

МИНИСТЕРСТВО ЗДРОВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ
УЗБЕКИСТАН

ФЕРГАНСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ
ОБЩЕСТВЕННОГО ЗДОРОВЬЯ

СУЛАЙМАНОВ ДИЛШОД АБДУРАХИМОВИЧ

«УТВЕРЖДАЮ»

Ректор Ферганского медицинского
института общественного здоровья,
д.м.н., профессор



А.А.Сидиков

«31» 05 2025г.

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ РАКА

МОНОГРАФИЯ



Фергана – 2025 г.

УДК: 616-006-056.7

КБК: 55.6

С.89

СУЛАЙМАНОВ ДИЛШОД АБДУРАХИМОВИЧ

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ РАКА [МОНОГРАФИЯ] Фергана

Издательство “Classic”-2025. 124-ст.

ISBN: 978-9910-559-34-1

Главный редактор:

Юлдашев Ф. – доктор медицинских наук, профессор

Рецензенты:

Доктор философии по медицине (PhD) **Эгамбердиев Д.**

Доктор философии по медицине (PhD) **Зокиров М.**

Монография «Генетические основы рака» посвящена всестороннему анализу молекулярно-генетических механизмов, лежащих в основе канцерогенеза, и современным подходам к диагностике, лечению и профилактике злокачественных новообразований на основе персонализированной генетической информации. Работа объединяет фундаментальные теоретические концепции с клиническими реалиями современной онкологии, акцентируя внимание на роли мутаций, онкогенов, генов-супрессоров опухолевого роста, нестабильности генома, эпигенетических нарушений и регуляции экспрессии генов в патогенезе различных форм рака. Особое внимание в монографии уделено наследственным формам рака, включая синдромы BRCA-ассоциированного рака молочной железы и яичников, Li-Fraumeni и ретинобластому, с детальным разбором клинической значимости генетического консультирования и превентивных стратегий. Отдельные главы посвящены методам генетических исследований — от классического кариотипирования и FISH до высокопроизводительного секвенирования (NGS), биоинформатики и использования международных онкогеномных баз данных (TCGA, COSMIC). Монография раскрывает актуальные аспекты внедрения генетики в клиническую практику: использование биомаркеров, таргетной терапии, иммунотерапии и мониторинга минимальной остаточной болезни. Поднимаются этико-правовые вопросы, связанные с доступностью и интерпретацией генетической информации, а также обозначены перспективы развития онкогенетики, включая редактирование генома, мультимодные подходы и влияние микробиоты.

Книга адресована врачам-онкологам, клиническим генетикам, исследователям, специалистам в области молекулярной биологии и биоинформатики, а также студентам медицинских и биологических факультетов. Монография может служить как учебным пособием, так и справочным руководством по ключевым аспектам современной онкогенетики.



УДК: :616-006-056.7

КБК: 55.6

ISBN:978-9910-559-34-1

Издательство “Classic” – 2025

© Д. Сулайманов. 2025.

ОГЛАВЛЕНИЕ

Список сокращений.....	5
ВВЕДЕНИЕ	7
ГЛАВА 1. Теоретические основы генетики опухолевого процесса	11
§1.1 Основные понятия и определения: генетика, онкогенез, мутация, онкогены, супрессоры опухолей	11
§1.2 История развития генетики рака.....	13
§1.3 Основы молекулярной биологии клеточного цикла и апоптоза.....	16
§1.4 Генетическая нестабильность как фактор канцерогенеза	20
§1.5 Эпигенетика и её роль в развитии опухолей	23
Глава 2. Молекулярно-генетические механизмы канцерогенеза	27
§2.1 Онкогены и механизмы их активации	27
§2.2 Гены-супрессоры опухолевого роста	30
§ 2.3 Геномные перестройки: делеции, амплификации, транслокации	33
§ 2.4 МикроРНК и некодирующие РНК в патогенезе опухолей ..	37
§2.5 Метилирование ДНК и модификации гистонов	40
Глава 3. Наследственные формы рака	44
§3.1 Критерии наследуемости злокачественных новообразований	44
§3.2 Наследственный рак молочной железы и яичников (BRCA1/2)	47
§3.3 Наследственный рак молочной железы и яичников (BRCA1/2)	51
§3.4 Семейные опухолевые синдромы (Li-Fraumeni, ретинобластома и др.)	54
§3.5 Генетическое консультирование и профилактика	58
Глава 4. Методы исследования в генетике рака	62
§4.1 Кариотипирование и флуоресцентная гибридизация (FISH) ..	62
§4.2 ПЦР, секвенирование и NGS (Next Generation Sequencing)..	65
§4.3 Микрочипы, CRISPR/Cas9 и геномное редактирование	69

§4.4 Биоинформатика и анализ онкогеномов	73
§4.5 Современные базы данных мутаций и онкогенов (COSMIC, TCGA).....	76
Глава 5. Генетика рака в клинической практике	80
§5.1 Биомаркеры и персонализированная медицина	80
§5.2 Генетическое тестирование и таргетная терапия.....	83
§5.3 Иммуноterapia и генетические предикторы её эффективности.....	87
§5.4 Мониторинг минимальной остаточной болезни	90
§5.5 Этические и юридические аспекты генетических исследований	93
Глава 6. Перспективы и вызовы генетики рака	97
§6.1 Будущее онкогенетики: профилактика и ранняя диагностика	97
§6.2 Разработка новых таргетных препаратов	100
§6.3 Роль микробиоты и её генома в онкогенезе	103
§6.4 Интеграция мультиомных данных в онкологию.....	106
§6.5 Проблемы доступности и интерпретации генетических данных	109
Заключение	114
Список литературы	118

Список сокращений

АТ —	Антитела
БРКА1/2 —	Гены предрасположенности к раку молочной железы и яичников (BRCA1/BRCA2)
ВПЧ —	Вирус папилломы человека
ДНК —	Дезоксирибонуклеиновая кислота
РНК —	Рибонуклеиновая кислота
мРНК —	Матричная рибонуклеиновая кислота
тРНК —	Транспортная рибонуклеиновая кислота
микроРНК —	Микро-рибонуклеиновая кислота
нкРНК —	Некодирующие рибонуклеиновые кислоты
ФИШ —	Флуоресцентная гибридизация in situ (FISH — Fluorescence In Situ Hybridization)
ПЦР —	Полимеразная цепная реакция
ОТ-ПЦР —	Обратная транскриптазная ПЦР
РКП —	Рак кишечника (наследственный неполипозный)
НГС —	Секвенирование нового поколения (Next Generation Sequencing, NGS)
ЦОП —	Центр опухолевого происхождения
СОМ —	Соматическая мутация
ГМ —	Герминативная мутация
СНП —	Однонуклеотидный полиморфизм (SNP — Single Nucleotide Polymorphism)
ТМВ —	Tumor Mutational Burden (мутационная нагрузка опухоли)
MSI —	Микросателлитная нестабильность (Microsatellite Instability)
LOH —	Потеря гетерозиготности (Loss of Heterozygosity)
CNV —	Вариации числа копий (Copy Number Variation)
FDR —	Частота ложных открытий (False Discovery Rate)

NHEJ —	Неоднородный неполный репарирующий путь (Non-Homologous End Joining)
HR —	Гомологичная рекомбинация (Homologous Recombination)
TCGA —	The Cancer Genome Atlas (Атлас генома рака)
ICGC —	International Cancer Genome Consortium (Международный консорциум по изучению генома рака)
COSMIC —	Catalogue Of Somatic Mutations In Cancer
WHO —	Всемирная организация здравоохранения
ВОЗ —	Всемирная организация здравоохранения (рус.)
МРБ —	Минимальная остаточная болезнь
ЦТДНК —	Циркулирующая опухолевая ДНК
ИП —	Иммунные контрольные точки (checkpoints)
ИКТ —	Ингибиторы контрольных точек
ГК —	Генетическое консультирование
ТТ —	Таргетная терапия
ЭГФР —	Рецептор эпидермального фактора роста (EGFR)
КРАС —	Онкоген KRAS
ПД-1/ПД-Л1 —	Программируемая смерть клетки/лиганда (PD-1/PD-L1)
МГТ —	Мультигенное тестирование
ИИ —	Искусственный интеллект
ЦНС —	Центральная нервная система
КИ —	Клиническое исследование
ГМТ —	Геномные методы терапии
ЭНМ —	Эпигенетическая нестабильность
АЦ —	Актовая цитогенетика
ГФР —	Генетические факторы риска
СТ —	Секвенирование транскриптома

ВВЕДЕНИЕ

Онкологические заболевания остаются одними из наиболее серьёзных вызовов современной медицины, науки и общественного здравоохранения. По данным Всемирной организации здравоохранения, рак занимает одно из первых мест среди причин смертности в мире. Несмотря на значительный прогресс в диагностике, терапии и профилактике, показатели заболеваемости и смертности от различных форм злокачественных новообразований продолжают оставаться высокими, что свидетельствует о сложности и многофакторности природы этих патологий.

Среди множества направлений, в которых ведётся научный поиск в области онкологии, особое значение приобретает изучение генетических основ канцерогенеза. Именно в последние десятилетия благодаря достижениям молекулярной биологии, генетики и биоинформатики появилась возможность не просто описывать морфологические или клинические проявления опухолевых процессов, но и вникать в их глубинные молекулярные и генетические механизмы. Это позволило не только значительно расширить наши представления о природе рака, но и сформировать принципы персонализированной медицины, в которой лечение подбирается с учётом индивидуального генетического профиля пациента и его опухоли.

Генетика рака как научное направление изучает как наследственные, так и соматические (приобретённые в процессе жизни) мутации, лежащие в основе неконтролируемого деления клеток, нарушений механизмов апоптоза, дифференцировки и иммунного надзора. Злокачественные новообразования возникают в результате накопления в клетке критического количества генетических и/или эпигенетических изменений, затрагивающих ключевые звенья клеточного цикла, репарации ДНК, сигнальных путей и генной регуляции. Мутации в онкогенах, инактивация генов-супрессоров опухолевого роста, нарушения регуляции микроРНК, эпигенетические модификации — всё это играет центральную роль в формировании опухолевого фенотипа.

При этом важно отметить, что рак — это не одно заболевание, а гетерогенная группа патологий, каждая из которых имеет свою уникальную молекулярную архитектуру. Современные методы анализа, включая высокопроизводительное секвенирование нового

поколения (Next Generation Sequencing, NGS), позволили создать «генетический ландшафт» различных опухолей, определить молекулярные подписи и разработать подходы к таргетной терапии, направленной на устранение конкретных мутационных драйверов. В рамках этого подхода также развиваются методы иммунотерапии, в которых генетические маркеры используются для оценки чувствительности к ингибиторам контрольных точек.

Одной из ключевых проблем остаётся изучение наследственных форм рака, обусловленных герминативными мутациями. В рамках этой области активно исследуются гены BRCA1/2, TP53, MLH1, APC и многие другие, нарушение которых существенно повышает риск развития рака молочной железы, яичников, толстой кишки и других органов. Генетическое консультирование и превентивные меры в семьях с обременённым онкологическим анамнезом становятся важнейшей частью онкопрофилактики.

С другой стороны, большая часть онкологических заболеваний возникает спорадически, в результате сложного взаимодействия между генетической предрасположенностью и экзогенными факторами риска (канцерогены, ионизирующее излучение, вирусные инфекции и пр.). Понимание этих взаимодействий лежит в основе предсказательной и превентивной медицины, направленной на снижение риска и раннее выявление опухолей.

Таким образом, генетика рака на сегодняшний день представляет собой интердисциплинарную область, объединяющую в себе методы и знания молекулярной биологии, цитогенетики, онкологии, иммунологии, фармакогенетики и клинической медицины. Её прикладное значение трудно переоценить: от ранней диагностики до мониторинга рецидивов, от разработки таргетных препаратов до этического регулирования генетических тестов.

Не менее важным аспектом является развитие биоинформатики и аналитических платформ, позволяющих анализировать гигабайты геномных данных, выделять значимые мутации, выстраивать прогностические модели и визуализировать сложные молекулярные взаимодействия. Эти технологии уже находят применение в клинической практике, трансформируя подходы к лечению и прогнозированию течения болезни.

Следует также подчеркнуть, что с этической точки зрения генетические исследования в онкологии требуют особой деликатности и регламентации. Вопросы информированного

согласия, защиты персональных данных, возможности пренатального или предракового генетического скрининга требуют всестороннего анализа и профессионального подхода как со стороны врачей, так и со стороны законодателей.

Настоящая монография посвящена системному рассмотрению всех ключевых аспектов генетики рака: от теоретических основ и исторического становления дисциплины до современных методов генетического анализа, клинических применений и будущих перспектив. В ходе изложения будут рассмотрены:

- основные молекулярно-генетические механизмы канцерогенеза;
- принципы классификации мутаций, вовлечённых в опухолевый процесс;
- наследственные формы рака и возможности профилактики;
- методы генетической диагностики и прогнозирования;
- генетические аспекты таргетной терапии и персонализированного лечения;
- проблемы интерпретации и этико-правовые аспекты генетических данных.

Целью данной монографии является объединение фундаментальных и прикладных знаний в области генетики онкологических заболеваний с целью создания целостного представления о современном состоянии и перспективах развития этого важнейшего научного и клинического направления.

Задачи исследования включают:

- выявление ключевых генов и мутаций, участвующих в патогенезе различных форм рака;
- анализ механизмов наследования опухолевых предрасположенностей;
- систематизацию современных методов молекулярной диагностики;
- анализ применимости генетических данных в выборе терапевтической тактики;
- обсуждение вызовов и этических аспектов внедрения онкогенетики в клиническую практику.

Объектом исследования являются генетические изменения, лежащие в основе онкогенеза, а также подходы к их выявлению и интерпретации. Предмет исследования — структурные, функциональные и регуляторные компоненты генома, вовлечённые в развитие и прогрессирование злокачественных опухолей, включая как герминативные, так и соматические мутации.

Методологическая основа исследования включает в себя сравнительный, системный, клинико-генетический и молекулярно-биологический подходы, позволяющие комплексно рассматривать процессы мутагенеза, трансформации клеток и прогрессии опухолевого заболевания.

Таким образом, данное исследование нацелено на глубокое научное осмысление механизмов опухолевой трансформации с позиций современной генетики и молекулярной медицины, а также на практическое применение полученных знаний в целях ранней диагностики, профилактики и повышения эффективности лечения онкологических заболеваний. В условиях быстро развивающейся науки и стремительной интеграции генетических данных в клиническую практику, системное представление об основных принципах и достижениях генетики рака приобретает исключительную актуальность и практическую значимость.

ГЛАВА 1. Теоретические основы генетики опухолевого процесса

§1.1 Основные понятия и определения: генетика, онкогенез, мутация, онкогены, супрессоры опухолей

Современная онкология как область медицины и биологических наук базируется на строгом и последовательном употреблении терминов, отражающих молекулярную природу опухолевых процессов. Особенно это актуально для генетики рака — дисциплины, находящейся на стыке клинической медицины, молекулярной биологии и биоинформатики. Прежде чем перейти к анализу механизмов опухолевой трансформации, необходимо четко очертить ключевые понятия, лежащие в основе всей онкогенетической парадигмы.

Генетика — наука о наследственности и изменчивости живых организмов — в контексте онкологии приобретает особое значение. Геном человека включает около 20 000 кодирующих белки генов, а также многочисленные регуляторные и не кодирующие последовательности, обеспечивающие экспрессию, стабильность и контроль работы этих генов. Нарушения в генетической информации, вызванные мутациями, эпигенетическими изменениями или хромосомными перестройками, могут приводить к запуску онкогенеза.

Современная онкогенетика изучает как наследуемые (герминативные), так и приобретённые (соматические) изменения, приводящие к злокачественной трансформации клеток. Особое внимание уделяется не только идентификации конкретных мутаций, но и пониманию механизмов, посредством которых эти мутации нарушают нормальную регуляцию клеточного цикла, апоптоза и других критически важных процессов.

Онкогенез представляет собой сложный, многоступенчатый процесс трансформации нормальной клетки в злокачественную. Его можно условно разделить на три стадии:

1. Инициация — появление первичных генетических изменений;
2. Промоция — усиление клеточной пролиферации за счёт стимуляции мутированных сигнальных путей;
3. Прогрессия — накопление дополнительных мутаций, обеспечивающих инвазивность, ангиогенез и метастазирование.

Ключевым моментом в онкогенезе является нарушение гомеостаза между клеточным делением и контролем за этим процессом. При этом важнейшую роль играют мутации, активирующие онкогены, и инактивация генов-супрессоров опухолевого роста.

Мутацией называют устойчивое изменение генетического материала клетки. В контексте онкологии мутации классифицируются по различным критериям:

- По природе изменений: точечные (замена одного нуклеотида), делеции, вставки, дупликации, инверсии, транслокации;
- По уровню воздействия: нейтральные, патогенные, вероятные;
- По происхождению: герминативные и соматические.

Особое значение в канцерогенезе имеют соматические мутации, возникающие в клетках тела на протяжении жизни организма. Они могут приводить к нарушению регуляции экспрессии генов, усилению пролиферации, снижению чувствительности к апоптозу, а также к формированию опухолевой гетерогенности.

Онкогены — это гены, мутация или гиперактивация которых приводит к злокачественной трансформации клетки. Как правило, онкогены происходят от нормальных клеточных протоонкогенов, участвующих в регуляции роста и деления. В нормальных условиях протоонкогены кодируют белки, участвующие в передачах сигналов, контроле цикла, апоптозе и дифференцировке.

Основные механизмы активации онкогенов:

- Точечные мутации (например, KRAS, NRAS);
- Генная амплификация (HER2/neu);
- Хромосомные транслокации (например, BCR-ABL при хроническом миелолейкозе);
- Эпигенетические derepression — снижение уровня регуляции экспрессии.

Активация онкогенов приводит к тому, что клетки теряют зависимость от внешних сигналов роста, приобретают автономность, резистентность к апоптозу и пролиферативное преимущество.

Гены-супрессоры опухолевого роста выполняют противоположную функцию — они ограничивают деление клеток, способствуют репарации ДНК и индукции апоптоза. Их инактивация приводит к потере контроля над клеточным циклом. Известными примерами являются:

- TP53 — "страж генома", активируемый при повреждении ДНК;
- RB1 — контролирует переход клетки из фазы G1 в фазу S;
- BRCA1/2 — участвуют в гомологичной репарации двухцепочечных разрывов ДНК;
- APC — супрессор колоректального рака.

Супрессоры часто инактивируются по так называемой "двухударной" модели Кнудсона: первый удар — мутация в одном аллеле, второй — делеция или инактивация другого. Также возможны эпигенетические модификации (например, метилирование промотора).

Опухолевая трансформация возникает не как результат одного изменения, а в результате последовательного нарушения баланса между активаторами и ингибиторами клеточного роста. Одновременная активация онкогенов и инактивация супрессоров приводит к экспоненциальному росту опухолевых клеток, нарушению архитектуры ткани, инвазии и метастазированию.

Понимание основных понятий и терминов, таких как мутация, онкоген, ген-супрессор, онкогенез и генетика, имеет принципиальное значение для анализа механизмов канцерогенеза. Эти определения служат базисом для дальнейшего изучения более сложных взаимодействий, молекулярных путей и терапевтических подходов. Современная онкогенетика требует от исследователя чёткого понятийного аппарата и способности мыслить в междисциплинарных категориях — от генной регуляции до клинического прогноза и персонализированного лечения.

Раздел, посвящённый основным терминам, представляет собой отправную точку для анализа молекулярных механизмов опухолевого процесса, клинических аспектов наследственных форм рака и стратегий противоопухолевой терапии на основе генетических данных.

§1.2 История развития генетики рака

Развитие представлений о природе злокачественных опухолей на протяжении столетий проходило сложный и многоступенчатый путь — от метафизических и гуморальных теорий до современных молекулярно-генетических моделей. Эволюция науки о раке тесно связана с развитием общей биологии, медицины, микроскопии, цитологии, а затем — биохимии, молекулярной биологии и,

наконец, генетики. В современном контексте генетика рака выступает как самостоятельная и крайне динамичная дисциплина, лежащая в основе онкологической диагностики, прогностики и терапии. Однако становление этого научного направления происходило поэтапно, в тесной взаимосвязи с достижениями смежных наук и открытием ключевых молекулярных механизмов.

Первые описания злокачественных новообразований восходят к античной медицине, в частности, к Гиппократу и Галену. Уже в III веке до н.э. Гиппократ использовал термин «карцинома» (от греч. *karkinos* — рак) для описания опухолей с выраженным инвазивным ростом. Однако доминирующей парадигмой до конца XVIII века оставалась гуморальная теория, согласно которой рак возникал из-за избытка чёрной жёлчи. Эти представления не имели под собой эмпирической базы и не объясняли механизмы развития опухолей.

Решающим поворотным моментом стало формирование клеточной теории в XIX веке. Работы Рудольфа Вирхова, сформулировавшего принцип *omnis cellula e cellula* («каждая клетка — из клетки»), положили начало пониманию опухоли как клеточной патологии. Вирхов одним из первых предположил, что рак является следствием нарушенного клеточного деления. Это открытие стало основой для последующего перехода к изучению структурных и функциональных особенностей опухолевой клетки.

С развитием генетики, начавшейся с работ Грегора Менделя и открытия хромосомной теории наследственности (Т. Бовери, В. Саттон), появилось предположение, что рак может иметь генетическую природу. Уже в 1914 году Теодор Бовери выдвинул гипотезу, согласно которой злокачественная трансформация клетки является результатом мутаций в хромосомах, приводящих к неконтролируемому делению. Хотя это предположение долгое время оставалось лишь теоретическим, оно предвосхитило многие последующие открытия XX века.

Параллельно развивались идеи о вирусной природе опухолей. В 1911 году Пейтон Раус открыл саркому у кур, вызываемую фильтруемым агентом (впоследствии названным вирусом Рауса), что стало первым доказательством возможности вирусной этиологии рака. Позднее были идентифицированы вирусы, вызывающие опухоли у человека, такие как вирус Эпштейна-Барр, вирус папилломы человека (ВПЧ), вирус гепатита В и С, что существенно расширило онкогенетическую парадигму.

