мікроРНК-10b, 21 та 221 спостерігається в експоненційній та термінальній фазах росту цих пухлин. Водночас зниження рівня експресії онкосупресорних циркулюючих та пухлинних мікроРНК-34, 200b та 320a вказує на пошкодження окремих елементів, які забезпечують стабільність геному. Ми щоразу переконуємося, що аналіз рівнів мікроРНК дозволяє з високою точністю оцінити нинішній стан та прогнозувати перебіг онкологічного процесу.

Одним з механізмів гормональної рефрактерності клітин раку передміхурової залози (РПЗ) є порушення посттранскрипційної регуляції біосинтезу стероїдних гормонів, пов'язаних з експресією мікроРНК-21, а також родини білків, задіяних у процесах проліферації (мікроРНК-133a), епітеліально-мезенхімального переходу (мікроРНК-199a) та формування фенотипу стовбурових пухлинних клітин (мікроРНК-214). Ми встановили, що в клітинах андрогенрезистентної клітинної лінії РПЗ експресія онкогенних мікроРНК-214, 21 та 199a суттєво підвищується, а рівень онкосупресорної мікроРНК-133a, навпаки, спадає. Це свідчить про перспективність подальшого вивчення епігенетичної регуляції рівня білків та гормонів, асоційованих з РПЗ. Ми зможемо використовувати отримані дані для прогнозування чутливості до антиандрогенної терапії та перебігу пухлинної хвороби.

Крім того, нами вперше встановлено, що культивування клітин раку молочної залози (РМЗ) людини в середовищі з артемізином — фактором корекції епігенетичних порушень обміну ендogenous заліза — підвищує експресію онкосупресорних мікроРНК певних типів, тим самим збільшуючи чутливість резистентних пухлинних клітин до цитостатиків.

Нам вдалося ідентифікувати нові молекулярні критерії гетерогенності у хворих на РМЗ III стадії. Ці відмінності пов'язані з особливостями перебігу пухлинного процесу. Зокрема, у клітинах люмінального А та базального підтипів РМЗ виявлена варіабельність експресії мітохондріального рибосомного білка S182. Найбільш високі показники експресії цього білка відзначено у високопроліферуючих пухлинах люмінального А та базального підтипів РМЗ. Також ми вперше виявили, що експресія Na⁺/I⁻-симпортеру (NIS), який відповідає за процеси надходження йоду до клітин та є необхідним компонентом біосинтезу тиреоїдних гормонів, у пухлинній тканині прямо корелює зі стадією захворювання, розвитком метастазів у регіонарних лімфатичних вузлах та залежить від проліферативної активності

і адгезивних властивостей пухлинних клітин пацієнток з люмінальним А, люмінальним Б та базальним підтипом РМЗ. Важливо, що загальна 5-річна виживаність хворих на РМЗ люмінального Б та базального підтипів є гіршою за наявності у пухлинах експресії NIS, N-кадгерину і CD44. Отже, показники експресії S182 та NIS можуть використовуватись як додаткові прогностичні критерії для хворих з певними молекулярними підтипами РМЗ, що дозволить удосконалити схеми протипухлинного лікування.

Нова клітинна лінія СОМК, отримана під керівництвом професора Ю.Й. Кудрявця, який, на жаль, місяць тому пішов з життя, зі стромального клітинного компоненту спонтанного РМЗ щура, може широко використовуватись для дослідження біологічних та поведінкових особливостей стромальних клітинних компонентів, пухлиноасоційованих фібробластів, а також у системах кокультування з пухлинними клітинами для вивчення їх взаємовпливу. Уже досліджено чутливість цієї клітинної лінії до деяких протипухлинних препаратів різного механізму дії, охарактеризовані основні ростові, імунофенотипові та цитогенетичні властивості.

