

НОВИНИ

GOOGLE проти раку: науковці використали пошуковий алгоритм для виявлення біомаркерів раку

Джерело: *Public Library of Science*

Пошук біомаркерів раку за допомогою засобів Google і Facebook

Стратегія, що її використовує Google для визначення того, які сторінки мають стосунок до пошукового запиту, також може бути використана для виявлення в ракових пацієнтів тих білків, які мають значення для прогресування захворювання. Дослідники з Дрезденського технологічного університету, що в Німеччині, використали модифіковану версію алгоритму PageRank, запозиченого в Google, для ранжирування близько 20 000 білків за їх генетичним відношенням до прогресування раку підшлункової залози. У своєму дослідженні, опублікованому у PLoS Computational Biology, вони вказали на сім білків, які можуть допомогти оцінити, наскільки агресивною є пухлина пацієнта, і скерувати лікарів щодо того, потрібна пацієнту хіміотерапія чи ні.

Власна версія дослідників алгоритму Google була використана для пошуку нових біомаркерів раку – молекул, що продукуються раковими клітинами. Біомаркери можуть допомогти виявити рак раніше в рідинах тіла або безпосередньо в тканині пухлини, отриманій при операції або біопсії. Процес виявлення цих біомаркерів часто буває складним і займає багато часу. Ще однією проблемою є те, що маркери, виявлені при різних дослідженнях одного й того ж виду раку, майже ніколи не перекриваються.

Цієї проблеми можна уникнути, якщо використати стратегію Google, яка враховує зміст веб-сторінок, а також як ці сторінки пов'язані через гіперпосилання. Взавши цю стратегію в якості моделі, автори послуговувалися тим фактом, що білки в клітині пов'язані через мережу фізичних та регуляторних взаємодій – своєрідний «білковий Facebook».

«Як тільки ми додали інформацію про мережу до нашого аналізу, наші біомаркери стали більш відтворюваними,» – зазначив Крістоф Вінтер, автор публікації. Використовуючи інформацію про мережу та алгоритм Google, науковці виявили суттєве перекривання з більш раннім дослідженням Університету Північної Кароліни. Там був встановлений зв'язок між маркерним білком і агресивністю раку підшлункової залози.

Хоча здається, що нові біомаркери допомагають покращити сучасні діагностичні засоби, вони далекі від досконалості і ще мають бути перевірені в подальших дослідженнях, перш ніж їх можна буде використати у клінічній практиці. Залишається без відповіді питання про те, як перетворити ці відкриття на

нові препарати, які сповільнять прогресування раку. Першим кроком у цьому напрямку є співпраця дослідницької групи з Дрезденською біотехнологічною компанією RESprotect, яка проводить клінічні випробування препарату проти раку підшлункової залози.

Дрезденський технологічний університет є одним із провідних німецьких університетів, чий Центр регенеративної терапії був удостоєний статусу передового у процесі вдосконалення національної медицини. Вищезазначене дослідження здійснювалось у співпраці біоінформаційної групи професора М. Шредера та медичних груп д-ра К. Піларскі і професора Р. Гретзмана.

ПОСИЛАННЯ: Вінтер К., Крістіансен Дж., Керстінг С., Рой Дж., Ост Д., та ін. (2012) Google проти Раку: Покращання прогнозу для хворих на рак шляхом мережевого ранжування генів-маркерів. *PLoS Biol Comput* 8(5): e1002511. DOI: 10.1371/journal.pcbi.1002511

Підлягає знищенню: розроблено комбіновані тригери, що вбивають ракові клітини

Джерело: *Journal of Clinical Investigation*

Білкова родина BCL-2 відіграє велику роль у визначенні того, чи ракові клітини виживуть у відповідь на терапію, чи зазнають клітинної смерті - апоптозу. Клітини спрямовуються до апоптозу шляхом синтезу проапоптотичних білків сімейства BCL-2. Однак ракові клітини відповідають на терапію шляхом збільшення експресії антиапоптотичних білків, які зв'язують і нейтралізують проапоптотичних представників родини, що сприяє стійкості до терапії. Таким чином, розробка терапевтичних стратегій для нейтралізації резистентності до апоптозу матиме вирішальне значення для поліпшення клінічних результатів лікування раку.

Дослідницька група з Dana-Farber Cancer Institute під керівництвом д-ра Л. Валенскі розробила сполуку, змодельовану безпосередньо з проапоптотичного BCL-2-домену – ВНЗ-домену білка ВІМ. Було виявлено, що ця сполука, відома як зв'язаний ВІМ-ВНЗ-пептид, здатна поєднуватися з антиапоптотичними білками, що призводить до посилення апоптозу в ракових клітинах. Також було встановлено, що ВІМ-ВНЗ-сполука пригнічує ріст пухлин у мишей, і що ця нова сполука працює синергічно з іншими фармацевтичними агентами, які сприяють апоптозу. Потенційний терапевтичний ефект ВІМ-ВНЗ-сполуки було доведено і при подальшому дослідженні: при гострій мієлоїдній лейкемії в мишей спостерігалася активація апоптозу з незначними побічними впливами на навколишні тканини. Дослідження також представляє нову розробку ВНЗ-міметика із широ-

НОВИНИ

ким впливом на білки родини BCL-2, що зможе забезпечити значні клінічні переваги.

