



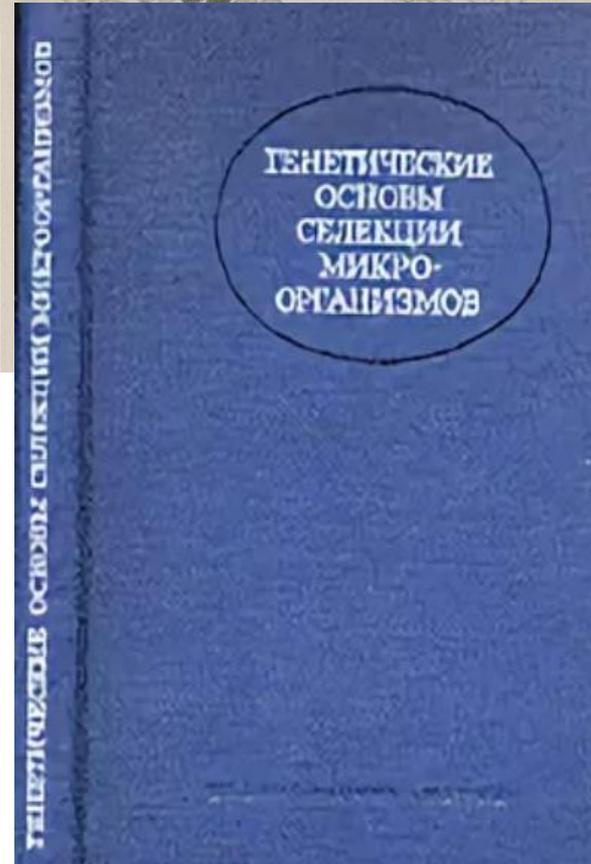
С. И. АЛИХАНИЯ
А. П. АКИФЬЕВ
Л. С. ЧЕРНИН

Общая генетика

С. И. АЛИХАНИЯ
СЕЛЕКЦИЯ
ПРОМЫШЛЕННЫХ
МИКРООРГАНИЗМОВ

С. И. АЛИХАНИЯ

СОВРЕМЕННАЯ ГЕНЕТИКА



НЕРЕШАЕМЫЕ ПРОБЛЕМЫ БИОЛОГИИ И ИХ МЕДИЦИНСКИЕ СЛЕДСТВИЯ

Я хочу обратить внимание на некоторые принципиально нерешаемые проблемы биологии с тем, чтобы было понятно, что на их решение не следует тратить время и деньги. Так же как на создание вечного двигателя.

«С наукой очень неблагополучно. Или так нам говорят».

Так начинается публикация журналистов VOX MEDIA [Julia Belluz](#), [Brad Plumer](#), and [Brian Resnick](#) “The 7 biggest problems facing science, Ответы ученых привели к следующей классификации проблем науки и «порочных стимулов», первый из которых – деньги. **1. У научного сообщества огромные денежные проблемы.** И дело не только во все уменьшающемся федеральном финансировании и в необходимости «отвоевывать» гранты, но и в условиях их получения, связанных с обязательной публикацией множества статей, что порождает конфликт интересов и поощряет ученых устраивать рекламную шумиху около их работ.

Брюс Альбертс: . Я думаю, что мы понимаем только 1/20 или 1/10 того, что нам нужно понять, о клетках и гораздо меньше организмах.

Сегодня существует серьезная проблема, которая препятствует новому открытию в науке: канализация научных направлений по принципу «тренировочной инерции». Многие очень важные области клеточной биологии остаются неисследованными. И в то же время есть переполненные экспериментальные пространства, где многие ученые проводят одни и те же эксперименты. Причина этого ясна. Очень успешный ученый привлечет многих докторантов. Эти ученые часто продолжают эти работы уже в своих лабораториях. Все они работают над одними и теми же вопросами, пытаюсь опубликовать за две недели до своих конкурентов, и это не весело. Нам нужно еще много людей, работающих над неисследованными пространствами, В E.coli из 4000 гено для 1000 вообще ничего неизвестно. Где биохимики работают над ними? вряд ли найдется хотя бы один.

I. Нерешаемые проблемы вследствие стохастических мутаций при репликации

1. Нельзя создать две идентичные особи. В том числе двух одинаковых сложных клеток.

2. Нельзя победить рак

3. Нельзя победить старость

I. Нерешаемые проблемы вследствие взаимодействий в сложных системах, приводящих к непредсказуемым «возникающим (emergent) свойствам

1. Нельзя на основании свойств признака установить его причины (обратная задача)

2. Нельзя на основании известных причин установить однозначно свойства признака, вследствие возникающих свойств (прямая задача)

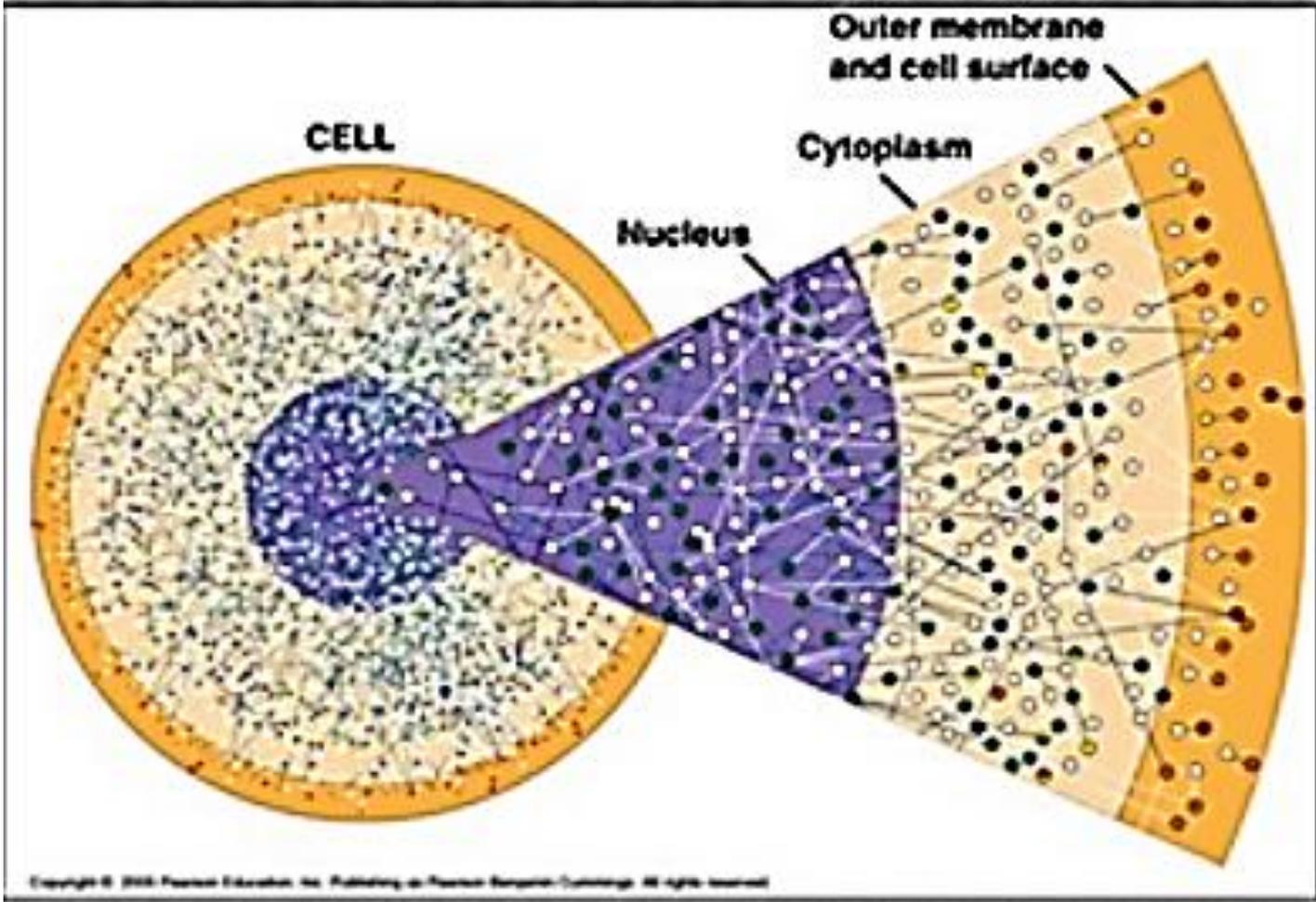
3. Нельзя с определенностью предсказать реакцию сложной системы на внешнее воздействие

