

Российский
онкологический научный
центр
им. Н. Н. Блохина РАМН,
Москва

Молекулярная патология рака легкого: новые терапевтические возможности

Уже в ближайшее время следует ожидать появления в клинике новых лекарственных средств, воздействующих на ключевые механизмы функционирования опухоли и опухолевой клетки.

Д-р мед. наук проф. С. А. Тюлядин

Рак легкого и, в частности, его немелкоклеточный вариант, является основной причиной смерти от злокачественных новообразований. «Эпидемия» этого заболевания во многом обусловлена повсеместным распространением курения. У подавляющего большинства пациентов болезнь диагностируется в поздних стадиях, когда выполнение радикальной операции уже невозможно, а современные лучевая терапия и химиотерапия имеют лишь паллиативное значение. Использование программ ранней диагностики рака легкого, включающих выполнение ежегодной рентгенографии грудной клетки и цитологического исследования мокроты, позволило увеличить выявляемость больных с ранними стадиями заболевания, что, однако, не улучшило отдаленные результаты лечения. Это еще раз подтверждает, что клетки рака легкого диссеминируют уже на клинически ранних стадиях заболевания (I, II стадии). Все это делает актуальным поиски новых лекарственных средств для проведения эффективной системной терапии. Такие *лекарственные средства могут быть созданы и уже создаются на основании углубления знаний о биологии опухолевого роста, открывающих новые мишени для противоопухолевой терапии.*

В этом обзоре будут представлены современные данные о том, чем клетка немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ) отличается от нормальной клетки эпителия бронхов и как эти молекулярно-генетические особенности могут быть использованы в качестве мишеней для лекарственной терапии (таблица).

Генетические нарушения в клетках НМРЛ

Ген	Кодируемый белок и его функция	Характер генетических нарушений	Частота нарушений, %
ERBB1	Тирозинкиназный рецептор EGF	Гиперэкспрессия	> 50
ERBB2 (HER2/neu)	p185 – тирозинкиназный рецептор	Гиперэкспрессия Амплификация	25 – 30
RAS	Ras – переносчик сигнала	Мутация	20 – 30
MYC	Мус – транскрипции, регулирует клеточный цикл и активность теломеразы	Гиперэкспрессия Амплификация	50
PRAD1	Циклин D1 – в комплексе с циклин-зависимой киназой 4 стимулирует переход клетки из состояния G0 в фазу G1 клеточного деления	Гиперэкспрессия Амплификация	47
RB	pRb – контролирует вход в S-фазу, регулируя активность фактора транскрипции E2F	Мутация	25
CDKN2	p16 ^{INK4} – ингибитор комплекса циклин D1 и циклинзависимой киназы 4, предотвращает начало клеточной пролиферации	Мутация	10 – 40
p53	p53 – транскрипционный фактор; регулирует клеточный цикл и апоптоз, контролирует целостность генома	Мутация	50

ПЕРЕДАЧА СИГНАЛА.

В конце 70-х годов М. В. Sporn и G. J. Todaro определили, что в патогенезе и прогрессии многих злокачественных опухолей, в том числе и рака легкого, важную роль играют механизмы паракринной и аутокринной стимуляции [21]. При *паракринной стимуляции* нормальные клетки, окружающие опухоль, или сами опухолевые клетки продуцируют факторы роста или пептиды, стимулирующие пролиферацию соседних опухолевых клеток. При *аутокринном механизме* сами опухолевые клетки продуцируют факторы роста, которые заставляют их непрерывно делиться. При НМРЛ такими факторами являются эпидермальный фактор роста (EGF), нейрорегулин, инсулиноподобный фактор роста 1 (IGF1) и фактор роста гепатоцитов (HGF) [20].

Все эти факторы роста взаимодействуют со специфичными рецепторами, экспрессированными на поверхности опухолевой клетки. Рецепторы к подавляющему большинству факторов роста являются трансмембранными, экстрацеллюлярная его часть непосредственно связывает фактор роста, а цитоплазматическая часть представлена ферментом тирозинкиназой. После связывания лиганда происходит димеризация рецептора, активация внутренней тирозинкиназы, ее аутофосфорилирование и последующее фосфорилирование. Молекулы-переносчики сигнала передают пролиферативный сигнал по сигнальной цепи факторам транскрипции, которые инициируют транскрипцию отдельных генов с последующей продукцией соответствующего белка (трансляция), стимулирующего клеточную пролиферацию (рис. 1).

