



Омиксные технологии в диагностике онкологических заболеваний

Логинова Е. Н., Кирх Е. А., Лялюкова Е. А., Друк И. В., Нечаева Г. И., Кореннова О. Ю., Семенкин А. А.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, (Россия, 644099, Омская область, г. Омск, ул. Ленина, д. 12.)

Для цитирования: Логинова Е. Н., Кирх Е. А., Лялюкова Е. А., Друк И. В., Нечаева Г. И., Кореннова О. Ю., Семенкин А. А. Омиксные технологии в диагностике онкологических заболеваний. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2023;211(3): 69–73. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-211-3-69-73

✉ Для переписки:

Логинова

Екатерина

Николаевна

osma-genpract

@yandex.ru

Логинова Екатерина Николаевна, к.м.н., доцент, доцент кафедры внутренних болезней и семейной медицины ДПО

Кирх Елизавета Александровна, студентка 522 группы лечебного факультета

Лялюкова Елена Александровна, д.м.н., доцент, профессор кафедры внутренних болезней и семейной медицины ДПО

Друк Инна Викторовна, д.м.н., доцент, заведующая кафедрой внутренних болезней и семейной медицины ДПО

Нечаева Галина Ивановна, д.м.н., профессор, профессор кафедры внутренних болезней и семейной медицины ДПО

Кореннова Ольга Юрьевна, д.м.н., профессор, профессор кафедры внутренних болезней и семейной медицины ДПО

Семенкин Александр Анатольевич, д.м.н., профессор, профессор кафедры внутренних болезней и семейной медицины ДПО

Резюме

Высокая смертность и инвалидность от онкологических заболеваний остается одним из важных и до конца нерешенных вопросов современной медицины. По данным ВОЗ рак уверенно занимает второе место среди причин летальности во всем мире. Ежегодно от рака умирает примерно 9 млн человек, у более чем 14 млн обнаруживаются случаи рака. При этом по данным эпидемиологов в России отмечается тенденция к росту случаев онкозаболеваний, включая лиц молодого трудоспособного возраста, и нет достоверной, проверенной информации о причинах и механизмах развития опухолевых клеток. Жалобы пациент может начать предъявлять слишком поздно, поэтому не всегда удаётся это заподозрить и направить силы на предотвращение и профилактику этих заболеваний. Многие научно-исследовательские центры, клиники обеспокоены этой проблемой и углубленно занимаются ее решением. На сегодняшний день перспективным направлением в диагностике онкологических заболеваний являются омиксные технологии, которые изучаются, проверяются и постепенно внедряются в современную медицину. По мнению ученых, за омиксными технологиями будущее здравоохранения, поскольку они позволяют изучить генотип пациента, что позволит на ранних этапах предположить предрасположенность человека к тому или иному заболеванию, разработать методы коррекции и профилактики, подобрать наиболее эффективные методы лечения.

EDN: URFB1Y



Цель настоящего обзора — систематизация отечественных и зарубежных данных, посвященных современным результатам применения омиксных технологий в ранней диагностике онкологических заболеваний.

Ключевые слова: омиксные технологии, онкологические заболевания, персонализированная медицина

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

<https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-211-3-69-73>

Omics technologies in the diagnosis of oncological diseases

E.N. Loginova, E.A. Kirch, E.A. Lyalyukova, I.V. Druk, G.I. Nechaeva, O.Yu. Korennova, A.A. Semenkin
Omsk State Medical University, (12. st. Lenina, Omsk, 644099, Russia)

For citation: Loginova E. N., Kirch E. A., Lyalyukova E. A., Druk I. V., Nechaeva G. I., Korennova O. Yu., Semenkin A. A. Omics technologies in the diagnosis of oncological diseases. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2023;211(3): 69–73. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-211-3-69-73

✉ *Corresponding author:*

Ekaterina N.

Loginova

osma-genpract@

yandex.ru

Ekaterina N. Loginova, Associate Professor of the Department of Internal Diseases and Family Medicine (Postgraduate education), PhD, Associate Professor; ORCID: 0000-0002-0601-7044

Elizaveta A. Kirkh, Student of medical faculty; ORCID: 0000-0002-5649-2783

Elena A. Lyalyukova, Professor of the Department of Internal Diseases and Family Medicine (Postgraduate education), MD, Associate Professor; ORCID: 0000-0003-4878-0838

Inna V. Druk, Head of the Department of Internal Diseases and Family Medicine (Postgraduate education), MD, Associate Professor; ORCID: 0000-0001-8317-7765