III. Нерешаемые проблемы вследствие существования принципа неопределенности и эффекта наблюдателя в биологии

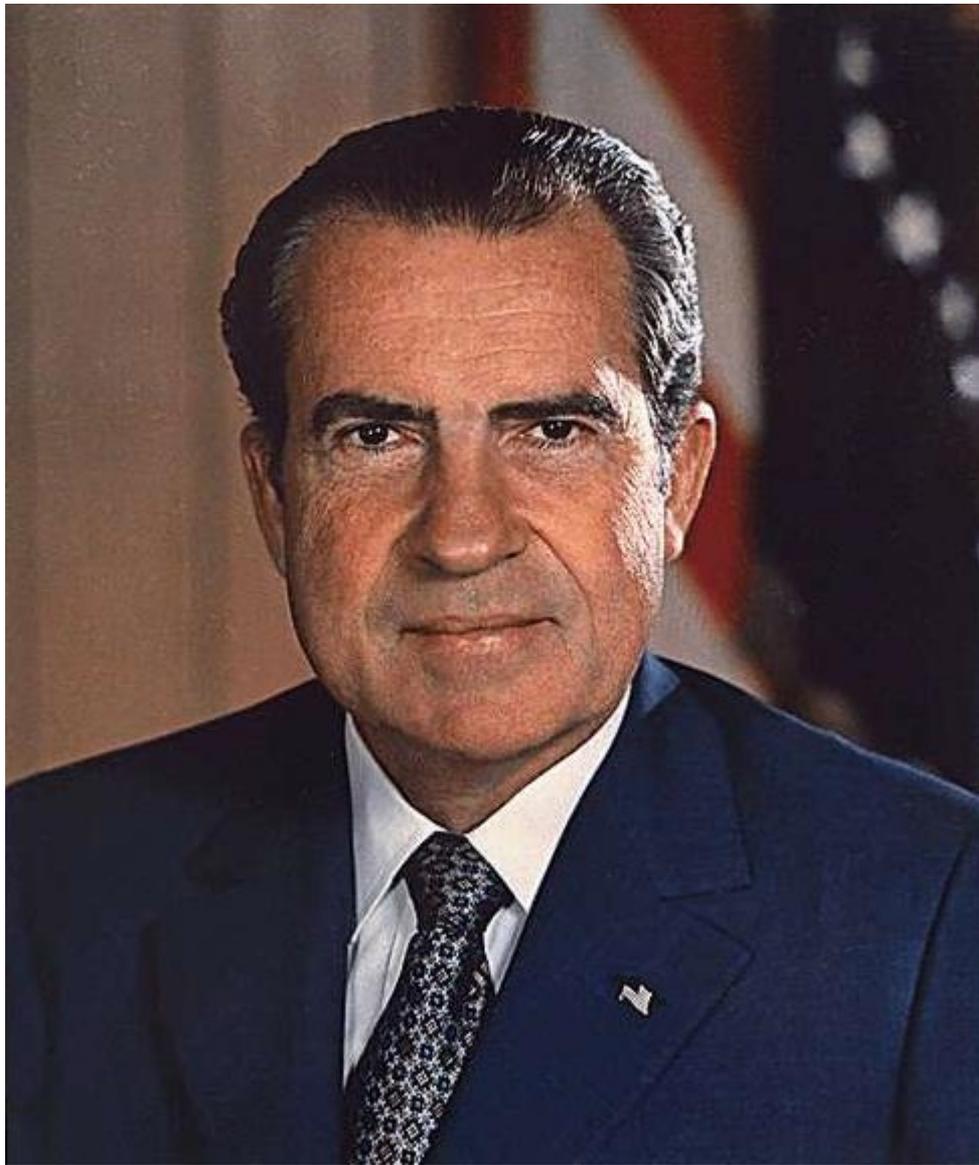
1. Нельзя получить адекватную информацию о клетках в их тканевом микроокружении путем выделения и анализа “single cells” – транскриптом, протеомом и т.д.

2. В частности, нельзя на основании культур стволовых клеток делать выводы о свойствах стволовых клеток в их нишах.

3. Нужно помнить, что зонд, введенный в систему для наблюдения, меняет ее свойства, по крайней мере в месте положения зонда (эффект наблюдателя)



В 2011 году исполняется 40 лет с 23 декабря 1971 года, когда Президент США Никсон объявил «войну против рака». Выделялись крупные ассигнования. Президент пообещал, что через пять лет будет доступно средство против рака, а к 2000-му году заболеваемость раком сократится вдвое {Henson, 1996 #1056}. С тех пор прогресс в этой «войне» все еще обсуждается и результаты по смертности от рака представляют по-разному – то как прогресс, то как провал {Jemal, 2010 #1049}. Как написал недавно Хови Джэкобс (Howy Jacobs), «война Никсона против рака пережила его президентский и жизненный срок. Однако, и через сорок лет мы все еще уповаем на будущий прогресс современной терапии, даже при том, что число публикаций на эту тему за указанный период настолько велико, что скоро достигнет Луны» {Jacobs, 2011 #1055}. Несомненно, война против рака согласно задачам, определенным Никсоном, была проиграна и ее боевые цели так и не были поражены. Все усилия значительно снизить смертность от рака оказались тщетными. Однако, деньги, вложенные в исследование фундаментальных проблем канцерогенеза, дают возможность понять, как не надо делать и определить возможные пути теоретически обоснованных подходов.



В декабре 2016 года Конгресс США принял закон о лекарствах (Cures Act) 21 века, выделив 1,8 млрд долл. на 7 лет для финансирования «лунного выстрела» по раку (Cancer Moonshot) [97, 98]. Вице-президент США Д. Байден по этому поводу сказал, что он надеется, что к 2030 году мы будем жить в мире, *где рак, как таковой, не будет существовать.*

Когда Джон Ф. Кеннеди пообещал в президентской речи 1961 года посадить человека на Луну и благополучно вернуть его на Землю, он создал метафору «выстрел по Луне». Сегодня эту метафору используют для характеристики начала грандиозных амбициозных проектов, призванных поднять общество на новую ступень развития. Обещание вылечить рак, которое дал президент Никсон в 1971 году, объявив войну раку и вложив в этот проект 100 миллионов долларов – пример такого выстрела. Он закончился формальной неудачей. Рак не был побежден. Неудачей закончилась и вторая война против рака, хотя и менее амбициозная, объявленная в 2005 году Андре фон Эшенбахом, тогдашним главой Национальных институтов рака США. Целью ее было победить рак к 2015 году. Идея, что один миллиард долларов может ликвидировать рак, вводит общество в заблуждение, каждый год новых исследований все более отчетливо показывает, насколько проблема рака сложна и делает все менее реальной мысль о полной ликвидации рака. Несмотря на то, что имеются реальные успехи в терапии онкологических заболеваний: например, химиотерапия излечивает более 85% детей с острым лимфоцитарным лейкозом. Несомненно, потрясающим является прорыв в иммунотерапии рака, когда новые фундаментальные знания о механизмах иммунной организации организма, привели к терапии, дающей небольшому числу пациентов такие длительные ремиссии, что речь может идти даже об излечении [99]. Исследование рака находится в середине революции, и может быть на грани еще большего успеха. Тем не менее, в целом, мы весьма далеки от победы над раком.



Выстрел по Луне

OBAMA SIGNS BILL FUNDING CANCER "MOONSHOT"

В 1996 году было опубликовано широко известное {McIntosh, 1996 #2712} интервью с выдающимся онкологом Альфредом Кнадсоном (Alfred G. Knudson), где он сказал: «Пока гены продолжают спонтанно мутировать, рак никогда не будет искоренен полностью. Думать иначе нереалистично... Но можно надеяться, что через четверть века мы минимизируем смертность от рака».

Две стороны в этой проблеме:
1. неизбежность возникновения рака в популяции и
2. проблемы с его прогностической диагностикой и лечением.



Альфред Джордж Кнадсон (англ. Alfred George Knudson, Jr.; 9 августа 1922 года в Лос-Анджелес—10 июля, 2016, Филадельфия, Пенсильвания, США) — американский генетик, специалист по генетике рака. Одним из наиболее важных достижений учёного является мутационная теория канцерогенеза, предложенная им в 1971 году. Лауреат Премии Альберта Ласкера за клинические исследования (1998).

В начале 1970-х годов Кнудсон начал проводить исследования в группе пациентов, страдающих от редкой формы рака - ретинобластомы, в которой опухоль развивается в клетках, обнаруживающих свет в задней части глаза, обнаруживается у маленьких детей, что, по мнению Кнудсона, облегчило бы изучение, чем некоторые из более сложных типов злокачественного роста.