Настоящий прорыв в понимании молекулярных механизмов рака произошёл с 1950-х годов — в эпоху бурного развития молекулярной биологии. Открытие структуры ДНК (Уотсон и Крик, 1953), описание механизмов транскрипции, трансляции, репликации и мутагенеза, а также создание методов генной инженерии, создали предпосылки для идентификации генов, вовлечённых в онкогенез.

В 1970-х годах в онковирусах были обнаружены вирусные онкогены (v-onc), гомологичные клеточным протоонкогенам. Это стало первым подтверждением того, что клетки млекопитающих содержат собственные гены, которые в случае мутации или активации способны запускать опухолевый рост. Такие гены получили название протоонкогены, а их мутантные версии — онкогены.

В этот же период начали активно исследоваться гены-супрессоры опухолевого роста. Теория «двух ударов» (two-hit hypothesis), предложенная Альфредом Кнудсоном в 1971 году, на основе анализа ретинобластомы, объясняла, что инактивация обоих аллелей гена RB1 ведёт к развитию опухоли. Эта модель легла в основу концепции генетического контроля клеточного цикла и стала краеугольным камнем в понимании молекулярной онкологии.

Одновременно с этим активно развивались методы цитогенетики и молекулярной диагностики, позволившие выявлять характерные хромосомные аномалии при различных формах рака (например, транслокация t(9;22) при хроническом миелолейкозе — филодельфийская хромосома, приводящая к образованию гена BCR-ABL).

Наступление геномной эпохи ознаменовалось завершением проекта «Геном человека» (2003), что дало исследователям мощный инструмент для расшифровки молекулярных особенностей опухолей. Было запущено множество международных онкогеномных проектов (The Cancer Genome Atlas — TCGA, International Cancer Genome Consortium — ICGC), в рамках которых были секвенированы сотни образцов опухолевых и нормальных тканей. Это позволило составить генетические карты опухолей и выделить «драйверные мутации», лежащие в основе злокачественного процесса.

Развитие технологий Next Generation Sequencing (NGS) и биоинформатики сделало возможным мультиомный анализ опухолей (геномика, транскриптомика, эпигеномика, протеомика).

На основе этих данных разрабатываются таргетные препараты, направленные на специфические молекулярные мишени: например, ингибиторы тирозинкиназ (иматиниб при CML), PARP-ингибиторы при BRCA-положительном раке, иммунные чекпоинт-ингибиторы при опухолях с высоким уровнем мутационной нагрузки.

Также активно развивается направление наследственного рака. Генетическое тестирование BRCA1/2, MLH1, TP53 и других генов стало доступным в клинической практике, что позволило внедрить генетическое консультирование, превентивные меры (например, профилактическая мастэктомия) и индивидуализированный подход к скринингу.

Сегодня генетика рака продолжает активно развиваться. Новыми направлениями становятся:

- Одноклеточное секвенирование и анализ внутриопухолевой гетерогенности;
- Эпигенетическая терапия и регуляция экспрессии генов;
- Редактирование генома (CRISPR-Cas9) как потенциальный инструмент генной терапии;
- Онкопрогностика на основе биомаркеров жидкой биопсии (циркулирующая опухолевая ДНК);
- Интеграция искусственного интеллекта и машинного обучения в интерпретацию генетических данных.

Таким образом, генетика рака, пройдя путь от гипотетических построений к технологически насыщенной науке, стала основой новой онкологии XXI века, ориентированной на персонализированный, молекулярно обоснованный подход. Однако, несмотря на достигнутые успехи, перед генетикой рака стоят и новые вызовы: интерпретация редких мутаций, этико-правовые аспекты генетического тестирования, доступность современных технологий в рутинной клинической практике.

§1.3 Основы молекулярной биологии клеточного цикла и апоптоза

Молекулярные механизмы регуляции клеточного цикла и апоптоза играют ключевую роль в поддержании гомеостаза тканей, контроле пролиферации и элиминации повреждённых клеток. Нарушение этих механизмов является фундаментальным звеном канцерогенеза. Злокачественная трансформация клетки сопровождается потерей контроля над клеточным делением, снижением

чувствительности к сигналам остановки роста, а также подавлением запрограммированной клеточной смерти. Понимание молекулярных основ этих процессов позволяет не только раскрыть патогенез опухолевого роста, но и формировать стратегические подходы к диагностике и терапии онкологических заболеваний.

1. Структура и фазы клеточного цикла

Клеточный цикл представляет собой последовательность событий, приводящих к удвоению ДНК и делению клетки. Он подразделяется на четыре основные фазы:

- G1-фаза (предсинтетическая): клетка увеличивается в размере, синтезирует РНК и белки, готовясь к репликации;
- S-фаза (синтетическая): происходит репликация ДНК;
- G2-фаза (постсинтетическая): завершаются процессы подготовки к митозу;
- М-фаза (митоз): клетка делится на две дочерние.

Дополнительно выделяют фазу G0, в которую переходят клетки, находящиеся в состоянии покоя. В нормальной ткани большинство клеток находятся именно в G0, что обеспечивает стабильность клеточной популяции.

2. Циклин-зависимые киназы и их регуляция

Основным механизмом молекулярной регуляции клеточного цикла является взаимодействие циклинов и циклин-зависимых киназ (CDK). Циклины экспрессируются на определённых стадиях цикла и активируют соответствующие CDK:

- Циклин D/CDK4/6 — контроль перехода G1/S;
- Циклин E/CDK2 — продолжение фазы G1 и подготовка к S;
- Циклин A/CDK2 — регуляция S-фазы;
- Циклин B/CDK1 — инициация митоза.

Регуляция активности CDK осуществляется несколькими способами:

- синтез и деградация циклинов;
- фосфорилирование/дефосфорилирование CDK;
- ингибиторы CDK (например, p21, p27, INK4).

Нарушение баланса этих механизмов, как правило, связано с мутациями в генах TP53, CDKN2A (p16), RB1 и приводит к гиперактивности клеточного цикла — важному этапу в канцерогенезе.

3. Роль гена RB1 в контроле клеточного цикла

Ген RB1 кодирует белок ретинобластомы (pRb), который ингибирует транскрипционные факторы семейства E2F, необ-

ходимые для перехода из G1 в S фазу. В нормальных условиях pRb фосфорилируется CDK4/6 и высвобождает E2F, способствуя репликации. При нарушении функции RB1 (мутация, гиперметилирование промотора) происходит постоянная активация E2F, что приводит к неконтролируемому делению клеток.

4. TP53 — "страж генома"

Ген TP53 кодирует белок p53, обладающий многофункциональной активностью:

- контроль клеточного цикла (через транскрипцию p21);
- индукция апоптоза при тяжёлых повреждениях ДНК;
- активация репарационных процессов;
- сенесценция.

При ДНК-повреждении активируется p53, что приводит к задержке цикла в G1 для репарации или к запуску апоптоза, если восстановление невозможно. Мутации TP53 встречаются более чем в 50% опухолей человека и считаются одними из наиболее значимых в канцерогенезе.

5. Апоптоз: молекулярные основы

Апоптоз — это генетически запрограммированная форма клеточной смерти, необходимая для удаления аномальных, повреждённых или ненужных клеток. В отличие от некроза, апоптоз проходит без воспаления и с участием строго регламентированных сигнальных каскадов.

Существует два основных пути индукции апоптоза:

- внутренний (митохондриальный) путь;
- внешний (рецепторный) путь.

В обоих случаях конечным этапом является активация каспаз — протеаз, расщепляющих клеточные компоненты.

6. Внутренний путь апоптоза

Этот путь активируется при внутриклеточных стрессах: повреждение ДНК, онкогенное возбуждение, отсутствие факторов роста. Ключевую роль играет митохондриальная мембрана, через которую высвобождаются цитохром c, SMAC/DIABLO и другие проапоптотические белки.

Регуляция этого пути осуществляется белками семейства BCL-2:

- проапоптотические: BAX, BAK;
- антиапоптотические: BCL-2, BCL-XL.

Нарушение соотношения между этими группами приводит к ускользанию клеток от апоптоза, что характерно для многих опухолей.

7. Внешний путь апоптоза

Он запускается при активации рецепторов смерти на поверхности клетки (например, Fas, TNFR1). Связывание с соответствующим лигандом инициирует каскад через FADD, caspase-8 и приводит к активации эффекторных каспаз (3, 6, 7).

Некоторые опухоли развивают мутации в рецепторах или их сигнальных компонентах, что делает клетки резистентными к апоптозу даже при наличии экзогенных сигналов.

8. Роль апоптоза в опухолевом процессе

Потеря способности к апоптозу является одним из «канонических признаков рака», описанных Д. Ханahanом и Р. Вайнбергом. Элиминация механизмов клеточной смерти способствует выживанию опухолевых клонов, устойчивости к терапии и накоплению генетических повреждений.

Примеры:

- сверхэкспрессия BCL-2 в лимфомах;
- мутации в генах каспаз;
- инактивация p53 и снижение p21.

9. Терапевтическое значение регуляции клеточного цикла и апоптоза

Современная онкотерапия активно использует знания о регуляции этих процессов:

- Ингибиторы CDK4/6 (палбоциклиб, рибоциклиб);
- Ингибиторы BCL-2 (венетоклакс);
- Индукторы p53-зависимого ответа (APR-246);
- Ингибиторы каспаз в противовоспалительной терапии и в регуляции побочных эффектов.

Целью терапии становится не только подавление роста, но и восстановление чувствительности опухоли к апоптозу и остановке клеточного цикла.

Понимание молекулярной архитектуры клеточного цикла и апоптоза — неотъемлемая часть современной онкогенетики. Эти процессы определяют не только начало и прогрессию опухоли, но и её чувствительность к терапии, риск рецидива и прогноз. Их изучение и дальнейшая клиническая апробация новых препаратов, воздействующих на эти механизмы, открывают перспективы для

создания более эффективных и индивидуализированных стратегий лечения рака.

§1.4 Генетическая нестабильность как фактор канцерогенеза

Генетическая нестабильность представляет собой центральное звено молекулярной онкогенетики, лежащее в основе инициации, прогрессии и гетерогенности злокачественных новообразований. В отличие от нормальных соматических клеток, опухолевые клетки демонстрируют высокую частоту мутаций, хромосомных перестроек, анеуплоидии и других форм нарушения целостности генома. Именно эта утрата генетической стабильности создает благоприятные условия для клонального отбора, быстрой адаптации и агрессивного поведения опухоли. Понимание механизмов, лежащих в основе генетической нестабильности, позволяет не только уточнить патогенез опухолевого процесса, но и разрабатывать новые подходы к диагностике, прогнозированию и терапии рака.

Генетическая нестабильность — это способность клетки накапливать мутации и хромосомные аномалии с повышенной частотой. Она может проявляться на различных уровнях:

- Мутационная нестабильность (MIN, MSI) — высокая частота точечных мутаций и малых инсерций/делеций;
- Хромосомная нестабильность (CIN) — структурные и числовые изменения хромосом (транслокации, анеуплоидия, полиплоидия);
- Эпигенетическая нестабильность — изменения в метилировании ДНК, ацетилировании гистонов, экспрессии микроРНК, не сопровождающиеся изменением нуклеотидной последовательности.

Каждый из этих типов может приводить к инактивации генов-супрессоров, активации онкогенов, усилению репликативного стресса и развитию опухолевой гетерогенности.

2. Источники и механизмы возникновения нестабильности

2.1 Дефекты репарации ДНК

Система репарации ДНК обеспечивает исправление повреждений, возникающих как под воздействием экзогенных факторов (излучение, токсины), так и в результате нормальной метаболической активности. Основные пути репарации:

- Mismatch repair (MMR) — устранение ошибок репликации (например, гены MLH1, MSH2);
- Base excision repair (BER) — удаление повреждённых оснований;

- Nucleotide excision repair (NER) — удаление объемных повреждений (например, при действии УФ);

- Homologous recombination repair (HR) и Non-homologous end joining (NHEJ) — восстановление двухцепочечных разрывов.

Нарушение этих систем приводит к накоплению мутаций. Например, мутации в MMR-генах лежат в основе микросателлитной нестабильности (MSI) при наследственном непוליпозном колоректальном раке (синдром Линча).

2.2 Дисфункция митотического веретена

Нарушение точного распределения хромосом при митозе может привести к анеуплоидии — потере или удвоению хромосом. Причинами являются:

- мутации в генах веретена деления (например, BUB1, MAD2);
- нарушения центросомальной функции;
- дефицит контрольных точек (checkpoint failure).

Анеуплоидия сопровождается нарушением дозового баланса генов и способствует клональной эволюции опухоли.

2.3 Теломерная нестабильность

Теломеры защищают концы хромосом от деградации и слияния. В нормальных клетках укорочение теломер при каждом делении ведёт к репликативному старению. В опухолевых клетках активируется теломераза, обеспечивающая бесконечную пролиферацию. Однако на грани теломерного истощения могут происходить слияния хромосом и хромосомные хаосы.

2.4 Онкогенный стресс и реактивные формы кислорода (ROS)

Активация онкогенов (например, RAS, MYC) увеличивает репликационный стресс, приводит к образованию двухцепочечных разрывов ДНК и увеличивает продукцию ROS. Это усиливает нестабильность, особенно при нарушенной системе антиоксидантной защиты.

3. Хромосомная нестабильность (CIN)

Хромосомная нестабильность — наиболее распространённая форма нестабильности при спорадических опухолях. Проявляется как:

- анеуплоидия и полиплоидия;
- гетерогенность кариотипа в пределах одной опухоли;
- хромотрипсис (одновременный коллапс и реорганизация отдельных хромосом);
- генные амплификации и делеции.

Последствия CIN:

- повышение опухолевой агрессивности;
- формирование устойчивости к терапии;
- снижение иммунного надзора.

4. Микросателлитная нестабильность (MSI)

MSI — тип мутационной нестабильности, возникающей при дефекте MMR-системы. Характеризуется изменениями в числе повторов коротких последовательностей (микросателлитов).

MSI высока при:

- синдроме Линча;
- эндометриальном раке;
- желудочном и яичниковом раке.

Наличие MSI является важным биомаркером для подбора терапии (например, эффективность иммунотерапии при MSI-H опухолях).

5. Эпигенетическая нестабильность

Эпигенетические изменения не затрагивают структуру ДНК, но радикально изменяют экспрессию генов. Наиболее важные проявления:

- гиперметилирование промоторов генов-супрессоров (например, MLH1);
- гипометилирование повторов ДНК, способствующее геномной нестабильности;
- изменения в модификациях гистонов (ацетилирование, метилирование);
- Deregulation of microRNA.

Эпигенетическая нестабильность может действовать как первичный и как вторичный фактор канцерогенеза.

6. Генетическая нестабильность и опухолевая эволюция

Нестабильность способствует клональной эволюции опухоли. В условиях микросреды (гипоксия, иммунное давление, терапия) происходят селективные события, приводящие к отбору устойчивых и агрессивных клонов. Это объясняет:

- внутриопухолевую гетерогенность;
- рецидивы после лечения;
- метастатический потенциал;
- формирование лекарственной устойчивости.

7. Генетическая нестабильность как терапевтическая мишень

Современные подходы используют нестабильность как уязвимость опухоли:

- PARP-ингибиторы при дефиците гомологичной рекомбинации (BRCA1/2);
- иммунотерапия при MSI-H опухолях;
- индукция летальности от синтетической несовместимости (synthetic lethality);
- направленное подавление теломеразы;
- модуляция эпигенетических регуляторов (ингибиторы HDAC, DNMT).

Генетическая нестабильность — ключевой фактор, способствующий инициации, прогрессии и гетерогенности опухолевого процесса. Её многоуровневая природа — от мутаций до эпигенетических изменений — требует системного подхода к анализу. С другой стороны, понимание механизмов нестабильности открывает новые горизонты для персонализированной терапии, ранней диагностики и прогностических моделей. В условиях быстроразвивающейся онкогеномики генетическая нестабильность превращается из препятствия в потенциальную терапевтическую цель.

§1.5 Эпигенетика и её роль в развитии опухолей

Современная онкогенетика рассматривает опухолевую трансформацию как результат не только накопления генетических мутаций, но и эпигенетических нарушений, которые играют не менее важную роль в инициации и прогрессии злокачественных новообразований. Эпигенетика как наука изучает наследуемые изменения в экспрессии генов, не сопровождающиеся изменениями последовательности ДНК. Эти изменения регулируют архитектуру хроматина, доступность генов к транскрипции, стабильность РНК и взаимодействие с регуляторными белками. Нарушения эпигенетического ландшафта клеток лежат в основе многих опухолевых фенотипов, включая утрату функций генов-супрессоров, активацию онкогенов, эвазию иммунного ответа и развитие лекарственной устойчивости.

1. Основные эпигенетические механизмы

К основным эпигенетическим механизмам, участвующим в регуляции генной экспрессии, относятся:

- Метилирование ДНК;
- Модификации гистонов;
- Ремоделирование хроматина;
- Регуляция микроРНК (miRNA);

- Регуляция длинных некодирующих РНК (lncRNA).

Эти механизмы действуют совместно, формируя сложную систему управления экспрессией генов в пространстве и времени.

1.1 Метилирование ДНК

Метилирование ДНК осуществляется за счёт присоединения метильной группы к 5'-позиции цитозина в составе динуклеотидов CpG. В нормальных клетках это важно для подавления транспозонов, инактивации хромосомы X и регуляции тканеспецифичной экспрессии.

В опухолевых клетках наблюдаются два типа нарушений:

- Гиперметилирование промоторов генов-супрессоров (например, CDKN2A, MLH1);
- Глобальное гипометилирование — активация онкогенов, дестабилизация генома.

1.2 Модификации гистонов

Гистоновые белки подвержены множественным посттрансляционным модификациям: ацетилирование, метилирование, фосфорилирование, убиквитинирование. Эти модификации влияют на конденсацию хроматина и доступность генов для транскрипции.

- Ацетилирование (НАТ) коррелирует с активацией транскрипции;
- Деацетилирование (HDAC) — с репрессией;
- Метилирование гистонов может как активировать (H3K4me), так и подавлять (H3K27me) экспрессию генов.

1.3 Ремоделирование хроматина

Комплексы ремоделирования (SWI/SNF, ISWI и др.) используют энергию АТФ для перестройки структуры нуклеосом. Нарушения в этих комплексах (например, мутации SMARCB1, ARID1A) связаны с множеством солидных опухолей и лейкозов.

1.4 МикроРНК и некодирующие РНК

МикроРНК — это короткие РНК (21–23 нуклеотида), которые связываются с мРНК и подавляют её трансляцию или индуцируют деградацию. Они регулируют экспрессию онкогенов и супрессоров. Например:

- miR-21 — онкомиР, повышен при многих опухолях;
- miR-34 — супрессорный miRNA, регулируется p53.

lncRNA участвуют в регуляции транскрипции, сплайсинга и эпигенетических комплексов.

2. Эпигенетические изменения в онкогенезе

2.1 Инактивация генов-супрессоров

Гиперметилирование промоторных областей приводит к транскрипционной тишине генов, ответственных за контроль клеточного цикла, апоптоз, репарацию ДНК. Примеры:

- MLH1 — ключевой ген MMR, инактивируется при MSI-опухолях;
- CDKN2A (p16) — подавляет CDK4/6;
- BRCA1 — участвует в репарации ДНК двойных разрывов.

2.2 Активация онкогенов

Гипометилирование и изменение ацетилирования гистонов в области онкогенов может приводить к их патологической экспрессии:

- c-MYC, RAS, MET — активируются при эпигенетической дерепрессии.

2.3 Эпигенетическая нестабильность

Нарушения в системах поддержания эпигенома (DNMT, TET, HDAC) приводят к накоплению случайных эпигенетических изменений — феномену эпигенетической нестабильности. Это способствует гетерогенности опухоли и клональной эволюции.

2.4 Эпигенетическая регуляция микроокружения опухоли

Некодирующие РНК, секретируемые опухолью, изменяют эпигенетический профиль иммунных клеток, фибробластов и эндотелия, способствуя формированию проопухолевой среды.

3. Эпигенетические биомаркеры

Эпигенетические изменения являются ценными биомаркерами для:

- ранней диагностики (например, гиперметилирование SEPT9 при раке толстой кишки);
- прогноза (метилирование MGMT при глиобластоме);
- ответа на терапию (MSI при иммунотерапии).

Методы выявления:

- MSP-PCR (метилспецифичная ПЦР);
- секвенирование после бисульфитного преобразования;
- ChIP-seq (анализ модификаций гистонов);
- экспрессия miRNA-профиля.

4. Эпигенетическая терапия рака

Возвратность эпигенетических изменений делает их привлекательными терапевтическими мишенями. Разрабатываются и применяются:

- ингибиторы DNMT (азацитидин, декабутин);
- ингибиторы HDAC (воринокстат, панобиностат);
- миРНА-миметики и антагонисты (miR-34 mimics);
- ингибиторы BET-белков, регулирующих суперэнхансеры.

Применение эпигенетической терапии особенно перспективно в комбинации с химио-, таргетной и иммунотерапией, позволяя преодолеть резистентность.

5. Перспективы и вызовы

Основные направления развития эпигенетики в онкологии:

- персонализированная эпигеномика — создание индивидуальных эпигенетических профилей;
- жидкостная биопсия эпигенетических маркеров (cfDNA, miRNA);
- CRISPR-редактирование эпигенома;
- AI-модели анализа эпигенетических данных.

Сложность заключается в высокой пластичности эпигенома, взаимосвязи с микросредой опухоли и необходимости системного подхода к терапии.

Эпигенетика является неотъемлемой частью молекулярного ландшафта рака. Её механизмы лежат в основе многих ключевых изменений, характерных для злокачественных опухолей: инактивация супрессоров, активация онкогенов, адаптация к терапии. В отличие от генетических мутаций, эпигенетические модификации потенциально обратимы, что делает их уникальной терапевтической целью. Будущее онкологии неразрывно связано с интеграцией генетической и эпигенетической информации для создания персонализированных и эффективных стратегий борьбы с раком.