Гепарин-подібні сполуки сповільнюють поширення метастазів раку молочної залози в кістки

Джерело: VTT Technical Research Centre

Дослідники з VTT Technical Research Centre з Фінляндії разом з Університетом Турку, Університетом Індіани і двома фінськими компаніями, Biotie Therapies Corp. та Pharmatest Services Ltd, виявили новий механізм, що регулює проникнення метастазів раку молочної залози в кістки, і встановили, що гепарин-подібні сполуки можуть бути використані для інгібування цього процесу. Ці дані було опубліковано на сайті журналу Molecular Cancer Research 20 квітня 2012 року.

Дослідники VTT використали скринінг клітин раку молочної залози на основі РНК-інтерференції й виявили, що фермент, який модифікує гепаринсульфат-глікозаміноглікани, HS6ST2, є важливим регулятором взаємодії клітин раку молочної залози з тканиною кістки. Гепарин, який зазвичай використовується в якості антикоагулянта, також інгібує цей регуляторний механізм.

Експерименти на мишах із раком молочної залози і метастазами в кістки показали, що гепарин-подібні сполуки зменшували руйнування кістки та сповільнювали ріст кісткової пухлини. Одна з цих гепарин-подібних сполук, розроблена «Biotie Therapies», має значно знижену антикоагулянтну активність порівняно з гепарином, що підвищує імовірність її застосування в якості терапевтичного агента при лікуванні раку.

Рак молочної залози з метастазами в кістках наразі є невиліковною хворобою і характеризується значним рівнем захворюваності та смертності.

Виявлено новий ключовий механізм поділу клітини

Джерело: IDIBELL-Bellvitge Biomedical Research Institute

Дослідники з Bellvitge Biomedical Research Institute (IDIBELL) визначили механізм, за допомогою якого білок Zds1 регулює ключові функції в мітозі - процеси, який відбувається безпосередньо перед поділом клітини. Результати було оприлюднено в інтернет-виданні The Journal of Cell Science. Праця відчиняє двері для розробки цільової і прямої терапії раку.

У кожному організмі клітини ростуть і діляться на дві дочірні клітини через упорядковану послідов-

ність подій, які називають «клітинним циклом». Клітини повинні здійснити чотири основні процеси під час клітинного циклу: ріст (G1- і G2-фази), подвоєння ДНК (S-фаза), сегрегація хромосом (M-фаза, мітоз) і поділ (цитокінез). Під час S-фази, або реплікації ДНК, генетичний матеріал дублюється, а потім у M-фазі, або мітозі, клітина розділяє продубльовані хромосоми між двома дочірніми клітинами. Це дозволяє забезпечити правильне успадкування генетичної інформації від одного покоління клітин до іншого.

Передача генетичної інформації (ДНК) від батьків до дитини (або ж від клітини до клітини) є фундаментальним питанням у біології. Анеуплоїдія, тобто нестача або надлишок хромосом, – це риса, притаманна майже всім різновидам раку людини і сприяє розвитку пухлин. Регулювання мітозу є особливо важливим для підтримки хромосомної стабільності. Наприклад, пухлинні клітини є анеуплоїдними через дефекти в сегрегації хромосом, тому вони породжують клітини з більшою або меншою кількістю генетичного матеріалу, ніж потрібно.

Тим не менш, незважаючи на його важливість, про процес регулювання мітозу відомо дуже мало. У статті, опублікованій у The Journal of Cell Science, група дослідників клітинного циклу з IDIBELL на чолі з Е. Кверальт описує новий механізм регуляції виходу з мітозу.

Ключовим компонентом для правильної сегрегації хромосом і регулювання мітозу є сепараза. У попередній роботі група д-ра Кверальт уперше описала участь білка Zds1 у мітозі. Цей білок взаємодіє із сепаразою, щоб забезпечити правильне генетичне успадкування від клітини до клітини. Нове дослідження вивчає молекулярний механізм, за допомогою якого білок Zds1 регулює мітоз і впливає на правильну сегрегацію хромосом. Модельними організмами, на яких проводилося дослідження, були дріжджі *Saccharomyces cerevisiae*. Доктор Кверальт вказує, що «механізми регуляції мітозу є дуже складними, а досліджені факти відчиняють двері для розробки конкретних препаратів, які дозволять стримати або скорегувати ці процеси при різних захворюваннях, особливо коли йдеться про рак». Вона пояснює, що більшість протипухлинних препаратів впроваджуються без знання того, як вони насправді працюють. Якщо ми відстежимо зворотний процес, тобто якщо ми почнемо розуміти щось про активність білка або частини білка, ми зможемо розробити певні лікарські препарати, щоб звести до мінімуму побічні ефекти». Дослідження д-ра Кверальт є важливим кроком у розвитку методів запобігання поділу пухлинних клітин.

