

Формулы Фармации. 2021. Т. 3, № 3. С. 68–77

АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ: ДИСКУССИОННАЯ ТРИБУНА

Обзорная статья

УДК 616; 615.03

DOI:<https://doi.org/10.17816/phf86311>

Интерактомика и персонализированная фармакотерапия – настоящее и взгляд в будущее

©2021. Александр Иванович Тюкавин¹, Мария Александровна Студнева^{2,4},
Сергей Викторович Сучков^{2,3,4}

¹Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

²Московский государственный университет пищевых производств
Министерства науки и высшего образования РФ, Москва, Россия

³Московский государственный медицинский стоматологический университет
им. А. И. Евдокимова, Москва, Россия

⁴EPMA (European Association for Predictive, Preventive and Personalized Medicine), Brussels, EU

Автор, ответственный за переписку:
Александр Иванович Тюкавин,
alexander.tukavin@pharminnotech.com

АННОТАЦИЯ. В обзоре освещены достижения в естествознании, составляющие основу концепции персонализированной и прецизионной медицины. Раскрыты положения ППМ (предикция, превенция, персонализация) и показан современный молекулярно-генетический инструментарий, который используется в ведущих биомедицинских центрах для совершенствования качества лечения пациентов, больных мультифакторными заболеваниями. Освещены основные принципы молекулярно-генетического биомаркирования МФЗ, а также генные технологии (CRISPR, некодирующие РНК и др.) как используемые в медицинской практике, так и находящиеся на стадии клинических исследований. Особое внимание уделено молекулярно-генетическим методам таргетной терапии онкологических заболеваний, включая противоопухолевые вакцины. Рассмотрены научные разработки в области предикции и превентивного лечения МФБ – прецизионные лечебные технологии завтрашнего дня. Освещены основные положения интерактомики как междисциплинарной области естествознания, а также показано прикладное значение этого раздела фундаментальной науки для создания диагностических и лечебно-профилактических технологий нового поколения.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: персонализированная и прецизионная медицина, молекулярно-генетические биомаркеры, прецизионная таргетная терапия, медицинская интерактомика

СОКРАЩЕНИЯ:

ППМ – персонализированная и прецизионная медицина;
МФЗ – мультифакторные заболевания;
РНК – рибонуклеиновая кислота;
ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота;
днРНК – длинные некодирующие РНК;
АСО – антисмысловые олигонуклеотиды;
кнРНК – короткие некодирующие РНК;
АТФ – аденозинтрифосфат;
ЭФР – эпидермальный фактор роста;
ББВ – белок-белковые взаимодействия.

ВВЕДЕНИЕ

В основе крупных достижений медицины и фармацевтики последних десятилетий лежат успехи фундаментальной биологии, в первую очередь, генетики, системной биологии и биоинформатики. Расшифровкой структуры гена человека успешно завершился международный мегапроект «Геном человека», а в 2010 г. стартовала новая уникальная международная научная программа с участием ученых нашей страны – «Протеом человека».

В молекулярной биологии возникло новое понятие – интерактом. Знания о молекулярном уровне морфофункциональной организации живых систем выделились в новую междисциплинарную область – интерактомика. Интерактомика как научная дисциплина направлена на изучение природы и последствий определенных взаимодействий между белками (протеомом) и генами (геномом), а также проекции этих взаимодействий на изменения течения метаболических процессов (метаболом) в клетках органов и тканей организма. Открытия в этой области естествознания расширяют научные представления о картине мира живых систем на уровне наноструктур и позволяют не только оценить, но и визуализировать непосредственные физические контакты между белками, а также их связи с генами.

Новая концепция здравоохранения. Внедрение в мировую медицинскую и фармацевтическую науку достижений геномики, протеомики и метаболомики позволило ученым и врачам-исследователям ведущих мировых научных центров проникнуть на молекулярный уровень здорового и больного организма [1, 2]. В патологии были обнаружены не известные ранее молекулярные звенья

патологических процессов, которые выступают «нано-промоторами» развития болезней и, следовательно, являются потенциальными мишенями для прецизионной фармакотерапии. Этот научный прорыв в биомедицине катализировал в индустриально развитых странах коррекцию существующей (реактивной) и развитие новой парадигмы здравоохранения, широко известной как персонализированная и прецизионная медицина (рис. 1).

Под персонализацией понимают подход к оценке состояния здоровья, предусматривающий полногеномное секвенирование, анализ и оценку генетических особенностей конкретного индивидуума. На основе анализа генома с использованием биочипов высокого разрешения выявляются «гены предрасположенности» к тем или иным заболеваниям и определяется риск возникновения наиболее актуальной для данного человека патологии (стационарная геномика).

Дело в том, что многие дефектные (мутантные) гены человека вполне совместимы с его рождением и последующей жизнью, но при определенных неблагоприятных условиях способны выступить в качестве триггера первично хронических заболеваний (онкологические болезни, аутоиммунная патология, возрастные виды патологии и др.). Результаты персонализированной оценки молекулярно-генетического статуса являются информационной платформой для включения предиктивного этапа обследования человека.

Предикция (от лат. prediction – предсказывать) – научное прогнозирование заболевания с учетом выявленных факторов риска и состояния динамической геномики. Дело в том, что геном – это только программа



Рис. 1. Скрытый период развития болезни как комплексная мишень ППМ
Fig. 1. Latent period of disease development as a complex target of PPM

индивидуального развития человека. Для реализации этой программы требуется сохранность строгой упорядоченности и устойчивости регуляторных взаимодействий между генами и их продуктами – белками, составляющими основу динамического протеома (набора специфических белков) и метаболома (метаболических путей – углеводного, жирового, белкового и других видов обмена веществ). На основании комплексной оценки состояния молекулярно-генетического гомеостаза диагностируется наличие или отсутствие ранней инициации патологических процессов (малигнизация, анафилаксия и др.), а также оценивается прогноз тяжести их течения.

Превентивная терапия предполагает фармакологическое воздействие на патологические процессы в скрытом (латентном) периоде болезни – до начала клинических проявлений патологии. Превенция (предупреждение) направлена на существенное снижение риска появления патологии и/или блокирование основных механизмов, которые стимулируют развитие заболеваний, детерминированных активацией «генов предрасположенности». Этот принцип составляет фундамент всей концепции ППМ. Именно в структуре превентивного сегмента персонализированной медицины заложены не только философия и альтернативная идеология, но и новая методология здравоохранения, суть которой заключается в управлении состоянием здоровья и лечении актуальных хронических заболеваний с помощью технологий предикции и превенции.