Глава 2. Молекулярно-генетические механизмы канцерогенеза

§2.1 Онкогены и механизмы их активации

Онкогены — ключевые молекулярные детерминанты канцерогенеза, активация которых приводит к нарушению пролиферативного контроля, подавлению апоптоза и формированию опухолевого фенотипа. В нормальных условиях эти гены, называемые протоонкогенами, участвуют в регуляции роста, деления, дифференцировки и выживания клеток. Однако в результате мутаций, хромосомных перестроек или эпигенетических изменений они превращаются в онкогены, приобретая способность индуцировать злокачественную трансформацию. Изучение онкогенов и механизмов их активации является центральным направлением молекулярной онкологии, лежащим в основе как фундаментальных исследований, так и клинически значимых разработок, включая таргетную терапию и персонализированную медицину.

1. Понятие и классификация онкогенов

Онкогенами называют гены, мутации или экспрессия которых приводят к злокачественной трансформации клеток. Эти гены кодируют различные классы белков, участвующих в передаче сигнала, регуляции клеточного цикла, транскрипции и апоптозе.

Классификация онкогенов по функциям:

- Факторы роста и их рецепторы (EGF, HER2);
- Белки внутриклеточной передачи сигнала (RAS, RAF, PI3K);
- Регуляторы клеточного цикла (Cyclin D1);
- Транскрипционные факторы (MYC, JUN, FOS);
- Антиапоптотические белки (BCL-2);
- Тирозинкиназы и серин/треонинкиназы (ABL, SRC, BRAF).

2. Механизмы активации онкогенов

Онкогенная активация протоонкогенов может происходить различными путями:

2.1 Точечные мутации

Точечные мутации могут привести к активации белка даже при отсутствии соответствующего лиганда или сигнала. Классическим примером является KRAS, где мутация в кодоне 12/13 приводит к постоянной активации GTP-связанного состояния и непрерывной передачи сигнала к пролиферации.

2.2 Генная амплификация

Увеличение копий онкогена приводит к гиперэкспрессии соответствующего белка. Примером служит HER2/neu (ERBB2) —

рецептор эпидермального фактора роста, амплифицированный в 20–30% случаев рака молочной железы. Амплификация MYC встречается при нейробластоме, меланоме и других опухолях.

2.3 Хромосомные транслокации

Реципрокные транслокации приводят к образованию гибридных генов или перемещению онкогенов под контроль активных промоторов:

- t(9;22)(q34;q11) — образование BCR-ABL в хроническом миелолейкозе;
- t(8;14) — транслокация MYC под промотор гена иммуноглобулина в В-клеточной лимфоме;
- t(11;14) — активация Cyclin D1 в мантийноклеточной лимфоме.

2.4 Вирусная интеграция

В онкогенных вирусах (HPV, HBV, EBV) интеграция вирусного генома в ДНК клетки может активировать протоонкогены или подавить гены-супрессоры. Например, белки Е6 и Е7 вируса папилломы человека инактивируют TP53 и RB1, способствуя онкогенезу.

2.5 Эпигенетические механизмы

Гипометилирование и изменение гистонов в области протоонкогенов может активировать их экспрессию. Примером является активация MET и c-MYC при нарушении регуляции хроматина.

3. Примеры ключевых онкогенов и их роль в опухолевом процессе

3.1 RAS-семейство

Гены HRAS, KRAS, NRAS кодируют GTP-связывающие белки, регулирующие MAPK- и PI3K-сигнальные каскады. Мутации в KRAS характерны для рака поджелудочной железы, колоректального и немелкоклеточного рака лёгкого. Активация RAS повышает пролиферацию, выживание и резистентность к терапии.

3.2 MYC

MYC — транскрипционный фактор, регулирующий до 15% генома. Его активация ведёт к ускорению клеточного цикла, блокированию дифференцировки, изменению метаболизма. Перегрузка экспрессии MYC наблюдается при множестве солидных и гематологических опухолей.

3.3 HER2/ERBB2

HER2 — рецептор тирозинкиназы семейства EGFR. Амплификация и гиперэкспрессия HER2 приводит к активации PI3K/АКТ и MAPK путей. HER2-положительный рак молочной железы ассоциирован с высокой агрессивностью и плохим прогнозом без терапии. Он стал мишенью для таргетных препаратов (трастузумаб, ператузумаб).

3.4 BCR-ABL

Химерный онкоген BCR-ABL кодирует тирозинкиназу с постоянной активностью, способствующей пролиферации и подавлению апоптоза. Его наличие является патогномоничным для хронического миелолейкоза и острых лимфобластных лейкозов. Является мишенью для ингибиторов тирозинкиназы (иматиниб, дазатиниб).

3.5 BCL-2

Белок BCL-2 ингибирует митохондриальный путь апоптоза. Его сверхэкспрессия (например, при транслокации t(14;18)) блокирует гибель клеток и способствует выживанию опухолевых клонов. Терапевтическая мишень при В-клеточных лимфомах (венетоклакс).

4. Онкогены как мишени терапии

Активация онкогенов создаёт основу для таргетной терапии, нацеленной на специфические молекулярные изменения:

- Ингибиторы тирозинкиназ: иматиниб (BCR-ABL), эрибулин (HER2), ларотректиниб (TRK);
- Ингибиторы сигнальных каскадов: селуметиниб (MEK), иделалисиб (PI3K);
- Моноклональные антитела: трастузумаб (HER2), цетуксимаб (EGFR);
- Ингибиторы BCL-2: венетоклакс.

Однако, несмотря на высокую эффективность, существует проблема вторичной резистентности, связанной с мутациями в мишенях, активацией обходных путей или эволюцией опухолевого клона.

5. Диагностическая и прогностическая значимость онкогенов

Онкогены служат важными биомаркерами:

- Диагностическими (BCR-ABL, ALK);
- Прогностическими (MYC, HER2);
- Предиктивными (EGFR, KRAS, BRAF).

Методы обнаружения:

- ПЦР и секвенирование;
- Имуногистохимия;
- FISH-анализ (флуоресцентная гибридизация);
- Жидкостная биопсия (cfDNA, ctDNA).

Активация онкогенов — ключевое молекулярное событие, запускающее и поддерживающее опухолевую трансформацию. Механизмы активации разнообразны и включают мутации, транслокации, амплификации, эпигенетические сдвиги и вирусные воздействия. Изучение онкогенов имеет не только фундаментальное, но и важнейшее клиническое значение. Они служат мишенями для современной таргетной терапии, биомаркерами и прогностическими индикаторами. Углублённое понимание роли онкогенов способствует развитию персонализированной медицины и улучшению исходов лечения онкологических заболеваний.

§2.2 Гены-супрессоры опухолевого роста

Гены-супрессоры опухолевого роста (tumor suppressor genes) представляют собой критически важные элементы системы защиты организма от злокачественной трансформации. Они контролируют процессы клеточного цикла, репарации ДНК, апоптоза, дифференцировки и сенесценции. В отличие от онкогенов, активация которых способствует опухолевому росту, инактивация или утрата функций генов-супрессоров приводит к снижению контроля над клеточной пролиферацией и способствует канцерогенезу. Нарушение функции этих генов является обязательным компонентом развития большинства злокачественных опухолей.

1. Классификация и функции генов-супрессоров

Гены-супрессоры можно классифицировать по основным функциям:

- Регуляторы клеточного цикла (TP53, RB1, CDKN2A);
- Гены репарации ДНК (BRCA1, BRCA2, MLH1, MSH2);
- Индукторы апоптоза (PTEN, TP53);
- Регуляторы межклеточной адгезии и ингибиторы инвазии (APC, NF2).

Механизмы инактивации:

- мутации (герминативные или соматические);
- делеции или потери гетерозиготности (LOH);
- гиперметилирование промоторных областей;

- посттрансляционные модификации и деградация белка.

2. TP53 — «страж генома»

Ген TP53 локализован на 17p13 и кодирует транскрипционный фактор p53, активирующий экспрессию генов, отвечающих за:

- остановку клеточного цикла (через p21);
- индукцию апоптоза (PUMA, BAX);
- репарацию ДНК (GADD45);
- сенесценцию и метаболизм.

При повреждении ДНК p53 активируется через фосфорилирование и ацетилирование, избегая деградации через MDM2. В случае неисправимых повреждений он запускает апоптоз, предотвращая опухолевую трансформацию.

Мутации TP53 встречаются более чем в 50% всех злокачественных опухолей. Часто это миссенс-мутации в ДНК-связывающем домене, приводящие к потере функции и иногда к приобретению новых онкогенных свойств (gain-of-function).

Синдром Ли-Фраумени обусловлен герминативными мутациями TP53 и ассоциирован с высоким риском раннего развития множества опухолей (саркомы, рак молочной железы, лейкемии).

3. RB1 — регулятор клеточного цикла

Ген RB1, локализованный на 13q14, кодирует белок ретинобластомы (pRb), который связывается с транскрипционными факторами семейства E2F и ингибирует переход клетки из фазы G1 в S.

В норме pRb гипофосфорилирован и активно блокирует транскрипцию. Под действием CDK4/6 он фосфорилируется, высвобождая E2F и позволяя транскрипцию генов, необходимых для репликации ДНК.

Мутации RB1 вызывают:

- наследственную форму ретинобластомы;
- остеосаркомы и некоторые другие опухоли;
- снижение контроля клеточного цикла и повышение геномной нестабильности.

Двухударная модель Кнудсона демонстрирует, как инактивация обоих аллелей RB1 приводит к опухолевому росту.

4. BRCA1 и BRCA2 — гены репарации ДНК

Гены BRCA1 (17q21) и BRCA2 (13q12) участвуют в гомологичной рекомбинации — высокоточной репарации двухцепочечных разрывов ДНК. Их белки взаимодействуют с RAD51 и другими компонентами репарационного комплекса.

Герминативные мутации в BRCA1/2:

- увеличивают риск рака молочной железы, яичников, предстательной железы и поджелудочной железы;
- ассоциированы с наследственными формами опухолей (Hereditary Breast and Ovarian Cancer Syndrome);
- сопровождаются генетической нестабильностью и чувствительностью к препаратам, индуцирующим разрывы ДНК (платина, PARP-ингибиторы).

Молекулярные последствия:

- дефект репарации приводит к накоплению мутаций;
- включение обходных, ошибочных путей восстановления (NHEJ);
- синергия с другими мутациями (TP53, PTEN).

5. CDKN2A, PTEN, APC и другие CDKN2A

Кодирует белки p16INK4a и p14ARF, которые:

- ингибируют CDK4/6, предотвращая фосфорилирование pRb;
- стабилизируют p53 через подавление MDM2.

Инактивация CDKN2A часто наблюдается при меланоме, раке лёгкого, глиобластоме.

PTEN

Ген PTEN (10q23) кодирует фосфатазу, ингибирующую PI3K/АКТ путь, тем самым ограничивая клеточную пролиферацию и выживание. Его инактивация:

- активирует mTOR;
- способствует росту и ангиогенезу;
- встречается при глиомах, раке эндометрия, простаты.

APC

Ген APC участвует в разрушении бета-катенина и регуляции пути WNT. Мутации в APC:

- лежат в основе семейного аденоматозного полипоза (FAP);
- предшествуют колоректальному раку;
- ведут к нарушению адгезии и дифференцировки эпителия.

6. Генетические и эпигенетические механизмы инактивации

Инактивация генов-супрессоров может происходить разными путями:

- Мутации — миссенс, нонсенс, фреймшифт;
- Делеции — LOH, хромосомные потери;
- Гиперметилирование промоторов (особенно MLH1, CDKN2A);
- Посттрансляционные модификации, влияющие на стабильность белка.

Комбинация этих механизмов формирует сложный паттерн инактивации, характерный для различных типов опухолей.

7. Гены-супрессоры как диагностические и терапевтические мишени

Гены-супрессоры важны в клинической онкологии:

- Диагностика и скрининг: BRCA-тестирование, p16 в цитологии;
- Прогноз: TP53-мутации коррелируют с агрессивностью;
- Выбор терапии: чувствительность к платине, PARP-ингибиторам;
- Индивидуализация терапии: молекулярный профилинг, комбинированные подходы.

Перспективные направления:

- Реставрация функции p53 (APR-246);
- Синтетическая летальность (BRCA1/2 и PARP);
- Ингибиторы PI3K/AKT для опухолей с потерей PTEN.

Гены-супрессоры опухолевого роста играют центральную роль в поддержании геномной стабильности, контроле пролиферации и предотвращении опухолевой трансформации. Их инактивация, возникающая в результате мутаций, утраты гетерозиготности, эпигенетических изменений или посттрансляционных дефектов, является ключевым событием в молекулярной патогенезе рака. Изучение функций, паттернов инактивации и клинического значения этих генов открывает новые горизонты для ранней диагностики, прогнозирования течения заболевания и разработки таргетных терапий в рамках персонализированной онкологии

§ 2.3 Геномные перестройки: делеции, амплификации, транслокации

Геномные перестройки представляют собой структурные изменения в архитектуре ДНК, затрагивающие большие участки генома и приводящие к нарушению экспрессии генов, изменению их функций или созданию новых гибридных последовательностей. В отличие от точечных мутаций, которые затрагивают отдельные нуклеотиды, хромосомные перестройки способны воздействовать на целые локусы, вовлекая онкогены, гены-супрессоры и регуляторные элементы. Эти события играют решающую роль в молекулярной патогенезе различных форм рака, способствуя опухолевой трансформации, прогрессии и формированию терапевтической устойчивости.

Наиболее часто встречающиеся типы перестроек включают делеции, амплификации и транслокации. Их выявление имеет не только диагностическое, но и прогностическое и терапевтическое значение, позволяя идентифицировать драйверные изменения и подбирать соответствующую таргетную терапию.

1. Делеции: утрата генетического материала

Делеция — это утрата участка хромосомы, приводящая к потере генетической информации. Делеции могут быть:

- Инtragenные — внутри одного гена, нарушая его структуру;
- Интергенные — между генами, затрагивая регуляторные элементы;
- Большие хромосомные — захватывающие крупные области (например, 1p, 13q).

1.1 Механизмы образования делеций

- Репликативные ошибки;
- Двойные разрывы ДНК и неадекватная репарация (NHEJ);
- Хромосомные фрагментации (например, хромотрипсис);
- Митотическая рекомбинация.

1.2 Онкологическое значение делеций

- Потеря гетерозиготности (LOH) по генам-супрессорам (TP53, RB1);
- Делеции 1p и 19q при глиомах;
- Утрата 13q14 при ретинобластоме;
- 17p13 — делецирован в опухолях с мутацией TP53.

Делеции могут носить драйверный или пассажирный характер. Их накопление сопровождается прогрессией опухоли, увеличивает генетическую нестабильность и формирует агрессивный фенотип.

2. Амплификации: увеличение числа копий генов

Амплификация — это увеличение копий определённых участков ДНК, приводящее к избыточной экспрессии кодируемых белков. Амплифицированные гены нередко оказываются онкогенами, участвующими в сигнальных путях роста и выживания.

2.1 Типы амплификаций

- Гомогенно окрашенные области (HSR) — устойчиво интегрированные копии в хромосому;
- Двухминутные хромосомы (double minutes, DMs) — экстрахромосомные кольцевые ДНК;

- Фокальные амплификации — ограниченные области (<1 Mb) с высоким числом копий.

2.2 Примеры онкогенов, активируемых амплификацией

- HER2/ERBB2 — рак молочной железы;
- MYC — нейробластома, лимфомы;
- MDM2 — саркомы (ингибитор p53);
- EGFR — глиобластома, немелкоклеточный рак лёгкого.

2.3 Биологические последствия

- Повышение сигнальной активности;
- Снижение чувствительности к апоптозу;
- Устойчивость к терапии (например, при гиперэкспрессии ABC-транспортеров);
- Геномная нестабильность из-за перегрузки репликации.

Амплификации часто служат мишенями для таргетной терапии (например, трастузумаб при HER2+ раке).

3. Транслокации: реорганизация хромосомных сегментов

Транслокации — это перемещение участка одной хромосомы на другую. Они делятся на:

- Реципрокные — обмен участками между двумя хромосомами;
- Нереципрокные (инсерционные) — перенос участка без взаимного обмена;
- Комплексные — множественные транслокации (хромоплексис).

3.1 Механизмы возникновения

- Ошибки в репарации двуцепочечных разрывов;
- Активность рекомбиназ (например, при V(D)J рекомбинации);
- Влияние вирусов (например, интеграция EBV в В-клетках);
- Химические агенты и радиация.

3.2 Транслокации как драйверы рака

Транслокации могут приводить к:

- Образованию химерных генов с онкогенной активностью (BCR-ABL);
- Перемещению онкогена под контроль сильного промотора (MYC под IgH);
- Нарушению регуляции генов-супрессоров.

3.3 Примеры клинически значимых транслокаций

- t(9;22)(q34;q11) — BCR-ABL при хроническом миелолейкозе;
- t(8;14)(q24;q32) — MYC при Беркитт-лимфоме;
- t(15;17) — PML-RARA при остром промиелоцитарном лейкозе;
- t(11;14) — Cyclin D1 при мантийноклеточной лимфоме;

- t(12;21) — TEL-AML1 при остром лимфобластном лейкозе у детей.

4. Методы выявления геномных перестроек

- Классическая цитогенетика (кариотипирование) — визуализация крупных перестроек;
- Флуоресцентная гибридизация in situ (FISH) — локализация специфических изменений;
- Comparative Genomic Hybridization (CGH) — оценка числа копий;
- Array-CGH и SNP-чипы — высокоразрешающая детекция амплификаций/делеций;
- NGS и whole-genome sequencing — точная характеристика химерных генов и сложных перестроек;
- Жидкостная биопсия (cfDNA, ctDNA) — неинвазивный мониторинг.

5. Геномные перестройки и клональная эволюция опухоли

Структурные перестройки часто формируют базу для клонального отбора:

- Способствуют формированию агрессивных клонов;
- Обеспечивают пластичность опухоли;
- Приводят к терапевтической резистентности.

Пример: амплификация MET как вторичный механизм резистентности к ингибиторам EGFR.

6. Терапевтические и прогностические аспекты

- BCR-ABL — таргет для иматиниба;
- HER2 — предиктор чувствительности к анти-HER2 терапии;
- MDM2 — маркер для ингибиторов p53/MDM2;
- TP53 делеции — неблагоприятный прогноз при многих опухолях;
- FGFR амплификация/транслокации — новые мишени для FGFR-ингибиторов.

Учитывание геномных перестроек при выборе терапии — основа персонализированного подхода.

Геномные перестройки — мощный механизм опухолевой эволюции, вовлекающий ключевые онкогены и гены-супрессоры в патологический процесс. Делеции, амплификации и транслокации формируют основу молекулярной гетерогенности опухоли и служат как драйверами канцерогенеза, так и мишенями для терапии. Современные методы молекулярной диагностики позволяют точно детектировать эти перестройки и использовать их как маркеры для прогнозирования, стратификации пациентов и назначения таргетных препаратов. В условиях быстроразвивающейся

онкогеномики геномные перестройки становятся одним из центральных объектов фундаментальных и клинических исследований

§ 2.4 МикроРНК и некодирующие РНК в патогенезе опухолей

С открытием роли некодирующих РНК в регуляции экспрессии генов молекулярная онкология получила мощный инструмент понимания патогенеза злокачественных новообразований. Наряду с классическими мутациями и эпигенетическими нарушениями, микроРНК (miRNA) и другие формы некодирующих РНК (ncRNA), включая длинные некодирующие РНК (lncRNA) и малые интерферирующие РНК (siRNA), оказываются важнейшими регуляторами онкогенеза. Эти молекулы участвуют в регуляции транскрипции, трансляции, стабильности мРНК, апоптоза, клеточного цикла и ангиогенеза. Нарушения в их экспрессии или функции могут приводить к активации онкогенов, инактивации генов-супрессоров, повышению метастатического потенциала и лекарственной устойчивости опухолей.

1. Общая характеристика микроРНК и некодирующих РНК

1.1 МикроРНК (miRNA)

МикроРНК — это короткие (около 20–24 нуклеотидов) одноцепочечные РНК, синтезируемые из эндогенных транскриптов. Они связываются с 3'-нетранслируемыми участками (3'-UTR) мРНК-мишеней, ингибируя их трансляцию или вызывая деградацию.

Биогенез miRNA:

- транскрипция праймера miRNA (pri-miRNA) РНК-полимеразой II;
- созревание с помощью комплексов Drosha и Dicer;
- включение в RISC-комплекс (RNA-induced silencing complex).

1.2 Длинные некодирующие РНК (lncRNA)

lncRNA — это РНК-длиннее 200 нуклеотидов, не кодирующие белки, но участвующие в регуляции хроматина, транскрипции и посттранскрипционной модификации. Они могут действовать как «ловушки» для miRNA, модуляторы транскрипционных факторов или молекулярные адаптеры.

1.3 Другие некодирующие РНК

- siRNA — синтетические или вирусные РНК, вызывающие сайленсинг мРНК;

- piRNA — участвуют в подавлении транспозонов в герминативных клетках;

- circRNA — кольцевые РНК, регулирующие экспрессию генов, часто действующие как miRNA-губки.

2. Роль miRNA в онкогенезе

2.1 ОнкомиРы (oncomiRs)

Это miRNA, гиперэкспрессия которых способствует опухолевому росту. Они:

- ингибируют гены-супрессоры;
- способствуют пролиферации, ангиогенезу, метастазированию.

Примеры:

- miR-21: ингибирует PTEN, TPM1 — высок при глиобластоме, раке молочной железы;

- miR-155: повышен при лимфомах, регулирует STAT3, SOCS1;

- miR-17-92 кластер: активируется MYC, модулирует E2F1, BIM.