Путем анализа данных, собранных на пациентах Кнудсон заметил, что в случаях, когда имелась выраженная семейная история ретинобластомы, опухоли у пациента обычно развивались рано и росли в обоих глазах. Тем не менее, были и семьи, не имеющие истории болезни, и в таких случаях болезнь имела тенденцию появляться через несколько лет после рождения и затрагивала только один глаз.

Различие между этими «семейными» и «спорадическими» формами ретинобластомы, предположил Кнудсон, было основано на генетике пациента.

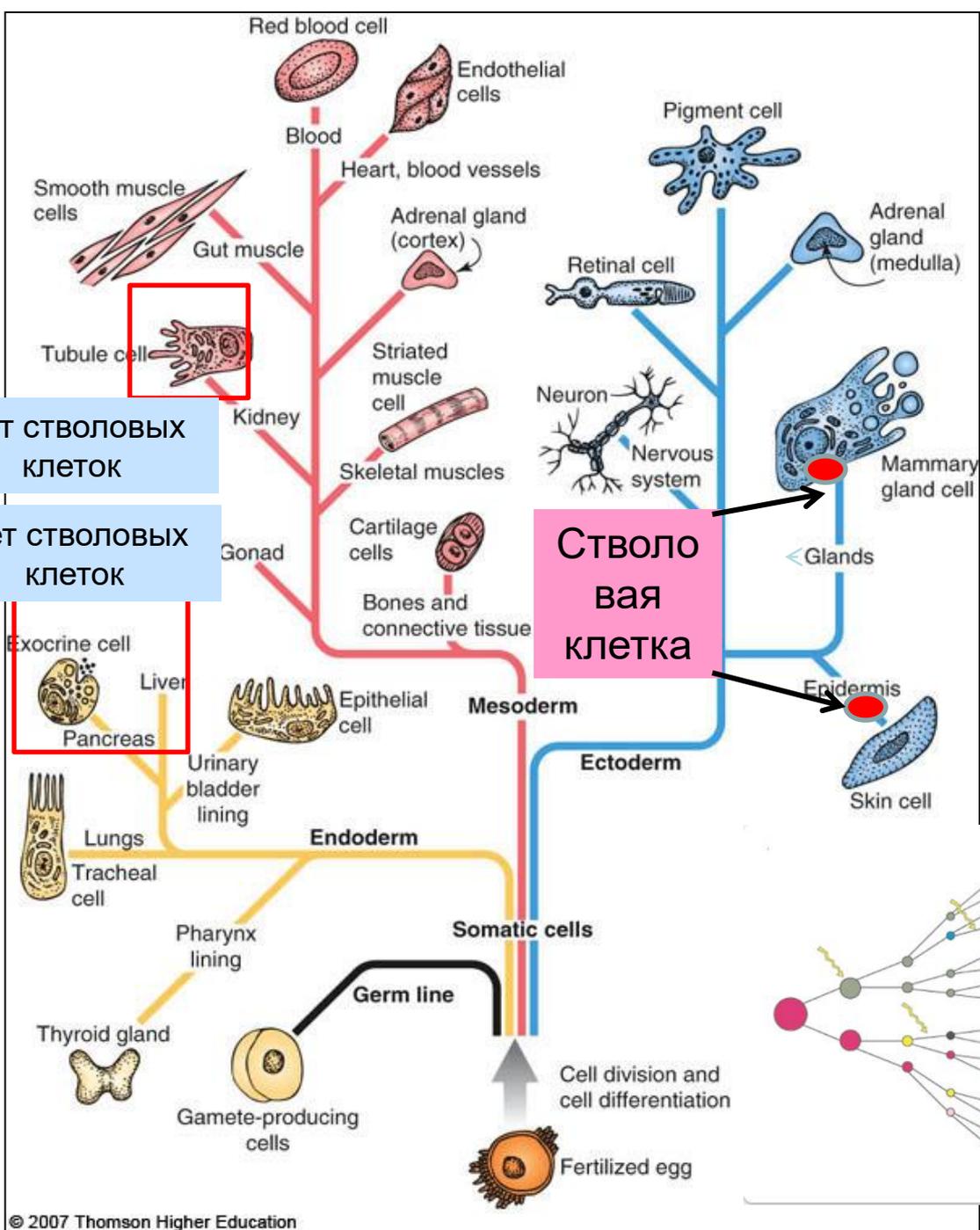
В новаторской статье 1971 года он изложил знаменитую «двухударную» гипотезу: Каждая нормальная клетка имеет две копии каждого гена, что означает, что перед тем, как у индивидуума может развиться ретинобластома, должны произойти две генетические мутации.

Ребенок может наследовать первую мутацию от своих родителей, а затем получает вторую в клетках сетчатки в течение первых девяти месяцев жизни. Это «семейная» форма ретинобластомы - или оба «удара» происходят один за другим случайно, со временем. Это «Спорадическая» форма. До тех пор, пока не произойдут обе мутации, нормальная копия гена способна удерживать дефектную клетку под контролем. Основываясь на этом, Кнудсон позже предложил существование гена-супрессора рака - или «анти-онкогена», который должен быть выбит до того, как опухоли могут развиваться.

Сначала статью Кнудсона встретили с некоторым недоумением (Гумбольтская триада, стадия какая чушь). Поскольку его теория основывалась на статистическом анализе, а не на молекулярных исследованиях - «выводе ветра из движения деревьев», как он выразился, многие биологи сомневались, что его «антионкогены» существуют. Только в 1986 году, когда команде следователей удалось идентифицировать и клонировать ген, необходимый для подавления ретинобластомы, его результаты были оправданы.

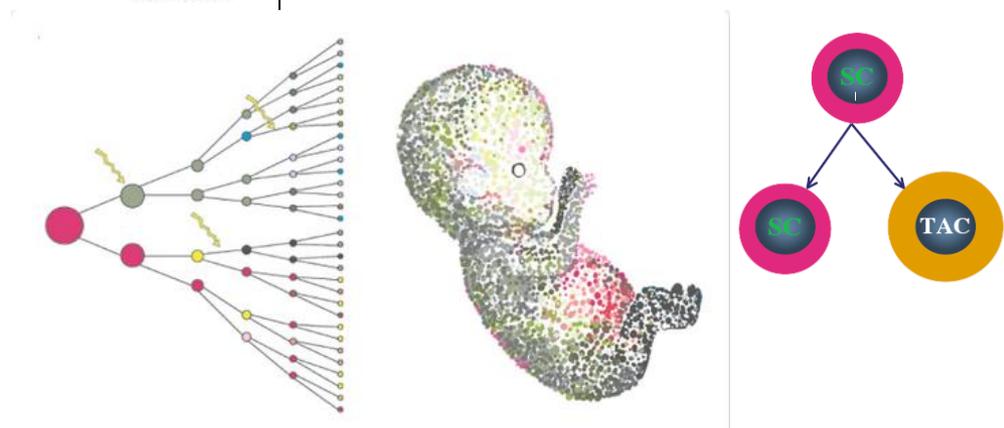
Последующие исследования показали, что «гипотеза с двумя ударами» может также применяться к наследственным формам рака молочной железы, почек и толстой кишки. В 1998 году Кнудсон получил премию Альберта Ласкера, известную как «Американский Нобель», за работу над «одной из многих определяющих концепций, лежащих в основе всей современной биологии рака»

(по материалам некролога <http://www.telegraph.co.uk/obituaries/2016/07/11/alfred-knudson-pioneer-of-cancer-genetics--obituary/>.)