Galina I. Nechaeva, Professor of the Department of Internal Diseases and Family Medicine (Postgraduate education), MD, Professor; ORCID: 0000-0002-2255-128X

Olga Yu. Korennova, Professor of the Department of Internal Diseases and Family Medicine (Postgraduate education), MD, Professor; ORCID: 0000-0001-8047-5521

Aleksander A. Semenkin, Professor of the Department of Internal Diseases and Family Medicine (Postgraduate education), MD, Professor; ORCID: 0000-0002-3786-9995

Summary

High mortality and disability from cancer remains one of the important and unresolved issues of modern medicine. Experts of WHO consider, that cancer is the second leading cause of death worldwide. Approximately 9 million people die of cancer each year, and more than 14 million are diagnosed with cancer. At the same time, according to Russian epidemiology, there is a trend to increase of cases of cancer, including people of young working age, and there is no reliable, verified information about the causes and mechanisms of development of tumor cells. The patient may begin to complain too late, so it is not always possible to suspect this and prevent the diseases. Many research centers and clinics are concerned about this problem and are deeply involved in solving it. To date, a promising direction in the diagnosis of oncological diseases are omics technologies, which are being studied, tested and gradually introduced into modern medicine. According to scientists, the future of healthcare lies with omics technologies, since they allow studying the whole patient's genotype, which will allow to suggest a person's predisposition to a particular disease very early, develop methods of correction and prevention, and select the most effective methods of treatment.

The purpose of this review is to systematize domestic and foreign data on the current results of the use of omics technologies in the early diagnosis of oncological diseases.

Keywords: omics technologies, oncological diseases, personalized medicine

Conflict of interest. Authors declare no conflict of interest.

Глобальной проблемой здравоохранения на протяжении многих лет остается проблема рака, потому что это многофакторное комплексное малоизученное заболевание, и для эффективности его лечения надо осуществлять раннюю диагностику и внедрять новые стратегии [1]. Под воздействием экзогенных и эндогенных факторов происходит целый ряд структурных изменений на молекулярном уровне генов, белков, пептидов, метаболитов, транскриптом, радиом, которые приводят к формированию опухолевой доминанты. Сложность заключается в том, что измененные молекулы связываются между собой и действуют в единой системе

опухолевого генеза, поэтому не представляется возможным использование всего лишь одной молекулы для формирования прогноза, разработки мер профилактики, диагностики и лечения рака [2]. Исходя из этого, перспективным и необходимым вариантом является развитие таких методов, которые позволят одновременно измерять десятки тысяч точек данных [3]. В итоге были предложены и объявлены основой развития точечной медицины омикс-технологии [4]. Под их значением подразумевают методы, в основе которых лежат достижения таких наук, как геномика, протеомика, метаболомика, транскриптомика, изучающих

устройства генов и реализацию информации, лежащей в их основе [5]. Они оказали важное значение на открытие диагностики нового поколения биомаркеров и лекарств [6]. Если раньше считалось, что препараты – это универсальные средства для лечения какого-либо заболевания, то современные достижения говорят об обратном. Эффективность применения того или иного средства будет зависеть от генетических факторов, ведущее значение среди которых отдается сигнальным молекулам, отвечающим за множественные межклеточные взаимодействия и определяющие патогенез развития социально значимых болезней [7].

С внедрением и изучением системных омиксных технологий исследования о подходах, механизмах и прогрессирования рака перешли от целевых вариантов, в основе которых лежали гипотезы, к нецелевым с акцентом на интегрированную диагностику, лечение и профилактику у конкретного пациента [1]. Поэтому в 1998 году было введено новое понятие «персонализированная медицина» в научный лексикон для обозначения индивидуального инновационного подхода [8]. В ее основе лежат современные достижения науки, и она опирается на два принципа: создание и моделирование данных для извлечения полной и единой информации, а моделирование полученных данных позволяет представить эту информацию в доступном, читаемом, удобном виде [8]. Предиктивная медицина использует новые способы диагностики на молекулярном уровне для лучшей эффективности лечения и выявления групп риска с предрасположенностью к определенным заболеваниям [9].

В настоящее время уже разработаны патофизиологические основы, методология и перспективы использования омиксных технологий в распознавании рака [10]. С их помощью можно получить многомасштабные и углубленные данные о клетках, организмах и популяции [6]. Развитие высокопроизводительных и доступных методов поможет в определении и разработке комбинированных методов лечения [11]. А. С. Чемезов вместе с соавторами констатирует тот факт, что персонализированный подход имеет ряд преимуществ, таких как: более выраженный эффект от проводимой терапии, уменьшение числа побочных эффектов и обнаружение признаков заболеваний на начальных этапах [9]. Помимо этого, есть еще один немаловажный фактор – экономическая целесообразность [12].