Триває вивчення ролі металовмісних білків у патогенезі найбільш поширених гормонозалежних новоутворень. У дослідженнях під керівництвом доктора біологічних наук Н.Ю. Лук'янової встановлено, що виникнення пухлин молочної та передміхурової залози супроводжується змінами експресії залізов'язувального білка лактоферину, який може бути використаний як новий діагностичний та прогностичний маркер для цих захворювань. Цікаво, що найбільші показники експресії лактоферину виявлені в клітинах нормальної передміхурової залози та пухлинних клітинах хворих на РМЗ, низькі (<100 балів) — у клітинах нормальної молочної залози та у клітинах РПЗ. Фіброаденоми молочної залози та аденоми передміхурової залози характеризувалися середнім рівнем експресії лактоферину (від 110 до 160 балів).

Під керівництвом доктора біологічних наук Л.Г. Бучинської встановлено, що 15,8% ендометріодних карцином мають анеуплоїдний ДНК-профіль і характеризуються низьким ступенем диференціювання, глибокою інвазією у міометрій та високим проліферативним потенціалом. Порівняно з диплоїдними, анеуплоїдні карциноми відрізняються зниженою кількістю клітин з експресією маркерів епітеліально-мезенхімального переходу і гіперекспресією онкобілка c-тус. Подібна морфогенетична гетерогенність карцином ендометрію є підґрунтям для визначення більш агресивних молекулярних підтипів і свідчить на користь призначення таким хворим персоналізованого лікування.

Дослідження колективу під керівництвом професора Д.Ф. Глузмана розширили уявлення про зв'язок імунофенотипу хронічного мієлоїдного лейкозу (ХМЛ) з перебігом захворювання. Доведено, що лейкоемічні стовбурові клітини при хронічній фазі ХМЛ мають морфологічні ознаки лімфоцитоподібних клітин, є цитохімічно інертними і за імунофенотипом співпадають з поліпотентними стовбуровими клітинами гемопоєзу (CD34⁺CD38⁺). Однак у фазі акселерації ХМЛ малодиференційовані клітинпопередники починають експресувати антиген CD38, а у фазі бластної кризи ХМЛ кількість CD34⁺CD38⁺ клітин у кістковому мозку зростає до 20% і більше, причому частина з них демонструє мінімальні ознаки лінійної спрямованості диференціювання. Отже, визначення CD34⁺клітинпопередників при ХМЛ може бути критерієм ефективності лікування захворювання. На думку авторів, визначення відсотка бластних клітин у крові й кістковому мозку дозволить здійснити прогностично і клінічно значуще розподілення хронічного мієломоноцитарного лейкозу на три категорії — з урахуванням проліферативного або диспластичного типів захворювання.

Продовжується спостереження за особами, які зазнали опромінення під час аварії на ЧАЕС. Питома вага окремих форм онкогематологічних захворювань, таких як неходжкінські лімфоми (НХЛ), мієлодиспластичний синдром (МДС), гострий лімфобластний лейкоз (ГЛЛ), гострий мієлоїдний лейкоз (ГМЛ), серед дітей залишається практично на одному рівні впродовж усього післяаварійного періоду. Однак особи, яким на момент аварії було менше 4-х років, становлять найбільш критичну групу: порівняно із загальною групою, у них було діагностовано більше випадків ГЛЛ і ранніх форм ГМЛ. Саме в цієї вікової категорії також спостерігається суттєве збільшення частоти ГЛЛ і НХЛ у структурі онкогематологічних захворювань через 5-9, 10-14 років, а також у віддаленому (25-29 років) періоді після аварії. Це свідчить про тенденцію до поширення патології лімфоїдного паростку кровотворення на тлі збільшення частки хронічних мієлопроліферативних захворювань і рідкісних мієлодиспластичних синдромів.

У дослідженнях, проведених під керівництвом члена-кореспондента НАН України С.П. Сидоренко, уперше розкрито молекулярний механізм, який зумовлює особливості перебігу хронічного лімфолейкозу. Зокрема, доведено роль рецепторів CD150 та CD180 у регуляції сигнальних шляхів у злоскісно трансформованих В-лімфоцитах. Одночасна активація цих двох молекул може призводити до блокування низки сигнальних шляхів (Akt, mTORC1 та MAPK) та пригнічення процесів трансляції, а отже — стримує прогресування захворювання.