При каждом делении две дочерние клетки получают примерно по 3 мутации и отличаются от материнской и друг от друга

Поэтому каждый индивидум представляет собой мозаику различающихся генетически и эпигенетически клеток. Следствие непостоянства генома - Запрет биологии: Нельзя найти двух одинаковых индивидумов. Нельзя создать точную копию индивидума. Постоянно самообновляющиеся стволовые клетки являются орудием обновления тканей и источником мутаций

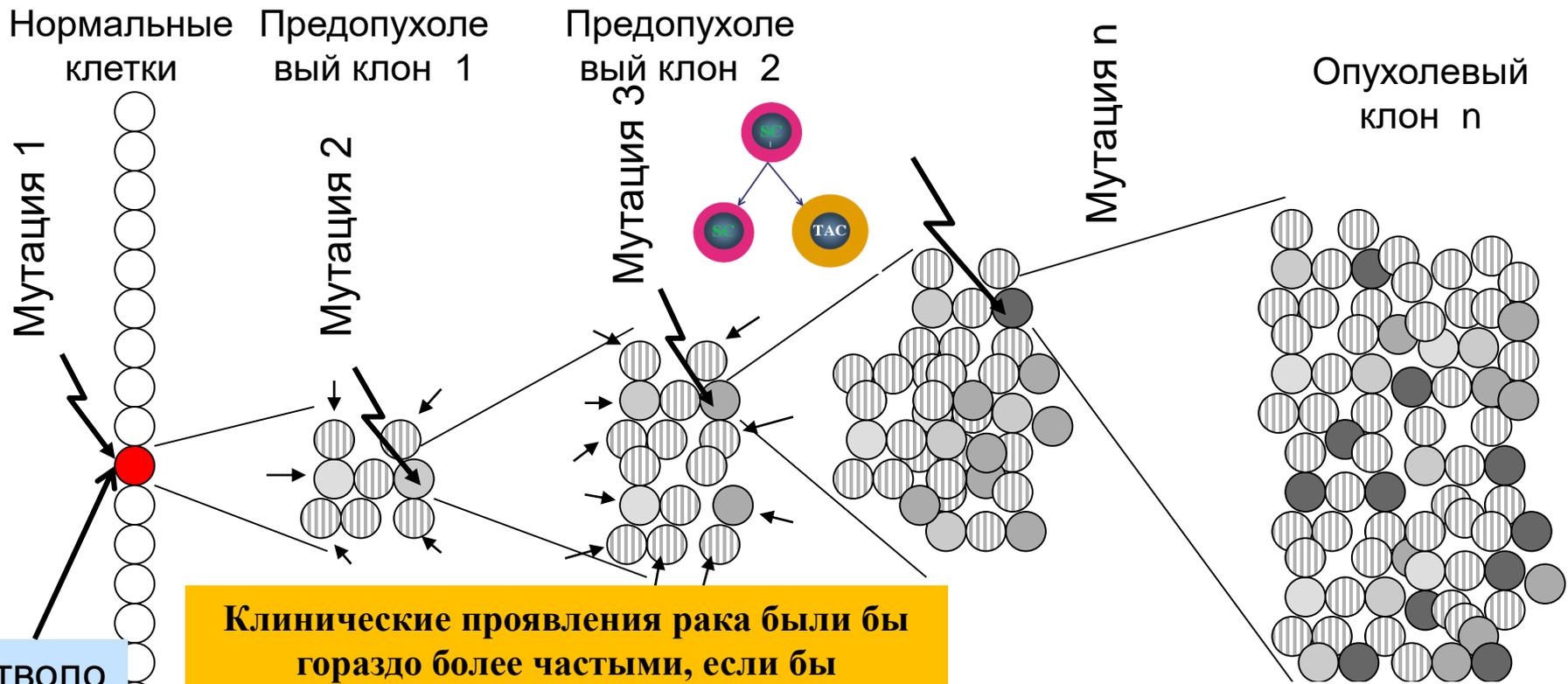


Организм человека играет с огнем эволюции {Gatenby, 2010 #538}.

Эволюционная неизбежность возникновения раковых опухолей. Раковая опухоль как результат выработанного эволюцией процесса развития организма, требующего обновления тканей в процессе жизнедеятельности многоклеточного организма

Нормальное функционирование многоклеточных организмов требует постоянного обновления тканей. В эволюции выработался такой механизм, который заключается в отмирании старых клеток и замене их новыми. Системы обновления тканей, основанные на бессмертных стволовых *клетках и обратимости дифференцированного состояния взрослых клеток*, позволяющей им возвращаться в недифференцированное состояние. как естественный предшественник раковых клеток. Этот процесс требует постоянного деления клеток на протяжении жизни организма. Но каждое деление клетки приводит к появлению мутаций в дочерних клетках {Sverdlov, 2011 #1025} и может инициировать внутри организменные эволюционные события, приводящие к фатальной злокачественности. Таким образом, **рак является платой за многоклеточность** {Gatenby, 2010 #538}. Организмы должны были выработать в процессе эволюции механизмы эффективной супрессии рака {DeGregori, 2011 #1128}.

Все виды позвоночных подвержены поражению раковыми опухолями {McAloose, 2009 #423; Greaves, 2007 #292} {Aktipis, 2015 #1069} и это, по-видимому, всегда было так, поскольку следы опухолей или метастазирующего рака прослеживаются в ископаемых остатках динозавров. Беспозвоночные также подвержены опухоли-подобным образованиям {Aktipis, 2015 #1069} {Greaves, 2007 #292}{Greaves, 2015 #815}.



Клинические проявления рака были бы гораздо более частыми, если бы «вызревание» ракового клона не было довольно неэффективным эволюционным процессом, подверженным прохождению через множество горлышек бутылки и всяких запретов. Большинство потенциально онкогенных мутаций происходит в неподходящих клетках и с низкой частотой. Возможно, только 1% скрытых пре-опухолевых клонов приобретает необходимые дополнительные мутации {Greaves, 2007 #292}.

Все клетки n несут мутацию 1 мутацию 2 и 3... n, а также множество случайных мутаций. В сущности, все клетки опухоли генетически различны. Они различны также эпигенетически

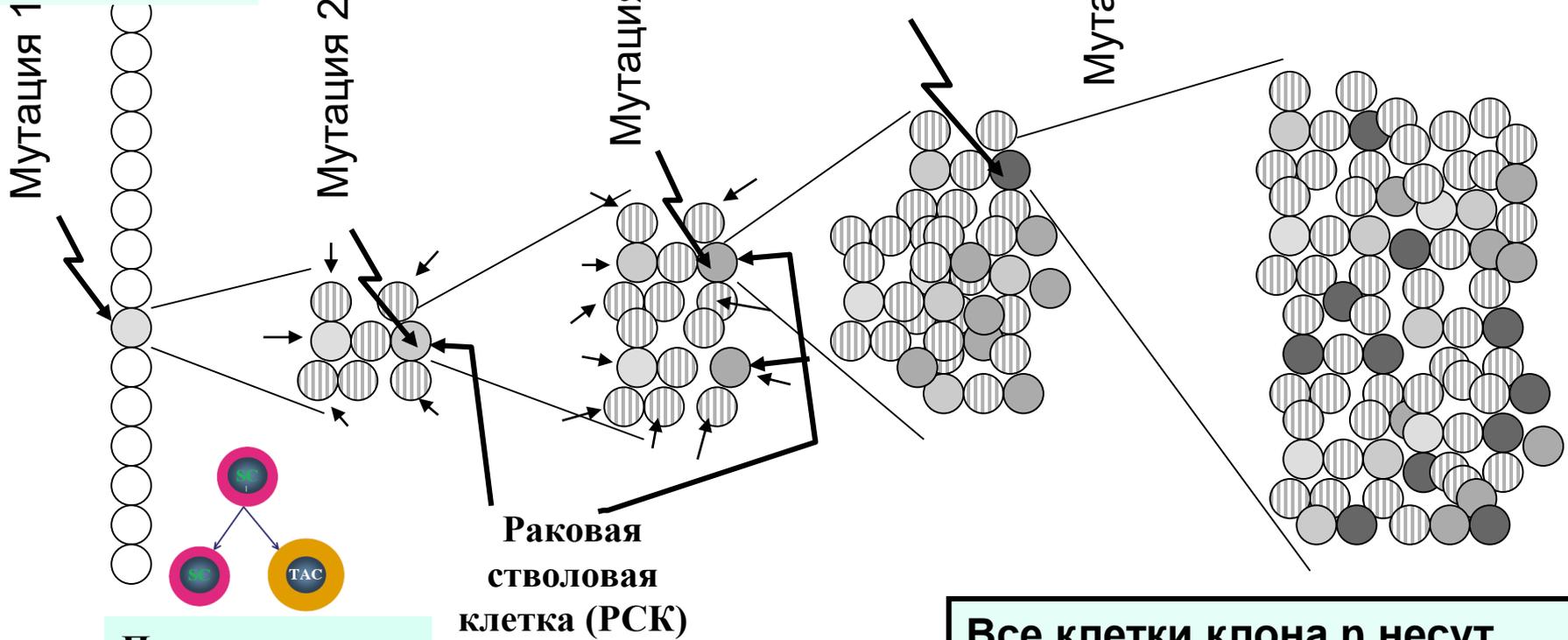
Нормальные
стволовые?
клетки

Предопухоле
вый клон 1

Предопухоле
вый клон 2

Мутация n

Опухолевый
клон n



При каждом делении две дочерние клетки получают примерно по 3 – 6 мутаций и отличаются от материнской клетки и друг от друга