Омикс-технологии включают четыре взаимосвязанных направления. Первое – это геномика, которая проводит генетический анализ пациента и выявляет предрасположенность или уже наличие какого-либо заболевания [13]. Второе – протеомика, занимающаяся разъяснением идентичности белков в организме, изучением их структуры и функций [14]. Третье направление – это метаболомика, ответственная за изучение влияния ферментов, катаболических и анаболических процессов на развитие заболеваний [2]. И последнее – это фармакогеномика, благодаря которой, можно подобрать наиболее подходящие лекарственные средства, спрогнозировать риск нежелательных эффектов и субтерапевтический ответ на препараты [15]. Но несмотря на перспективность и положительные

моменты, у омиксных технологий есть и ряд отрицательных факторов. Образцы берутся до лечения и поэтому нельзя оценить, как менялась опухоль под действием препаратов. Более того для исследования используют лишь часть опухоли, которая может состоять из разнородных клеток и содержать резистентные невосприимчивые копии [16]. Рассмотрим каждое из направлений более подробно.

С помощью молекулы ДНК, а именно, благодаря исследованию ее фрагментов, можно предположить объем всех опухолей в организме, их гистологический тип, размер, количество новообразованных сосудов и причины гибели онкоклеток [17]. Кроме ДНК такие методы проводятся и в отношении микроРНК (некодирующая молекула РНК, состоящая из одной цепочки), обнаружение которой выступает в качестве признака поражения кардиомиоцитов и эндотелия [18]. Суть заключается в том, что микроРНК находится между кодирующими генами и образует шпильку на транскрибированной РНК. С помощью ферментов эта шпилька отрезается и перемещается в цитоплазму, где разделяется на деградирующую цепь и ведущую микро РНК, которая взаимодействует с мРНК, разрушает её и нарушает экспрессию белка [19]. На сегодняшний день существуют целые базы данных, повышение того или иного вида микроРНК в анализе позволяет заподозрить рак конкретной локализации [20].

Благодаря протеомным исследованиям удалось обнаружить ключевые биомаркеры опухолей. Так, например, обнаружение ER (рецептор к эстрогену), PR (рецептор к прогестерону), HER-2 (рецептор второго типа к человеческому эпидермальному фактору роста) говорит о поражении молочной железы; AFP (белок-переносчик, участвующий в организации опухолевого гомеостаза), AFLP, DCP – печени; HER-2, GIST, c-KIT- желудка; ALK (рецептор тирозинкиназы анапластической лимфомы), EGFR (ген рецептора эпидермального фактора роста), KRAS (протоонкоген) – легких и т.д. [1]. Кроме того, существуют белки-регуляторы (Bcl-2) и ингибиторы апоптоза (DCL-XL, BFL-1, MCL-1), которые также имеют важное значение в диагностике онкозаболеваний [21].

Персонализированная медицина развивается и с помощью внедрения и изучения метаболомики, структурным компонентом которой выступает метаболит, продукт экспрессии генов [9]. Исследованию, в основном, подвергается кровь или моча, но доказано и изучение слюны, преимуществом которого является неинвазивность [22]. Интерпретация результатов основывается на результатах масспектрометрии, ядерного магнитного резонанса, жидкостной или газовой хроматографии [23]. Несомненный плюс этих методик заключается в том, что их можно проводить многократно и оценивать эффективность подобранной терапии, влияние различных факторов, оказывающих влияние на организм [22].

Фармакогеномика необходима на этапе подбора и проведения лечения, потому что изучает запрограммированную реакцию пациентов на препараты. На сегодняшний момент времени уже доказано, что мутации на уровне генетического аппарата

приводят к изменению активности ферментов и рецепторов, таким образом меняют фармакологическую активность лекарственных средств [24]. Помимо этого, течение заболевания будет зависеть не только от организма самого человека, но и от типа опухоли, поэтому в нашей стране сейчас проводятся многочисленные исследования, направленные на изучение этого влияния [9]. Также фармакогеномика занимается изучением того, как препараты влияют на экспрессию генов. Полученные результаты вносят в инструкцию по применению лекарственных средств [25]. Для того, чтобы спрогнозировать как организм больного реагирует на лечение, необходимо сосредоточиться на вариантах генного кодирования (ферментах, переносчиках, клетках-мишенях) и провести анализ гаплотипов человеческого лейкоцитарного антигена [26]. С 2015 г. к ста семидесяти четырем лекарственным препаратам была приложена фармакогеномная метка, показывающая насколько информативно будет проведение генотипирования пациента в отношении данного препарата. Это имеет важное значение в лечении злокачественной патологии, потому что изменение в геноме

опухоли прямо пропорционально положительному эффекту от конкретного лекарственного средства [27]. Резюмируя вышесказанное. Благодаря достижениям фармакогеномики, врач может подобрать индивидуальное лечение для каждого пациента с минимально выраженными нежелательными эффектами, но максимальным положительным ответом в отношении конкретного заболевания.