2.2 miRNA-супрессоры опухолевого роста

Их экспрессия понижена в опухолевых клетках, что способствует derepression онкогенов.

Примеры:

- let-7: ингибирует RAS и HMGA2, подавлен при многих солидных опухолях;

- miR-34a: регулируется p53, контролирует CDK4, MET;

- miR-200 семейство: ингибирует EMT (epithelial-mesenchymal transition).

3. lncRNA и их значение в опухолевом процессе

lncRNA обладают широким спектром молекулярных механизмов:

- Хроматиновая регуляция: взаимодействуют с PRC2, модулируя эпигеном;

- Транскрипционная активация/репрессия;

- Посттранскрипционная регуляция: стабилизация/дестабилизация мРНК, «губки» для miRNA.

Примеры:

- HOTAIR: рекрутирует PRC2, подавляет генов-супрессоры в раке молочной железы;

- MALAT1: участвует в регуляции сплайсинга и метастазировании при НМРЛ;

- GAS5: супрессор, ингибирует глюкокортикоидный рецептор, подавлен при лейкомиях.

4. Вклад ncRNA в ключевые онкогенные процессы

4.1 Регуляция клеточного цикла и пролиферации

miR-34, miR-15/16, lncRNA-p21 контролируют CDK и циклины. Нарушение их баланса ведёт к гиперплазии и неконтролируемому росту.

4.2 Ингибция апоптоза

miR-21 и miR-221/222 подавляют белки BAX, APAF1, PTEN. lncRNA NEAT1 и UCA1 повышают устойчивость к клеточной смерти.

4.3 Инвазия и метастазирование

miR-10b, miR-21 способствуют EMT и разрушению базальной мембраны. lncRNA H19 и ZEB1-AS1 модулируют подвижность клеток и экспрессию металлопротеиназ.

4.4 Ангиогенез

miR-210 и miR-378 регулируют HIF-1, VEGF. lncRNA TUG1 участвует в васкулогенезе через эпигенетическое подавление ингибиторов ангиогенеза.

4.5 Иммуноуклонение

miR-155, miR-146a модулируют PD-L1, TGF- β , STAT3. lncRNA LINK-A и EGFR-AS1 участвуют в подавлении антиопухолевого иммунного ответа.

5. ncRNA как биомаркеры и терапевтические мишени

5.1 Диагностическая и прогностическая значимость

- miRNA-профилирование используется для субтипирования опухолей;
- miR-21, miR-155 — маркеры агрессивности;
- miR-122, miR-141 — биомаркеры циркулирующей cfRNA;
- lncRNA PCA3 — диагностический тест при раке простаты.

5.2 Терапевтические подходы

- Миметики miRNA — синтетические аналоги супрессорных miRNA;
- Антагомиры — ингибиторы онкомиров;
- lncRNA-модуляторы — ASO, siRNA против онкогенных lncRNA;
- Наноплатформы доставки — липосомы, экзосомы, вирусные векторы.

Текущие клинические испытания:

- MRX34 (miR-34a): гепатоцеллюлярная карцинома;
- Cobomarsen (miR-155 inhibitor): Т-клеточные лимфомы.

6. Перспективы и вызовы

- Интеграция в онкогеномные панели: комбинированный анализ мутаций и экспрессии miRNA/lncRNA;
- Моделирование на основе ИИ: предикторы ответа на терапию;
- Жидкостная биопсия: мониторинг болезни и рецидивов через cfRNA;
- Этические и биобезопасностные аспекты использования генетически модифицированных РНК-агентов.

МикроРНК и некодирующие РНК представляют собой ключевые регуляторы молекулярных процессов, лежащих в основе канцерогенеза. Нарушение их экспрессии и функций участвует в формировании всех канонических признаков рака. Благодаря своей тканевой специфичности, стабильности и обратимости действия они являются ценными биомаркерами и перспективными мишенями для таргетной терапии. Будущее молекулярной онкологии немыслимо без интеграции ncRNA в диагностические, прогностические и терапевтические алгоритмы персонализированной медицины.

§2.5 Метилирование ДНК и модификации гистонов

Эпигенетические механизмы регуляции экспрессии генов играют фундаментальную роль в контроле клеточного гомеостаза, обеспечивая пространственно-временную координацию транскрипции и репликации. Среди них ключевыми являются метилирование ДНК и модификации гистонов, которые осуществляют посттрансляционные изменения структуры хроматина, регулируя доступ транскрипционного аппарата к ДНК. Нарушения в этих процессах лежат в основе множества злокачественных трансформаций и способствуют инактивации генов-супрессоров, активации онкогенов, нестабильности генома и изменению фенотипа опухолевых клеток.

1. Биология метилирования ДНК

1.1 Механизмы метилирования

Метилирование ДНК — это ковалентное присоединение метильной группы (-CH₃) к 5'-позиции цитозина в составе динуклеотидов CpG. Этот процесс катализируется ДНК-метилтрансферазами (DNMT):

- DNMT1 — поддерживает метилирование при репликации;
- DNMT3A и DNMT3B — осуществляют de novo метилирование;

- DNMT3L — кофактор, необходимый для эмбрионального развития.

В нормальных клетках метилирование участвует в подавлении транспозонов, инактивации X-хромосомы, импринтинге и регуляции генов развития.

1.2 Патологическое гипер- и гипометилирование

- Гиперметилирование промоторов генов-супрессоров ведёт к их транскрипционной инактивации (например, MLH1, CDKN2A, BRCA1);

- Глобальное гипометилирование ведёт к активации онкогенов, дестабилизации хромосом и экспрессии онковирусов.

1.3 Метилирование в норме и патологии

- CpG-островки в промоторных регионах обычно неметилированы в активных генах;

- С возрастом и при опухолевой трансформации наблюдается увеличение метилирования генов, участвующих в контроле роста и апоптоза.

2. Модификации гистонов

2.1 Основы гистоновой регуляции

Гистоновые белки H2A, H2B, H3 и H4 формируют октамер, вокруг которого обвивается ДНК, образуя нуклеосому. Их N-концевые хвосты подвержены посттрансляционным модификациям:

- ацетилирование (HATs/HDACs);
- метилирование (HMTs/HDMs);
- фосфорилирование, убиквитинирование, сумоилирование.

2.2 Функциональные последствия

- Ацетилирование: расслабление хроматина, активация транскрипции;

- Деацетилирование: конденсация хроматина, репрессия;

- Метилирование:

- H3K4me3 — активация;

- H3K9me3, H3K27me3 — репрессия транскрипции.

2.3 Комплексы и белки-"читатели"

- PRC2-комплекс (EZH2, SUZ12) — три-метилирование H3K27;

- HP1 — связывает H3K9me3 и образует гетерохроматин;

- BET-белки — связывают ацетилированные лизины, регулируя суперэнхансеры.

3. Эпигенетические нарушения при раке

3.1 Гиперметилирование генов-супрессоров

• CDKN2A (p16INK4A) — при раке лёгкого, поджелудочной железы, головного мозга;

• MLH1 — колоректальный рак с MSI;

• BRCA1 — при трижды негативном раке молочной железы.

3.2 Гипометилирование онкогенов

• Ras, c-MYC — derepression;

• LINE-1 и Alu — активация ретротранспозонов;

• Повышение экспрессии IGF2, PLAGL1.

3.3 Дизрегуляция гистоновых модификаций

• Мутации EZH2 при В-клеточных лимфомах;

• Потеря H3K27me3 при глиомах;

• Снижение H4K16ac и H3K20me3 при солидных опухолях.

4. Методы анализа метилирования и модификаций гистонов

4.1 Метилирование ДНК

• MSP (метилспецифическая ПЦР);

• Бисульфитное секвенирование (Sanger/NGS);

• Руго-секвенирование;

• MeDIP-chip/MeDIP-seq — иммунопреципитация метилированной ДНК.

4.2 Модификации гистонов

• ChIP (chromatin immunoprecipitation);

• ChIP-seq — высокоразрешающая карта модификаций;

• Mass spectrometry — анализ PTM-гистонов.

5. Метилирование и гистоны как терапевтические мишени

5.1 Ингибиторы DNMT

• Азацитидин, декабутин — в терапии МДС и ОМЛ;

• Реставрация экспрессии MLH1, CDKN2A, SOCS3.

5.2 Ингибиторы HDAC

• Вориностат, панобиностат — при Т-клеточных лимфомах;

• Влияние на p21, Bax, E-cadherin.

5.3 Ингибиторы EZH2 и BET-белков

• Tazemetostat (EZH2i) — саркомы, лимфомы;

• JQ1 — ингибитор BRD4, подавление MYC.

5.4 Комбинированные подходы

• Эпигенетическая прайминг-терапия перед иммунотерапией;

• Синергизм DNMTi + HDACi;

• Интеграция с PARP-ингибиторами (BRCA1-метилирование).

6. Биомаркеры и клиническая значимость

6.1 Диагностика и стратификация

- SEPT9 (метилирование) — колоректальный рак;
- MGMT (метилирование) — предиктор ответа на темозоломид при глиоме;
- GSTP1 — рак простаты.

6.2 Прогнозирование и мониторинг

- Уровень метилирования LINE-1 как маркер нестабильности генома;
- Динамика H3K27me3 — прогностический фактор при лимфомах;
- Жидкостная биопсия cfDNA с анализом метил-профиля.

Метилирование ДНК и модификации гистонов являются краеугольными камнями эпигенетической регуляции, нарушения которых играют определяющую роль в патогенезе злокачественных новообразований. Инактивация генов-супрессоров, активация онкогенов, дестабилизация генома и изменение клеточного фенотипа — всё это реализуется через сложные, но управляемые механизмы эпигенетической трансформации. С учётом их обратимости, эпигенетические изменения становятся не только биомаркерами, но и высокоэффективными терапевтическими мишенями, что открывает перспективы для создания персонализированных стратегий лечения рака.

Глава 3. Наследственные формы рака

§3.1 Критерии наследуемости злокачественных новообразований

Современная онкогенетика установила, что значительная часть злокачественных новообразований может развиваться на фоне наследуемой предрасположенности. Хотя подавляющее большинство опухолей является спорадическим результатом соматических мутаций, около 5–10% злокачественных новообразований обусловлены герминативными мутациями, передающимися по аутосомно-доминантному, реже — аутосомно-рецессивному или митохондриальному типу наследования. Выделение наследственных форм рака имеет ключевое значение для организации профилактики, ранней диагностики и генетического консультирования. Для того чтобы обоснованно заподозрить и диагностировать наследуемую форму опухоли, используются строгие критерии наследуемости, включающие клинико-анамнестические, морфологические, молекулярно-генетические и семейно-генеалогические параметры.

1. Общее определение наследуемости рака

Наследуемость рака определяется как вероятность того, что мутация в зародышевой линии (герминативная мутация), приводящая к злокачественной трансформации клетки, передаётся от родителей к потомству и может быть выявлена у членов семьи в нескольких поколениях. Такие мутации присутствуют во всех клетках организма и могут служить основой как для наследственных онкологических синдромов, так и для фенотипических особенностей опухолей.

2. Основные типы наследования при онкологических заболеваниях

- **Аутосомно-доминантный тип:** большинство наследственных форм, включая синдромы BRCA1/2, синдром Линча, синдром Ли-Фраумени.
- **Аутосомно-рецессивный тип:** редкие синдромы (атаксия-телеангиэктазия, синдром Блума).
- **Митохондриальное наследование:** крайне редкое, может участвовать в предрасположенности к опухолям через влияние на клеточное дыхание.
- **Мозаицизм и дезнова-мутации:** частный случай, при котором мутация возникает в раннем эмбриогенезе.

3. Клинические критерии подозрения на наследственную форму рака

3.1 Множественные случаи опухолей в семье

- Наличие двух и более родственников первой степени родства с одинаковыми или связанными опухолями (например, рак груди и яичников).

- Совпадение локализаций опухолей в поколениях.

3.2 Ранний возраст дебюта

- Диагностика злокачественного новообразования в возрасте, значительно младшем среднего возрастного показателя для данной локализации (например, рак молочной железы до 40 лет).

3.3 Множественные первичные опухоли у одного пациента

- Развитие двух и более независимых злокачественных новообразований (например, рак молочной железы и яичников, рак толстой кишки и матки).

3.4 Билатеральность/мультифокальность опухоли

- Билатеральные опухоли (например, обе молочные железы, оба глаза при ретинобластоме).

- Мультицентричность в пределах одного органа.

3.5 Опухоли, ассоциированные с определённым синдромом

- Характерные сочетания опухолей: аденокарцинома матки и толстого кишечника (синдром Линча), саркома + рак молочной железы + опухоли ЦНС (синдром Ли-Фраумени).

3.6 Нетипичное течение или резистентность к терапии

- Необычная клиническая динамика: быстрый рецидив, резистентность к стандартным протоколам лечения.

4. Морфологические и гистопатологические критерии

- Определённые гистологические типы опухолей, характерные для наследственных форм:

- Медуллярный рак молочной железы (BRCA1);
- Микросателлитная нестабильность (MSI-high) при колоректальном раке (синдром Линча);
- Высокая степень анаплазии и митотической активности;
- Лимфоидная инфильтрация и медуллярные черты.

5. Молекулярно-генетические критерии

- Наличие герминативных мутаций в ключевых генах:

- BRCA1/2 — рак молочной железы и яичников;
- MLH1, MSH2, MSH6, PMS2 — синдром Линча;
- TP53 — синдром Ли-Фраумени;
- APC — семейный аденоматозный полипоз.

- Определение микросателлитной нестабильности (MSI), нестабильности повторов, LOH.

- Метилирование промоторов (например, MLH1).

6. Генеалогические и эпидемиологические аспекты

6.1 Построение генеалогического древа

- Сбор информации минимум по трём поколениям;
- Учет локализаций опухолей, возраста манифестации, взаимосвязи членов семьи;
- Определение аутосомно-доминантного типа наследования по вертикальной передаче признака.

6.2 Этническая предрасположенность

- Ашкеназские евреи — высокая частота мутаций BRCA1/2;
- Исландская популяция — специфическая мутация в BRCA2;
- Определённые мутации, характерные для замкнутых этнических групп.

7. Формализованные диагностические критерии

7.1 Амстердамские критерии II (синдром Линча)

- ≥ 3 родственника с ассоциированными опухолями (CRC, эндометрий, тонкая кишка, мочеточник);
- один из них — родственник первой степени двум другим;
- ≥ 2 поколения;
- ≥ 1 случай диагностирован до 50 лет;
- исключены семейные полипозные синдромы.

7.2 Критерии Bethesda

- Колоректальный рак до 50 лет;
- MSI-ассоциированные опухоли в анамнезе;
- Два и более опухолей (CRC и др.);
- CRC с MSI-high морфологией до 60 лет.

7.3 NCCN и ESMO рекомендации

- Критерии для направления на генетическое консультирование;
- Стандарты тестирования BRCA, MMR, TP53;
- Алгоритмы скрининга и профилактики.

8. Генетическое консультирование и тестирование

- Показания к направлению:
 - наличие ≥ 1 критерия подозрения;
 - желание пациента узнать генетический риск;
 - родственные случаи онкопатологии.
- Подтверждение диагноза — молекулярно-генетическое тестирование (Sanger, NGS, MLPA).

- Посттестовое сопровождение — психологическая поддержка, профилактические и скрининговые меры.

9. Значение критериев наследуемости в клинической практике

- Стратификация риска — определение группы высокого генетического риска;

- Профилактика — превентивные хирургические вмешательства, медикаментозная профилактика;

- Скрининг — начало в раннем возрасте, персонализированные протоколы;

- Таргетная терапия — PARP-ингибиторы, иммунотерапия при MSI;

- Мониторинг рецидивов и вторичных опухолей.

Выявление критериев наследуемости злокачественных новообразований представляет собой важнейший элемент современной онкогенетики и персонализированной медицины. Интеграция клинико-генеалогических, морфологических и молекулярных данных позволяет эффективно выделять пациентов и семьи с высоким риском наследственного рака, обеспечивать раннюю диагностику и разработку профилактических стратегий. Формализованные критерии, подтверждённые международными рекомендациями, служат основой для систематизации онкологической помощи и развития программ генетического консультирования.

§3.2 Наследственный рак молочной железы и яичников (BRCA1/2)

В структуре онкологических заболеваний, затрагивающих женщин, рак молочной железы и яичников занимает ведущее место по показателям заболеваемости и смертности. Несмотря на то что большинство случаев этих злокачественных новообразований являются спорадическими, около 10–15% рака молочной железы и до 20% рака яичников обусловлены герминативными мутациями в генах BRCA1 и BRCA2. Эти мутации передаются по аутосомно-доминантному типу наследования и существенно повышают риск развития опухолей, включая не только молочную железу и яичники, но также поджелудочную железу, предстательную железу и меланому. Наследственный рак, ассоциированный с BRCA1/2, представляет собой особую клинико-генетическую категорию,

требующую специфических подходов к диагностике, лечению, профилактике и генетическому консультированию.

Гены BRCA1 и BRCA2 кодируют белки, участвующие в гомологичной рекомбинации — высокоточной системе репарации двухцепочечных разрывов ДНК. При наличии мутаций в этих генах клетки теряют способность эффективно устранять повреждения ДНК, что приводит к накоплению генетических ошибок, хромосомной нестабильности и повышенной вероятности злокачественной трансформации. Наибольшее клиническое значение имеют т.н. патогенные или вероятно патогенные варианты мутаций, нарушающие структуру или функцию белка. Они чаще всего выявляются у женщин в возрасте до 50 лет, у которых отмечается отягощённый семейный анамнез или наличие множественных опухолей.

Клинический фенотип носителей мутаций в BRCA1 и BRCA2 отличается по ряду признаков. У женщин с мутацией в BRCA1 наиболее часто развивается трижды негативный рак молочной железы, характеризующийся отсутствием экспрессии рецепторов эстрогена, прогестерона и HER2/neu. Эти опухоли имеют более агрессивное течение, высокий риск рецидива и метастазирования, но одновременно они более чувствительны к химиотерапии, особенно препаратам платины. Рак яичников, ассоциированный с BRCA1, чаще всего представлен серозной высокозлокачественной карциномой, локализующейся в фаллопиевых трубах или яичниках. Его клиническое течение также отличается агрессивностью, но ранняя чувствительность к цисплатину и карбоплатину позволяет достичь высокой первичной ремиссии.

У носителей мутаций BRCA2 рак молочной железы нередко гормонозависим, т.е. экспрессирует рецепторы эстрогена и/или прогестерона. Эти опухоли более медленно прогрессируют, а их прогноз может быть более благоприятным по сравнению с BRCA1-положительными формами. Однако и в этих случаях риск рецидива сохраняется в течение длительного времени, особенно при наличии других факторов риска. Рак яичников у носительниц мутации BRCA2 также представлен серозными карциномами, но с несколько меньшей частотой по сравнению с BRCA1. Кроме того, мутация BRCA2 чаще ассоциируется с развитием рака молочной железы у мужчин и с опухолями поджелудочной железы.

Клиническая диагностика наследственного рака начинается с тщательного сбора анамнеза, включая информацию о наличии

онкологических заболеваний у родственников первой и второй степени родства. Подозрение на мутацию BRCA возникает при выявлении рака молочной железы в молодом возрасте (до 40 лет), множественных опухолей у одного пациента, сочетании рака молочной железы и яичников, а также при наличии указаний на аналогичные случаи у родственников. Окончательное подтверждение диагноза возможно только путём молекулярно-генетического тестирования, которое может включать полногеномное секвенирование, таргетный анализ известных мутаций (в том числе founder-мутантов) и мультиплексный анализ копий числа.

Результаты генетического тестирования играют решающую роль в выборе тактики ведения пациента. Женщинам-носительницам патогенных мутаций в BRCA1/2 может быть предложено динамическое наблюдение по индивидуальным скрининговым протоколам, включающим ежегодную МРТ молочных желёз, УЗИ органов малого таза, анализы СА-125 и HE4, а также профилактическое хирургическое вмешательство. Профилактическая билатеральная мастэктомия и аднексэктомия существенно снижают риск развития рака и повышают выживаемость. Эти решения принимаются после всестороннего генетического консультирования и с учётом индивидуальных репродуктивных планов пациентки.

С точки зрения лечения, важнейшим достижением последних лет стало внедрение PARP-ингибиторов — препаратов, нарушающих восстановление ДНК при повреждении одноцепочечных разрывов. У опухолей с BRCA-ассоциированной дефектной репарацией (т.н. феномен "синтетической летальности") блокада PARP приводит к гибели клеток. Наиболее известными представителями этого класса являются олапариб, нирапариб и талазопариб. Они показали высокую эффективность как в лечении рецидивов, так и в качестве поддерживающей терапии после химиотерапии первой линии при раке яичников и молочной железы. Применение PARP-ингибиторов также актуально в качестве монотерапии при метастатических формах болезни, особенно у пациентов с платинчувствительностью.

Наследственный рак, связанный с BRCA1/2, имеет и социальное, и психологическое измерение. Женщины, знающие о носительстве мутации, испытывают повышенный уровень тревожности, особенно в репродуктивном возрасте. Поэтому генетическое консультирование включает не только инфор-

мирование о рисках, но и психоэмоциональную поддержку, обеспечение возможности выбора, обсуждение профилактических мер и возможностей ранней диагностики. В случае выявления мутаций в семье необходима каскадная диагностика среди ближайших родственников, что позволяет в рамках профилактической медицины предупреждать развитие рака.

Следует подчеркнуть, что далеко не все варианты BRCA1/2 являются патогенными. Существуют так называемые варианты неопределённого клинического значения (VUS), интерпретация которых требует специальных алгоритмов, с учётом частоты аллеля, популяционных баз данных, биоинформатических предсказаний и функциональных тестов. В случаях с VUS тактика наблюдения вырабатывается индивидуально, в контексте всей совокупности клинических и анамнестических данных.