Для практической реализации превентивных технологий требуется выявление и расшифровка природы ранее неизвестных молекулярно-генетических объектов – потенциальных мишеней для превентивной фармакотерапии. Необходимо создание принципиально новых лекарственных средств, а также способов их таргетной (от англ. target – цель, мишень) доставки в клетки-мишени. Лекарства этого поколения должны не только избирательно поступать в клетки – объекты терапии, но и воздействовать (изолированно или комплексно) на определенные компоненты сигнальных внутриклеточных путей, а также влиять на молекулярные механизмы взаимодействия белков и генов.

Предполагается, что технологии фармакологической превенции на основе предиктивной диагностики будут создаваться в первую очередь для пациентов с первично хроническими заболеваниями (опухолевый рост, аутоиммунная патология, нейродегенеративные болезни и др.). В настоящее время в мире наибольшее внимание ученых сосредоточено на разработке и создании таргетных лекарственных средств, направленных на:

- 1) подавление процессов малигнизации клеток с профилактикой процессов метастазирования (для заболеваний опухолевой природы);
- 2) приостановку/блокаду аутоагрессии (для заболеваний аутоиммунной природы);
- 3) восстановление морфофункционального ресурса органов и тканей при заболеваниях лиц старческого возраста.

Персонализированная и прецизионная медицина сегодня

Одной из главных задач ППМ является раннее биомаркирование наличия патологии и прецизионно-целевое воздействие с помощью таргетных фармакологических средств на молекулярные структуры клеток, ответственные за сохранение здоровья и развитие заболевания [1].

Важнейшим достижением последних десяти лет в сфере персонализированной и прецизионной медицины стала идентификация биомаркеров и биопредикторов заболевания или типового патологического процесса. Биологический маркер (биомаркер) – это показатель, выявление и оценка которого отличается высокой точностью, надежностью и воспроизводимостью, что позволяет диагностировать степень состояния здоровья, риск или факт развития заболевания, а также стадию и прогноз последнего. Именно биомаркеры дали мощный толчок к разработке концепции антимитозной (таргетной) терапии, обосновав необходимость создания особых лекарственных препаратов, способных, «разыскав» мишень, воздействовать на ключевые звенья патогенеза, прерывать или тормозить патологические процессы.

С развитием «омиксной» революции принципиально изменился и подход к разработке лекарственных препаратов новых поколений, основанных на принципах таргетирования мишеней. В качестве мишеней стали выбираться молекулы, специфические для опухолевых клеток конкретного вида онкологической патологии или для конкретного клона лимфоцитов, вовлеченных в процесс индукции и прогрессирования аутоиммунного процесса. В этой связи понятию фармакопревенции можно дать следующую интерпретацию: каждый человек – пациент или лицо из группы риска – реагирует на лекарственный препарат индивидуально, что требует в каждом конкретном случае разработки персонализированного протокола таргетной терапии во взаимосвязи с динамикой и изменениями природы мишеней лекарственного воздействия.

Генные технологии. Одним из самых значительных событий последних двух десятилетий в области естественных наук стало формирование новой дисциплины, родившейся на стыке молекулярной биологии, генной инженерии и практической медицины – генетической (генной) терапии. Под генотерапией понимают комплекс генноинженерных медицинских методов, направленных на внесение изменений в генетический аппарат клеток органов и тканей с целью лечения заболеваний. С помощью генной терапии исправляют дефекты, вызванные мутациями (стойкими изменениями) в структуре ДНК, а также поражением ДНК человека вирусами. Патологически измененные клетки могут быть модифицированы для последующего введения человеку непосредственно в организм (in vivo) или вне организма (ex vivo).

Векторная доставка генов в организм. Основным средством доставки генов являются векторы, созданные на основе вирусов. Разрабатываются системы доставки генов с помощью физических и химических методов (генной пушкой, магнетофекцией и др.), а также с помощью различных наночастиц из кремния, золота, фосфата кальция, липидов.

Генная терапия, проводимая непосредственно в организм, предполагает внедрение вектора, несущего нужный ген, путем инфузии прямо в целевой орган или в непосредственной близости от него. Она применяется при лечении наследственных заболеваний органов зрения, нервно-мышечных расстройств и гемофилии (рис. 2).

Векторная трансфекция генов вне организма. При использовании терапии модифицированными вне орга-

низма клетками определенные клетки (например, гемопоэтические стволовые клетки костного мозга) отбирают у пациента, а затем в культуру этих клеток внедряют векторы, несущие терапевтические гены (рис. 3).

Размноженные генно-модифицированные клетки трансплантируют обратно пациенту. Таким способом лечат наследственные метаболические и иммунологические заболевания, а также некоторые онкологические болезни.

Технологии с использованием CRISPR. В начале нового столетия разработана методика CRISPR, позволяющая вносить точечные изменения в геном клеток

любого организма. Техника включает, в основном, три молекулы: нуклеазу (Cas-9), направляющую РНК и матричную ДНК. Направляющая РНК «распознает» нужный участок геномной ДНК, связывается с ним по принципу комплементарности и нацеливает на него нуклеазу Cas-9, которая и расщепляет в этом локусе целевую нуклеиновую кислоту. Образовавшийся двуниевый разрыв репарируется при помощи синтезированной исследователями матричной ДНК (рис. 4).

CRISPR способ репарации (гомологичная рекомбинация) ДНК используется при необходимости внести в геномную ДНК какие-либо новые последовательности. Подходы, основанные на вирусных векторах, не способны отредактировать конкретную последовательность в геноме, не затрагивают другие его области. Они обеспечивают случайную интеграцию своего генетического материала в геном. «Программируемые» Cas9-нуклеазы способны точно встраивать нужные генные конструкции в целевую нуклеиновую кислоту для активации/инактивации определенных генов, удаления нуклеотидных последовательностей, замены элементов и выполнять другие генноинженерные манипуляции.

Технологии, основанные на изменении активности некодирующих РНК. Полагали, что генетическая информация реализуется только посредством кодирующих транскриптов (РНК) с участием белков. С появлением и использованием современных методов секвенирования стало понятно, что большое число некодирующих транскриптов (нРНК) также могут выполнять регуляторные функции на уровне генома. Некодирующие транскрипты представлены короткими и длинными РНК [3].