Таким образом, внедрение омических технологий в клиническую и рутинную практику является основой для совершенствования персонализированной медицинской помощи. Благодаря геномике, протеомике, метаболомике и фармакогеномике (формирующих омические технологии) становится возможным диагностика онкологических заболеваний на ранних этапах развития, индивидуальный и более совершенный, подходящий подбор лекарственных средств, с минимальным количеством нежелательных последствий. Применение таких технологий позволит разработать и внедрить новые, более эффективные и целесообразные методы диагностики и лечения социально значимых заболеваний, среди которых одно из ведущих мест занимают онкологические заболевания.

Литература | References

- Ziegler A, Koch A, Krockenberger K, et al Personalized medicine using DNA biomarkers: a review. *Hum Genet.* 2012;131(10):1627–1638. doi: 10.1007/s00439-012-1188-9.
- Bujak R., Struck-Lewicka W., Markuszewski M. J., et al Metabolomics for laboratory diagnostics. *J Pharm Biomed Anal.* 2015;113:108–120. doi: 10.1016/j.jpba.2014.12.017.
- Maliepaard M., Nofziger C., Papaluca M., et al. Pharmacogenetics in the evaluation of new drugs: a multi-regional regulatory perspective. *Nat Rev Drug Discov.* 2013;12(2):103–115. doi: 10.1038/nrd3931.
- Olivier M, Asmis R, Hawkins G. A., et al. The Need for Multi-Omics Biomarker Signatures in Precision Medicine. *Int J Mol Sci.* 2019;26(20(19):4781 doi: 10.3390/ijms20194781.
- Terekhova A. A., Nelyubina E. G., Bobkova E. Yu., et al. [Omics technologies: true or false? Paradigm.]. 2019;(2):179–183. (in Russ.)
Терехова А. А., Нелюбина Е. Г., Бобкова Е. Ю. и др. Омические технологии: правда или ложь? Парадигма. 2019;(2):179–183.
- Wake D. T., Ilbawi N., Dunnenberger H. M., et al Pharmacogenomics: Prescribing Precisely. *Med Clin North Am.* 2019;103(6):977–990. doi: 10.1016/j.mcna.2019.07.002.
- Paltsev M. A., Kvetnoy I. M., Polyakova V. O. et al. Signal molecules: place and role in personalized diagnosis, treatment and prevention of socially significant diseases. *Molecular medicine.* 2012;(5):3–8. (in Russ.)
(Пальцев М. А., Кветной И. М., Полякова В. О. и др. Сигнальные молекулы: место и роль в персонализированной диагностике, лечении и профилактике социально значимых заболеваний. Молекулярная медицина. 2012;(5):3–8.
- Goetz L.H, Schork N. J. Personalized medicine: motivation, challenges, and progress. *Fertil Steril.* 2018 Jun;109(6):952–963. doi: 10.1016/j.fertnstert.2018.05.006
- Paltsev M. A., Chemezov A. S., Linkova N. S. et al. Omics technology: the role and significance for personalized medicine. *Molecular medicine.* 2019(4):3–8. (in Russ.) doi: 10.29296/24999490-2019-04-01.
Пальцев М. А., Чemezov А. С., Линькова Н. С. И др. Омические технологии: роль и значение для развития персонализированной медицины. Молекулярная медицина. 2019(4):3–8. doi: 10.29296/24999490-2019-04-01.
- Cheng T, Zhan X. Pattern recognition for predictive, preventive, and personalized medicine in cancer. *EPMA J.* 2017;9(8(1):51–60. doi: 10.1007/s13167-017-0083-9.
- John A, Qin B, Kalari K. R., et al. Patient-specific multi-omics models and the application in personalized combination therapy. *Future Oncol.* 2020;16(23):1737–1750. doi: 10.2217/fon-2020-0119.
- Di Paolo A., Sarkozy F., Ryll B., et al Personalized medicine in Europe: not yet personal enough? *BMC Health Serv Res.* 2017;17(1):289. Published 2017.19. doi: 10.1186/s12913-017-2205-4.
- Del Giacco L, Cattaneo C. Introduction to genomics. *Methods Mol Biol.* 2012;823:79–88. doi: 10.1007/978-1-60327-216-2_6.
- Aslam B., Basit M., Nisar M. A., et al. Proteomics: Technologies and Their Applications. *J Chromatogr Sci.* 2017;55(2):182–196. doi: 10.1093/chromsci/bmw167.
- Yoo B. C., Kim K. H., Woo S. M., et al. Clinical multi-omics strategies for the effective cancer management. *J Proteomics.* 2018;30:188:97–106. doi: 10.1016/j.jprot.2017.08.010.
- Zhukov N. V., Zaretskiy A. R., Lukianov S. A., et al. Study of circulating tumor DNA (liquid biopsy). Prospects for use in oncology. *Oncohematology.* 2014;4:28–36. (in Russ.)
Жуков Н. В., Зарецкий А. Р., Лукьянов С. А., и др. Исследование циркулирующей опухолевой ДНК (жидкая биопсия). Перспективы использования в онкологии. Онкогематология. 2014;4:28–36.