Развитие молекулярной онкологии в последние годы привело к расширению представлений о спектре опухолей, ассоциированных с BRCA1/2. Включение этих генов в панельное секвенирование при подозрении на наследственные формы онкопатологии стало стандартом во многих странах. Помимо женских опухолей, BRCA2 играет важную роль в мужском раке молочной железы, а также при агрессивных формах рака предстательной железы. Кроме того, мутации BRCA встречаются при высокозлокачественных опухолях поджелудочной железы, что также открывает возможности для применения таргетной терапии и включения таких пациентов в соответствующие скрининговые программы.

Несмотря на явный прогресс в понимании патогенеза и лечении BRCA-ассоциированных опухолей, остаются и нерешённые проблемы. К ним относится необходимость стандартизации тестирования и интерпретации результатов, обеспечение равного доступа к генетической помощи и препаратам, проведение многоцентровых исследований по новым направлениям, включая иммунологические аспекты опухолей с дефектом репарации. В рамках персонализированной медицины BRCA1/2 являются не просто генетическими маркерами, но и клинко-биологическими предикторами, формирующими индивидуализированные стратегии профилактики и лечения.

Таким образом, наследственный рак молочной железы и яичников, обусловленный мутациями в BRCA1 и BRCA2, представляет собой один из наиболее изученных и клинически

значимых онкогенетических синдромов. Его своевременное выявление и корректное ведение существенно повышают шансы на долгосрочное выживание и сохранение качества жизни у пациенток и их родственников. Комбинация молекулярной диагностики, профилактики, таргетной терапии и междисциплинарного подхода становится основой современной клинической онкогенетики и персонализированной онкологической помощи.

§3.3 Наследственный рак молочной железы и яичников (BRCA1/2)

В структуре онкологических заболеваний, затрагивающих женщин, рак молочной железы и яичников занимает ведущее место по показателям заболеваемости и смертности. Несмотря на то что большинство случаев этих злокачественных новообразований являются спорадическими, около 10–15% рака молочной железы и до 20% рака яичников обусловлены герминативными мутациями в генах BRCA1 и BRCA2. Эти мутации передаются по аутосомно-доминантному типу наследования и существенно повышают риск развития опухолей, включая не только молочную железу и яичники, но также поджелудочную железу, предстательную железу и меланому. Наследственный рак, ассоциированный с BRCA1/2, представляет собой особую клинико-генетическую категорию, требующую специфических подходов к диагностике, лечению, профилактике и генетическому консультированию.

Гены BRCA1 и BRCA2 кодируют белки, участвующие в гомологичной рекомбинации — высокоточной системе репарации двухцепочечных разрывов ДНК. При наличии мутаций в этих генах клетки теряют способность эффективно устранять повреждения ДНК, что приводит к накоплению генетических ошибок, хромосомной нестабильности и повышенной вероятности злокачественной трансформации. Наибольшее клиническое значение имеют т.н. патогенные или вероятно патогенные варианты мутаций, нарушающие структуру или функцию белка. Они чаще всего выявляются у женщин в возрасте до 50 лет, у которых отмечается отягощённый семейный анамнез или наличие множественных опухолей.

Клинический фенотип носителей мутаций в BRCA1 и BRCA2 отличается по ряду признаков. У женщин с мутацией в BRCA1 наиболее часто развивается трижды негативный рак молочной

железы, характеризующийся отсутствием экспрессии рецепторов эстрогена, прогестерона и HER2/neu. Эти опухоли имеют более агрессивное течение, высокий риск рецидива и метастазирования, но одновременно они более чувствительны к химиотерапии, особенно препаратам платины. Рак яичников, ассоциированный с BRCA1, чаще всего представлен серозной высокозлокачественной карциномой, локализующейся в фаллопиевых трубах или яичниках. Его клиническое течение также отличается агрессивностью, но ранняя чувствительность к цисплатину и карбоплатину позволяет достичь высокой первичной ремиссии.

У носителей мутаций BRCA2 рак молочной железы нередко гормонозависим, т.е. экспрессирует рецепторы эстрогена и/или прогестерона. Эти опухоли более медленно прогрессируют, а их прогноз может быть более благоприятным по сравнению с BRCA1-положительными формами. Однако и в этих случаях риск рецидива сохраняется в течение длительного времени, особенно при наличии других факторов риска. Рак яичников у носительниц мутации BRCA2 также представлен серозными карциномами, но с несколько меньшей частотой по сравнению с BRCA1. Кроме того, мутация BRCA2 чаще ассоциируется с развитием рака молочной железы у мужчин и с опухолями поджелудочной железы.

Клиническая диагностика наследственного рака начинается с тщательного сбора анамнеза, включая информацию о наличии онкологических заболеваний у родственников первой и второй степени родства. Подозрение на мутацию BRCA возникает при выявлении рака молочной железы в молодом возрасте (до 40 лет), множественных опухолей у одного пациента, сочетании рака молочной железы и яичников, а также при наличии указаний на аналогичные случаи у родственников. Окончательное подтверждение диагноза возможно только путём молекулярно-генетического тестирования, которое может включать полногеномное секвенирование, таргетный анализ известных мутаций (в том числе founder-мутантов) и мультиплексный анализ копий числа.

Результаты генетического тестирования играют решающую роль в выборе тактики ведения пациента. Женщинам-носительницам патогенных мутаций в BRCA1/2 может быть предложено динамическое наблюдение по индивидуальным скрининговым протоколам, включающим ежегодную МРТ молочных желёз, УЗИ органов малого таза, анализы СА-125 и HE4, а также профилактическое хирургическое вмешательство. Профилакти-

тическая билатеральная мастэктомия и аднексэктомия существенно снижают риск развития рака и повышают выживаемость. Эти решения принимаются после всестороннего генетического консультирования и с учётом индивидуальных репродуктивных планов пациентки.

С точки зрения лечения, важнейшим достижением последних лет стало внедрение PARP-ингибиторов — препаратов, нарушающих восстановление ДНК при повреждении одноцепочечных разрывов. У опухолей с BRCA-ассоциированной дефектной репарацией (т.н. феномен "синтетической летальности") блокада PARP приводит к гибели клеток. Наиболее известными представителями этого класса являются олапариб, нирапариб и талазопариб. Они показали высокую эффективность как в лечении рецидивов, так и в качестве поддерживающей терапии после химиотерапии первой линии при раке яичников и молочной железы. Применение PARP-ингибиторов также актуально в качестве монотерапии при метастатических формах болезни, особенно у пациентов с платинчувствительностью.

Наследственный рак, связанный с BRCA1/2, имеет и социальное, и психологическое измерение. Женщины, знающие о носительстве мутации, испытывают повышенный уровень тревожности, особенно в репродуктивном возрасте. Поэтому генетическое консультирование включает не только информирование о рисках, но и психоэмоциональную поддержку, обеспечение возможности выбора, обсуждение профилактических мер и возможностей ранней диагностики. В случае выявления мутаций в семье необходима каскадная диагностика среди ближайших родственников, что позволяет в рамках профилактической медицины предупреждать развитие рака.

Следует подчеркнуть, что далеко не все варианты BRCA1/2 являются патогенными. Существуют так называемые варианты неопределённого клинического значения (VUS), интерпретация которых требует специальных алгоритмов, с учётом частоты аллеля, популяционных баз данных, биоинформатических предсказаний и функциональных тестов. В случаях с VUS тактика наблюдения вырабатывается индивидуально, в контексте всей совокупности клинических и анамнестических данных.

Развитие молекулярной онкологии в последние годы привело к расширению представлений о спектре опухолей, ассоциированных с BRCA1/2. Включение этих генов в панельное секвенирование при

подозрении на наследственные формы онкопатологии стало стандартом во многих странах. Помимо женских опухолей, BRCA2 играет важную роль в мужском раке молочной железы, а также при агрессивных формах рака предстательной железы. Кроме того, мутации BRCA встречаются при высокозлокачественных опухолях поджелудочной железы, что также открывает возможности для применения таргетной терапии и включения таких пациентов в соответствующие скрининговые программы.

Несмотря на явный прогресс в понимании патогенеза и лечении BRCA-ассоциированных опухолей, остаются и нерешённые проблемы. К ним относится необходимость стандартизации тестирования и интерпретации результатов, обеспечение равного доступа к генетической помощи и препаратам, проведение многоцентровых исследований по новым направлениям, включая иммунологические аспекты опухолей с дефектом репарации. В рамках персонализированной медицины BRCA1/2 являются не просто генетическими маркерами, но и клинко-биологическими предикторами, формирующими индивидуализированные стратегии профилактики и лечения.

Таким образом, наследственный рак молочной железы и яичников, обусловленный мутациями в BRCA1 и BRCA2, представляет собой один из наиболее изученных и клинически значимых онкогенетических синдромов. Его своевременное выявление и корректное ведение существенно повышают шансы на долгосрочное выживание и сохранение качества жизни у пациенток и их родственников. Комбинация молекулярной диагностики, профилактики, таргетной терапии и междисциплинарного подхода становится основой современной клинической онкогенетики и персонализированной онкологической помощи.

§3.4 Семейные опухолевые синдромы (Li-Fraumeni, ретинобластома и др.)

Наследственные формы рака представляют собой гетерогенную группу заболеваний, среди которых особое место занимают семейные опухолевые синдромы. Эти синдромы характеризуются высокой пенетрантностью, множественными локализациями опухолей и ранним возрастом манифестации. Одними из наиболее клинически значимых являются синдром Ли-Фраумени и наследственная ретинобластома. Эти заболевания не только служат

важными моделями для изучения молекулярных механизмов канцерогенеза, но и требуют особого внимания со стороны клинициста в силу сложности диагностики, необходимости в индивидуализированном подходе к наблюдению и высокой психологической нагрузки на пациентов и их семьи.

Синдром Ли-Фраумени представляет собой редкий, но клинически яркий пример высокопроникающего опухолевого синдрома, обусловленного герминативными мутациями в гене TP53. Этот ген кодирует белок p53, играющий центральную роль в контроле клеточного цикла, репарации ДНК и апоптозе. При нарушении его функции клетки теряют способность к своевременному ответу на генетические повреждения, что приводит к повышенной вероятности злокачественной трансформации. Классический фенотип синдрома включает широкий спектр опухолей, развивающихся в молодом возрасте: саркомы мягких тканей и костей, рак молочной железы, опухоли надпочечников, опухоли центральной нервной системы и острые лейкомии. Часто опухоли возникают у одного пациента повторно, причём на различных органных уровнях, что придаёт заболеванию мультифокальный и системный характер.

Клиническая диагностика синдрома Ли-Фраумени основана на критериях Chompret, учитывающих сочетание раннего начала опухоли, наличие определённых типов новообразований иотягощённый семейный анамнез. Важной особенностью синдрома является его фенотипическая изменчивость: у некоторых пациентов наблюдаются лишь единичные опухоли, у других — каскад злокачественных заболеваний, начинающийся уже в детстве. Это усложняет своевременное выявление и требует высокой настороженности со стороны врачей, особенно при ведении пациентов с нетипичными или множественными опухолями. Генетическое тестирование TP53 рекомендуется всем пациентам, соответствующим диагностическим критериям, а также членам их семей.

Ведение пациентов с синдромом Ли-Фраумени требует комплексного подхода. Скрининг должен быть максимально чувствительным и начинаться с раннего возраста. В международной практике используется протокол Toronto, включающий регулярную МРТ всего тела, сканирование головного мозга, УЗИ органов брюшной полости и контрольные анализы крови. Применение ионизирующего излучения у этих пациентов ограничивается по возможности, ввиду повышенного риска радио-

индуцированных опухолей. Также особое внимание уделяется генетическому консультированию и психологической поддержке семьи, особенно в случаях мутаций с высокой пенетрантностью.

Наследственная ретинобластома представляет собой прототип наследуемого рака, на основе которого Альфред Кнудсон сформулировал свою знаменитую двухударную гипотезу. Болезнь вызывается мутациями в гене RB1, контролирующем пролиферацию клеток сетчатки. При наличии герминативной мутации в одном аллеле второй "удар" приходится на соматическую мутацию во втором аллеле того же гена, что и приводит к развитию опухоли. Клинически ретинобластома может быть односторонней или двусторонней. Именно билатеральная форма, как правило, ассоциирована с наследуемыми мутациями. Заболевание манифестирует, как правило, в возрасте до двух лет и проявляется лейкокорией, косоглазием или снижением зрения.

Ранняя диагностика и лечение ретинобластомы играют решающую роль в сохранении не только жизни, но и зрения. В настоящее время используются органосохраняющие методы, включая интраартериальную химиотерапию, локальную лазерную терапию и криоабляцию. Однако при обширных поражениях может потребоваться энуклеация глазного яблока. После подтверждения герминативной мутации у пациента рекомендовано генетическое тестирование родственников, в том числе новорождённых, с последующим офтальмологическим наблюдением. При отсутствии мутации в RB1 риск развития ретинобластомы минимален, и ребёнок может быть снят с диспансерного наблюдения.

Среди других семейных опухолевых синдромов следует отметить синдром Каудена, синдром Пейтца-Егерса, синдром Горлина и семейный аденоматозный полипоз. Синдром Каудена связан с мутациями в гене PTEN и характеризуется множественными гамартомами, поражением кожи и слизистых, а также повышенным риском рака щитовидной железы, молочной железы и эндометрия. Синдром Пейтца-Егерса проявляется множественными полипами желудочно-кишечного тракта и меланиновыми пятнами на коже и слизистых, а также повышенным риском опухолей поджелудочной железы, лёгких, молочной железы и половых органов. Синдром Горлина (невоидный базальноклеточный синдром) ассоциирован с множественными базальноклеточными карциномами кожи, кистами челюсти и опухолями центральной нервной системы. Эти состояния требуют мультидисциплинарного

подхода, включающего онколога, гастроэнтеролога, дерматолога, хирурга, а также специалистов по генетике.

Важно понимать, что семейные опухолевые синдромы характеризуются высокой степенью вариабельности как по спектру опухолей, так и по возрасту их манифестации. Это налагает особые требования на организацию онкологического скрининга, который должен быть индивидуализированным и мультисистемным. Одним из ключевых инструментов остаётся формирование и анализ семейного анамнеза, а также проведение генеалогического исследования с последующим тестированием членов семьи. Современные молекулярно-генетические методы, в том числе секвенирование нового поколения (NGS), позволяют эффективно выявлять как известные патогенные мутации, так и новые, ранее не описанные варианты, значение которых уточняется в ходе последующих исследований и наблюдений.

Генетическое консультирование в контексте семейных синдромов направлено не только на оценку риска, но и на поддержку принятия информированных решений в отношении тестирования, профилактики и лечения. Особое внимание уделяется вопросам этики, конфиденциальности и возможных последствий для психологического состояния пациента. В случае подтверждения диагноза у одного члена семьи встает вопрос каскадного тестирования у ближайших родственников. Это позволяет обеспечить раннюю диагностику и внедрение мер первичной и вторичной профилактики для других потенциальных носителей мутации.

Семейные опухолевые синдромы являются одной из наиболее сложных и одновременно перспективных областей онкологии. Они требуют не только высокой клинической настороженности и знаний молекулярной генетики, но и координированной работы врачей различных специальностей. Раннее выявление и ведение таких пациентов способствует значительному снижению смертности и повышению качества жизни. В условиях развития персонализированной медицины и геномных технологий значение этой группы заболеваний будет только возрастать, превращаясь из диагностического вызова в реальную возможность изменить ход болезни ещё до её манифестации.

§3.5 Генетическое консультирование и профилактика

Генетическое консультирование в контексте наследственных форм рака представляет собой важнейший клинико-организационный компонент современной онкологической помощи. Оно не ограничивается исключительно установлением генетического диагноза, но охватывает весь спектр мероприятий — от оценки индивидуального и семейного онкологического риска до разработки персонализированных стратегий профилактики, наблюдения и поддержки. Возрастающее значение герминативных мутаций в патогенезе злокачественных опухолей требует от клинициста не только молекулярной осведомлённости, но и чётких представлений о принципах этического, доказательного и прогностически ориентированного консультирования пациентов и их семей.

В типичной клинической практике поводом для направления на генетическое консультирование чаще всего служит наличие злокачественного новообразования у пациента в возрасте, несоответствующем популяционным критериям, семейный анамнез с множественными случаями рака или наличие множественных опухолей у одного индивидуума. Клиницист сталкивается с задачей сформулировать предварительное подозрение на наследственную форму рака, используя как критерии международных гайдлайнов (NCCN, ESMO), так и собственную клиническую интуицию, основанную на фенотипических особенностях опухоли. Врач-генетик, к которому направляется пациент, анализирует родословную, проводит фенотипическую оценку и, при наличии показаний, инициирует молекулярно-генетическое тестирование.

Консультирование всегда строится на двухэтапной модели. Первый этап — до тестирования, включающий подробное информирование пациента о сути процедуры, возможных результатах, их интерпретации и последствиях. Здесь важно не только сообщить о целях исследования, но и объяснить, что результат может быть как определённым (патогенная мутация), так и неопределённым (вариант неясного клинического значения, VUS). Особое внимание уделяется обсуждению правовых и социальных аспектов: возможности разглашения информации, влияние на страхование, карьеру, брачные отношения. Только после получения письменного согласия пациента может быть проведено исследование.

С технической точки зрения, тестирование может проводиться различными методами. Наиболее часто используется секве-

нирование экзонов с анализом сплайсинг-сайтов, метод MLPA (мультиплексная амплификация) при подозрении на делеции или дупликации, панельное секвенирование нескольких генов (BRCA1/2, TP53, MLH1, MSH2, APC и др.) или целый онкогеном. При использовании NGS (секвенирования нового поколения) важно обеспечить качественную биоинформатическую интерпретацию и сопровождение результатов. Отдельные лаборатории также предлагают функциональные тесты для уточнения значимости определённых вариантов, хотя они ещё не стали рутинной практикой.

Посттестовое консультирование играет ключевую роль в формировании тактики дальнейших действий. При выявлении патогенной мутации у пациента, ранее перенёсшего злокачественное новообразование, основное внимание уделяется выбору адекватной терапии, профилактике вторых опухолей, планированию беременности (в том числе с использованием преимплантационной диагностики) и каскадному обследованию ближайших родственников. В случае, если мутация выявлена у здорового индивидуума, консультант обязан предложить комплекс превентивных мероприятий, минимизирующих риск онкологической трансформации, с учётом возраста, пола и репродуктивных планов пациента.

Профилактика наследственных форм рака строится на принципах стратифицированного подхода и базируется на трёх уровнях: первичном, вторичном и третичном. Первичная профилактика включает изменение образа жизни и факторов окружающей среды. Например, у носительниц мутации в BRCA1/2 ограничение гормонозаместительной терапии и отказ от табакокурения могут несколько снизить риск манифестации заболевания. Вторичная профилактика представляет собой активный скрининг и мониторинг, направленные на раннее выявление предопухолевых состояний или начальных стадий заболевания. Примером является ежегодная МРТ молочных желёз у женщин с BRCA1-мутацией, а также трансвагинальное УЗИ и анализ СА-125 у женщин с риском рака яичников.

Наиболее радикальным способом профилактики является превентивное хирургическое вмешательство. Билатеральная мастэктомия у здоровых носительниц BRCA1/2 значительно снижает риск рака молочной железы (до 90–95%). Аднексэктомия (удаление яичников и маточных труб) также существенно уменьшает риск

рака яичников и, согласно данным некоторых исследований, влияет на общую выживаемость. Эти операции рекомендованы после завершения репродуктивной функции, как правило, после 35–40 лет. Несмотря на их эффективность, они требуют деликатного обсуждения и участия мультидисциплинарной команды, включающей онколога, хирурга, гинеколога и психолога.

Каскадное генетическое тестирование членов семьи пациента с выявленной мутацией является одним из наиболее эффективных инструментов в области профилактики наследственного рака. Оно позволяет своевременно выявить носителей мутации, находящихся в клинически бессимптомном состоянии, и включить их в систему наблюдения. Это особенно актуально в контексте семейных синдромов с высокой пенетрантностью (синдром Ли-Фраумени, семейный полипоз, ретинобластома). К сожалению, многие пациенты сталкиваются с психологическими барьерами, боясь уведомлять родственников о результатах тестирования, либо испытывают опасения перед возможной дискриминацией. Поэтому формирование культуры генетической информированности остаётся одной из важнейших задач современной медицины.

Генетическое консультирование тесно связано с вопросами репродуктивного выбора. Для носителей мутаций возможна преимплантационная генетическая диагностика (PGD) в рамках ЭКО, позволяющая исключить передачу патологической мутации потомству. Также актуален вопрос проведения неонатального скрининга при наличии наследственного синдрома в семье. В некоторых странах обсуждается возможность массового популяционного тестирования (например, на BRCA1/2 среди ашкеназских евреев), что вызывает этические и экономические дискуссии.

Реализация программ профилактики требует чёткой междисциплинарной координации. Необходимы центры, объединяющие генетиков, онкологов, гинекологов, гастроэнтерологов, хирургов и психологов. Ведение пациента с наследственным онкологическим синдромом — это не событие, а процесс, длящийся годы и даже десятилетия. Он требует доверия, прозрачности коммуникации и готовности к совместному принятию решений. Особую значимость приобретают системы онкорегистров, позволяющие отслеживать семейные когорты, проводить эпидемиологические исследования и оценивать эффективность профилактических стратегий.

Современные цифровые технологии позволяют формировать базы данных мутаций, с возможностью обмена информацией

между центрами. Это особенно важно в контексте редких или новых вариантов с неясным клиническим значением. Международные инициативы, такие как ClinVar, ENIGMA, gnomAD, способствуют стандартизации интерпретации генетических данных и их применению в клинической практике. Эффективность профилактики во многом зависит от того, насколько доступна и качественно организована информационная поддержка пациента.

Генетическое консультирование не является изолированной клинической услугой. Оно становится неотъемлемой частью персонализированной медицины, в которой терапевтические и профилактические стратегии формируются на основе уникального генетического и фенотипического профиля пациента. При этом необходимо помнить о социальной ответственности системы здравоохранения: создание равного доступа к консультациям и тестированию, особенно в условиях ограниченных ресурсов, требует грамотного распределения приоритетов и долгосрочного планирования.