Колективом авторів (доктор біологічних наук С.П. Залеток, професор В.О. Шляховенко) отримані нові дані щодо особливостей метаболізму поліамінів та інших біохімічних показників у периферичній крові та лімфоцитах периферичної крові хворих на НХЛ. Деякі з досліджених біохімічних показників (рівень спермідину, путресцину, індекс спермідину/сперміну, активність РНКаз та розподіл клітин за ζ-потенціалом) можуть свідчити про активацію захворювання, а отже, їх визначення може бути корисним для уточнення діагностики та прогнозу перебігу НХЛ.

Під керівництвом кандидата біологічних наук І.І. Ганусевич на великому за обсягом клінічному матеріалі вдалося вперше довести, що пухлиноасоційовані адипоцити в тканині та кістковому мозку хворих на рак шлунку пов'язані з ростом пухлини, регіонарним і віддаленим метастазуванням. Дисфункціональна жирова тканина є модифікатором мікрооточення пухлини й фактором формування її агресивного фенотипу. Це пов'язано з дефектами в механізмі окисного фосфорильовання, зростанням швидкості генерування супероксидних радикалів та окиснення гуаніну в ДНК, активності матриксних металопротеїназ у прилеглий до пухлини жировій тканині, які активують низку факторів у пухлині та є важливими чинниками прогресування раку шлунку і прямої кишки.

Варто також відзначити певний прогрес у вивченні механізмів дії лікарських засобів та розробці нових речовин. Під керівництвом члена-кореспондента НАН України С.П. Сидоренко виготовлені зразки тандемного флуоресцентного барвника — аналога PC5(R-PE-Cy5) зі смугою поглинання в діапазоні 560-650 нм та випромінювання світла в діапазоні 665-680 нм, який за спектральними характеристиками перекривається зі смугою флуоресценції R-фікоеритрину (R-PE). Наразі вже успішно синтезовані кон'югати розробленого барвника з імуноглобуліном G.

Колективом авторів на чолі з кандидатом біологічних наук Г.В. Діденко виділено із середовища росту бактерії *Bacillus subtilis* 7025 та досліджено нову водорозчинну лектиноподібну речовину, яка належить до речовин

з низькою токсичністю. У системі *in vitro* виділений лектин проявляє цитотоксичну активність (60-90%) щодо пухлинних клітин різних ліній, у тому числі резистентних до цитостатиків. Отримані дані свідчать про доцільність подальших досліджень потенційної протипухлинної активності цієї речовини.

Під керівництвом професора Г.І. Соляник тривають доклінічні дослідження комбінованого застосування дихлорацетату натрію з метформіном – ця комбінація, на відміну від монорежиму, демонструє високу антигліомну активність. Ефективність комбінованої терапії корелює з підвищенням чутливості гліомних клітин до метформіну на тлі дефіциту глюкози, призводить до значної деполаризації мітохондріальних мембран пухлинних клітин, підвищення рівня продукції активних форм кисню та збільшення відсотка фагоцитуючих клітин у пухлинній тканині. Одержані дані надають підґрунтя для розробки нових схем ефективної терапії гліом.

Колективом авторів (під керівництвом професора М.К. Тернового) одержані результати лікування 26 хворих на злоякісні новоутворення кісток нижніх кінцівок із застосуванням біоміну. Шляхом постійного клінічного, радіологічного та лабораторного моніторингу стану кісткового метаболізму виявлено взаємозв'язок біохімічних маркерів кісткового метаболізму з клінічними проявами. Дослідження остеоінтеграції біоміну у хворих в післяопераційному періоді показало, що застосування бісфосфонату сприяє поліпшенню якості життя хворих з метастатичним ураженням кісток за рахунок знеболювального ефекту та корекції анемії.

У науковому відділі на чолі з членом-кореспондентом НАН України В.Г. Ніколаєвим продовжуються розробки в галузі створення новітніх сорбентів. Минулого року дослідники винайшли оригінальний метод виготовлення ліпід-вуглецевих делігандизуючих гемосорбентів різного походження. Цей метод передбачає ліпофілізацію ефірними оліями поверхні вуглецевих гранул для активації вуглецевої матриці. Отримані таким шляхом гемосорбенти мають підвищений адсорбційний потенціал щодо клітинних отрут та речовин гідрофобної природи. Крім того, створені оригінальні аплікаційні хітозанвуглецеві композити з потужною адсорбційною

та протимікробною активністю. Вони мають виразну кровоспинну дію за умов паренхіматозної кровотечі, перспективні як тимчасове покриття після ранньої ексцизії струпу у хворих з важкими термічними травмами, як аплікаційний засіб при пошкодженнях печінки, а також при кровотечах на тлі введення препаратів, які уповільнюють згортання крові.