Длинные некодирующие РНК. К длинным некодирующим РНК относят гетерогенную группу транскриптов, длина которых превышает 200 нуклеотидов. Полагают, что днРНК могут играть существенную роль в развитии многих первично хронических заболеваний (опухолевых, нейродегенеративных, сердечно-сосудистых, геномных и др.).

Возникновение заболеваний связывают как с активацией экспрессии днРНК, так и с уменьшением их содержания

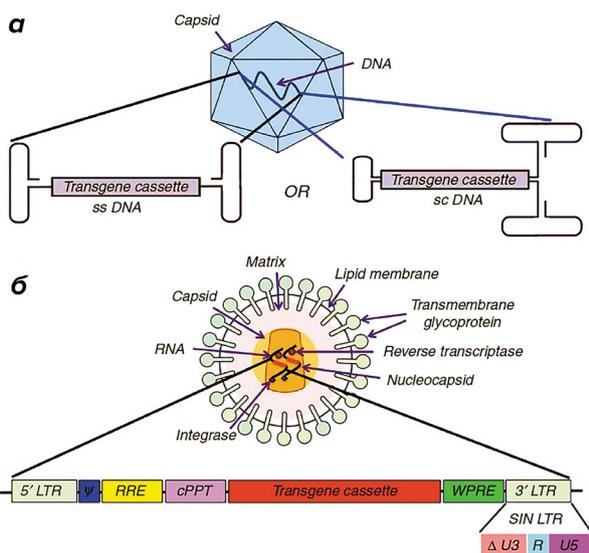


Рис. 2. Вирусные векторы для генной терапии, где: а – аденоассоциированные вирусные векторы, используются для генной терапии in vivo; б – лентивирусные векторы используются для генной терапии ex vivo

Fig. 2. Viral vectors for gene therapy: A) Adeno-associated viral vectors used for gene therapy in vivo; B) Lentiviral vectors used for ex vivo gene therapy

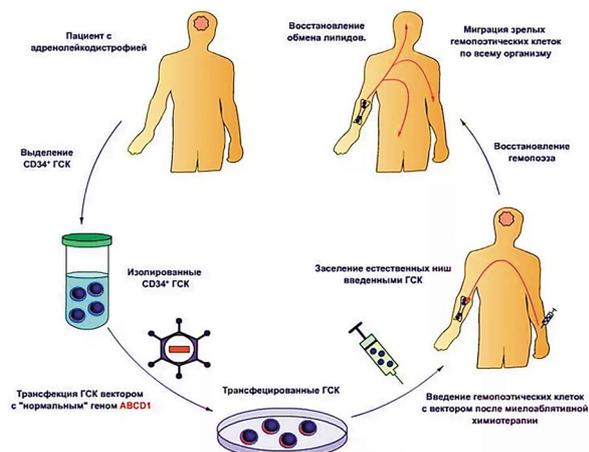


Рис. 3. Схема лечения больного адренолейкодистрофией гемопоэтическими стволовыми клетками (ГСК), в которые произведена трансфекция вектором с нормальным геном ABCD1
Fig. 3. Treatment regimen of a patient with adrenoleukodystrophy with hematopoietic stem cells (HSC) transfected with a vector with a normal ABCD1 gene

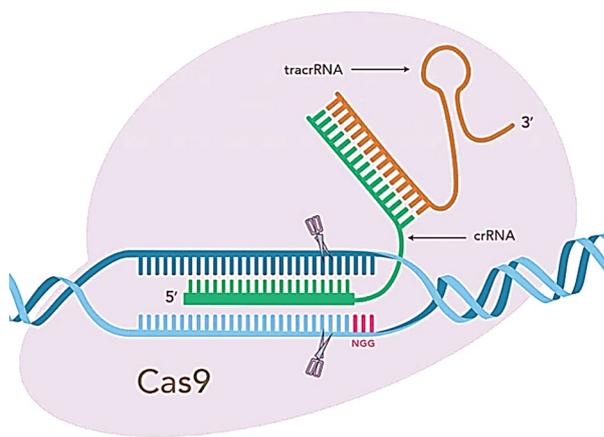


Рис. 4. Система CRISPR: tracrRNA – трансактивирующая (направляющая) РНК; crRNA – трансдействующая РНК, связывающая с ДНК
Fig. 4. CRISPR system: tracrRNA – trans-activating (guide) RNA; crRNA – trans-acting RNA that binds to DNA

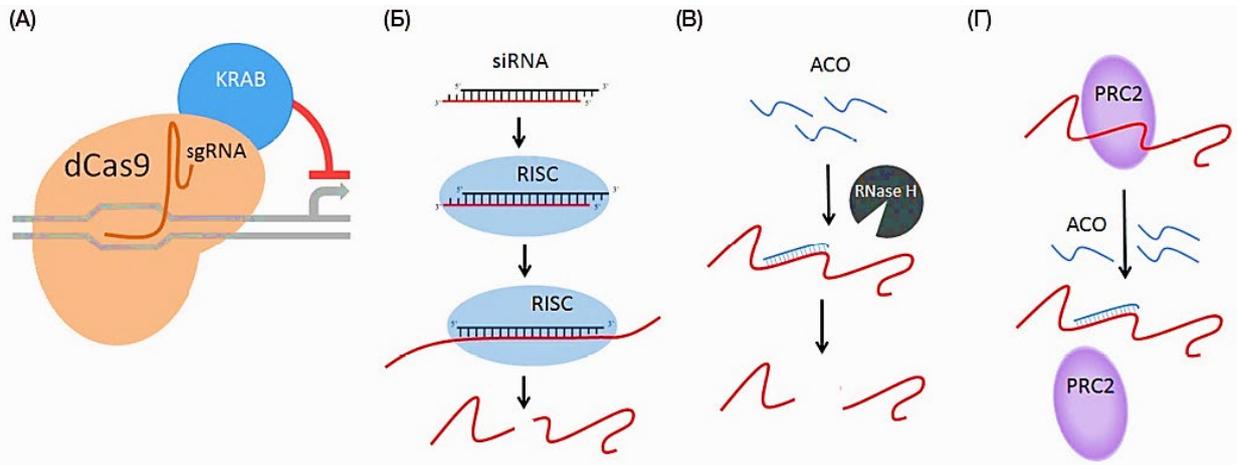


Рис. 5. Геннотерапевтические подходы, нацеленные на длинные некодирующие РНК:

(А) – репрессия транскрипции с использованием механизма CRISPRi;

(Б) – РНК-интерференция;

(В) – антисмысловые олигонуклеотиды активируют РНКазу H – зависимую деградацию РНК-мишени – за счет образования РНК/ДНК-дуплекса;

(Д) – АСО препятствуют связыванию днРНК с репрессивным белковым комплексом PRC2

Fig. 5. Gene therapy approaches aimed at long non-coding RNAs (lncRNAs):

(A) – repression of transcription using the CRISPRi mechanism;

(B) – RNA interference;

(C) – antisense oligonucleotides (ASO) activate RNase H – dependent degradation of the target RNA through the formation of an RNA – DNA duplex;

(D) – ASO interfere with the binding of lncRNA to the repression protein complex PRC2

в клетке (рис. 5). Поэтому изучение этой научной проблемы происходит в двух направлениях. Разрабатываются новые подходы к генной терапии, направленные как на активацию экспрессии днРНК, так и на ингибирование их активности.