Все клетки клона n несут мутацию 1 мутацию 2 и 3... n, а также множество случайных мутаций. В сущности, все клетки опухоли генетически различны, также как все люди в популяции, и все особи в любой другой эволюционирующей популяции ↑↑

**Опухолевая клетка в своем геноме
может содержать к моменту
выявления опухоли (10^9 клеток, 1 г.)
10000 мутаций. Dr. Glazier оценил
возможное число различных клеток
с таким количеством случайно
распределенных мутаций как ~
 10^{68000} ! НЕТ ДВУХ ОДИНАКОВЫХ
КЛЕТОК В ОДНОЙ ОПУХОЛИ.
НЕТ ДВУХ ОДИНАКОВЫХ
КЛЕТОК В РАЗНЫХ ОПУХОЛЯХ.**

Можно утверждать, поэтому, что вероятность заболеть раком увеличивается с количеством деления клеток в организме. В свою очередь из этого следует, что с увеличением продолжительности жизни увеличивается вероятность заболевания раком. Вот как это сформулировал норвежский ученый Ярл Брейвик {Breivik, 2016 #1181}: «Рак - это естественное последствие старения, и **чем лучше медицинская наука помогает продлению жизни людей, тем выше будет число больных раком в популяции**».

МЕДИЦИНСКИЕ СЛЕДСТВИЯ

Прогресс в исследованиях молекулярной патологии и снижение затрат, увеличение скорости и более всесторонняя оценка молекулярных нарушений инспирировали инвестиции в персонализированную (или прецизионную) онкохимию. Концепция, лежащая в основе этого исследования, заключается в том, что молекулярный анализ опухоли у отдельного пациента позволит выбрать эффективные лекарственные средства для контроля этой опухоли и тем самым продлить выживание. Эта концепция привлекательна для пациентов и для фондов, которые поддерживают исследования рака, несмотря на отсутствие доказательств полезности. Мы предполагаем, что клиническая польза от персонализированной медицины, как она практикуется в настоящее время, будет ограничена.

Развитие внутриопухолевой неоднородности создает серьезные ограничения для потенциального нацеленного использования мутировавших путей на основе молекулярного анализа одной биопсии опухоли. Молекулярный анализ одного образца биопсии из опухоли не относится к другим ее частям, и лечение, основанное на этом анализе, вряд ли, будет иметь большую пользу поскольку в других частях активны другие клетки с другими молекулярными характеристиками и они не будут поддаваться данному воздействию

Пациенты должны быть информированы, что персонализированная лекарственная терапия не привела к увеличению выживаемости и является подходящей стратегией только в рамках хорошо разработанных клинических испытаний.

Ian F. Tannock, M.D., Ph.D., and John A. Hickman, D.Sc.

Limits to Personalized Cancer Medicine

New engl j med 375; September 29, p1289, 2016



UNKNOWN SIGNIFICANCE

Years of writing about genetic testing did not prepare me for my own foray into this rapidly changing world

By Jennifer Couzin-Frankel

**SCIENCE sciencemag.org 5
DECEMBER 2014 • VOL 346
ISSUE 6214 1167**

The bad luck of cancer

Analysis suggests most cases can't be prevented

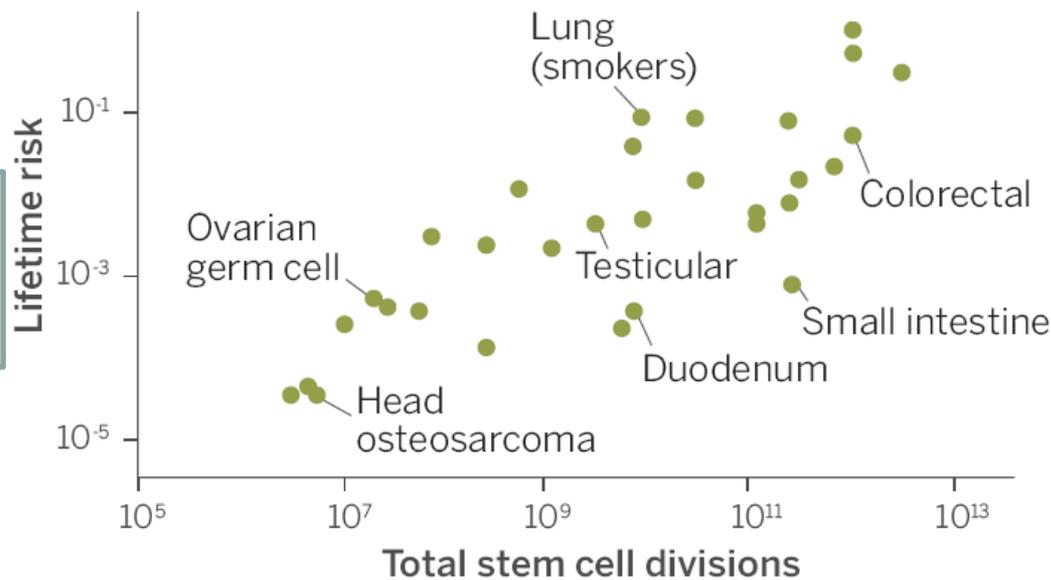
By Jennifer Couzin-Frankel

12 2 JANUARY 2015 • VOL 347

ISSUE 6217 sciencemag.org

SCIENCE

As the number of stem cell divisions in a tissue rises, so does the chance of cancer striking that site.





Tomasetti C

Vogelstein B

Vanessa Wasta

/ Published 23 March 2017

Ученые из Университета Джонса Хопкинса обнаружили, что случайные, непредсказуемые «ошибки» при копировании ДНК составляют почти две трети мутаций, вызывающих рак.

Раннее выявление рака, по их словам, остается важной целью исследования рака.

В НЕКОТОРЫХ САМООБНОВЛЯЮЩИХСЯ ТКАНЯХ ЧЕЛОВЕКА РАК ВОЗНИКАЕТ В МИЛЛИОНЫ РАЗ ЧАЩЕ, ЧЕМ В ДРУГИХ. СУЩЕСТВУЕТ КОРРЕЛЯЦИЯ СО СКОРОСТЬЮ ДЕЛЕНИЯ СТЕЛОВЫХ КЛЕТОК. РАК В ЗНАЧИТЕЛЬНОЙ СТЕПЕНИ ПРОДУКТ СТОХАСТИЧЕСКИХ СОБЫТИЙ.

