

Научная платформа «онкология»

Злокачественные новообразования устойчиво занимают второе место среди причин смертности населения России. Их удельный вес в общей структуре смертности составляет около 14%.

Смертность населения от онкологических заболеваний в Российской Федерации в 2011 г. составила 204,6 случая на 100 тыс. населения.

Одним из основных показателей, определяющих прогноз онкологического заболевания, является степень распространенности опухолевого процесса на момент диагностики. Более 40% среди впервые регистрируемых онкологических больных выявляются в III-IV стадии заболевания, что обуславливает высокий показатель одногодичной летальности (27,4%). Показатель активной выявляемости злокачественных новообразований составляет 14,9% (2010 г. - 13,2%). По данным статистики, повышение выявляемости больных злокачественными новообразованиями на I-II стадии заболевания на 1% позволяет повысить 5-летнюю выживаемость больных с этой патологией на 1,5-2%, и, как следствие, снизить смертность.

Анализ мировых и российских тенденций диагностики и лечения показывает, что перспективы преодоления неблагоприятной ситуации в онкологии связаны с решением следующих основных задач биомедицинского профиля:

разработка новых методов скрининга и ранней диагностики злокачественных заболеваний с учетом современных подходов геномики, транскриптомики и протеомики;

разработка технологий персонализированной медицины для адекватного подбора лекарственной терапии и мониторинга заболевания;

разработка отечественных препаратов для лечения социально значимых онкологических заболеваний на основе критических биомедицинских технологий;

разработка эффективных способов доставки лекарственных препаратов в опухоли.

Подобная система приведет:

к улучшению качества онкологической помощи населению, снижению заболеваемости, смертности и инвалидизации;

радикальному повышению качества отечественных диагностических методов и терапевтических препаратов с выходом на лидирующие позиции в мировой онкологии в течение 4-5 лет;

«сплошному» охвату пациентов клиническими исследованиями, что является необходимым условием для прорывов в онкологии (примером может служить онкогематология, где изначально существовала подобная практика).

Основными результатами деятельности научной платформы будут: новые медицинские технологии диагностики и лечения онкологических заболеваний; отечественные лекарственные препараты и диагностические изделия медицинского назначения, принципиально улучшающие качество онкологической помощи населению и конкурентоспособные на мировом рынке.

Скрининг и диагностика онкологических заболеваний

Адекватная оценка онкологического риска и выявление онкологических заболеваний на ранних стадиях создает основу для их результативной профилактики и успешного лечения и, таким образом, позволяет добиться

кардинального снижения заболеваемости, смертности и инвалидизации от злокачественных новообразований.

Приоритетными технологическими направлениями в данной области являются:

1) технологии оценки степени предрасположенности индивидуума к развитию злокачественных опухолей, включая методы генодиагностики наследственных раковых синдромов; способы оценки предрасположенности к канцерогенезу под воздействием факторов окружающей среды (environmental carcinogenesis); технологии оценки полученной индивидуумом канцерогенной и мутагенной нагрузки, включая лучевую;

2) технологии диагностики и мониторинга злокачественных новообразований, основанные на использовании опухолевых маркеров, включая методы неинвазивного и минимально инвазивного выявления ранних (I - II) стадий злокачественных опухолей и предраковых состояний с высоким риском малигнизации, включая молекулярное профилирование биологических жидкостей («жидкая биопсия»); технологии дифференциальной диагностики доброкачественных и злокачественных опухолей в клинически актуальных ситуациях; способы, в том числе неинвазивные, определение тканевой и органной принадлежности злокачественных опухолей без выявленного первичного очага; технологии выявления клинически значимого не визуализируемого микрометастатического поражения; методики детекции минимальной остаточной болезни для оценки радикальности проведенного лечения, мониторинга течения заболевания и своевременного выявления рецидивов.

В качестве анализируемых субстанций могут выступать молекулы ДНК, РНК (включая короткие некодирующие РНК), белков, углеводов, липидов и низкомолекулярных органических соединений, синтезируемые клетками организма в ответ на появление опухолевых клеток, а также единичные опухолевые клетки и субклеточные структуры; в качестве опухолевых маркеров должны выступать четко описанные признаки данных субстанций.

Приоритетными технологическими решениями являются мультиплексные методики, в частности, основанные на применении современных высокопроизводительных технологий (массированного параллельного секвенирования ДНК и РНК и масс-спектрометрического протеомного профилирования), а также способы удешевления и ускорения существующих технологий лабораторного тестирования без ухудшения их аналитических характеристик.

Разрабатываемые технологии должны иметь серьезное биологическое обоснование (включая данные о структуре и функциях исследуемых маркеров) и обладать валидированными аналитическими характеристиками.