Минулого року в ІЕПОР уперше створені стабільні суспензії вуглецевих ентеросорбентів. Ця нова форма забезпечує можливість їх введення через зонд при лікуванні гострих кишкових інфекцій, особливо у дітей молодшого віку та при різних патологічних станах, за яких звичайний пероральний прийом ентеросорбентів ускладнений або неможливий.

Триває вивчення властивостей нанокompозиту Фероплат – про цей новітній препарат, створений українськими науковцями, ми говорили неодноразово. У минулому році було встановлено, що проявом генотоксичної дії цього нанокompозиту є фрагментація ДНК за рахунок односторонніх розривів та міжнуклеосомної деградації. За морфологічними ознаками генотоксична дія нанокompозиту також характеризується передчасною конденсацією хроматину, появою мікроядер та гіпертрофією ядерець. Важливо, що найбільш виражена генотоксична дія спостерігається у клітинах високого ступеня злоякісності та з фенотипом медикаментозної резистентності.

Окрім цих та інших досліджень, наш Інститут ініціював і провів протягом року низку просвітницьких заходів. Зокрема, у межах соціального проекту «Наука – суспільству» ми підготували цикл науково-просвітницьких лекцій для дітей старшого шкільного віку та студентів. Їх мета – підвищити інформованість щодо онкологічних захворювань, сприяти формуванню навичок здорового способу життя та первинної профілактики раку серед молоді.

У жовтні минулого року чотири проекти, подані вченими наукових установ Національної академії наук України, здобули визнання на VI Міжнародному фестивалі інноваційних проектів Sikorsky Challenge 2017. Одним з фіналістів конкурсу став проект ІЕПОР – новітня адсорбційна вуглецева пов'язка на основі активованих

вуглецевих волокнистих матеріалів. Організатор проекту підписав договір із групою вчених Інституту під керівництвом члена-кореспондента НАН України В.Г. Ніколаєва про спільну діяльність щодо розвитку проекту та пошуку партнерів.

І, звичайно, ми продовжуємо докладати значних зусиль для розвитку в Україні трансляційної медицини та індивідуалізованої діагностики раку – про це ми обов'язково поговоримо окремо. Триває міжнародне співробітництво в галузі дослідження протипухлинних вакцин. За минулий рік інститут успішно провів кілька значущих наукових форумів. Справжньою «зіркою» серед них стала Міжнародна наукова конференція «Стовбурові нормальні і пухлинні клітини: відкриття, діагностика і терапія», яка об'єднала в Інституті провідних учених з багатьох країн світу. Отже, незважаючи на всі складнощі, яких так чи інакше не уникнути, ІЕПОР продовжує поступ.

На завершення хочемо привітати колектив ІЕПОР на чолі з директором із визнанням їхніх наукових досягнень на найвищому рівні. Указом Президента України від 28 червня 2017 р. № 168/2017 академіка В.Ф. Чехуна було нагороджено Орденом «За заслуги» II ступеня. Державну премію України в галузі науки і техніки за роботу «Фундаментальні основи реалізації механізмів протипухлинного захисту організму» присуджено колективу авторів Інституту: професорам Н.М. Бережній, Г.П. Потєбні, В.Ф. Коноваленку, кандидатам біологічних наук Г.С. Лісовенку та Г.В. Діденку, кандидату медичних наук В.М. Базасю. Крім того, постановою Президії Національної академії наук України доктору біологічних наук Н.Ю. Лук'яновій присвоєно звання «Винахідник року Національної академії наук України». Залишається побажати колективу Інституту подальших успіхів на теренах української науки, адже найцінніше – не нагороди, а реальні наукові досягнення, що стоять за ними та служать людям.

Підготувала Катерина Котенко