Все гены опухолевой клетки можно разделить на две категории: онкогены, активация которых приводит или способствует пролиферации клетки и метастазированию опухоли; гены-супрессоры, ингибирующие процесс пролиферации, стимулирующие дифференцировку и апоптоз. В геноме опухолевой клетки содержится поврежденная генетическая информация (мутации, неправильный обмен хромосомами, генетической информацией), в результате которой происходит выключение работы или чрезмерная активация того или иного гена. В результате таких повреждений в опухолевых клетках наблюдается активация онкогенов, стимулирующих процесс клеточного деления, образования опухоли и ее метастазов. И, наоборот, часто происходит ингибирование или полное выпадение функции

генов-супрессоров, которые могли бы воспрепятствовать бесконтрольной клеточной пролиферации. Соответственно белки, которые кодируются определенными генами, делятся на онко-белки, запускающие процесс клеточного деления, стимулирующие расплавление матрикса и образование новых сосудов (ангиогенез), и белки-супрессоры, которые отвечают за ингибирование клеточного деления, запуск процесса дифференцировки и апоптоза. Эти белки могут быть факторами роста или рецепторами к ним, передатчиками сигналов, факторами транскрипции, ферментами, ответственными за поддержание пространственной структуры ДНК, и т. д.

При НМРЛ обнаружены различные генетические нарушения на всех этапах передачи внутриклеточного сигнала. Во-первых, клетки НМРЛ экспрессируют значительно большее число рецепторов EGF, чем нормальные клетки эпителия бронхов, особенно при плоскоклеточном варианте [5]. При аденокарциноме наблюдается повышенное содержание на мембране опухолевой клетки другого рецептора из семейства рецепторов EGF – p185. В этих клетках отмечается повышенная экспрессия гена erbB2 (HER2/neu), кодирующего этот рецептор, что коррелирует с короткой продолжительностью жизни и является маркером лекарственной резистентности [24]. После связывания фактора роста (или лиганда) происходит димеризация рецептора и активация плазматической части рецептора, представленной тирозинкиназой.

Сигнал от рецепторов EGF и p185 передается на молекулу-переносчик сигнала семейства Ras. При НМРЛ у 20 – 30% больных имеется точечная мутация гена RAS, в результате которой белок Ras утрачивает способность терять фосфатную группу и постоянно находится в активированном состоянии, имитируя и передавая стимулирующие к пролиферации сигналы [20]. Считается, что мутация гена Ras возникает вследствие воздействия нитрозоаминов табачного дыма. Проллиферативный сигнал от белка Ras проходит через цепь молекул-передатчиков сигналов (MAP – киназный каскад), чтобы достигнуть фактора транскрипции Мус, кодируемого геном MYC. У 50% больных НМРЛ отмечается гиперэкспрессия или амплификация гена MYC, что приводит к транскрипции генов, стимулирующих пролиферацию опухолевой клетки [20].

Таким образом, сигнальная цепь рецепторов EGF и

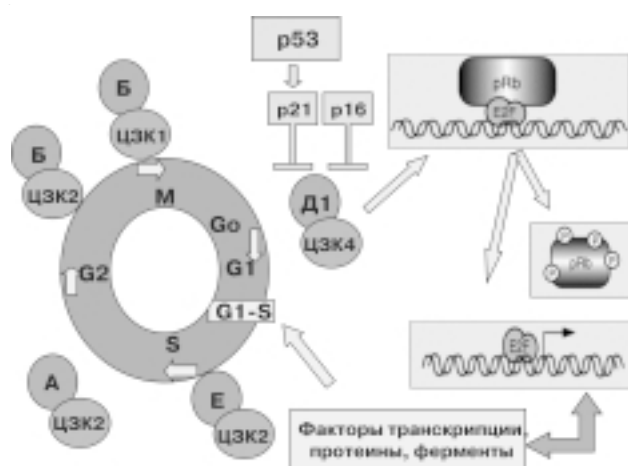
Рис. 1. Процесс передачи пролиферативного сигнала от рецептора эпидермального фактора роста (EGF) к ДНК.