Таким образом, генетическое консультирование и профилактика наследственных форм рака — это не просто набор диагностических и клинико-профилактических мероприятий. Это целостная система, находящаяся на стыке геномной науки, клинической медицины, этики и здравоохранения. Её эффективность определяется не только точностью молекулярных тестов, но и качеством человеческого взаимодействия: способностью слышать, объяснять, поддерживать и вместе принимать решения в условиях неопределённости. Именно в этом проявляется суть медицины будущего — прогностической, превентивной и персонализированной.

Глава 4. Методы исследования в генетике рака

§4.1 Кариотипирование и флуоресцентная гибридизация (FISH)

Кариотипирование и флуоресцентная гибридизация *in situ* (FISH) остаются важнейшими методами в арсенале клинической цитогенетики и молекулярной диагностики злокачественных новообразований. Несмотря на стремительное развитие секвенирования нового поколения и других высокопроизводительных молекулярных технологий, именно визуализация хромосомных перестроек и локализация конкретных генетических аномалий на уровне метафазных или интерфазных ядер позволяют не только уточнить диагноз, но и принять обоснованные терапевтические решения в реальной клинической практике. Эти методы находят применение в диагностике гематологических опухолей, солидных новообразований, в мониторинге минимальной остаточной болезни, а также в процессе стратификации пациентов по прогнозу и выбору таргетной терапии.

Кариотипирование, как классическая цитогенетическая методика, представляет собой микроскопический анализ набора хромосом клетки в метафазе митоза. В онкогенетике данный метод используется преимущественно для выявления числовых и крупных структурных изменений — транслокаций, инверсий, делеции и дупликаций. Кариотипирование позволяет установить наличие сбалансированных и несбалансированных перестроек, а также выявить сложные хромосомные аномалии, которые нередко лежат в основе злокачественной трансформации. В гематологии, например, стандартным является кариотипирование костномозговых клеток при острых и хронических лейкозах. Обнаружение транслокации $t(9;22)(q34;q11)$ — характерного хромосомного маркера хронического миелолейкоза — имеет решающее значение для постановки диагноза и назначения ингибиторов тирозинкиназ. В острых миелоидных лейкозах определение транслокаций $t(15;17)$, $inv(16)$ или $t(8;21)$ позволяет не только уточнить диагноз, но и прогнозировать ответ на терапию и риск рецидива.

Однако кариотипирование имеет ряд ограничений, среди которых наиболее значимыми являются зависимость от качества метафазных пластинок, невозможность анализа нефункционирующих или медленно делящихся клеток и ограниченное разрешение метода (обнаруживаются изменения, превышающие 5–10 Мб). Кроме того, интерпретация кариотипа требует высокого

уровня квалификации и стандартизации. Несмотря на это, метод остаётся незаменимым в тех случаях, когда необходимо оценить общую хромосомную нестабильность, установить полиплоидию или обнаружить хромосомные деривативы при сложных реаранжировках.

Флуоресцентная гибридизация *in situ* (FISH) представляет собой метод, основанный на использовании флуоресцентно-меченых ДНК-зондов, комплементарных к специфическим участкам хромосом. FISH может проводиться как на метафазных пластинках, так и на интерфазных ядрах, что делает его универсальным инструментом для диагностики опухолей, в том числе тех, где получение митотически активных клеток затруднено. Метод позволяет выявлять не только транслокации, но и амплификации, делеции, генные слияния и числовые аномалии. Одним из наиболее частых применений FISH в клинической онкологии является подтверждение амплификации гена *HER2/neu* при раке молочной железы. Определение статуса *HER2* позволяет отобрать пациентов, которым показана терапия моноклональными антителами, такими как трастузумаб, что существенно повышает эффективность лечения.

Другим важным примером является применение FISH для выявления химерных генов при саркомах мягких тканей, таких как *EWSR1-FLI1* при саркоме Юинга или *SS18-SSX1/2* при синовиальной саркоме. FISH также незаменим при дифференциальной диагностике лимфом, где определение транслокаций, вовлекающих гены *MYC*, *BCL2* и *BCL6*, имеет критическое значение для постановки диагноза диффузной В-крупноклеточной лимфомы с двойным или тройным хитом. В случае хронической лимфолейкозы метод позволяет определить делеции в локусах 17p13 (*TP53*) и 11q22 (*ATM*), ассоциированные с неблагоприятным прогнозом и резистентностью к химиотерапии.

Отдельно следует выделить значение FISH в оценке минимальной остаточной болезни (MRD). При ряде заболеваний, таких как острый промиелоцитарный лейкоз с транслокацией *t(15;17)*, FISH позволяет отслеживать наличие патологических клонов даже после морфологической ремиссии. Интерфазная FISH, благодаря своей чувствительности, находит широкое применение и в мониторинге трансплантаций, оценке эффекта терапии, а также в судебно-медицинской практике.

С клинической точки зрения важным преимуществом FISH является относительная быстрота выполнения и возможность стандартизации результата. Метод широко применяется в рутинной практике гистологических лабораторий, включая парафиновые блоки, что позволяет анализировать архивный материал и использовать его для ретроспективной диагностики. При этом необходимо учитывать технические нюансы — выбор зонда, условия гибридизации, опыт интерпретатора — всё это влияет на точность результата. В последние годы FISH всё чаще используется в мультиплексном формате, с применением панелей зондов, что позволяет одновременно оценивать несколько мишеней. Такие панели находят применение в диагностике сарком, лимфом, опухолей щитовидной железы и других новообразований, требующих уточнения генетического профиля.

Несмотря на очевидные преимущества, метод FISH не лишён ограничений. Он требует предварительного знания предполагаемой мишени, так как зонд специфичен к конкретной последовательности. Это ограничивает возможность выявления новых или редких реаранжировок. Кроме того, чувствительность метода может снижаться при низком качестве препарата, высокой деградации ДНК или неправильной пробоподготовке. В связи с этим оптимальной стратегией становится комбинированное использование FISH и секвенирования нового поколения (NGS), особенно в тех случаях, когда клиническая картина не укладывается в рамки стандартных нозологий.

С точки зрения прогнозирования и выбора терапии, результаты FISH и кариотипирования приобретают всё большую значимость. Например, наличие транслокации BCR-ABL служит не только диагностическим критерием, но и основой для назначения иматиниба и его аналогов, в то время как делеция 17p при хронической лимфолейкозе влияет на выбор между флударабином и ингибиторами BCL-2. Таким образом, цитогенетическая информация становится ключевым элементом алгоритма персонализированной онкотерапии.

Необходимо также отметить значение данных методов в педиатрической онкологии, где хромосомные аномалии часто играют ведущую роль. Например, в детской остеосаркоме и нейробластоме кариотипирование позволяет установить сложные кариотипические перестройки и определить уровень хромосомной нестабильности, что отражает биологическое поведение опухоли и

её чувствительность к лечению. В некоторых случаях, таких как врождённая лейкемия, именно FISH позволяет выявить специфические транслокации, которые не удаётся обнаружить иными способами, из-за ограниченного количества материала или особенностей заболевания.

В будущем ожидается дальнейшая интеграция FISH и кариотипирования в мультимодальные диагностические платформы. Разрабатываются автоматизированные системы визуализации и интерпретации данных, что может повысить воспроизводимость и снизить влияние человеческого фактора. Одним из перспективных направлений является цифровая FISH с применением спектральной визуализации, которая позволяет одновременно анализировать десятки мишеней в одном образце. Появляются новые типы зондов, включая CRISPR-основанные технологии, расширяющие возможности точного картирования геномных перестроек. Однако даже в условиях технологического прогресса важнейшим остаётся клинический контекст: понимание, когда и зачем применять тот или иной метод, и как правильно интерпретировать полученные результаты в пользу пациента.

Таким образом, кариотипирование и FISH остаются краеугольными камнями цитогенетической диагностики в онкологии. Их клиническое значение заключается не только в подтверждении диагноза, но и в стратификации риска, выборе терапии, оценке остаточной болезни и прогнозировании исходов. Несмотря на конкуренцию со стороны более новых технологий, эти методы сохраняют свою актуальность благодаря доступности, информативности и тесной связи с фенотипом заболевания. Их интеграция в многопрофильные диагностические протоколы обеспечивает высокую точность и клиническую релевантность онкогенетической оценки, что делает их неотъемлемой частью персонализированной онкологии.

§4.2 ПЦР, секвенирование и NGS (Next Generation Sequencing)

Методы амплификации и анализа нуклеиновых кислот, включая полимеразную цепную реакцию (ПЦР), классическое секвенирование и технологии секвенирования нового поколения (NGS), стали неотъемлемыми компонентами молекулярной диагностики в онкологии. Именно с помощью этих методов стало возможным выявление ключевых мутаций, транслокаций, инсерций, делеции и других молекулярных изменений, лежащих в

основе злокачественного перерождения клеток. От точечной диагностики одной мутации в конкретном гене с помощью ПЦР до комплексного молекулярного профилирования опухоли при помощи панельного или экзомного секвенирования — путь молекулярной онкологии тесно связан с развитием и совершенствованием этих технологий.

ПЦР занимает центральное место в рутинной клинической лабораторной практике благодаря своей высокой чувствительности, специфичности и относительной простоте выполнения. Метод позволяет в течение нескольких часов амплифицировать заданный участок ДНК и идентифицировать наличие мутаций, характерных для конкретных опухолевых заболеваний. В онкологии ПЦР часто применяется для верификации мутаций в генах EGFR при немелкоклеточном раке лёгкого, KRAS и NRAS при колоректальном раке, а также в BRAF при меланоме. Выявление данных мутаций имеет прямое терапевтическое значение, определяя возможность применения таргетной терапии. Например, наличие мутации в экзоне 19 или L858R в экзоне 21 гена EGFR указывает на чувствительность опухоли к ингибиторам тирозинкиназ, тогда как T790M ассоциирована с приобретённой резистентностью. ПЦР позволяет выявлять как соматические, так и герминативные мутации, включая тестирование BRCA1/2, TP53, APC, MLH1 и других генов, ассоциированных с наследственными формами рака.

С клинической точки зрения, основными достоинствами ПЦР являются её высокая доступность, возможность применения как на свежем, так и на фиксированном материале, а также совместимость с небольшим количеством ДНК. Однако метод имеет ограниченные возможности в выявлении большого количества мутаций одновременно и не подходит для скрининга ранее неизвестных изменений. В условиях, когда необходимо оценить несколько генов или варианты с различной молекулярной природой (например, точечные мутации, инделы, генные слияния), предпочтение отдаётся секвенированию.

Классическое секвенирование по Сэнгеру до настоящего времени остаётся золотым стандартом для валидации сомнительных или клинически значимых результатов. Оно широко применяется в наследственной онкогенетике — для подтверждения герминативных мутаций, полученных при скрининговом анализе, а также в ситуациях, когда необходимо точно охарактеризовать определённый участок гена. Важным клиническим примером

может служить секвенирование гена TP53 у пациентов с подозрением на синдром Ли-Фраумени или гена APC при семейном аденоматозном полипозе. Метод даёт возможность детально анализировать нуклеотидную последовательность, выявляя как хорошо охарактеризованные патогенные варианты, так и новые мутации, требующие дальнейшей интерпретации.

Основными ограничениями секвенирования по Сэнгеру являются его трудоёмкость, относительная дороговизна при больших объёмах анализа и низкая чувствительность при работе с гетерогенным опухолевым материалом, особенно при низкой доле мутантного аллеля. Именно в этих условиях на передний план выходит NGS — секвенирование нового поколения, способное одновременно охватывать десятки, сотни и тысячи генетических мишеней.

NGS произвела настоящую революцию в молекулярной онкологии, обеспечив возможность широкомасштабного анализа геномных, транскриптомных и эпигенетических данных. В клинической практике наиболее широко используются таргетные панели, охватывающие набор онкогенов и генов-супрессоров, частота мутаций в которых достоверно ассоциирована с различными типами опухолей. Такие панели могут быть специализированными (например, только для рака лёгкого или меланомы) или универсальными, включающими до нескольких сотен генов. Результаты NGS позволяют одновременно выявлять точечные мутации, малые инделы, вариации числа копий (CNV) и генные слияния, а в некоторых случаях — мутационную нагрузку опухоли и нестабильность микросателлитов.

С клинической точки зрения важным преимуществом NGS является возможность применения как на гистологическом, так и на жидкостном биопсийном материале. Анализ циркулирующей опухолевой ДНК (ctDNA) позволяет не только выявлять мутации, но и отслеживать динамику опухолевого клона в процессе лечения, оценивать минимальную остаточную болезнь и появление резистентных клонов. Особенно актуально это при таргетной терапии и иммунотерапии, где молекулярный мониторинг даёт возможность раннего вмешательства при угрозе прогрессирования.

Несмотря на очевидные преимущества, внедрение NGS в рутинную клиническую практику сопровождается рядом методологических и организационных вызовов. К ним относится необходимость стандартизации панелей, валидации биоинфор-

математических алгоритмов, обеспечения качества пробоподготовки и хранения материала, а также интерпретации полученных данных. Последний аспект особенно сложен, поскольку даже при использовании коммерчески доступных баз данных (ClinVar, COSMIC, OncoKB) остаются варианты с неопределённым клиническим значением (VUS), интерпретация которых требует участия междисциплинарных консилиумов и экспертных обсуждений.

Вопросы этики, права и информированного согласия приобретают особую значимость при анализе герминативных мутаций в рамках NGS. Расширенные панели нередко выявляют изменения в генах, не связанных напрямую с текущим заболеванием пациента, но обладающих потенциальной значимостью для его здоровья или потомства. Это требует наличия чётких протоколов информирования, психологической поддержки и механизма передачи информации членам семьи. В клинической онкогенетике подобные вопросы становятся не только медицинскими, но и социально значимыми.

Сравнительный анализ методов показывает, что каждый из них занимает своё обоснованное место в алгоритмах диагностики. ПЦР — это быстрый, точечный и экономически выгодный инструмент для верификации известных мутаций. Секвенирование по Сэнгеру — надёжный метод подтверждения клинически значимых находок. NGS — мощная платформа для первичного скрининга, стратификации риска, мониторинга терапии и поиска новых терапевтических мишеней. Оптимальный подход в большинстве случаев заключается в их комбинации, основанной на конкретных задачах, клиническом контексте и возможностях лаборатории.

Будущее молекулярной диагностики в онкологии неразрывно связано с дальнейшей автоматизацией и интеграцией методов. Разрабатываются многоуровневые платформы, объединяющие данные секвенирования, эпигенетических маркеров, экспрессии белков и иммунного профиля опухоли. Искусственный интеллект и машинное обучение начинают применяться для интерпретации больших массивов данных и предсказания клинического ответа. При этом роль клинициста остаётся ключевой: именно он принимает окончательное решение, основываясь на совокупности молекулярных, морфологических и клинических параметров.

Таким образом, ПЦР, секвенирование и технологии NGS представляют собой не просто лабораторные методы, а инструменты клинической онкологии, влияющие на диагностику, прогноз, выбор терапии и динамическое наблюдение. Их грамотное применение требует высокой квалификации, чёткого взаимодействия между врачами, лабораториями и пациентами, а также этически выверенного подхода к интерпретации результатов. Эти технологии воплощают собой суть персонализированной медицины — точной, предиктивной и профилактической.

§4.3 Микрочипы, CRISPR/Cas9 и геномное редактирование

Методы высокоточного анализа и редактирования генома, включая микрочипные технологии и CRISPR/Cas-систему, открывают новые горизонты в молекулярной онкологии, переходя от диагностического уровня к потенциальному терапевтическому вмешательству. Применение этих инструментов в клинической и исследовательской практике позволяет не только расшифровывать сложные молекулярные карты опухолей, но и модифицировать патологические участки генома, влияя на судьбу клеток и формируя принципиально новые подходы к лечению злокачественных новообразований. В условиях стремительного развития геномных технологий данные методы всё чаще рассматриваются не как экспериментальные, а как интегральная часть персонализированной медицины, способной изменить парадигму онкологической помощи.

Микрочипы (или ДНК-чипы) представляют собой платформы, на которые нанесены тысячи олигонуклеотидных зондов, комплементарных к известным участкам генома. Эти чипы позволяют одновременно исследовать экспрессию генов, выявлять полиморфизмы, мутации, амплификации и делеции. В онкологической практике микрочипы применяются прежде всего для анализа экспрессионных профилей опухолей, что даёт возможность выделять молекулярные подтипы с различной чувствительностью к терапии и различным прогнозом. Классическим примером служит стратификация рака молочной железы на люминальные, HER2-позитивные и базальноподобные подтипы, основанная на экспрессии генов рецепторов и сигнальных молекул.

Одной из первых клинических реализаций микрочипных технологий стала платформа Oncotype DX, оценивающая

экспрессию 21 гена и позволяющая прогнозировать риск рецидива у пациенток с ранним раком молочной железы. Результат теста влияет на решение о необходимости химиотерапии, снижая риск пере- или недолечения. Аналогичным образом платформа MammaPrint анализирует 70 генов, стратифицируя пациентов по риску и влияя на клиническую тактику. Эти инструменты продемонстрировали, что геномные подписи опухолей могут быть надёжной основой для выбора терапии, превосходя по информативности традиционные гистопатологические критерии.

Однако потенциал микрочипов выходит за рамки диагностики. Они применяются и в исследовательских целях — для оценки эффектов лекарственных воздействий, изучения паттернов экспрессии в ответ на терапию и мониторинга эволюции опухолевого клона. В частности, микрочипы для анализа ДНК-метилирования используются при изучении эпигенетических изменений, а SNP-чипы — для выявления полиморфизмов и потери гетерозиготности в опухолевом геноме. На клиническом уровне эти данные позволяют уточнить прогноз, выбрать терапию и определить чувствительность к определённым лекарственным агентам.

Геномное редактирование с использованием CRISPR/Cas-систем стало одним из наиболее обсуждаемых достижений современной биомедицины. Суть технологии заключается в способности ферментного комплекса Cas9 вносить двуцепочечные разрывы в строго определённой позиции генома, направляемой короткой РНК-матрицей (sgRNA). После разрыва клетка использует механизмы репарации, в результате чего в мишени может быть внесена мутация (при использовании механизма NHEJ) или целенаправленная замена (через HDR). В онкологии данная технология применяется в нескольких ключевых направлениях: моделирование опухолей *in vitro* и *in vivo*, функциональный скрининг генов, коррекция мутаций, а также создание Т-клеточных продуктов с модифицированными рецепторами.

Клиническое значение технологии CRISPR в первую очередь проявляется в разработке иммунотерапевтических стратегий. Создание Т-клеток с отключением гена PD-1 или включением химерных антигенных рецепторов (CAR) осуществляется на основе геномного редактирования. Первые клинические испытания в области солидных опухолей и лейкозов уже продемонстрировали безопасность и потенциальную эффективность подхода. В случае злокачественных гематологических заболеваний редактированные

CAR-T-клетки с повышенной специфичностью и устойчивостью к иммунной супрессии обеспечивают продолжительные ремиссии у пациентов с рефрактерными формами заболевания. Кроме того, ведутся исследования по коррекции мутаций в генах BRCA1/2, TP53, APC, направленных на восстановление функций генов-супрессоров и нормализацию ответов на ДНК-повреждение.

Моделирование опухолей на основе CRISPR-платформ открыло новые возможности для предклинических исследований. Создание органоидов с мутациями, характерными для конкретных типов рака, позволяет тестировать терапевтические агенты в условиях, максимально приближенных к *in vivo*. Это даёт возможность предсказывать ответ на лечение, избегая неоправданных токсичностей и повышая точность терапии. В экспериментальных моделях на животных (например, мышах с встроенными мутациями KRAS, TP53, PTEN) редактирование генома используется для генерации спонтанных опухолей, аналогичных человеческим, с целью изучения метастазирования, лекарственной устойчивости и взаимодействия с иммунной системой.

Тем не менее, применение CRISPR в клинике сопряжено с рядом сложностей. Прежде всего, это вопрос специфичности: внецелевые разрезы (off-target effects) могут вызывать непредсказуемые мутации и повышать риск онкогенеза. Совершенствование направляющих РНК, внедрение систем высокой точности (Cas12, Cas13, prime editing) и использование безопасных векторов доставки (вирусные и наночастицы) направлены на снижение этой угрозы. Кроме того, терапевтическое редактирование требует глубокого понимания молекулярной архитектуры опухоли, гетерогенности клеточной популяции и потенциала резистентности. Все эти факторы требуют от исследователя высокой осторожности и соблюдения международных биоэтических норм.

Этические аспекты использования CRISPR в онкологии приобретают особую значимость в связи с потенциальной возможностью герминативного редактирования. Несмотря на то что большинство клинических проектов ограничены соматическими клетками, открытие перспектив «исправления» мутаций на эмбриональном уровне вызывает серьёзные дискуссии. Международные рекомендации строго ограничивают вмешательства в зародышевую линию, за исключением случаев доказанной кли-

нической необходимости и отсутствия альтернатив. В онкологии основной акцент делается на терапию и профилактику на уровне зрелого организма, без нарушения границ межпоколенческой передачи.

С интеграцией CRISPR и микрочипов появляются новые концепции — высокопроизводительный функциональный скрининг, когда сотни генов одновременно нокаутируются с использованием направляющих РНК, а экспрессионный ответ оценивается при помощи микрочипов. Это позволяет создавать сигнатуры лекарственной чувствительности, выявлять новые биомаркеры и мишени, предсказывать реакцию опухоли на иммунную терапию или ингибиторы сигнальных путей. В комбинации с одноэлементным секвенированием (single-cell RNA-seq), эти технологии дают уникальное представление о внутритканевой гетерогенности, изменении микросреды и адаптационных механизмах опухоли.