Familial adenomatous polyposis

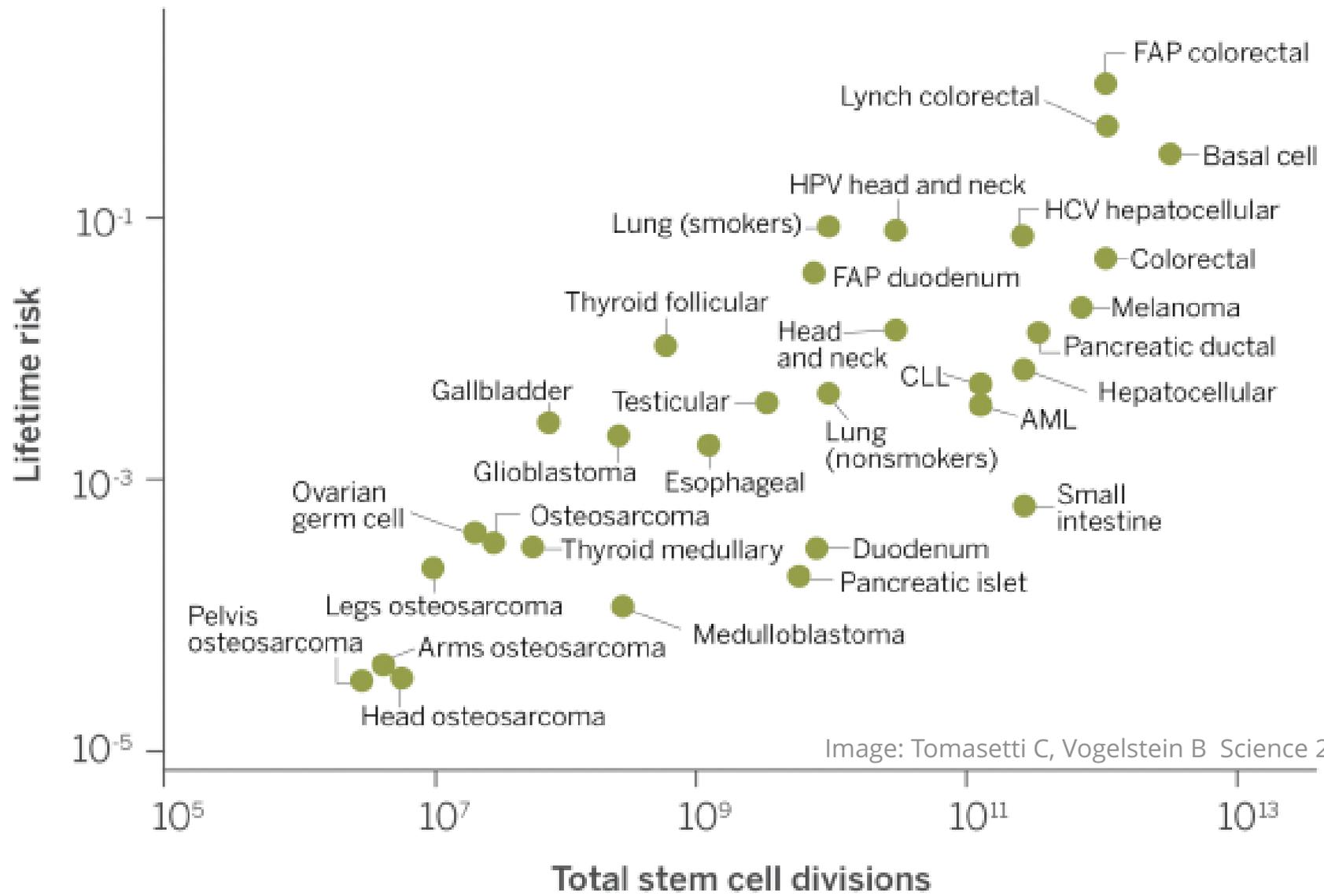


Image: Tomasetti C, Vogelstein B Science 2015, 2017

Ученые пришли к выводу, что ошибки копирования ДНК ответственны за 66 процентов мутаций, тогда как 29 процентов связаны с факторами окружающей среды и 5 процентов с наследственностью. Различные раковые заболевания существенно различаются: по меньшей мере, 60 процентов мутаций, вызывающих рак кожи и легких, происходят из-за окружающей среды, по сравнению с 15 процентами или менее в раке предстательной железы, костных тканей, головного мозга и молочной железы. Окружающая среда может влиять на риск заболевания раком

Рак это стохастическая неудача индивидуума. Bad luck. Поэтому главной стратегией борьбы должна быть ранняя диагностика. Заболеваемость можно снизить только за счет внешних факторов. Но изменения условий окружающей среды могут снизить заболеваемость только до уровня, определяемого стохастическими мутациями.

Существует разница между скоростью возникновения мутаций, вызывающих рак, и степенью предотвращаемости рака. Например, 65 процентов мутаций в раке легкого возникают случайно, но 89 процентов заболеваемости этим раком можно предотвратить, избегая курения, сказал Tomasetti. Sci. Am.

(<https://www.scientificamerican.com/article/most-cancer-cases-arise-from-bad-luck/>). {Tomasetti, 2015 #2466}, Science March 24, 2017

МЕДИЦИНСКОЕ СЛЕДСТВИЕ

Была найдена корреляция между пожизненным риском возникновения рака в данной ткани со скоростью деления ее стволовых клеток. Эта корреляция соблюдается на протяжении пяти порядков величин частоты заболеваемости. Понятно, что если все так, то большинство видов рака (по оценкам авторов от 60 до 80%) не может быть предотвращено. Причиной являются неизбежные стохастические ошибки репликации, которые приводят к мутациям.

А если так, то основное финансирование должно быть направлено не на предотвращение, а на выявление рака на ранних стадиях. Естественно, что эта теория активно обсуждается

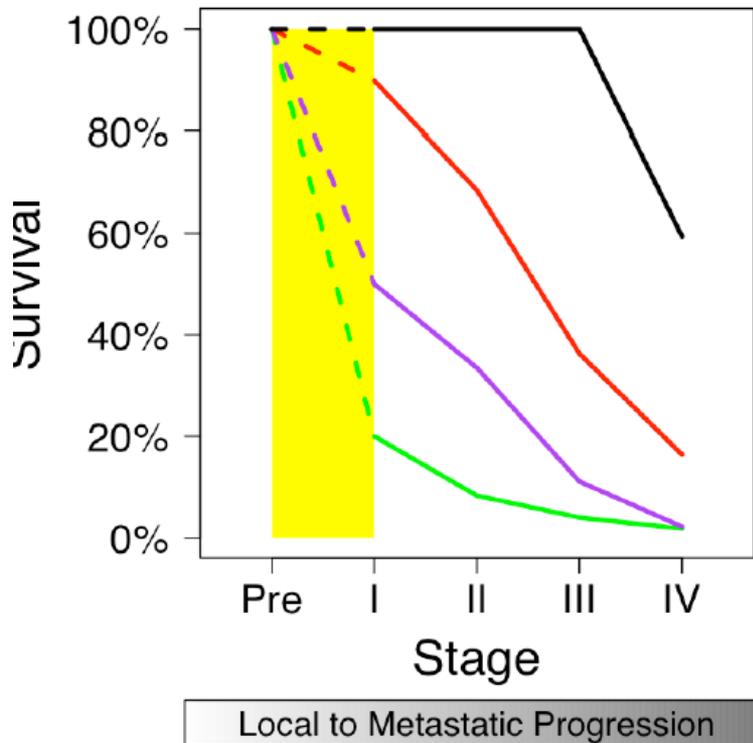
{Tomasetti, 2015 #2466}{Cao, 2015 #2810}{Wu, 2016 #2811}

Накал дискуссии высок. Причины накала понятны. Согласно Томасетти и Фогельштейну за исключением некоторых абсолютно ясных экологических рисков, таких как ионизирующее и ультрафиолетовое облучение в больших дозах и курение, рак не может быть предотвращен изменением образа жизни

Мы не возьмем на себя смелость поддержать или опровергнуть *количественную* сторону проблемы – какой процент случаев возникновения рака связан с «невезением» и внутренними факторами и как следствие неотвратим, а какой – с факторами внешней среды и может быть уменьшен. Этот вопрос трудно поддается объективной оценке. Важно подчеркнуть, что значительный процент случаев неотвратим, благодаря несовершенству репликации, обеспечивающему мутации. И эта неотвратимость, на наш взгляд, может иметь эволюционные корни,

Relative 5-year survival correlated with stage at diagnosis.⁸

<http://www.canaryfoundation.org/wp-content/uploads/EarlyDetectionFactSheet.pdf>



- Ovarian Cancer
- Pancreatic Cancer
- Lung Cancer
- Prostate Cancer

Theoretical Earlier
Detection Opportunity

Помимо экономии
жизней, профилактика
и раннее обнаружение
могут снизить это
финансовое бремя за
счет сокращения
расходов на лечение.

Шансы выживания больше, если рак обнаружен, когда еще ограничен органом происхождения (этап I). Выживание снижается по мере того, как опухоли растут и распространяются на региональном уровне (этапы II, III) или отдаленно (этап IV).

Большинство исследований рака сосредоточено на лечении поздней стадии заболевания. В 2008 году лечение раком составляло 93 млрд. Долл. США в США. **Менее 15% финансирования исследований идет на раннее обнаружение,** хотя раннее вмешательство гораздо более эффективно, чем лечение на поздней стадии. Наибольшие успехи могут быть получены путем **переориентации** исследований на раннее обнаружение.

- Early detection has proven value: since 1950, there has been a 70% decline in cervical-cancer incidence and deaths in developed countries 4 thanks to a simple screening test, the Pap test.
- Colon cancer caught early has a 91% 5-year survival rate, vs. an only 11% survival rate if it is caught late and has spread to other organs.1
- Among the 15% of ovarian cancer cases diagnosed early when cancer is confined to the ovary, over 90% survive five years. Unfortunately, for the nearly two-thirds diagnosed after it has spread, only 28% survive that long. 1
- Lung cancer is a major global killer, and most cases of newly diagnosed lung cancer patients have either never smoked or have quit smoking.5,6 Over half of new patients are diagnosed after the cancer has spread and only 4% of them will live for 5 years! <http://www.canaryfoundation.org/wp-content/uploads/EarlyDetectionFactSheet.pdf>

I. Нерешаемые проблемы вследствие взаимодействий в сложных системах, приводящих к непредсказуемым «возникающим (emergent) свойствам

1. Нельзя на основании свойств признака установить его причины (обратная задача)

2. Нельзя на основании известных причин установить однозначно свойства признака, вследствие возникающих свойств (прямая задача)

3. Нельзя с определенностью предсказать реакцию сложной системы на внешнее воздействие

Пример иммунотерапии

Если опухоль все же не обнаружена и развивается, то как правильно ее лечить? Нужно учитывать что опухоль это сложная система.