Эпидермальный фактор роста (EGF) соединяется с экстрацеллюлярными частями двух рецепторов (димером), в результате чего происходит активация плазматической части рецептора, представленной тирозинкиназой. Она аутофосфорилируется и впоследствии фосфорилирует (присоединяет АТФ) молекулы-переносчики сигнала Grb2 и Sos. Те, в свою очередь, фосфорилируют белок Ras, прикрепленный к внутренней поверхности мембраны с помощью фарнезилового мостика. Активированный белок Ras передает сигнал через систему MAP-киназного каскада в ядро клетки к факторам транскрипции, которые инициируют транскрипцию отдельных генов с последующим производством соответствующих белков (трансляция), стимулирующих клеточную пролиферацию.

Рис. 2. Регуляция перехода клетки через сверхточку G1-S клеточного цикла деления.

Клеточный цикл деления стимулируется на различных этапах комплексом циклинов (Д1, Е, А, Б) и циклинзависимых киназ (ЦЗК 1, 2, 4). Важнейшим этапом инициации клеточного цикла является прохождение клетки через сверхточку из фазы G1 (пресинтетической) в фазу S (синтетическую, которая подготавливает процесс удвоения ДНК). Важнейшим белком, который тормозит вхождение клетки в процесс деления, является белок ретинобластомы (Rb). Белок Rb связывает фактор транскрипции E2F. Комплекс циклина Д1 и циклинзависимой киназы 4 фосфорилируют белок Rb, в результате чего происходит разрыв связи с фактором транскрипции E2F. E2F, будучи активным, запускает транскрипцию различных генов и последующий синтез белков, ферментов и их ингибиторов, необходимых для перехода клетки из фазы G1 в фазу S. Белки p16 и p21 подавляют активность комплекса циклина Д1 и ЦЗК4, предотвращая начало клеточной пролиферации. Белок p53 является фактором транскрипции гена p21 и запускает производство белка p21 для остановки клеточного деления в случае повреждения ДНК.



erbB2, передающая пролиферативный сигнал из внешней среды к ядру опухолей клетки НМРЛ, имеет целый ряд генетических нарушений, которые могут быть мишенями противоопухолевой терапии.

Моноклональные антитела специфично связываются с определенным рецептором и блокируют возможность передачи через него стимулирующего сигнала, что приводит к опухолевой регрессии. В настоящее время синтезированы моноклональные антитела к рецептору EGF (IMC-C225) и erbB2 (трастузумаб) и проводится их клиническая апробация у больных НМРЛ с экспрессией соответствующих рецепторов. Перспективность такого подхода была продемонстрирована у больных раком молочной железы, плоскоклеточного рака головы и шеи [4,14].

Не менее перспективным представляется нарушение функции цитоплазматической части рецептора, представленной тирозинкиназой. Синтезирован целый ряд химических соединений, способных ингибировать фосфорилирование тирозинкиназы, тем самым прерывая сигнал, передаваемый мембранной частью рецептора. ZD1839 и CP358,774 ингибируют селективно тирозинкиназу рецептора EGF и в настоящее время изучаются в клинике. Для ZD1839 (иресса) была проведена I фаза клинических испытаний, которая показала хорошую переносимость препарата при его пероральном приеме в течение 14 дней и активность его, в том числе у больных НМРЛ. Из 16 больных НМРЛ, получавших лечение ирессой, полная регрессия опухоли отмечена у 2 больных, частичная регрессия – у 2, еще у 2 больных – регрессия менее 50% и стабилизация опухолевого процесса – у 2 больных [7].

Другой мишенью для разработки препаратов, прерывающих пролиферативный сигнал, является белок Ras. Известно, что белок Ras для выполнения своей функции должен приобрести соответствующую пространственную структуру и прикрепиться к внутренней поверхности мембраны. Для этого с помощью фермента фарнезилтрансферазы происходит присоединение 15 фарнезильных групп на СООН-окончание белка. Без фарнезильации Ras не способен фосфорилироваться и передавать сигналы от рецептора к ядру клетки [17]. Были разработаны ингибиторы фарнезилтрансферазы, которые на экспериментальных моделях показали способность специфично блокировать функцию Ras-бел-

ка, что приводило к торможению опухолевого роста. В настоящее время эти препараты (L778,123, SCH66336, R115777) проходят I – III фазу клинических испытаний, в том числе и у больных НМРЛ.