«Диагностика для лечения»: предиктивные подходы и индивидуализация терапии в онкологии

Индивидуализация лечения злокачественных опухолей в соответствии со спектром молекулярных нарушений в каждой опухоли и особенностями лекарственной чувствительности каждого пациента - наиболее перспективная стратегия в современной онкологии. Последовательная реализация данной стратегии позволит добиться максимальной эффективности противоопухолевой терапии, избежать многих серьезных побочных эффектов и оптимизировать государственные затраты

на лекарственные препараты и лечебные методики, включая наиболее дорогостоящие из них.

Приоритетными направлениями в данной области являются:

методики рутинного анализа валидированных маркеров гиперчувствительности опухолевых клеток к определенным видам лекарственной и лучевой терапии (разработка этих методик предполагает создание отечественных диагностикумов и широкомасштабное исследование данных маркеров в опухолях различного гистогенеза);

новые способы оценки чувствительности и устойчивости опухолевых клеток к различным видам лекарственного и лучевого воздействия, не имеющим на сегодняшний день надежных предиктивных маркеров, и их валидация в проспективных исследованиях;

технологии молекулярного профилирования злокачественных опухолей с целью одновременного определения спектра чувствительности и устойчивости опухолевых клеток ко всем основным видам лекарственного и лучевого воздействия;

биоинформационные методы определения профиля лекарственной чувствительности опухолевых клеток на основе анализа данных высокопроизводительного секвенирования ДНК и РНК и масс-спектрометрического протеомного профилирования;

технологии подбора схем и дозировок лекарственного и лучевого воздействия на злокачественные опухоли с использованием тестирования опухолевых клеток *in vitro* и *in vivo*;

методы раннего выявления приобретенной устойчивости опухолевых клеток к лекарственному и лучевому воздействию в процессе терапии, включая молекулярное профилирование биологических жидкостей;

способы предсказания и своевременного выявления тяжелых и жизнеугрожающих побочных эффектов противоопухолевого лечения (таких, как поражение миокарда, летальная диарея, нейтропения, бифосфонатный остеонекроз, рабдомиолиз и т.д.).

Лечение и лекарственная профилактика онкологических заболеваний

Оптимизация лечебных стратегий и появление новых эффективных противоопухолевых препаратов позволит принципиально увеличить излечиваемость как распространенных злокачественных опухолей, так и ранних стадий онкологических заболеваний. Приоритетными технологическими направлениями в данной области являются: технологии химио- и гормонопрофилактики злокачественных опухолей и лекарственного лечения опухолей на ранних стадиях, включая адьювантную таргетную терапию; методики предоперационной (неoadьювантной) лекарственной терапии распространенных и метастатических опухолей с целью перевода их в операбельное и потенциально курабельное состояние; технологии «высокоактивной противоопухолевой терапии» - многокомпонентные стратегии лечения злокачественных опухолей с целью предотвратить формирование приобретенной лекарственной устойчивости опухолевых клеток и развитие клинически значимых отдаленных метастазов, в особенности в ЦНС и в костях; методы противоопухолевого воздействия с помощью нестандартных доз и режимов применения противоопухолевых препаратов, включая низко- и высокодозную, прерывистую, альтернирующую,

хрономодулирующую и метрономную терапию; технологии лекарственного воздействия на «трудные» молекулярные мишени, доказанно задействованные в онкогенезе, но не ингибируемые классическими фармакологическими стратегиями (например, транскрипционные факторы и их субъединицы, включая активаторы неангиогенеза HIF1a и HIF2a, или малые ГТФазы, включая белки RAS); биоинформационные технологии идентификации новых молекулярных мишеней для противоопухолевой терапии и первичного скрининга препаратов-кандидатов *in silico*.

Новые стратегии противоопухолевого лечения будут включать технологии генотерапии для нейтрализации опухоль-индуцирующих молекулярных нарушений, запуска программируемой гибели опухолевых клеток или активации противоопухолевого иммунного ответа; методы цитостатической терапии с применением антисмысловых олигонуклеотидов, включая короткие интерферирующие РНК; методы специфической иммунотерапии, включая адаптивный Т-клеточный перенос, дендритно-клеточную терапию и аутологичные и аллогенные клеточные и генно-клеточные противоопухолевые вакцины; технологии подавления опухоль-индуцированной иммуносупрессии; способы лечения злокачественных опухолей с применением онколитических вирусов.

Большое значение будет уделено развитию новых способов доставки противоопухолевых препаратов, включая способы достижения биодоступности противоопухолевых препаратов позволяющие минимизировать их побочные эффекты; технологии замены инфузионного и инъекционного введения противоопухолевых препаратов на пероральное и местное (аппликации, свечи, ингаляции); инновационные способы адресной доставки противоопухолевых средств к опухолевым клеткам, включая конъюгирование с антителами, лектинами и аптамерами, использование сигнальных пептидов и применение наночастиц.