К методам активации экспрессии генов можно отнести экспрессию с плазмидных и вирусных векторов, а также использование искусственных ген-специфичных транскрипционных активаторов. Для подавления экспрессии генов днРНК используют такие подходы, как РНК-интерференция, антисмысловые олигонуклеотиды, репрессия транскрипции и геномное редактирование. Ингибировать активность днРНК можно с помощью АСО или малых молекул.

Короткие некодирующие РНК. К коротким некодирующим РНК относят группу гетерогенных транскриптов, длина которых менее 200 нуклеотидов. В последние годы получены предварительные данные, на основании которых можно полагать, что профили кнРНК и днРНК участвуют в формировании эпигенетической памяти клеток о своей тканеспецифической принадлежности. При подтверждении этой гипотезы появится возможность конструировать комбинации некодирующих РНК, которые после доставки в стволовые клетки придадут им таргетно направленную дифференцировку в органах и тканях организма [4].

Молекулярно-прицельная терапия. Современная таргетная или «молекулярно-прицельная» терапия составляет основу медикаментозного лечения онкологических заболеваний. С помощью таких технологий блокируют рост раковых клеток, точно вмешиваясь в молекулярные структуры рецепторов, молекул-передатчиков, а также ферментов сигнальных путей, которые ответственны за рост, прогрессирование и распространение (метастазирование) опухолей.

Инактивация белков, стимуляторов опухолевого роста. Некоторые виды онкологических заболеваний костного мозга связаны с наличием в клетке мутантного гена, инициирующего продукцию стимулятора опухолевого роста фермента – тирозинкиназы. Был получен целый ряд сое-

динений, способных инактивировать этот фермент за счет блокирования молекул АТФ (рис. 6).

Соединение с рабочим названием STI571 уменьшало количество опухолевых клеток в образцах пораженного костного мозга до 98%. На его основе был создан препарат «Гливек» для лечения лейкоза, блокирующий активность фермента тирозинкиназы.

Блокирование рецепторов опухолевых клеток с помощью моноклональных антител. Прорывным открытием для таргетной терапии в онкологии было создание гибридом – клеток, продуцирующих идентичные (моноклональные) антитела (рис. 7). Сезар Мильштейн и Жорж Келлер удостоены Нобелевской премии (1984 г.) в номинации по физиологии и медицине за открытие и разработку этого метода.

Моноклональные антитела. Появление гибридомной биотехнологии открыло перспективу создания таргетных блокаторов молекулярных структур опухолевого роста с помощью целевых (таргетных) антител. Так, при изучении

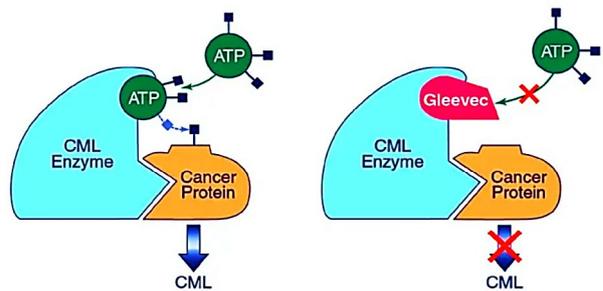


Рис. 6. Механизм действия препарата «Гливек». CML Enzyme – фермент, стимулирующий опухолевую трансформацию клеток костного мозга

Fig. 6. The mechanism of action of the drug «Gleevec». CML Enzyme is an enzyme that stimulates tumor transformation of bone marrow cells

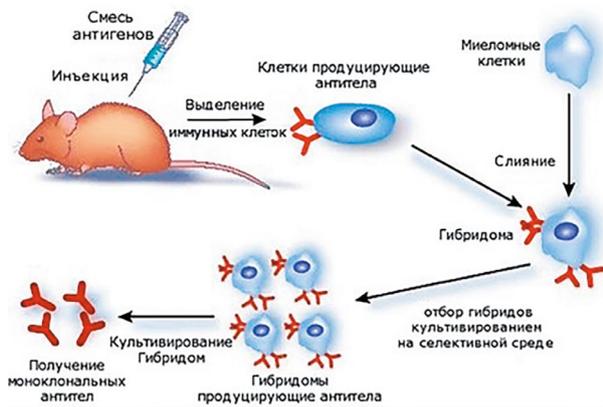


Рис. 7. Схема получения моноклональных антител гибридным методом
 Fig. 7. Scheme of obtaining monoclonal antibodies by the hybridoma method



Рис. 8. Молекула «Герцептина» является гуманизированным (очеловеченным) антителом (посередине): на 95% человеческим (справа) и на 5% мышиным (слева)
 Fig. 8. The molecule «Herceptin» is a humanized (humanized) antibody (middle): 95% human (right) and 5% murine (left)

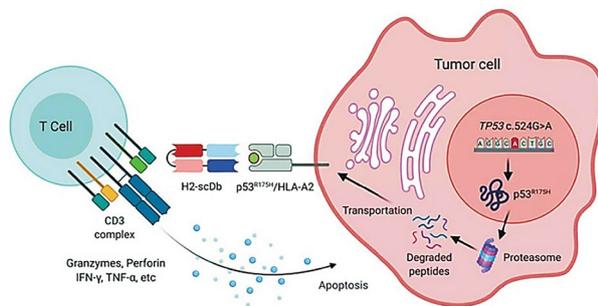


Рис. 9. Механизм работы биспецифического антитела при охоте на клетку с мутантным белком p53
 Fig. 9. The mechanism of action of bispecific antibodies when hunting for a cell with a mutant p53 protein

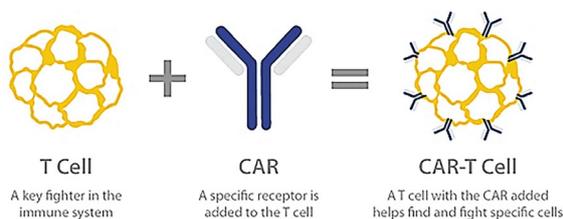


Рис. 10. Схема CAR-T-клеток. CAR – химерный антигенный рецептор к определенным опухолевым клеткам, представляющий из себя рекомбинантный белок, состоящий из 4 и более доменов
 Fig. 10. Scheme of CAR-T cells. CAR - chimeric antigenic receptor for certain tumor cells, which is a recombinant protein consisting of 4 or more domains

молекулярных механизмов опухолевого роста, был обнаружен белковый фактор стимулятор развития опухолей, названный эпидермальным фактором роста.