«Антисмысловая» (antisense) терапия – это выключение функции конкретного гена за счет ингибирования синтеза кодируемого этим геном протеина [11]. Для этого искусственно синтезируется уникальная последовательность нуклеотидов, которая комплементарно связывается с участком информационной РНК этого гена, блокируя тем самым последующий синтез белка. Последовательность из 15 – 17 нуклеотидов является единственной во всем человеческом геноме и, таким образом, обладает абсолютной специфичностью. Уже синтезированы антисмысловые олигонуклеотиды, которые блокируют синтез белков, осуществляемый такими онкогенами, как bcl-2, c-myc, c-myc, erbB2, Hi-ras, mdm2 и т. д., играющими ключевые функции в канцерогенезе, в том числе и при НМРЛ.

Клеточный цикл

Итогом передачи пролиферативного сигнала является вступление опухолевой клетки в процесс клеточного цикла, оканчивающегося делением и образованием двух дочерних клеток. Клеточный цикл является строго регулируемым процессом (рис. 2). Он стимулируется на различных этапах комплексом циклинов и циклинзависимых киназ [1]. Оказалось, что в клетках НМРЛ концентрация циклина Д1 (отвечающего за вхождение клетки в клеточный цикл) повышена в 5 – 100 раз по сравнению с нормальными клетками [19]. Это происходит за счет амплификации или гиперэкспрессии гена PRAD1, кодирующего циклин Д1, у 25% и 47% больных НМРЛ соответственно [3]. Повышенная продукция циклина Д1 способствует инициации клеточного деления.

Важнейшим белком, который тормозит вхождение клетки в процесс деления, является белок ретинобластомы (Rb). Белок Rb связывает фактор транскрипции E2F. Комплекс циклина Д1 и циклинзависимой киназы 4 фосфорилируют белок Rb, в результате чего происходит разрыв связи с фактором транскрипции E2F. E2F, будучи активным, запускает транскрипцию различных генов и последующий синтез белков, ферментов и их ингибиторов, необходимых для перехода клетки из фазы G1 в фазу S [1]. Потеря одной копии и точечная мутация оставшейся копии гена-супрессора RB, коди-

рующего белок Rb, зафиксирована у 15 – 30% больных НМРЛ [15]. Белок p16^{INK4} подавляет активность комплекса циклина D1 и циклинзависимой киназы 4, предотвращая начало клеточной пролиферации. У 10 – 40% больных НМРЛ отмечаются делеция и точечная мутация оставшейся копии гена CDKN2, кодирующего p16^{INK4}, а у 70% больных – отсутствие экспрессии гена [20].

Ключевым регулятором клеточного цикла и процесса естественной гибели клетки (апоптоза) является белок p53. Ген p53 получил название «страж генома» благодаря своей центральной роли в поддержании стабильности генома многоклеточного организма и предотвращения удвоения поврежденной ДНК. p53 блокирует процесс деления клетки в случае повреждения ее ДНК временно для репарации или полностью, если эти повреждения невозможно устранить. В последнем случае p53 запускает механизм апоптоза [2]. Белок p53 является фактором транскрипции и регулирует активность большого количества генов, которые участвуют в торможении клеточного цикла, активации апоптоза и угнетении ангиогенеза. В частности, белок p53 является фактором транскрипции гена p21, важнейшего ингибитора циклинзависимых киназ, и запускает производство белка p21 для остановки клеточного деления в случае повреждения ДНК.

p53 является центральным компонентом механизма, обеспечивающего удаление из организма патологически измененных клеток. Этот механизм полностью отсутствует у 50% больных НМРЛ в связи с делецией одной и мутацией другой копии гена p53 [9]. Таким образом, генетические изменения в клетках опухоли НМРЛ приводят к существенной потере контроля за ключевыми этапами клеточного цикла и, как следствие, за контролем пролиферации опухолевой клетки.