17. Cheung A. H., Chow C., To K. F. Latest development of liquid biopsy. *J Thorac Dis.* 2018;10 (Suppl 14): S1645-S1651. doi: 10.21037/jtd.2018.04.68.
18. Manak N. A. Personalized and translational medicine: new approaches to treatment. *Healthcare.* 2014;9:41–5. (in Russ.)
Манак Н. А. Персонализированная и трансляционная медицина: новые подходы к лечению. *Здравоохранение.* 2014;9:41–5.
19. Aushev V. N. MicroRNAs: Small molecules with big value. *Clinical oncohematology.* 2015;8(1):1–12. (in Russ.)
Аушев В. Н. МикроРНК: малые молекулы с большим значением. *Клиническая онкогематология.* 2015;8(1):1–12.
20. Raschellà G, Melino G, Gambacurta A. Cell death in cancer in the era of precision medicine. *Genes Immun.* 2019;20(7):529–538. doi: 10.1038/s41435-018-0048-6.
21. Tebani A, Afonso C, Marret S., et al. Omics-Based Strategies in Precision Medicine: Toward a Paradigm Shift in Inborn Errors of Metabolism Investigations. *Int J Mol Sci.* 2016;14;17(9):1555. doi: 10.3390/ijms17091555.
22. Tlegenov A. Sh., Bogenbay G. A. Prospects for the introduction of OMICS technologies for personalized medicine. *Bulletin of KazNMU.* 2017;1:160–2. (in Russ.)
Тлегенов А. Ш., Богенбай Г. А. Перспективы внедрения ОМИКС-технологий персонализированной медицины. *Вестник КазНМУ.* 2017;1:160–2.)
23. Tlegenov A. Sh., Abylayuly Zh., Bogenbay G. A. Metabolic research: a clinician's perspective. *Bulletin of KazNMU.* 2017;1:158–60. (in Russ.)
Тлегенов А. Ш., Абылайулы Ж., Богенбай Г. А. Метаболические исследование: взгляды клинициста. *Вестник КазНМУ.* 2017;1:158–60.
24. Johnson J. A. Pharmacists should jump onto the clinical pharmacogenetics train. *Am J Health Syst Pharm.* 2016;73(23):2013–2016. doi: 10.2146/ajhp160046.
25. Barysheva V. O., Ketova G. G. Personalized medicine: the implementation of pharmacogenetics in practice. *Continuing medical education and science.* 2016;11(1):4–7. (in Russ.)
Барышева В. О., Кетова Г. Г. Персонализированная медицина: реализация фармакогенетики в практике. *Непрерывное медицинское образование и наука.* 2016;11(1):4–7.)
26. Khokhlov A. L., Yavorskiy A. N., Pozdnyakov N. O. et al. Clinical and genetic aspects of therapy of patients with atherosclerosis. *Archives of Internal Medicine.* 2018;1:45–51. (in Russ.)
Хохлов А. Л., Яворский А. Н., Поздняков Н. О., и др. Клинико-генетические аспекты терапии пациентов с атеросклерозом. *Архив внутренней медицины.* 2018;1:45–51.
27. Panoutsopoulou K., Avgeris M., Scorilas A. MiRNA and long non-coding RNA: molecular function and clinical value in breast and ovarian cancers. *Expert of Molecular Diagnostics.* 2018. doi: 10.1080/14737159.2019.1673732.