Методами генной инженерии с использованием гибридных технологий были получены гибридные антитела, которые блокируют рецепторы ЭФР на опухолевых клетках, что приводит к их гибели [5]. Созданный на этой основе препарат в ходе доклинических и клинических исследований показал высокую эффективность при раке молочной железы, а «Герцептин» стал одним из первых на фармацевтическом рынке таргетных препаратов для лечения рака (рис. 8).

Биспецифичные антитела. Раковые клетки распознаются и уничтожаются при помощи иммунотерапии биспецифичными антителами, которые работают как переходники между молекулами антигена раковой клетки и Т-клеточным белком. В отличие от обычных антител они могут узнавать не одну, а сразу две или даже три цели, и связывать их. Одним из своих «хвостов» биспецифичное антитело присоединяется к антигену раковой клетки, а другим – к рецептору иммунной клетки. В результате активации Т-клетка выбрасывает вещества, которые вызывают программированную смерть (апоптоз) раковой клетки (рис. 9).

Разрабатывается новый класс терапевтических антител, известный под названием «нанотела». Они состоят из мельчайших функциональных фрагментов однодоменных антител. Эти фармацевтические агенты обладают высокой специфичностью и низкой токсичностью, но при этом воздействуют на активные центры ферментов и рецепторов опухолей.

Разрушение опухолевых клеток с помощью модифицированных Т-лимфоцитов. В современных центрах для лечения онкогематологических заболеваний применяют терапию генномодифицированными аутологичными Т-клетками с химерными рецепторами антигена (chimeric antigen receptor T-cell, CAR-T) (рис. 10).

Основной задачей химерных рецепторов является использование цитотоксического потенциала Т-лимфоцитов путем замены собой Т-клеточного рецептора. Иммунные клетки, несущие химерные рецепторы, способны распознать в костном мозге опухолевые клетки по антигенам на их мембранах и вызвать разрушение (лизис) таких клеток.

Было выявлено, что клетки опухолей имеют единичные антигенные структуры (неоэпитоны), которые Т-лимфоциты могут активно атаковать.

С внедрением новых методов секвенирования ДНК и РНК, с созданием баз данных появились возможности выявления неоэпитонов и создания технологий «обучения» нормальных Т-клетки способности атаковать и уничтожать опухолевые клетки (рис. 11).

Использование ДНК и РНК-вакцин. Разработка ДНК-вакцин и иных фармакоконструкций с иммунопревентивным или иммунопрофилактическим действием в течение последнего десятилетия является одним из перспективных биотехнологических направлений получения эффективных таргетных лекарственных препаратов [6]. Для выявления генов, которые экспрессируются только в опухолевых клетках, широко используются компьютерные технологии анализа нуклеотидных последовательностей. С помощью этих технологий были как обнаружены ранее выявленные другими методами гены, так и установлены новые специфичные белки, которые являются перспективными иммуногенами для создания противоопухолевой вакцины.

ДНК-вакцина – это искусственно синтезированная генно-инженерная конструкция, которая при введении в организм способна вызвать иммунную реакцию. После ДНК-вакцинации в клетках продуцируются белки патогенных факторов или опу-

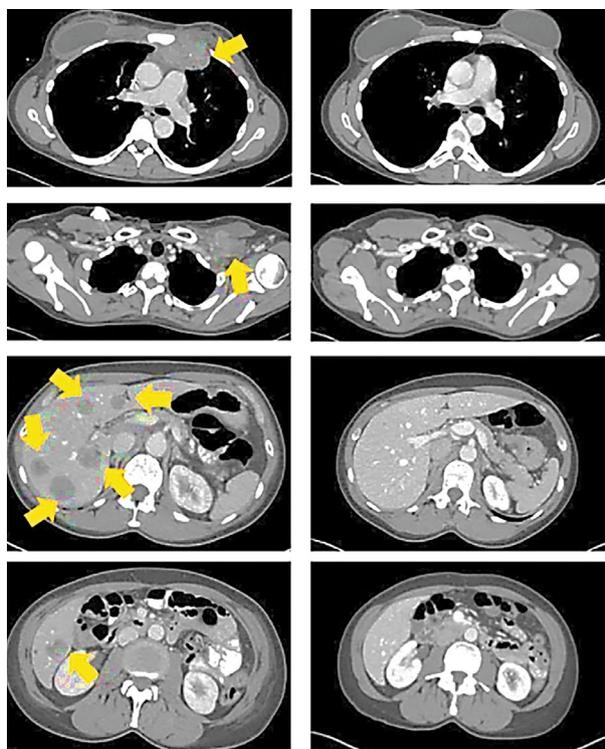


Рис. 11. Компьютерная томография за неделю до инъекции лимфоцитов (слева) и через 22 месяца после нее (справа); стрелками показаны деградировавшие опухоли
Fig. 11. Computed tomography one week before the injection of lymphocytes (left) and 22 months after it (right); arrows indicate degraded tumors

холевых антигенов, т.е. в самой клетке организма формируется способность противостоять действию патогенов.

В перспективе эти вакцины могут стать предпочтительнее традиционных средств лечения опухолей. Опухолевый антиген не поступает извне, а синтезируется внутри самого организма, что формирует у пациентов комплексный ответ адаптивной (гуморальный и клеточный) и врожденной систем иммунной защиты. Кроме того, противораковые вакцины нацелены на специфические для опухоли мишени, которые иммунная система может научиться распознавать и атаковать, чтобы предотвратить рецидив рака.