В эксперименте показано, что ингибирование циклинзависимых киназ приводит к блокированию клеточного цикла. Определены субстанции, ингибирующие циклинзависимые киназы, два представителя которых проходят клинические испытания [18]. Это флавопиридол, синтетический флавиноид, который в экспериментах продемонстрировал арест клеточного деления в момент перехода G1-S и G2-M. Показано, что в основе этого лежит ингибция циклинзависимых киназ 1, 2 и 4, вероятно, за счет потери киназами активных центров фосфорилирования. При проведении I фазы препарат вводился в виде постоянной внутривенной инфузии, и дозо-лимитирующей токсичностью была диарея, контролирующаяся приемом лоперамида. Кроме того, препарат вызывал миалгию, слабость, гриппоподобный синдром. При суточной дозе 98 мг/м² в крови достигается концентрация флавопиридола, которая в эксперименте была достаточной для ингибирования циклинзависимых киназ. В настоящее время проводится исследование, в котором инфузия флавопиридола предшествует введению паклитаксела. Другим препаратом из этой группы является UCN-01, изомер алкалоида стауоспорина, ингибирующий циклинзависимые киназы 1 и 2. В клинике также испытывается в виде 72-часовой постоянной внутривенной инфузии. Дозо-лимитирующей токсичностью являются гипергликемия, тошнота и рвота, легочная недостаточность.

Считается, что мутация гена p53 играет ключевую

роль в приобретении клеткой злокачественного фенотипа. Напрашивается простой подход-замена дефектного гена p53 на нормальный, что вновь даст возможность контролировать процесс клеточного деления опухолевой клетки. Нормальный ген p53 получен в достаточных количествах с помощью рекомбинантной технологии. Проблема заключается в том, как осуществить его адресную доставку к опухолевой клетке и включение в геном. Для этого используются вирусы, в частности аденовирус, в геном которого встроены нормальный ген p53. Аденовирус проникает и встраивается в геном опухолевой клетки, доставляя туда и нормальную копию гена p53.

В проведенном исследовании 9 больным немелкоклеточным раком легкого с наличием мутированного гена p53 производили интратуморальное введение аденовируса, содержащего нормальный ген p53 (Adp53). Показано, что перенос нормального гена в опухолевые клетки произошел у всех больных, что привело к заметному увеличению апоптоза. Противоопухолевый эффект был зафиксирован у 3 больных и еще у 3 отмечена стабилизация опухолевого роста [16]. Была предпринята попытка интратуморального введения Adp53 одновременно с системным введением цисплатина у 24 больных НМРЛ с нарушением функции p53 [13]. Противоопухолевый эффект отмечен у 2 больных, у 17 пациентов достигнута стабилизация процесса. Показана возможность применения Adp53 путем повторного бронхоальвеолярного орошения при бронхоальвеолярном раке легкого. У 2 больных из 9 зафиксирован противоопухолевый эффект [10]. Таким образом, заместительная генная терапия демонстрирует значительные возможности даже на первых шагах своего развития.

ОПУХОЛЕВАЯ ИНВАЗИЯ, АНГИОГЕНЕЗ И МЕТАСТАЗИРОВАНИЕ КАК СЛЕДСТВИЕ ФУНКЦИОНИРОВАНИЯ ГЕНОВ-СУПРЕССОРОВ И ОНКОГЕНОВ

Ангиогенез – формирование сети капилляров из эндотелиальных клеток, выстилающих мелкие венулы. Опухоль объемом 1 мм³ не может пролиферировать без формирования капилляра для доставки питательных веществ и кислорода. Клетки эндотелия имеют на своей поверхности рецептор к фактору роста эндотелия. Опухолевые клетки продуцируют в большом количестве фактор роста эндотелия (VEGF) и ферменты матричные металлопротеиназы. VEGF «заставляет» клетки эндотелия делиться и формировать капилляры в опухоли. Матричные металлопротеиназы разрушают внеклеточный матрикс, упрощая инвазию клеток эндотелия и образованных ими капилляров в опухолевую ткань. Инвазия сосудов в опухоль и способность опухолевых клеток растворять с помощью металлопротеиназ базальные мембраны обеспечивают им проникновение в кровотоки с последующим метастазированием в другие органы и ткани [8, 12].

Ключевую роль в стимуляции опухолевого ангиогенеза играет инактивация функции опухолевого супрессора p53 [1]. p53 контролирует экспрессию ингибиторов ангиогенеза, в частности, активируя транскрипцию генов тромбоспондина 1 и 2, и подавляет транскрипцию гена VEGF. Гипоксия, которая непременно присутствует в опухолевой ткани без достаточного кровоснаб-

жения, является фактором активации функции гена p53, что влечет за собой остановку клеточного деления, активацию тромбоспондинов и подавление продукции VEGF. Эти процессы должны предотвратить процесс ангиогенеза в опухоли и, в конечном итоге, привести к гибели опухолевых клеток. Поэтому инактивация функции p53 вследствие делеции и мутации при НМРЛ является важным этапом в приобретении опухолью способности стимулировать ангиогенез. Другим важнейшим фактором, способствующим стимуляции ангиогенеза и активности металлопротеиназ, является активация генов семейства RAS, которая часто отмечается при НМРЛ в результате мутации гена. Белок Ras стимулирует продукцию опухолевыми клетками VEGF и одновременно матричных металлопротеиназ. Таким образом, изменение активности опухолевых супрессоров и онкогенов играет решающую роль в стимуляции ангиогенеза, опухолевой инвазии и метастазировании.