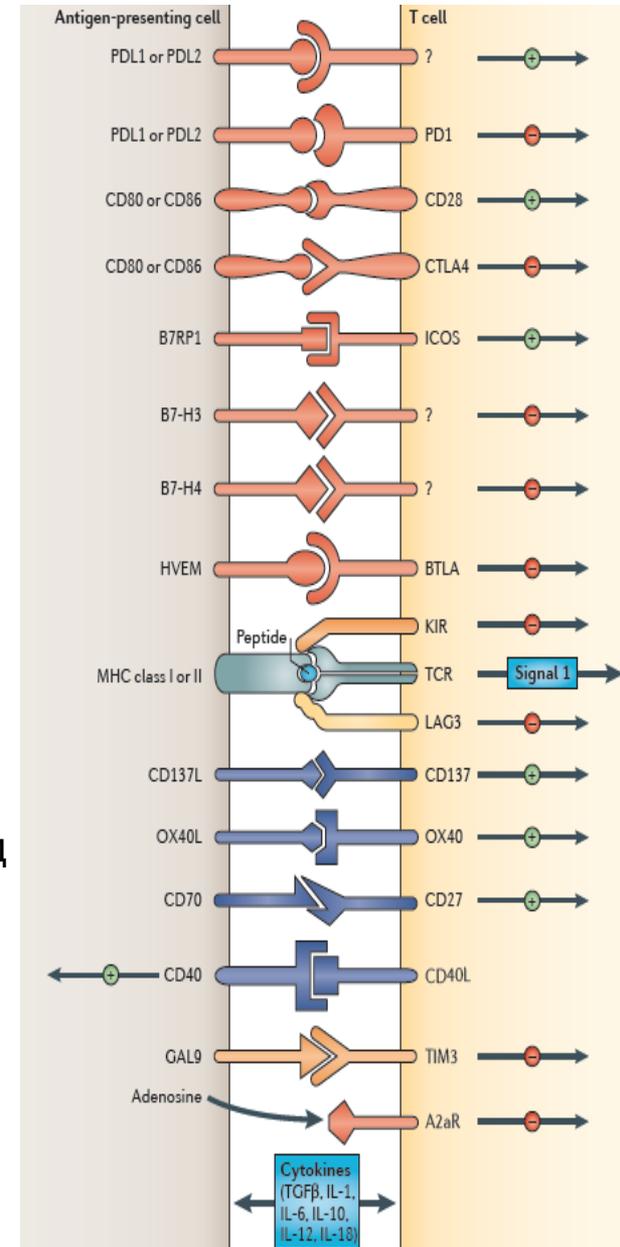
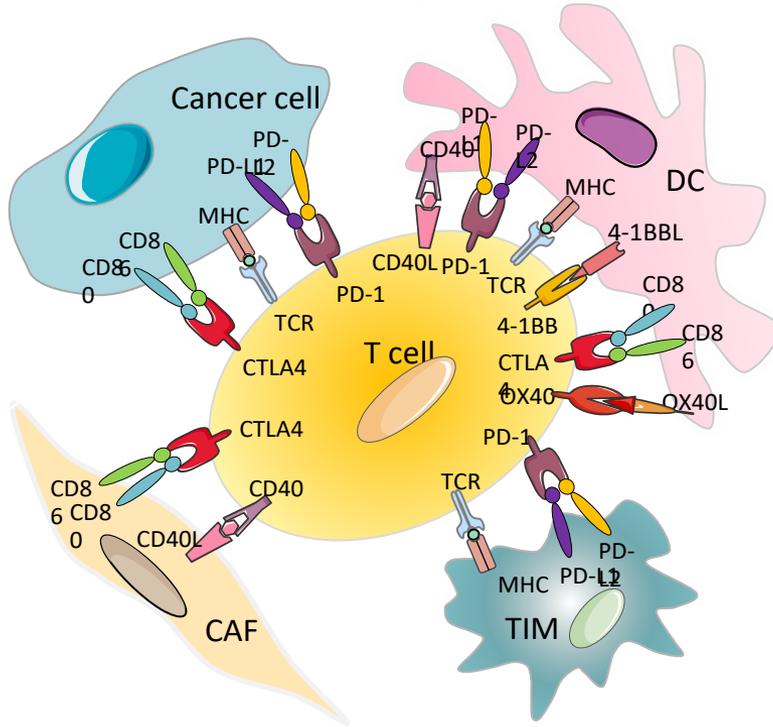
Злокачественная опухоль это сложная система со всеми свойствами сложных систем в частности непредсказуемостью поведения и непредсказуемостью отклика на лечение.

Раковая опухоль сочетает в себе сложное меняющееся во времени и пространстве многообразие клеток, претерпевающих многочисленные изменения на пути превращения в раковые клетки, и сложность растущей развивающейся системы

Однако опухоли проявляют еще и другое измерение сложности (tumors exhibit another dimension of complexity): Опухоли, привлекают к своей эволюции широкий репертуар нормальных клеток, которые они приспособливают для своих нужд, и которые способствуют приобретению отличительных критериев, создавая то, что называют «микроокружением» опухоли, ее экологической ниши и что играет важнейшую роль как в эволюции самой первичной опухоли так и в ее метастазировании. Сегодня можно с уверенностью полагать, что, возможно, главная сложность опухоли – огромное количество взаимодействий между собственно раковыми (обычно эпителиальными) клетками и разнообразными стромальными клетками, составляющими микроокружение опухоли (MO, tumor microenvironment, TME) {Bissell, 2011 #111}.

Для раковых клеток ближайшей окружающей средой является так называемая строма или микроокружение опухолей (МО, tumor microenvironment, TME), которое состоит из различных типов неопухолевых клеток, включая стромальные фибробласты, клеток крови и сетей лимфатических сосудов, внеклеточного матрикса и, что существенно, инфильтрирующихся иммунных клеток. Регуляторные Т-клетки (Treg cells) играют ключевую роль в прогрессии злокачественной опухоли и вносят важнейший вклад в возникновении устойчивости опухоли к традиционным противораковым средствам лечения {Prahallad, 2015 #2590}. Существуют убедительные свидетельства о возможном взаимно благотворном взаимодействии друг с другом частично трансформированных клеток и о взаимодействии с соседними стромальными клетками, благоприятном для прогрессирующих опухолевых клеток {Axelrod, 2006 #211}{Kalluri, 2006 #328}{Merlo, 2006 #4}{Potter, 2015 #2462}.

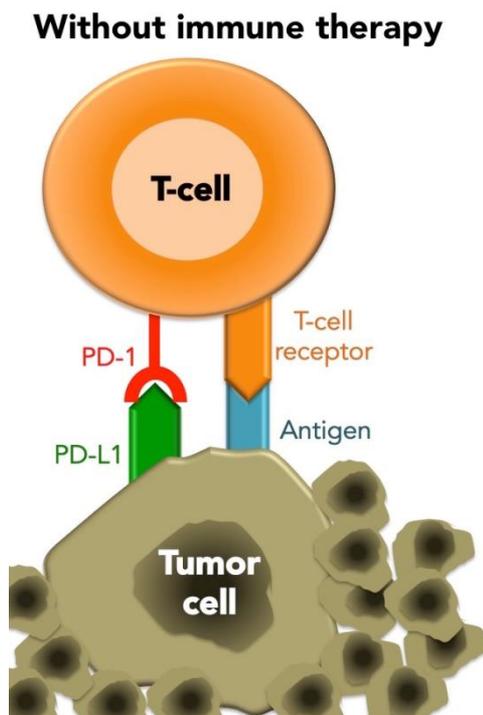
Костимуляторные и коингибирующие лиганд-рецепторные взаимодействия между Т-клеткой и дендритной клеткой, опухолевой клеткой и макрофагом, соответственно, в микроокружении опухоли.