Одна из наиболее успешных конструкций персонализированной противораковой вакцины была разработана с помощью вычислительной платформы MountSinai (OpenVax) в 2021 году. Она направлена на лечение пациентов с раком легких и мочевого пузыря, которые имеют склонность к рецидивированию. Для создания вакцины было проведено персональное секвенирование опухолевой ДНК и РНК пациентов, для которых в последующем создавалась вакцина. У каждого больного была выявлена специфическая для противоопухолевой терапии мишень и проведена проверка способности иммунной системы пациента (предикция) распознавать и атаковать раковые клетки. В последующем с помощью вычислительного конвейера MountSinai были идентифицированы наиболее приоритетные (приоритизированы) иммуногенные мишени для синтеза их природоподобных молекул и включения последних в состав таргетной вакцины. Результаты клинических исследований позволяют с большой вероятностью предполагать, что вакцина, полученная на основе OpenVax тестирования, будет эффективной для лечения глиобластом, рака предстательной железы и лейкозов.

мРНК-вакцины создаются на основе синтетической РНК и имеют целый ряд преимуществ перед ДНК-вакцинами. Многие вакцины получены на основе белка, но в случае с мРНК-вакцинами требуется «написать» лишь код для белка, а не синтезировать сам белок.

Прежде всего эти вакцины отличаются повышенной безопасностью: мРНК не способны встраиваться в геном и поэтому не несут риска мутационного изменения вследствие вставок последовательностей нуклеотидов – инсерционного мутагенеза. мРНК относительно быстро деградируют в клетке и какие-то побочные и опасные эффекты не должны сохраняться долго, в отличие от нежелательных эффектов ДНК-вакцин. мРНК-вектор значительно меньше ДНК-вектора, кодирующего такой же антиген, поэтому «анти-векторный» иммунитет не развивается, и такие вакцины можно применять многократно.

В мире проводятся многочисленные клинические исследования мРНК-вакцин против инфекционных заболеваний (SARS-CoV-2и др.), но основное направление в изучении мРНК-вакцин – лечение онкологических заболеваний. Подобно тому, как работает мРНК-вакцина против SARS-CoV-2, она действует против рака. мРНК-вакцина обучает иммунную систему распознавать определенный белок на поверхности раковых клеток.

В близкой перспективе будет создана мРНК-вакцина против меланомы. В настоящее время выявлены четыре специфических антигена для этой опухоли. Было установлено, что в абсолютном большинстве возникновение меланомы влечет за собой появление у пациентов хотя бы одного из этих антигенов.

Персонализированная и прецизионная медицина завтрашнего дня

Биологические процессы в живых системах протекают с огромным количеством разнообразных взаимодействий между белками и генами. В интегративной форме непосредственные физические контакты между белками (белок-белковые взаимодействия) и непрямые взаимодействия генов в клетках являются собой биоинформационный образ, получивший в молекулярной биологии название интерактома (рис. 12).

В результате белок-белковых взаимодействий отдельные белки организуются в стабильные и динамично изменяющиеся белковые комплексы, которые связаны между собой. На уровне клеток функционируют сформированные взаимодействиями между белками – внутриклеточные информационные интерактомные сети.

Современные методы биоинформатики позволяют их воспроизвести в виде компьютерных образов. На визуализированной картине этой сети выделяют:

- «узлы», где происходят взаимодействия между ее компонентами;
- «ребра» – линии, связывающие узлы;
- «хабы», к которым сходится большое количество ребер.

Показано, что посредством интерактомных сетей контролируются практически все внутриклеточные метаболические процессы в здоровом организме. Вместе с тем, эти же сети под влиянием патогенных факторов трансформируются и начинают выполнять функцию молекулярных механизмов развития различных видов патологии.

Помимо динамических связей друг с другом белки через информационные связи с ДНК взаимодействуют с генами (рис. 13). Изучение внутренних геномных связей показало, что гены, ответственные за риск развития заболеваний («гены предрасположенности»), функционируют не изолированно, но в составе «геновых сетей». В этих геновых регуляторных ансамблях выделяют главные (центральные) и дополнительные

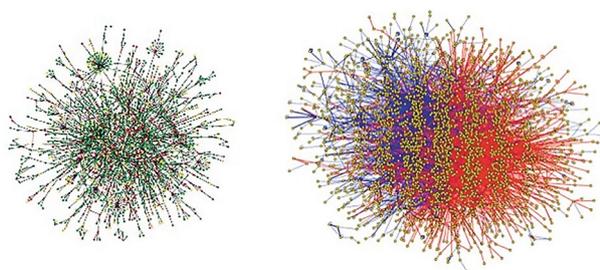


Рис. 12. Интерактомы здоровых клеток
Fig. 12. Interactomes of healthy cells

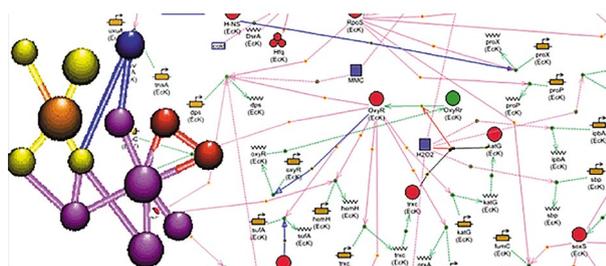


Рис. 13. Генорегуляторная сеть, отражающая взаимодействие белков с ДНК
Fig. 13. The gene-regulatory network reflecting the interaction of proteins with DNA

(вспомогательные) гены, так называемые гены-модификаторы. В совокупности они организуются в функциональные молекулярно-генетические модули, которые являются опосредованными элементами интерактомной сети.

Таким образом, включение методов биоинформатики в изучение внутриклеточных молекулярных взаимодействий белков и генов позволило открыть в биомедицине принципиально новый подход для создания диагностических и лечебных технологий нового поколения и стало истоком сетевой персонализированной медицины.

Интерактомика как фундамент для совершенствования персонализированной медицины. В отличие от генома, интерактом человека расшифрован не более чем на 20%. Вместе с тем, даже неполная карта интерактома уже сегодня дает возможность получить уникальную информацию о состоянии здоровья организма.