Клиническое будущее CRISPR и микрочипов — в интеграции с другими методами прецизионной диагностики. На фоне широкого внедрения NGS и жидкостной биопсии микрочипы могут использоваться как инструмент быстрой экспресс-оценки статуса опухоли, а CRISPR — как терапевтический компонент в рамках клеточной и генной терапии. В онкогематологии, нейроонкологии, опухолях молочной железы и ЖКТ уже разрабатываются протоколы, сочетающие молекулярное профилирование с коррекцией мутационного ландшафта. Это приближает онкологию к эпохе молекулярной интервенции, когда геномные нарушения не только идентифицируются, но и оперативно корректируются.

Таким образом, микрочипные платформы и системы редактирования генома становятся важнейшими звеньями в цепи клинко-генетического управления опухолевыми заболеваниями. Они формируют фундамент для создания высокоэффективных, минимально инвазивных и персонализированных стратегий, в которых диагноз и лечение объединяются в единую молекулярную логику. Их внедрение требует не только технической компетенции, но и этического осмысления, междисциплинарного подхода и готовности работать на стыке лаборатории, клиники и общества. Именно в этой интеграции технологий и гуманистических ориентиров рождается онкология будущего.

§4.4 Биоинформатика и анализ онкогеномов

В современном ландшафте онкологической генетики биоинформатика занимает ключевое положение как неотъемлемая часть анализа, интерпретации и клинического применения геномных данных. Рост объёмов секвенирования, появление многоцелевых панелей, экзомных и даже полноразмерных геномных платформ, а также динамическое развитие эпигенетических и транскриптомных исследований требуют не только мощной вычислительной инфраструктуры, но и нового подхода к интеграции данных в клиническую онкологию. Именно биоинформатика позволяет превратить сырые данные секвенирования в клинически значимую информацию, формируя основу персонализированной терапии, стратификации пациентов, прогностической оценки и разработки новых терапевтических мишеней.

Клиническая онкогеномика не может быть реализована без надёжной биоинформационной поддержки. Каждый образец, подвергаемый анализу с использованием технологий NGS (next-generation sequencing), генерирует миллионы коротких фрагментов ДНК, требующих выравнивания, аннотации, фильтрации и последующего интерпретативного осмысления. На каждом этапе этого процесса критически важно соблюдение алгоритмической точности, стандартизации и воспроизводимости результатов. При отсутствии выверенного подхода высок риск генерации ложноположительных или пропущенных значимых мутаций. В частности, даже при анализе таргетных панелей, охватывающих десятки онкогенов, вариативность данных требует тщательной верификации и сопоставления с клиническим фенотипом.

Наиболее часто в клинической практике используются пайплайны, включающие предварительную фильтрацию по качеству, выравнивание чтений к референсному геному (чаще всего hg38), удаление дубликатов, обнаружение вариантов и их аннотацию. В процессе работы с герминативными мутациями при наследственных формах рака основное внимание уделяется предсказанию патогенности выявленных изменений: используются алгоритмы SIFT, PolyPhen, MutationTaster, а также сравнение с базами данных ClinVar, HGMD, gnomAD. В онкологических панелях наряду с точечными мутациями анализируются также структурные перестройки, вариации числа копий (CNV), мутационная нагрузка опухоли (TMB) и нестабильность микросателлитов (MSI). Комплексный подход позволяет оценивать не

только статические изменения, но и динамику опухолевого клона, что особенно важно при оценке резистентности к терапии.

Среди биоинформационных задач особую значимость приобретает интерпретация вариантов с неопределённой клинической значимостью (VUS). В онкогеномике таких вариантов может быть десятки в каждом образце, и их классификация требует комплексного подхода, включающего оценку консервативности сайта, частоты в популяции, биологических последствий и связи с фенотипом. Часто в интерпретации участвуют мультидисциплинарные команды, где клиницисты, молекулярные биологи и специалисты по биоинформатике совместно принимают решение о возможной значимости найденных мутаций.

Одним из направлений, активно развивающихся благодаря биоинформатике, стало построение молекулярных портретов опухолей. Это особенно актуально для злокачественных новообразований, демонстрирующих клиническую и генетическую гетерогенность, таких как рак молочной железы, лёгких, желудка, поджелудочной железы, меланома, колоректальный рак. С помощью кластеризации, анализа экспрессии, эпигенетического статуса и мутационного профиля выделяются подтипы опухолей, обладающие различным прогнозом и ответом на терапию. Эти данные всё чаще интегрируются в клинические рекомендации, включая выбор терапии, показания к иммунотерапии и включение в клинические исследования.

Биоинформатика также позволяет прогнозировать эффективность и токсичность терапии. Например, определение экспрессии генов PD-L1, CTLA-4, оценка TMB и MSI позволяют предсказать вероятность ответа на ингибиторы контрольных точек. Анализ экспрессии генов метаболизма препаратов, таких как DPYD, UGT1A1, TPMT, позволяет избежать тяжёлых побочных эффектов химиотерапии. В совокупности эти подходы образуют основу фармакогеномики, которая развивается в тесной связи с биоинформатикой.

Существенное значение имеет применение биоинформатики в мониторинге минимальной остаточной болезни. Анализ ctDNA (циркулирующей опухолевой ДНК) требует чувствительных методов обработки данных и алгоритмов, способных выявлять мутации на фоне обильной нормальной ДНК. Такие подходы уже внедряются в практику при раке лёгких, молочной железы, колоректальном раке, лимфомах. Они позволяют выявлять рецидив

за месяцы до его клинической манифестации и адаптировать тактику лечения.

Немаловажной задачей является стандартизация биоинформатического анализа. Различные лаборатории используют разные пайплайны и референсные базы, что затрудняет сопоставимость данных. Международные проекты, такие как The Cancer Genome Atlas (TCGA), International Cancer Genome Consortium (ICGC), Genome Aggregation Database (gnomAD), стремятся создать общие стандарты, доступ к референсным данным и аналитическим инструментам. Такие платформы становятся основой для обучения алгоритмов машинного обучения и искусственного интеллекта, которые всё чаще используются для предсказания клинического исхода, идентификации мишеней и планирования терапии.

Биоинформатика также играет роль в планировании клинических исследований. Скрининг пациентов на предмет наличия определённых мутаций позволяет включать их в целевые когорты. Это существенно повышает эффективность и снижает затраты на проведение исследований. Кроме того, реализация программ молекулярной онкологии требует взаимодействия биоинформатиков с клиническими онкологами, что предполагает развитие новых форм коммуникации и образования. Возникает новая специализация — клинический молекулярный онколог — врач, способный интерпретировать геномные данные и интегрировать их в индивидуальный план ведения пациента.

Перспективы биоинформатики в онкогеномике связаны с дальнейшим развитием мультиомных платформ: объединение данных геномики, транскриптомики, эпигенетики, протеомики, метаболомики в единую систему позволит лучше понимать биологию опухолей и открывать новые терапевтические мишени. Появляются базы данных, учитывающие взаимодействие опухоли с иммунной системой, особенности микробиоты, метаболические пути. Анализ этих данных невозможен без высокопроизводительных вычислительных ресурсов, облачных платформ и алгоритмов, способных находить закономерности в терабайтах информации.

Таким образом, биоинформатика становится незаменимым компонентом современной клинической онкогенетики. Её интеграция в диагностику, терапию и прогноз позволяет создавать по-настоящему персонализированные стратегии лечения, основанные на глубоком понимании молекулярной природы опухоли.

Врачи, обладающие навыками интерпретации биоинформационных данных, становятся центральной фигурой в команде по ведению онкологических больных. Формирование таких команд, развитие цифровой инфраструктуры и стандартизация анализа являются ключевыми условиями для реализации потенциала онкогеномики в практике здравоохранения.

§4.5 Современные базы данных мутаций и онкогенов (COSMIC, TCGA)

Развитие молекулярной онкологии и геномных технологий привело к необходимости создания масштабных баз данных, в которых систематизируются сведения о генетических мутациях, характерных для различных типов опухолей. Такие базы данных, как COSMIC (Catalogue of Somatic Mutations in Cancer), TCGA (The Cancer Genome Atlas) и другие, играют важнейшую роль в клинической и исследовательской практике. Они представляют собой не просто хранилища мутационной информации, но становятся фундаментом для принятия клинических решений, планирования терапии, разработки новых таргетных препаратов и проведения молекулярной стратификации опухолей.

База данных COSMIC является крупнейшим в мире каталогом соматических мутаций в раке. Она аккумулирует сведения, полученные из научной литературы, секвенирования опухолевых образцов и других исследовательских платформ, включая данные от консорциумов и фармацевтических компаний. В клиническом контексте использование COSMIC позволяет оценить распространённость определённых мутаций, их частоту в различных типах опухолей, а также известные ассоциации с чувствительностью к терапии. Например, наличие мутации BRAF V600E, широко представленной в базе COSMIC, указывает на возможность назначения ингибиторов BRAF при меланоме, колоректальном раке и опухолях щитовидной железы.

Одним из преимуществ COSMIC является её клиническая направленность. База содержит сведения о типах мутаций, их функциональных последствиях, частоте встречаемости, а также ссылках на оригинальные исследования и клинические испытания. Она включает информацию по генам, которые не только хорошо охарактеризованы (TP53, KRAS, EGFR), но и по редким мишеням, значение которых может быть критически важным при редких или

рефрактерных опухолях. Клиницисты используют эти данные при интерпретации результатов секвенирования, особенно при оценке мутаций, не описанных в стандартных руководствах, и выборе экспериментальных или комбинированных схем лечения.

Проект TCGA (The Cancer Genome Atlas), инициированный Национальными институтами здравоохранения США, представляет собой один из самых масштабных онкогеномных проектов. Его цель — комплексное молекулярное профилирование более чем 30 видов рака с использованием мультимедийных подходов: от ДНК-секвенирования до анализа метилирования, экспрессии мРНК и микроРНК, протеомики и клинической аннотации. В отличие от COSMIC, TCGA ориентирован не только на мутации, но и на системный анализ опухолевого фенотипа, включая взаимодействие с микроокружением, иммунными клетками и метаболическими путями.

Клиническое значение TCGA заключается в возможности детального анализа молекулярных подтипов опухолей. Например, в рамках TCGA были впервые выделены молекулярные кластеры рака молочной железы (люминальный А, люминальный В, HER2+, базальноподобный), колоректального рака (MSI-high, CIN+, hypermutated), глиобластомы (кластер Proneural, Classical, Mesenchymal) и других опухолей. Эти подтипы отличаются по прогнозу, чувствительности к терапии и возможностям включения в клинические исследования. Наличие доступа к исходным данным и биоинформационным инструментам делает TCGA незаменимым ресурсом для онкологов, генетиков и исследователей.

Важно отметить, что базы COSMIC и TCGA не являются конкурентами, а взаимодополняют друг друга. COSMIC предоставляет оперативный доступ к валидированной клинической информации, в то время как TCGA открывает возможности для комплексного анализа и открытия новых паттернов. В клинической практике врач может использовать данные COSMIC для быстрой верификации значимости мутации, в то время как исследователь может обратиться к TCGA для анализа когорты, оценки корреляции мутационного профиля с клиническим течением и прогнозом, а также для построения моделей ответа на терапию.

Современная практика онкогенетики требует не только знания существующих баз данных, но и умения их интегрировать. Многие лаборатории используют агрегированные платформы, такие как cBioPortal, OncoKB, MyCancerGenome, которые объединяют

сведения из COSMIC, TCGA, ClinVar, ICGC и других источников. Это позволяет интерпретировать результаты секвенирования с учётом не только частоты мутаций, но и их функциональных последствий, структурных взаимодействий, участия в сигнальных путях и возможной терапевтической значимости. В рамках таких платформ можно оперативно определить, является ли выявленная мутация драйверной, встречается ли она в аналогичных типах опухолей, и какие препараты демонстрировали эффективность в аналогичных молекулярных контекстах.

Использование баз данных становится особенно важным в клинических ситуациях, связанных с редкими опухолями или атипичными мутациями. Например, при выявлении мутаций в генах FGFR2, NTRK1, MET или RET в солидных опухолях, данные из COSMIC и TCGA позволяют принять решение о применении соответствующих таргетных препаратов, даже если это off-label ситуация. Более того, некоторые базы данных включают информацию о текущих клинических испытаниях, что позволяет врачам направить пациента в соответствующий центр.

Важной задачей является обучение клиницистов работе с онкогеномными базами. Это требует не только технических навыков, но и клинического мышления: понимания контекста, оценки достоверности источника, способности сопоставлять данные с конкретной ситуацией. Именно здесь формируется новый тип клинического специалиста — молекулярного онколога, который способен не только прочесть результат NGS-анализа, но и применить его в лечебной практике с учётом современных данных.

Будущее онкогеномных баз связано с их интеграцией в электронные истории болезни, развитие искусственного интеллекта и алгоритмов поддержки принятия решений. Уже сейчас появляются системы, автоматически интерпретирующие результаты секвенирования, предсказывающие чувствительность к препаратам и предлагающие схему терапии. Такие инструменты не заменяют врача, но становятся его интеллектуальным помощником, обеспечивая полноту анализа и скорость принятия решений.

Таким образом, базы данных COSMIC, TCGA и аналогичные ресурсы становятся краеугольным камнем современной онкогенетики. Их применение позволяет перейти от абстрактного знания о мутациях к конкретному клиническому действию, основанному на анализе больших массивов данных, статистических закономерностях и междисциплинарном подходе. Объединение

этих ресурсов с данными молекулярной диагностики, клиническими характеристиками и терапевтическими опциями открывает новые горизонты для персонализированной онкологии, делая лечение более точным, безопасным и эффективным.

Глава 5. Генетика рака в клинической практике

§5.1 Биомаркеры и персонализированная медицина

В современной онкологии концепция персонализированной медицины выходит за рамки теоретических построений и становится неотъемлемой частью клинической практики. Ключевым элементом этого подхода является использование биомаркеров — молекулярных, генетических, протеиновых или метаболических характеристик опухоли, позволяющих прогнозировать течение заболевания, оценивать ответ на лечение и подбирать индивидуальную терапевтическую стратегию. Генетические и эпигенетические маркеры играют ведущую роль в этом процессе, становясь не просто инструментом диагностики, но и основой для динамического наблюдения и принятия клинических решений.

Биомаркеры в онкологии можно разделить на диагностические, прогностические и предиктивные. На практике эти категории часто перекрываются, поскольку один и тот же маркер может одновременно служить критерием диагностики и предиктором ответа на терапию. Например, мутация в гене EGFR при немелкоклеточном раке лёгкого указывает на чувствительность к ингибиторам тирозинкиназ (гефитиниб, эрлотиниб), а также может определять характер течения заболевания. Аналогично, амплификация HER2/neu при раке молочной железы служит как диагностическим признаком, так и предиктором эффективности терапии трастузумабом и другими HER2-таргетными препаратами.

Внедрение молекулярных биомаркеров в клиническую практику связано с развитием технологий секвенирования, ПЦР, FISH и других методов, позволяющих точно и воспроизводимо выявлять мутационные события, экспрессионные профили, нарушения регуляторных путей. Например, мутация BRAF V600E используется для назначения вемурафениба при меланоме, а обнаружение транслокации ALK — для подбора терапии кризотинибом у больных с немелкоклеточным раком лёгкого. Растёт значение биомаркеров, определяющих чувствительность к иммунотерапии: экспрессия PD-L1, высокий уровень TMB (tumor mutational burden), микросателлитная нестабильность (MSI-high) становятся показаниями к назначению ингибиторов контрольных точек (PD-1/PD-L1, CTLA-4).

Клиническая значимость биомаркеров определяется не только их наличием, но и контекстом, в котором они используются. Один и тот же маркер может иметь различную значимость в зависимости от типа опухоли, стадии, предшествующего лечения. Например, мутации KRAS в колоректальном раке исключают возможность применения анти-EGFR-терапии (цетуксимаб, панитумумаб), но при раке поджелудочной железы наличие той же мутации не оказывает такого терапевтического значения. Кроме того, важную роль играет гетерогенность опухоли: разные клоны в пределах одного образования могут содержать разные молекулярные изменения, что требует комплексной оценки материала, включая жидкостную биопсию.

Жидкостная биопсия становится всё более значимым инструментом в оценке биомаркеров. Анализ циркулирующей опухолевой ДНК (ctDNA), экзосом, опухолевых клеток в кровотоке позволяет неинвазивно отслеживать эволюцию опухоли, появление резистентных клонов, уровень мутационной нагрузки. В частности, выявление мутации T790M в ctDNA у пациентов, получающих ингибиторы EGFR, позволяет своевременно изменить схему терапии и назначить осимертиниб. Таким образом, биомаркеры становятся не статичной, а динамической характеристикой, отражающей текущее состояние опухолевого процесса и требующей регулярного пересмотра.

Важным аспектом персонализированной медицины является использование мультигенных панелей, которые позволяют оценивать сразу несколько потенциальных мишеней. Это особенно актуально при опухолях с высокой генетической гетерогенностью (например, рак яичников, саркомы, опухоли ЦНС), а также при рефрактерных или редких формах рака. Коммерческие панели, такие как FoundationOne, OncoPanel, MSK-IMPACT, стали стандартом в крупных онкоцентрах, позволяя принимать решения на основе полного молекулярного профиля. В отдельных случаях такие панели также оценивают эпигенетические изменения, уровень экспрессии генов и даже фьюжн-онкогены.

Появляется новое поколение биомаркеров — основанное на машинном обучении и интеграции мультиомных данных. Такие биомаркеры формируются не на основе одной мутации, а как сигнатура — комплексный профиль экспрессии, метилирования или взаимодействия белков, связанный с прогнозом или откликом на терапию. Эти подходы развиваются в рамках прецизионной

онкологии и требуют биоинформатической поддержки, специализированных вычислительных платформ и участия мультидисциплинарных команд. Примером может служить применение искусственного интеллекта для анализа изображений гистологических препаратов с целью предсказания наличия мутаций (например, TP53, IDH1) или вероятности ответа на терапию.

Использование биомаркеров в клинике также связано с необходимостью стандартизации, валидации и утверждения нормативных процедур. Большинство биомаркеров, включённых в клинические рекомендации (NCCN, ESMO, ASCO), прошли этапы клинической апробации и доказали свою полезность в рандомизированных исследованиях. Тем не менее, быстрое развитие технологий приводит к появлению новых потенциальных маркеров, значимость которых требует уточнения. В этих условиях возрастает значение молекулярных консилиумов, работающих на стыке лабораторной диагностики, клинической онкологии и генетики.

Этические и организационные аспекты персонализированной медицины также требуют внимания. Решение о проведении дорогостоящего молекулярного анализа должно быть оправдано клинической ситуацией, учитывать потенциальную пользу для пациента, доступность таргетной терапии и участие в клинических исследованиях. Кроме того, при выявлении герминативных мутаций необходимо организовать надлежащее генетическое консультирование, информирование членов семьи и, при необходимости, проведение каскадного тестирования.

Биомаркеры активно используются не только в лечении, но и в профилактике. Например, наличие мутаций в генах BRCA1/2 или TP53 служит основанием для проведения превентивных хирургических вмешательств, динамического наблюдения, раннего скрининга. Аналогично, мутации в MSH2, MLH1 (синдром Линча) становятся основанием для колоноскопии с юного возраста и обсуждения профилактической терапии. Таким образом, биомаркеры позволяют не только лечить, но и предотвращать рак, меняя стратегию медицинского наблюдения с реактивной на проактивную.

Персонализированная медицина — это не столько технология, сколько парадигма, в центре которой находится пациент с его уникальным генетическим, клиническим и социальным контекстом. Биомаркеры в этом процессе становятся средством точной навигации, позволяя принимать обоснованные решения, повышать

эффективность лечения и снижать риски. Их внедрение требует системной подготовки: развития лабораторной инфраструктуры, подготовки кадров, нормативной базы и, что немаловажно, формирования доверия у пациентов. Только при выполнении этих условий персонализированный подход станет доступной и устойчивой частью повседневной клинической практики.

Таким образом, биомаркеры и персонализированная медицина трансформируют онкологическую помощь, делая её точной, предсказуемой и ориентированной на результат. Эти изменения затрагивают не только методы лечения, но и саму философию медицины — переход от универсальных протоколов к гибким, адаптированным стратегиям, учитывающим биологическую индивидуальность опухоли и человека, в котором она развивается.

§5.2 Генетическое тестирование и таргетная терапия

Генетическое тестирование становится неотъемлемой частью современной онкологической практики, обеспечивая клиницистов данными, которые служат основой для выбора персонализированной схемы лечения, прогнозирования течения заболевания и оценки потенциальной эффективности таргетной терапии. В эру молекулярной медицины традиционные морфологические и гистологические характеристики опухоли дополняются, а нередко и заменяются геномным профилированием, позволяющим выявлять специфические мутации, транслокации, амплификации и другие молекулярные события, критически значимые для патогенеза и клинического поведения злокачественного новообразования.

Генетическое тестирование в онкологии преследует несколько целей. Во-первых, оно позволяет классифицировать опухоль не только по локализации и морфологии, но и по молекулярному подтипу. Это имеет значение при раке лёгкого, молочной железы, желудочно-кишечного тракта, а также при гематологических заболеваниях, таких как острые лейкозы и лимфомы. Во-вторых, оно направлено на выявление мишеней для таргетной терапии — препаратов, специфически воздействующих на белки или сигнальные пути, активированные в результате мутаций. В-третьих, тестирование может иметь прогностическое значение, позволяя оценить агрессивность опухоли и риск рецидива. Наконец, в некоторых случаях речь идёт о наследственном раке, где гене-

тический анализ даёт информацию не только о самом пациенте, но и о его родственниках.

Таргетная терапия — это форма лечения, при которой используются препараты, направленные на конкретные молекулярные мишени в опухолевой клетке. Эти мишени могут быть рецепторами, сигнальными молекулами, внутриклеточными ферментами или даже дефектами в репарации ДНК. Принципиальное отличие от химиотерапии заключается в селективности: цель — разрушить опухолевую клетку, не затрагивая при этом здоровые ткани. Однако для назначения таргетной терапии необходимо наличие специфической мутации, транслокации или другого молекулярного события, которое определяется исключительно при помощи генетического тестирования.