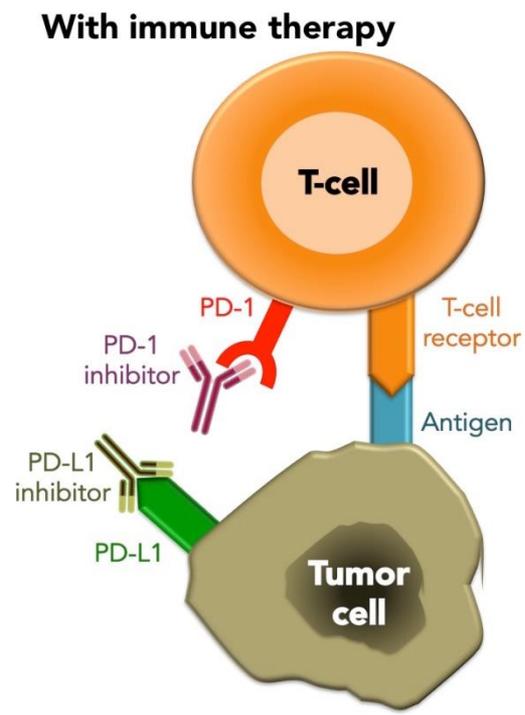
После активации Т-клеток обычно усиливается экспрессия ко-ингибирующего рецептора. Это ингибирование известно под термином иммунной контрольной точки (immune checkpoint). В общем, пары ко-стимулирующих и ко-ингибирующих рецепторов, которые связывают один и тот же лиганд или лиганды, такие как CD28 и цитотоксический Т-лимфоцит-ассоциированный антиген 4 (CTLA4), демонстрируют принцип ауторегуляции, позволяющий соблюдать баланс необходимости и достаточности иммунного ответа:

МЕДИЦИНСКИЕ СЛЕДСТВИЯ

ИНГИБИРОВАН



ОСВОБОЖДЕН



PD1 ([англ. Programmed cell death 1](#); CD279) — [мембранный белок](#) надсемейства иммуноглобулинов, играет роль в клеточной дифференцировке иммунных клеток.^[1] У человека - продукт гена *PDCD1*.^{[2][1]} Имеет два лиганда: PD-L1 и PD-L2. PD-1 играет важную роль в ингибировании иммунной системы посредством предотвращения активации Т-лимфоцитов, что снижает аутоиммунность и повышает аутоотолерантность. Ингибиторный эффект PD-1 осуществляется через механизм стимуляции апоптоза (запрограммированной смерти клеток) антигенспецифичных Т-лимфоцитов

Чек-пойнт иммунотерапия рака

Таким образом сделан принципиальный шаг, меняющий парадигму лечения рака. Вместо того, чтобы лечить мутации в раковых клетках, новая терапия сфокусирована на разрушении сложных взаимодействий раковых клеток со стромой, определяющих успех эволюции ракового организма. Эти взаимодействия позволяют раковым клеткам ингибировать иммунные клетки в своем окружении и, таким образом, избегать уничтожения иммунной системой. Успешное использование ингибиторов этих взаимодействий в клинике за последние 5 лет продемонстрировали, что рак может быть распознан иммунной системой, а иммунная система может регулировать и даже устранять опухоли. Но сложность остается сложностью. Ее отклик на воздействия непредсказуем. И хотя какая-то часть пациентов очень хорошо откликается на такое лечение, большая по непонятным причинам не реагирует вообще, и у всех развиваются сильные побочные эффекты, связанные с аутоиммунностью.

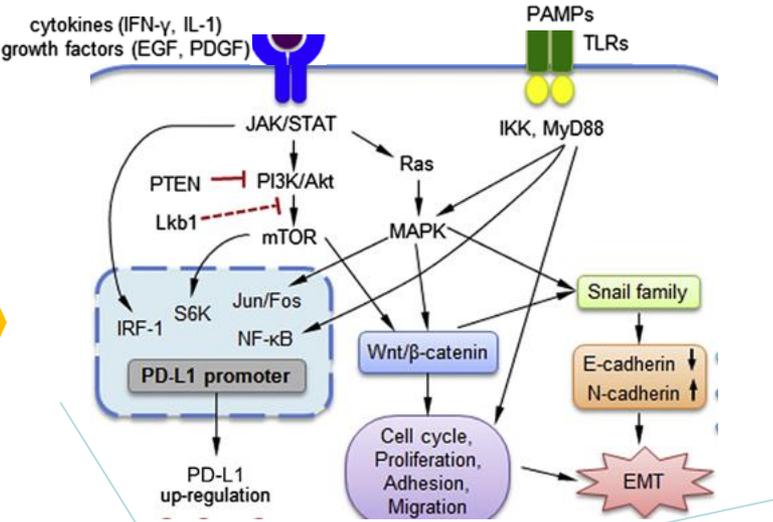
The Nobel Prize in Physiology or Medicine 2018 was awarded jointly to James P. Allison and Tasuku Honjo "for their discovery of cancer therapy by inhibition of negative immune regulation."



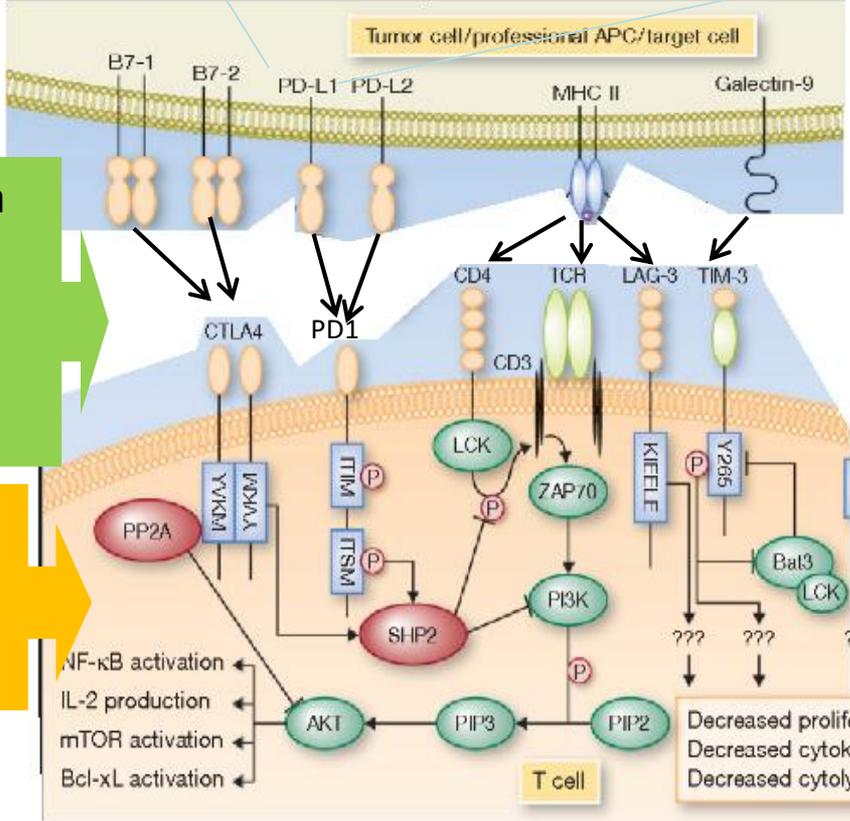
Bert Vogelstein, a professor of oncology at Johns Hopkins is among 11 scientists named the first winners of the world's richest academic prize for medicine and biology. The Breakthrough Prize in Life Sciences, awards \$3 million per recipient, more than twice the amount of the Nobel Prize. The prize was created by Sergey Brin and Anne Wojcicki, Mark Zuckerberg and Priscilla Chan and Yuri Milner to reward scientists working to cure disease and extend human life.

Утешительное заключение

Эрика Чек⁵⁴ опубликовала интервью с Б. Фогельштейном: «Берт Фогельштейн, исследователь геномики рака, один из первых, кто сам столкнулся со сложностью, убивающей одну из самых больших надежд геномной эры: что знание последовательности здорового и больного генома позволит исследователям выявить генетические причины, вызывающие болезнь и проложат путь к лечению. Рак, подобно другим обычным заболеваниям, значительно более сложен, чем надеялись исследователи. [Но при этом] Берт Фогельштейн говорит, что даже если мы никогда не поймем биологию полностью, наше понимание достаточно, чтобы бороться с болезнью (он, естественно, имеет в виду рак). Люди, говорит он, «приспособлены к тому, чтобы имея маленькую информацию, использовать ее с большим успехом. Вовсе не обязательно знать все – это займет слишком много времени. Так что взрыв сложности не означает конец прогресса».



Cancer intracellular area. Complex interactomes



Intercellular area. Simple binary contacts. Therapeutically promising space

T-Cell intracellular area. Complex interactomes

Decreased proliferation
Decreased cytokine production
Decreased cytolytic function