Очевидно, что при наличии причинно-следственных связей между метаболическими процессами в клетках и изменениями ББВ, расстройства последних могут стать одним из важных факторов риска, а также триггером возникновения

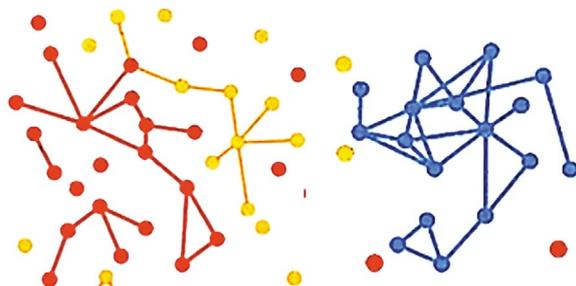


Рис. 14. Схематичное представление модулей трех заболеваний: рассеянного склероза (красный), ревматоидного артрита (желтый) и пероксисомные болезни (синий)
Fig. 14. Schematic representation of modules of three diseases: multiple sclerosis (red), rheumatoid arthritis (yellow) and peroxisomal diseases (blue)

различных, в частности мультифакторных (полигенных, комплексных) заболеваний. Под МФЗ понимают болезни (рассеянный склероз, ревматоидный артрит, онкологические болезни и др.), возникновение которых тесно связывают с активацией молекулярно-генетических модулей заболеваний, вызванных нарушениями ББВ под воздействием неблагоприятных (патогенных) для организма средовых факторов (избыточная масса тела, гиподинамия, курение, стресс и др.).

Показано, что при МФЗ формируются свои «персональные» геновые сети и «индивидуальные» функциональные молекулярно-генетические модули, которые взаимодействуют с другими подобными модулями болезней. В результате этих связей дефекты (мутации) нескольких различных генов могут вызывать схожие по механизму развития (патогенезу) заболевания (например, аутоиммунные болезни), а изменения (полиморфизмы) одного гена – ассоциироваться с разными видами полигенных заболеваний.

Диагностика нарушений ББВ с использованием современных методов биоинформатики позволяет выявлять среди интерактомных связей графические образы – молекулярные кластеры, свидетельствующие о наличии патологии, а также определить их принадлежность к тому или иному заболеванию. Белки, относящиеся к одной определенной болезни, образуют совокупность связанных между собой точек – подграф, называемых модулем заболевания. Мутации центральных генов модулей чаще ассоциированы с опухолевыми заболеваниями и ранней смертностью людей, а видоизменения (полиморфизмы) периферических генов функционального генетического модуля играют ведущую роль в фенотипической изменчивости и развитии у человека МФЗ.

Кластеры белков, участвующих в патогенезе различных заболеваний, на карте интерактома располагаются на разном удалении друг от друга и даже перекрываются. Расположение кластеров и расстояние между ними отражают сходство симптомов болезни, а также вероятность того, что оба заболевания возникнут у одного человека. Например, пары заболеваний с перекрывающимися модулями заболеваний – рассеянный склероз и ревматоидный артрит – имеют большое число сходных симптомов (синдромов) (рис. 14).

Следовательно, на основе информации о взаимодействии компонентов сети на молекулярном и генетическом уровне появляется возможность выявления опосредованных генами причин болезней и ассоциированных с ними дефектов негенетического происхождения.

Применение интерактомных методов в диагностике и лечении не ограничивается соматическими заболеваниями. Он начинает применяться для сложных для понимания развития психотических болезней (шизофрения и др.) и пограничных не психотических расстройств (психопатия и др.) высшей нервной деятельности человека (рис. 15).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Персонализированная и прецизионная медицина все более интенсивно внедряется в практику здравоохранения не только в индустриально и научно продвинутых государствах, но и в развивающихся странах мира. Прогресс ППМ тесно связан с успехами в областях естествознания, которые привносят новые возможности для победы практических врачей над современными болезнями. В настоящее время большие надежды медиков и специалистов в области фармацевтики связаны с открытиями и инновациями на стыке медицины, фармацевтики, химии, молекулярной биологии и биоинформатики.

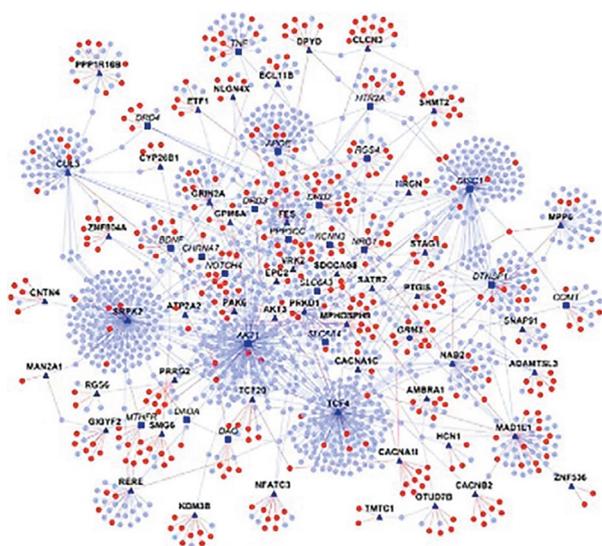


Рис. 15. Интерактом клетки пациента с шизофренией
Fig. 15. Interactome of the cell of a patient with schizophrenia

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Основы персонализированной и прецизионной медицины. Учебник для медицинских вузов и факультетов / под редакцией С. В. Сучкова. – Казань: ИД МедДок, 2021. – 628 с.
2. Патология: учебник / под редакцией А. И. Тюкавина. – Москва: ИНФРА-М, 2021. – 844 с.
3. Филатова А. Ю. Длинные некодирующие РНК – перспективная мишень для терапии различных заболеваний / А. Ю. Филатова, П. А. Спарбер, И. А. Кривошеева [и др.] // ВЕСТНИК РГМУ. – 2017. – № 3. – С. 5–17. <https://doi.org/10.24075/BRSMU.2017-03-01>.
4. Tyukavin A. I., Belostotskaya G. B., Zakharov E. A., et al. Apoptotic Bodies of Cardiomyocytes and Fibroblasts – Regulators of

Рождение интерактомики – это знаковое событие, свидетельствующее о появлении нового горизонта совершенствования персонализированной медицины и подтверждающее плодотворность междисциплинарного научного подхода в науке о живых системах. Применение интерактомики в медицине открывает новые возможности в создании прорывных диагностических и лечебных технологий в самых разных областях этой научно-практической дисциплины, в том числе в психиатрии и неврологии. Идентификация ББВ, а не только белков, представляет большой интерес для фармацевтики, так как они могут рассматриваться как потенциальные мишени для создания новых типов лекарств, действующих не на отдельные пептидные молекулы, регуляторы клеточного цикла, а через механизмы, корригирующие молекулярные нарушения ББВ. Представляется, что на основе понимания природы интерактома здорового и больного организма возможно создание таргетных препаратов нового поколения, которые позволят восстанавливать и гармонизировать морфофункциональные связи молекулярно-генетических сетей для сохранения здоровья, а также предсказывать (предикция) и предотвращать (превенция) многие трудноизлечимые сегодня болезни.