Подавление функции металлопротеиназ в эксперименте приводит не к гибели опухоли, а к ограничению или уменьшению ее размеров, подавлению ангиогенеза и метастазирования. Были синтезированы несколько препаратов, ингибирующих металлопротеиназы, которые находятся сейчас на этапе клинического изучения. Проведены I фазы клинических испытаний препаратов маримастат, батимастат, BAY12-9566, AG3340 [12]. Учитывая, что ингибиторы металлопротеиназ не обладают прямым цитотоксическим эффектом и при их применении можно ожидать лишь торможение опухолевого роста, в настоящее время проводятся рандомизированные исследования, в которых одним больным назначают химиотерапию, а другим – комбинацию химиотерапии и ингибиторов металлопротеиназ. Однако наибольший эффект от применения ингибиторов матричных металлопротеиназ следует ожидать при их использовании в качестве адьювантной терапии.

В настоящее время в клинике изучается более 40 препаратов, ингибирующих различные звенья ангиогенеза. Это моноклональные антитела к рецепторам VEGF, физиологические ингибиторы ангиогенеза (ангиостатин, фрагмент плазминогена, и эндостатин, фрагмент коллагена 18-го типа), вещества, нарушающие процесс деления эндотелия (TNP-470) или их адгезию к элементам базальной мембраны (моноклональные антитела к интегрину $\alpha v \beta 3$) и т. д.

Сообщены первые клинические данные применения моноклональных антител к рецептору VEGF (Mab VEGF) у больных НМРЛ [6]. В этом исследовании одна группа больных получала химиотерапию карбоплатином и паклитакселом (32 больных), в то время как во второй группе одновременно с химиотерапией назначали Mab VEGF в дозе 7,5 мг/кг (32 больных) или 15 мг/кг (35 больных) внутривенно 3 раза в неделю до признаков прогрессирования. Назначение Mab VEGF в дозе 7,5 мг/кг не улучшило результаты химиотерапии. При назначении Mab VEGF в дозе 15 мг/кг отмечено увеличение числа объективных эффектов по сравнению с химиотерапией (с 25% до 34%) и увеличение продолжительности времени до прогрессирования (со 181 дня до 207 дней). Авторы сделали вывод, что добавление Mab VEGF к проводимой химиотерапии карбоплатином и паклитакселом приводит к увеличению числа объективных

эффектов и удлинению времени до прогрессирования у больных НМРЛ.

АКТИВНОСТЬ ТЕЛОМЕРАЗЫ

В большинстве нормальных клеток (за исключением стволовых клеток костного мозга) существует механизм, ограничивающий число клеточных делений. После 50 – 60 делений нормальная клетка необратимо останавливается в фазе G1 клеточного цикла. В основе такого счетно-ограничительного механизма лежит прогрессивное укорочение теломер при каждом новом делении. Теломер состоит из 5000 – 15000 пар нуклеотидных последовательностей (для человека TTAGGG) и теломерсвязывающего протеина. Теломеры находятся на концах хромосом, препятствуя их склеиванию. С каждым делением число нуклеотидных последовательностей теломера уменьшается, и, достигнув определенной критической точки, он больше не препятствует склеиванию хромосом. В результате склеивания хромосом происходит остановка клеточного деления, повреждение генетического материала, что приводит к естественной гибели клетки [1].

Недавно обнаружено, что активность фермента теломеразы контролируется белком Мус [23]. При НМРЛ отмечаются гиперэкспрессия и амплификация гена МУС, что приводит к избыточной продукции белка Мус. Последнее может служить причиной повышенной активности теломеразы. Изучение активности теломеразы в образцах НМРЛ, полученных от 102 больных, показало, что активность теломеразы повышена в 83% случаев. Повышение активности теломеразы сочетается с короткой продолжительностью жизни по сравнению с больными, в опухолевых клетках которых теломераза не определяется. [22]. В нормальных клетках активность теломеразы отсутствует.