Посилання: Zds1 регулює діяльність PP2ACdc55 та активацію Cdc14 під час мітотичного виходу за допомогою свого Zds-C-мотиву. Калабрія І., Баро Б.,

НОВИНИ

Родрігес-Родрігес Дж. А., Руссінол Н., Кверальт Е. *Journal of Cell Science*. 2012 PMID: 22427694 [електронна публікація].

Спільні дії двох білків дозволили виявити нову контрольну точку в регуляції клітинного циклу

Джерело: IDIBELL-Bellvitge Biomedical Research Institute

Виключення двох рибосомних субодиниць активує контроль клітинного циклу шляхом надіндукції p53

Зміни у формуванні рибосом викликають індукцію білка p53 і порушення клітинного циклу. Цей процес має вирішальне значення для розуміння фундаментальних біологічних механізмів і причин виникнення різноманітних захворювань. Так, учені з Bellvitge Biomedical Research Institute (IDIBELL) виявили, що така реакція виникає автономно, але залежить від того, яка рибосомна субодиниця (40S чи 60S) пошкоджується спільною дією двох білків рибосоми. Результати дослідження опубліковано в останньому номері журналу *Genes and Development*.

Білок p53, який продукується однойменним геном, є пухлинним супресором в організмі людини та інших ссавців. Половина людських пухлин мають мутації в гені p53, при інших різновидах раку спостерігаються зміни регуляторів цього гена. Однак, p53 є не лише пухлинним супресором, але й бере участь в інших клітинних процесах, таких як тривалість життя клітин, процеси окислення в мітохондріях і метаболізм глюкози. Активація білка p53 через дефекти у формуванні рибосом пов'язана з кількома рідкісними захворюваннями, які характеризуються мутаціями в компонентах клітинного ядра.

Дослідження вчених з IDIBELL показують, що взаємодія рибосомних білків RPL11 і RPL5 пригнічує Hdm2 – білок, який регулює деградацію p53. Це викликає підвищення рівня p53 і зупинку клітинного циклу. Отримані результати суперечать попереднім догмам, де йшлося, що інші рибосомні білки можуть викликати таку ж реакцію як RPL11 і RPL5.

Посилання: Фумагаллі С., Іваненков В.В., Тенг Т., Томас Дж. Надіндукція p53, викликана порушенням біогенезу рибосом 40S і 60S, призводить до активації нової G2/M-контрольної точки. *Genes Dev*. 2012 May 15;26(10):1028-40.

Рандомізоване подвійне сліпе порівняльне оцінювання терапевтичного впливу ситагліптину на протизагуклібенкламіду на пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу, які вже

лікуються піоглітазоном та метформіном: 3-річне дослідження

Giuseppe Derosa, Arrigo F.G. Cicero, Ivano G. Franzetti, Fabrizio Querci, Anna Carbone, Mario N. Piccinni, Angela D'Angelo, Elena Fogari, Pamela Maffioli. *Diabetes Technology & Therapeutics*. Лютий 2013 року

Мета. У дослідженні вивчалася користь потрійної пероральної терапії для поліпшення глікемічного контролю порівняно з монотерапією метформіном та з комбінованим лікуванням метформіном і піоглітазоном. Крім того, також порівнювалася потрійна комбінація метформін+піоглітазон+глібенкламід із комбінацією метформін+піоглітазон+ситагліптин.

Матеріали і методи. Після 2-річної вступної фази посиленого лікування метформіном та піоглітазоном 453 хворих на цукровий діабет 2 типу, які мали надмірну вагу, були рандомізовано розподілені на тих, що 1 рік вживали ситагліптин, і тих, які 1 рік приймали глібенкламід, для оцінки в якості основного результату змін рівня β-клітин у крові натще та після еуглікемічно-гіперінсулінемічного та гіперглікемічного клему. В якості вторинного результату оцінювався глікемічний контроль та резистентність до інсуліну.

Результати. Обидві потрійні комбінації були більш ефективними в зниженні рівня глікованого гемоглобіну порівняно з монотерапією метформіном та з подвійною терапією метформіном і піоглітазоном. Рівень інсуліну в плазмі натще та індекс резистентності до інсуліну, визначений за допомогою гомеостатичної моделі оцінки, були значно збільшені за потрійної терапії з глібенкламідом та знижені при лікуванні потрійною комбінацією з ситагліптином. Хоча ситагліптин не вплинув на показники гомеостатичної моделі оцінки β-функції, ця величина була значно збільшена при вживанні глібенкламіду. Ситагліптин при цьому знизив рівень проінсуліну в плазмі натще. Потрійна терапія з ситагліптином значно покращила показники функціонування β-клітин порівняно з лікуванням із глібенкламідом та монотерапією метформіном і комбінованим лікуванням метформін+піоглітазон.

Висновки. Подвійна комбінована терапія більш ефективна, ніж монотерапія, у поліпшенні глікемічного контролю. Коли подвійної терапії не достатньо для досягнення адекватного контролю глікемії, варто віддати перевагу ситагліптину перед глібенкламідом в якості третього агента через його позитивний вплив на β-клітини.

Підбірку новин підготував В.М. Пушкар'юв, переклад О. Заяц