Directed Differentiation of Heart Stem Cells // Bull Exp Biol Med. 2020. Vol. 170, no. 1. P. 112-117. <https://doi.org/10.1007/s10517-020-05015-0>.

5. Царев И. Л. Обзор подходов к иммунотерапии в онкологии / И. Л. Царев, А. В. Мелерзанов // Исследования и практика в медицине. – 2017. – Т. 4. – № 3. – С. 51–65. <https://doi.org/10.17709/2409-2231-2017-4-3-5>.

6. Горяев А. А. ДНК- и РНК-вакцины: современное состояние, требования к качеству и особенности проведения доклинических исследований / А. А. Горяев, М. В. Савкина, Ю. И. Обухов [и др.] // БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение. – 2019. – Т. 19. – № 2. – С. 72–80. <https://doi.org/10.30895/2221-996X-2019-19-2-72-80>.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Александр Иванович Тюкавин – д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой физиологии и патологии Санкт-Петербургского государственного химико-фармацевтического университета Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия, alexander.tukavin@phaminnotech.com

Мария Александровна Студнева – ассистент кафедры персонализированной медицины, прецизионной нутрициологии и биодизайна Московского государственного университета пищевых производств Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, Москва, Россия, maria.studneva@gmail.com

Сергей Викторович Сучков – д-р мед. наук, профессор, руководитель кафедры персонализированной медицины, прецизионной нутрициологии и биодизайна Московского государственного университета пищевых производств Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, Москва, Россия; профессор кафедры клинической аллергологии и иммунологии Московского государственного медицинского стоматологического университета им. А. И. Евдокимова, Москва, Россия, ssuchkov57@gmail.com

Авторы заявляют, что у них нет конфликта интересов.

Статья поступила в редакцию 13.11.2021 г., одобрена после рецензирования 25.11.2021 г., принята к публикации 02.12.2021 г.

Pharmacy Formulas. 2021. Vol. 3, no. 3. P. 68–77

CURRENT ISSUES: FORUM FOR DISCUSSION

Review article

Interactomics and personalized pharmacotherapy – present and looking to the future

©2021. Alexander I. Tyukavin¹, Maria A. Studneva^{2,4}, Sergei V. Suchkov^{2,3,4}¹Saint Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia²Moscow State University of Food Production, Moscow, Russia³A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia⁴EPMA (European Association for Predictive, Preventive and Personalized Medicine), Brussels, EU

Corresponding author: Alexander I. Tyukavin, alexander.tukavin@pharminnotech.com

ABSTRACT. The review highlights the advances in natural science that form the basis of the concept of personalized and precision medicine (PPM). The provisions of PPM (prediction, prevention, personalization) have been disclosed and modern molecular genetic tools have been shown, which are used in leading scientific and practical biomedical centers to improve the quality of treatment of patients with multifactorial diseases (MFD). The main principles of molecular genetic biomarking of MFDs, as well as gene technologies (CRISPR, non-coding RNA, etc.) used in medical practice and at the stage of clinical trials were highlighted. Particular attention has been paid to molecular genetic methods of targeted therapy for cancer, including antitumor vaccines. Scientific developments in the field of prediction and preventive treatment of MFD have been considered - precision healing technologies of tomorrow. The main provisions of interactomics as an interdisciplinary field of natural science have been highlighted, as well as the applied aspects of this section of fundamental science for the development of diagnostic and treatment-and-prophylactic technologies of a new generation.

KEYWORDS: personalized and precision medicine, molecular genetic biomarkers, precision targeted therapy, medical interactomics

REFERENCES

1. Suchkov S. V., ed. Basics of Personalized and Precision Medicine. Textbook for students of medical universities and faculties. Kazan: MedDoc Publishing House; 2021. 628 p. (In Russ.).
2. Tyukavin A. I., ed. Pathology: textbook. Moscow: INFRA-M; 2021. 844 p. (In Russ.).
3. Filatova A. Yu., Sparber P. A., Krovisheeva I. A., et al. Long noncoding RNAs are a promising therapeutic target in various diseases. Vestnik RGMU = Bulletin of RSMU. 2017;(3);5-17. <https://doi.org/10.24075/BRSMU.2017-03-01>. (In Russ.).
4. Tyukavin A. I., Belostotskaya G. B., Zakharov E. A., et al. Apoptotic Bodies of Cardiomyocytes and Fibroblasts – Regulators of Directed Differentiation of Heart Stem Cells. Bull Exp Biol Med. 2020;170(1):112-117. <https://doi.org/10.1007/s10517-020-05015-0>. (In Russ.).
5. Tsarev I. L., Melerzanov A. V. Review of approaches to immunotherapy in oncology. Issledovaniya i praktika v medicine = Research and Practical Medicine Journal. 2017;4(3):51-65. <https://doi.org/10.17709/2409-2231-2017-4-3-5>. (In Russ.).
6. Goryaev A. A., Savkina M. V., Obukhov Yu. I., et al. DNA and RNA Vaccines: Current Status, Quality Requirements and Specific Aspects of Preclinical Studies. BIOpreparaty. Profilaktika, diagnostika, lechenie = BIOpreparations. Prevention, Diagnosis, Treatment. 2019;19(2):72-80. <https://doi.org/10.30895/2221-996X-2019-19-2-72-80>. (In Russ.).

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Alexander I. Tyukavin – Doctor of Medicine (MD), Professor, Head of the Department to Physiology and Pathology, Saint Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia, alexander.tukavin@pharminnotech.com

Maria A. Studneva – assistant of the Department to Personalized Medicine, Precision Nutrition and Biodesign, Moscow State University of Food Production, Moscow, Russia, maria.studneva@gmail.com

Sergei V. Suchkov – Doctor of Medicine (MD), Professor, Head of the Department to Personalized Medicine, Precision Nutrition and Biodesign, Moscow State University of Food Production, Moscow, Russia; Professor of the Department of Clinical Allergy and Immunology, A. I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia, ssuchkov57@gmail.com

The authors declare no conflicts of interests.

The article was submitted November 13, 2021; approved after reviewing November 25, 2021; accepted for publication December 02, 2021.