Повышенная активность теломеразы в опухоли, отсутствие ее активности в нормальных клетках и важнейшее значение для приобретения опухолевой клеткой «бессмертия» делает фермент теломеразу перспективной мишенью для противоопухолевой терапии. Интересно, что многие классические противоопухолевые препараты обладают способностью ингибировать теломеразу, в частности, цисплатин при терапии больных герминогенными опухолями. В настоящее время разработаны и прошли предклинические испытания несколько субстанций, способных ингибировать теломеразу в опухолевых клетках, и планируется их апробация в клинике.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Наши расширяющиеся знания о молекулярно-генетических особенностях, имеющихся в клетках НМРЛ, открывают новые перспективные мишени для противоопухолевого воздействия. Уже в ближайшее время следует ожидать появления в клинике новых лекарственных средств, воздействующих на ключевые механизмы функционирования опухоли и опухолевой клетки. В этой связи возрастает значение диагностики на молекулярном и биохимическом уровнях имеющихся в клетках опухоли нарушений, которая придет на смену постановке морфологического диагноза. Именно характер молекулярно-генетических нарушений в скором времени будет определять выбор новых противо-

опухолевых препаратов или их комбинаций для индивидуальной терапии каждого больного.

Было показано, что новые противоопухолевые препараты обладают цитостатическим эффектом, т. е. в отличие от классических противоопухолевых препаратов, которые убивают опухолевые клетки (цитотоксический эффект), новые препараты способны лишь тормозить или прекращать дальнейший рост опухоли. В связи с этим представляется перспективным их назначение совместно с современными противоопухолевыми препаратами не только при наличии диссеминированного процесса, но и с адьювантной целью. Экспериментальные и первые клинические данные свидетельствуют о синергизме их противоопухолевого эффекта.

Еще одним перспективным направлением применения новых цитостатиков является профилактика злокачественных опухолей и, в частности, НМРЛ. В настоящее время считается общепризнанным, что канцерогенез

является многоступенчатым процессом постепенного накопления мутаций и других генетических изменений, приводящих к нарушению регуляции клеточного цикла, апоптоза и дифференцировки. Уже сегодня стало возможным определять на ранних стадиях имеющиеся молекулярно-генетические повреждения в эпителии бронхов, которые ведут к возникновению злокачественного процесса, в том числе и на этапе предопухолевых изменений. Коррекция подобных изменений в предопухолевых очагах с помощью новых препаратов будет иметь своей целью предотвращение возникновения опухолевой клетки (первичная профилактика). Кроме того, молекулярно-генетическая диагностика даст возможность выявлять с высокой точностью наличие предопухолевых изменений в эпителии бронхов или злокачественной опухоли бронхов на ранних стадиях. Все это значительно увеличит возможности современной онкологии в борьбе с этим смертельным сегодня заболеванием.

ЛИТЕРАТУРА.

1. Копнин Б.П. Мишени действия онкогенов и опухолевых супрессоров: ключ к пониманию базовых механизмов канцерогенеза// *Биохимия*. – 2000. – Т. 65. – С. 5 – 33.
2. Чумаков П.М. Функция гена p53: выбор между жизнью и смертью// *Биохимия*. – 2000. – Т. 65. – С. 34–47.
3. Betticher D.C., Heighway J., Hasleton P.S. et al. Prognostic significance of CCND1 (cyclin D1) overexpression in primary resected non-small-cell lung cancer.// *Brit. J. Cancer*. – 1996. – Vol. – 73p. 294–300.
4. Bonner J., Ezekiel M., Robert F. et al. Continued response following treatment with IMC-C225: an EGFr MoAB, combined with RT in advanced head and neck cancer// *Proc. ASCO*. – 2000. – Vol. 19. – Abstr. 5F.
5. Cerny T., Barnes D.M., Hasleton P. et al. Expression of epidermal growth factor receptor (EGF-R) in human lung cancer// *Brit. J. Cancer*. – 1986. – Vol. 54. – 265–268.
6. DeVore R.F., Fenrenbacher L., Herbst R.S. et al. A randomized phase II trial comparing Rhumab VEGF (recombinant humanized monoclonal antibody to vascular endothelial cell growth factor) plus carboplatin/paclitaxel (CP) to CP alone in patients with stage IIIB/IV NSCLC// *Proc. ASCO*. – 2000. – Vol. 19. – Abstr. 1896.
7. Ferry D., Hammond L., Ranson M. et al. Intermittent oral ZD1839 (Iressa), a novel Epidermal Growth Factor receptor tyrosine kinase inhibitor (EGF-Tki), shows evidence of good tolerability and activity: final results from a phase I study// *Ibid.* – Vol. 19. – Abstr. 5E.
8. Folkman J. Clinical application of research on angiogenesis// *N. Engl. J. Med.* – 1995. – Vol. 333. – P. 1757 – 1763.
9. Greenblatt M.S., Bennett W.P., Hollstein M., Harris C.C. Mutation in the p53 tumor suppressor gene: clues to cancer etiology and molecular pathogenesis// *Cancer Res.* – 1994. – Vol. 54. – P. 4855 – 4878.
10. Kubba S., Adak S., Schiller J. et al. Phase I trial of adenovirus p53 in bronchioloalveolar cell lung carcinoma administered by bronchoalveolar lavage// *Proc. ASCO*. – 2000. – Vol. 19 – Abstr. 1904.
11. Kuss B., Cotter F. Antisense - time to shoot the messenger// *Ann. Oncol.* – 1999. – Vol. 10. – P. 495-503.
12. Nelson A.R., Fingleton B., Rothenberg M.L. et al. Matrix metalloproteinases: biologic activity and clinical implications// *J. Clin. Oncol.* – 2000. – Vol. 18. – P. 1135-1149.
13. Nemunaitis J., Swisher S.G., Timmons T. et al. Adenovirus-mediated p53 gene transfer in sequence with cisplatin to tumors of patients with non-small-cell lung cancer// *Ibid.* – Vol. 18. – P. 609-22.
14. Norton L., Slamon D., Leyland-Jones B. et al. Overall survival advantage to simultaneous chemotherapy plus the humanized anti-HER2 monoclonal antibody Herceptin in HER2-overexpressing metastatic breast cancer// *Proc. ASCO*. – 1999. – Vol. 18. – Abstr. 483.
15. Reissmann P.T., Koga H., Takahashi R. et al. Inactivation of the retinoblastoma susceptibility gene in non-small-cell lung cancer// *Oncogene*. – 1993. – Vol. 8. – P. 1913–1919.
16. Roth J.A. Modification of tumor suppressor gene expression in non-small-cell lung cancer with a retroviral vector expressing wildtype (normal) p53// *Human Gene Ther.* – 1996. – Vol. 7. – P. 861–74.
17. Rowinsky E.K., Windle J.J., Von Hoff D. D. Ras protein farnesyltransferase: a strategic target for anticancer therapeutic development// *J. Clin. Oncol.* – 1999. – Vol. 17. – P. 3631–52.
18. Sausville E.A. Cyclin-dependent kinases: novel targets for cancer treatment// *ASCO Educational book*. – 1999 (spring). – P. 9–21.
19. Schauer I.E., Sriwaramada S., Langan T.A., Sclafani R.A. Cyclin D1 overexpression vs. Retinoblastoma inactivation: implication for growth control evasion in non-small cell and small cell lung cancer// *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. – 1994. – Vol. 91. – P. 7827–7831.
20. Sekido Y., Fong K.M., Minna J.D. Progress in understanding the molecular pathogenesis of human lung cancer// *Biochim. Biophys. Acta*. – 1998. – Vol. 1378. – P. F21–F59.
21. Sporn M.B., Todaro G.J. Autocrine growth factors and cancer// *Nature*. – 1985. – Vol. 313. – P. 747–751.
22. Taga S., Osaki T., Ohgami A. et al. Prognostic Impact of Telomerase Activity in Non-Small Cell Lung Cancers// *Ann. of Surgery*. – 1999. – Vol. 230. – P. 968–974.
23. Wang J., Xie L., Allan S. et al. Myc activates telomerase// *Genes Dev.* – 1998. – Vol. 12. – P. 1769–1774.
24. Weiner D.B., Nordberg J., Robinson R. et al. Expression of the neu gene-encoded protein (p185neu) in human non-small cell carcinomas of the lung// *Cancer Res.* – 1990. – Vol. 50. – P. 421–425.