Классическим примером служит рак лёгкого с мутацией в EGFR. Такие пациенты могут получать ингибиторы тирозинкиназ первого, второго и третьего поколения (гефитиниб, афатиниб, осимертиниб). Наличие мутации ALK или ROS1 — показание для терапии кризотинибом или другими ALK/ROS1-ингибиторами. При мутации BRAF V600E у пациентов с меланомой, колоректальным раком или раком лёгкого может быть назначена комбинация дабрафениб + траметиниб. При мутации HER2 при раке молочной железы применяются трастузумаб, пертузумаб, Т-DM1 и другие препараты. Эти примеры иллюстрируют, насколько тесно связаны результаты генетического тестирования и стратегия терапии.

Особое значение имеет тестирование при высокоагрессивных или трудно поддающихся лечению опухолях. Например, при трижды негативном раке молочной железы (TNBC) выявление мутаций BRCA1/2 даёт возможность назначить PARP-ингибиторы (олапариб, талазопариб), которые демонстрируют эффективность у пациентов с дефектом гомологичной рекомбинации. При колоректальном раке наличие микросателлитной нестабильности (MSI-high) позволяет рассматривать иммунотерапию, а при мутациях KRAS/NRAS — исключает назначение анти-EGFR-препаратов.

Генетическое тестирование включает разные подходы. Наиболее распространённым является таргетный анализ — исследование конкретных мутаций в ограниченном числе генов. Такой подход используется, когда предполагаемая мутация хорошо охарактеризована и её наличие или отсутствие определяет лечебную тактику. Пример — анализ EGFR, KRAS, BRAF в конкретных клинических сценариях. Более широким подходом является

секвенирование панелей генов (multigene panel testing), позволяющее одновременно оценить десятки или сотни генов. Такие панели применяются при опухолях неизвестного первичного очага, редких или рефрактерных формах рака, а также при повторных рецидивах.

Секвенирование всего экзона (WES) и всего генома (WGS) в клинической практике используется ограниченно, в основном в исследовательских целях или при отсутствии других диагностических ориентиров. Эти подходы дают обширную информацию, включая ранее неописанные мутации, структурные перестройки, уровни экспрессии и эпигенетические изменения. Однако они требуют значительных ресурсов, квалифицированной интерпретации и не всегда приводят к клинически значимым находкам. Поэтому в большинстве случаев оптимальным компромиссом остаются таргетные панели, валидированные для применения в онкологии.

С клинической точки зрения особенно важным становится интерпретация результатов. Не каждая мутация имеет терапевтическое значение. Биомаркеры делятся на драйверные (имеющие значение в патогенезе и мишень для терапии), пассажирские (случайные) и варианты с неопределённой значимостью (VUS). Кроме того, для принятия решения важно учитывать уровень доказательности: одобрены ли препараты для данной мутации регуляторными органами, имеются ли данные клинических исследований, существует ли доступ к экспериментальной терапии или клиническим протоколам. Именно в этом контексте формируется роль молекулярного онколога, способного не только прочесть результат тестирования, но и интерпретировать его в пользу пациента.

Немаловажным направлением остаётся взаимодействие между лабораториями, клиницистами и пациентами. Ведение больного с таргетируемой мутацией требует мультидисциплинарного подхода, где результат генетического анализа рассматривается на консилиуме с участием онколога, патоморфолога, молекулярного биолога и, при необходимости, генетика. Такие решения позволяют учитывать все аспекты: биологическую значимость мутации, доступность терапии, сопутствующую патологию, предпочтения пациента.

Роль генетического тестирования возрастает в условиях клинической неопределённости. При метастатических опухолях без

установленного первичного очага NGS-панели позволяют в ряде случаев установить источник опухоли, определить вероятный молекулярный подтип и предложить таргетную терапию на основании сходства с уже известными нозологиями. Кроме того, у больных с прогрессированием на фоне стандартной терапии повторное тестирование может выявить мутации резистентности и направить клинициста на выбор другой линии терапии. Таким образом, тестирование становится не одноразовым исследованием, а частью непрерывного мониторинга.

Будущее генетического тестирования и таргетной терапии связано с развитием интегрированных платформ. Объединение данных секвенирования, экспрессии, метилирования, иммунного профиля и микробиоты в рамках цифровой модели опухоли открывает перспективу предсказательной онкологии. Искусственный интеллект, машинное обучение, автоматизированные системы поддержки принятия решений постепенно входят в клиническую практику, облегчая интерпретацию сложных данных и помогая в выборе персонализированной терапии.

Таргетная терапия также развивается: появляются би- и мультиспецифические антитела, ингибиторы белков с аллостерической регуляцией, препараты для коррекции сплайсинга и модификации посттрансляционных процессов. Все они требуют точного молекулярного обоснования, основанного на результатах генетического тестирования. Поэтому от точности анализа зависит не только выбор терапии, но и участие пациента в будущем терапии.

Таким образом, генетическое тестирование становится краеугольным камнем персонализированной онкологии. Его клиническая ценность заключается не только в выявлении мутаций, но и в способности направить врача к оптимальной тактике лечения, минимизируя эмпиризм и повышая эффективность терапии. Сочетание молекулярной диагностики, таргетной терапии и мультидисциплинарного подхода формирует новую парадигму лечения онкологических заболеваний, в которой каждый пациент рассматривается как уникальный генетический профиль, требующий индивидуального терапевтического ответа.

§5.3 Иммуноterapia и генетические предикторы её эффективности

Иммуноterapia, особенно на основе ингибиторов контрольных точек, стала одним из наиболее революционных направлений современной онкологии, радикально изменившим прогноз у пациентов с множеством злокачественных новообразований. Однако клинический опыт показал, что эффект от терапии далеко не универсален и выражен лишь у определённых групп больных. В связи с этим ключевую роль приобретает выявление генетических и молекулярных предикторов чувствительности и резистентности к иммунотерапии, позволяющих более точно отбирать пациентов, прогнозировать эффективность лечения и минимизировать риск ненужного токсического воздействия.

Иммуноterapia основана на восстановлении способности иммунной системы распознавать и уничтожать опухолевые клетки. В норме иммунный надзор подавляется множеством механизмов, один из которых реализуется через экспрессию белков-регуляторов, таких как PD-1, PD-L1, CTLA-4. Их активация приводит к ингибированию Т-клеточного ответа, что используется опухолью для уклонения от иммунного разрушения. Ингибиторы PD-1 (ниволумаб, пембролизумаб), PD-L1 (атезолизумаб, авелумаб) и CTLA-4 (ипилиумаб) блокируют эти взаимодействия, активируя Т-клеточный ответ и инициируя иммунное разрушение опухоли. Однако для достижения терапевтического эффекта необходимо наличие предварительно активированной иммунной среды и достаточной иммуноантигенности опухоли.

Одним из наиболее исследованных молекулярных предикторов эффективности иммунотерапии является экспрессия PD-L1. В ряде опухолей, включая немелкоклеточный рак лёгкого, рак почки и мочевого пузыря, высокий уровень PD-L1 коррелирует с повышенной вероятностью ответа на терапию. Тем не менее, методика оценки PD-L1 не стандартизирована: используются разные клоны антител, системы подсчёта (TPS, CPS), пороговые значения, что приводит к вариативности результатов. Более того, экспрессия PD-L1 может быть динамичной и гетерогенной в пределах одного и того же новообразования, а также меняться под влиянием терапии. Поэтому PD-L1 рассматривается как чувствительный, но недостаточно специфичный маркер.

Более точным и воспроизводимым предиктором считается микросателлитная нестабильность (MSI-high) и дефицит репарации несоответствий (dMMR). Эти генетические признаки, часто выявляемые при колоректальном, эндометриоидном, желудочном и других опухолях, приводят к высокой мутационной нагрузке, формированию неоантигенов и, соответственно, повышенной иммуногенности. Пациенты с MSI-high-опухолями демонстрируют выраженный и стойкий ответ на иммунотерапию, что послужило основанием для регистрации пембролизумаба по т.н. «биомаркерному» показанию, независимо от типа опухоли.

Другим важным генетическим маркером является общая мутационная нагрузка (tumor mutational burden, TMB). Это количественный показатель, отражающий количество соматических мутаций на мегабазу исследуемой ДНК. Высокая TMB ассоциирована с большим числом неоантигенов, способных индуцировать Т-клеточный ответ. Определение TMB возможно на основе NGS-данных, как из ткани, так и из плазмы. При этом значение пороговых уровней TMB остаётся предметом обсуждения и может отличаться в зависимости от типа опухоли и платформы тестирования. Несмотря на это, высокий TMB включён в перечень показаний к терапии ингибиторами PD-1 у пациентов с солидными опухолями.

Генетические мутации в отдельных генах также могут служить предикторами чувствительности или резистентности. Так, мутации в STK11, KEAP1 и PTEN ассоциированы с низким уровнем инфильтрации опухоли Т-клетками и сниженным ответом на иммунотерапию. Напротив, мутации в генах POLE и POLD1, сопровождающиеся ультрамутационным фенотипом, способствуют эффективному ответу. Активирующие мутации в EGFR и ALK в опухолях лёгкого коррелируют с низкой эффективностью ингибиторов контрольных точек, что подтверждено данными проспективных исследований.

Роль HLA-типирования и гаплотипов МНС также изучается как предиктор иммунотвора. Некоторые аллели HLA-A и HLA-B ассоциированы с более широким репертуаром антигенов и повышенной иммуногенной презентацией. Кроме того, потеря экспрессии β 2-микроглобулина (B2M), необходимого для формирования комплекса МНС-I, связана с резистентностью к терапии. Эти аспекты особенно актуальны в изучении механизмов первичной и приобретённой резистентности к иммунотерапии.

Иммунный ландшафт опухоли — ещё один компонент предикции. Использование мультиплексной иммунофлуоресценции, иммуногистохимии и транскриптомного анализа позволяет оценить плотность Т-клеточной инфильтрации, экспрессию генов, вовлечённых в иммунный ответ (IFN- γ signature), а также наличие иммуносупрессивных клеток (Tregs, MDSC). На основании этих данных формируются иммунные подтипы опухолей: «горячие» (инфильтрированные) и «холодные» (дезертированные). Первые имеют более высокий шанс на ответ, в то время как для вторых рассматриваются комбинированные подходы (иммунотерапия + лучевая терапия, ангиогенные ингибиторы, химиотерапия).

Клинический контекст, в котором проводится иммунотерапия, также влияет на эффективность. Наличие метастазов в печень, высокий уровень ЛДГ, системное воспаление (нейтрофильно-лимфоцитарное соотношение >5) являются неблагоприятными прогностическими признаками. Кроме того, микробиом кишечника может модулировать ответ на терапию: наличие определённых видов бактерий (*Faecalibacterium*, *Akkermansia muciniphila*) связано с повышенным ответом на PD-1-блокаду, а приём антибиотиков перед или во время терапии снижает её эффективность.

Жидкостная биопсия и ctDNA позволяют в реальном времени мониторировать ответ и мутационный ландшафт. Падение уровня ctDNA после начала терапии коррелирует с клиническим ответом и временем до прогрессирования. Кроме того, появление новых мутаций в динамике (например, в JAK1/2, B2M) может свидетельствовать о формировании резистентности. Это подчёркивает необходимость комплексного, динамического и мультипараметрического подхода к оценке предикторов.

С учётом сложности взаимодействия между опухолью, иммунной системой и средой, будущее оценки эффективности иммунотерапии лежит в интеграции данных. Использование искусственного интеллекта для анализа мультиомных данных (геном, транскриптом, эпигеном, протеом, микробиом) позволяет строить модели предсказания ответа с высокой точностью. Уже сейчас разрабатываются цифровые биомаркеры, основанные на морфометрическом анализе гистологических срезов, обученных на тысячах образцов, с последующей валидацией в клинических когортах.

Таким образом, эффективность иммунотерапии напрямую зависит от молекулярного и иммунологического контекста опу-

холи. Генетические и эпигенетические предикторы становятся ключевыми инструментами в стратификации пациентов, выборе тактики лечения и прогнозировании исходов. Их применение позволяет не только повысить эффективность терапии, но и избежать необоснованных токсических эффектов. Персонализированный подход, основанный на интеграции молекулярных и иммунологических характеристик, формирует основу для рационального и этически обоснованного использования иммунотерапии в клинической онкологии.

§5.4 Мониторинг минимальной остаточной болезни

Мониторинг минимальной остаточной болезни (МОБ) становится ключевым компонентом современной онкологической практики, особенно в условиях перехода к персонализированным стратегиям наблюдения и лечения. Под МОБ понимается наличие опухолевых клеток или их молекулярных следов в организме после завершения терапии, при отсутствии клинических и морфологических признаков заболевания. Ранняя идентификация МОБ позволяет предсказать рецидив, оценить эффективность лечения и своевременно скорректировать тактику терапии. Наиболее активно концепция МОБ применяется при гематологических злокачественных заболеваниях, однако с развитием высокочувствительных технологий она постепенно входит в практику и при солидных опухолях.

В основе мониторинга МОБ лежат молекулярные методы, обеспечивающие высокую чувствительность и специфичность. Одним из наиболее распространённых подходов является ПЦР в реальном времени (qPCR), позволяющая детектировать специфические транскрипты, характерные для злокачественного клона. Например, при хроническом миелолейкозе (ХМЛ) определяется уровень транскрипта BCR-ABL1, при остром промиелоцитарном лейкозе — транскрипт PML-RARA. Эти маркеры позволяют оценивать не только факт наличия остаточной болезни, но и её динамику в ответ на терапию. Пороговые значения уровня транскрипта стандартизированы и используются для стратификации риска и принятия решений о модификации лечения.

В последние годы активно развивается использование цифровой ПЦР (dPCR), обладающей ещё более высокой чувствительностью и точностью. Метод позволяет определять даже

единичные молекулы ДНК, соответствующие опухолевому клону, и может применяться в условиях, где стандартные методы оказываются недостаточно чувствительными. Это особенно важно при достижении глубокой молекулярной ремиссии, когда вопрос о продолжении, эскалации или деэскалации терапии зависит от точности оценки МОБ.

Секвенирование нового поколения (NGS) постепенно входит в арсенал методов мониторинга МОБ. Его преимущество заключается в способности одновременно отслеживать большое количество мутаций и клонов, особенно при гетерогенных опухолях. В онкогематологии, например, NGS позволяет мониторировать мутации в генах DNMT3A, TET2, NPM1, IDH1/2, FLT3 при острых миелоидных лейкозах. При солидных опухолях отслеживание ctDNA — циркулирующей опухолевой ДНК — становится основой для оценки МОБ. Выявление мутаций в cfDNA после операции или химиотерапии указывает на сохранение опухолевого клона и риск рецидива.

Особое значение жидкостная биопсия приобретает при мониторинге МОБ у пациентов с солидными опухолями. Она позволяет неинвазивно и регулярно отслеживать молекулярный профиль опухоли, выявлять появление новых мутаций, отражающих резистентность к терапии, а также фиксировать молекулярный рецидив задолго до клинической манифестации. При колоректальном раке определение ctDNA после хирургического вмешательства служит высокоспецифичным маркером риска рецидива и может быть использовано для решения вопроса о необходимости адъювантной терапии. Аналогичные подходы разрабатываются при раке молочной железы, лёгкого, поджелудочной железы и меланоме.

Иммунологические методы также находят применение в мониторинге МОБ, особенно при острых лимфобластных лейкозах (ОЛЛ). Поточная цитометрия с мультипараметрической панелью позволяет выявлять единичные лейкозные клетки в костном мозге с чувствительностью до 10^{-5} . Эта технология используется как для оценки эффективности индукции, так и для прогнозирования риска рецидива. Уровень МОБ после 1–2 блоков индукционной терапии является важнейшим прогностическим фактором и может определять показания к трансплантации гемопоэтических стволовых клеток.

Клиническая значимость МОБ заключается не только в прогнозировании исходов, но и в управлении лечением. При высоком уровне МОБ могут применяться дополнительные курсы химиотерапии, смена схемы, назначение таргетных или иммуноонкологических препаратов. При снижении МОБ до неопределяемого уровня возможно рассматривать деэскалацию терапии, снижение интенсивности или перевод на поддерживающее лечение. Таким образом, мониторинг МОБ становится инструментом адаптивной терапии, ориентированной на реальную биологическую активность опухоли.

Кроме того, МОБ может использоваться в качестве суррогатной конечной точки в клинических исследованиях. Появление глубокой молекулярной ремиссии рассматривается как индикатор потенциальной долгосрочной выживаемости, особенно в контексте инновационных препаратов. Это ускоряет процесс регистрации препаратов и позволяет быстрее внедрять эффективные схемы в практику.

Однако широкое внедрение мониторинга МОБ сталкивается с рядом вызовов. Это касается стандартизации методов, вариабельности чувствительности в зависимости от лаборатории, доступности оборудования и обученного персонала. Особенно остро стоит вопрос интерпретации результатов: какова клиническая значимость минимальных уровней МОБ, какие значения считать поводом для изменения лечения, и где находится баланс между чрезмерным лечением и риском рецидива. Решение этих вопросов требует международных соглашений, формирования референтных центров и широких многоцентровых исследований.

С этической точки зрения МОБ-тестирование требует информированного согласия пациента, понимания им природы анализа, его ограничений и клинических последствий. Необходима организация системы обратной связи, в том числе психологической поддержки, особенно в случае выявления молекулярного рецидива без клинических проявлений.

Будущее мониторинга МОБ связано с развитием мультиомных подходов, объединяющих данные молекулярной диагностики, транскриптомики, эпигенетики, иммунного профиля и микробиома. Создаются алгоритмы, способные интегрировать эти данные и прогнозировать рецидив с высокой точностью. Развитие искусственного интеллекта и автоматизированных систем поддержки

принятия решений повысит точность интерпретации и позволит адаптировать терапию в реальном времени.

Таким образом, мониторинг минимальной остаточной болезни становится важнейшим инструментом персонализированной онкологии. Он позволяет реализовать принцип динамического наблюдения, адаптированной терапии и предиктивного контроля над злокачественным процессом. При грамотной реализации этот подход способен значительно улучшить выживаемость, качество жизни и безопасность лечения у пациентов с различными формами рака.

§5.5 Этические и юридические аспекты генетических исследований

С развитием молекулярной медицины и внедрением генетических исследований в клиническую практику всё более актуальными становятся вопросы этики, права и социальной ответственности. Генетическая информация по своей сути отличается от других медицинских данных: она не только отражает текущее состояние пациента, но и содержит сведения о его будущем, а также потенциально раскрывает информацию о его родственниках. В контексте онкологии, где генетическое тестирование всё чаще применяется для диагностики, прогнозирования и выбора терапии, эти аспекты приобретают особое значение. Необходимость соблюдения баланса между научным прогрессом, интересами пациента и защитой прав личности становится фундаментом для формирования устойчивой, этически обоснованной онкогенетической практики.

Первый и ключевой принцип — автономия пациента и необходимость получения информированного согласия. Любое генетическое исследование должно проводиться только после того, как пациент получил полную информацию о цели, объёме, возможных результатах, вариантах интерпретации, последствиях для него и его семьи, а также правах на отказ от тестирования. Это согласие должно быть не формальным, а осмысленным, что требует участия квалифицированного генетического консультанта. Важно, чтобы пациент осознавал, что генетический тест может выявить не только информацию, касающуюся текущей клинической ситуации, но и данные о повышенном риске других заболеваний, в том числе потенциально неизлечимых или передающихся по наследству.

Этической дилеммой остаётся вопрос вторичных находок — выявления мутаций, не связанных с причиной обращения, но имеющих потенциальное клиническое значение. Примером может служить обнаружение мутации в BRCA1 у пациента, проходившего тестирование по поводу рака лёгкого. В подобных случаях возникает вопрос: следует ли сообщать пациенту об этих находках, если он изначально не был готов к такой информации? Международные рекомендации (например, ACMG) предлагают перечень генов, информация о которых должна сообщаться вне зависимости от причины тестирования, однако на практике это решение должно быть индивидуализированным и учитывать предварительное согласие пациента.

Важнейшим аспектом является защита конфиденциальности генетических данных. В отличие от стандартной медицинской информации, генетические сведения могут иметь значение не только для пациента, но и для его кровных родственников. Это порождает уникальную этическую ситуацию: право пациента на конфиденциальность может конфликтовать с правом его родственников на информацию, имеющую значение для их здоровья. Например, если у пациента выявлена герминативная мутация в TP53, а он отказывается сообщить об этом членам семьи, врач оказывается в затруднительном положении. Этические и юридические нормы в разных странах трактуют такие ситуации по-разному. В некоторых случаях врач имеет право нарушить конфиденциальность в интересах третьих лиц, в других — обязан строго соблюдать тайну.

Также обсуждается вопрос права пациента «не знать» — отказа от получения информации о генетических рисках. Это особенно актуально при тестировании, включающем широкий спектр генов, или в рамках пренатального/преимплантационного тестирования. Пациент имеет право отказаться от получения определённой информации, и эта позиция должна уважаться, даже если она не совпадает с медицинскими соображениями или рекомендациями.

Юридические аспекты генетических исследований связаны, прежде всего, с регулированием доступа, хранения и использования генетической информации. Генетические данные должны обрабатываться в соответствии с принципами биобезопасности, быть защищены от несанкционированного доступа, использования в немедицинских целях (например, работодателями или страховыми

компаниями). Законодательства многих стран (например, закон GINA в США) прямо запрещают дискриминацию на основе генетических данных в сфере занятости и медицинского страхования. Однако в ряде юрисдикций таких гарантий пока нет, что создаёт риск социальной стигматизации.

Особого внимания требуют вопросы, касающиеся хранения и передачи генетических данных. Биобанки, в которых хранятся образцы и связанные с ними данные, становятся важным ресурсом для науки, но одновременно источником правовых рисков. Пациент должен быть осведомлён о том, где, как долго и с какой целью будут храниться его биологические материалы, кто имеет к ним доступ и какова процедура отзыва согласия. Важно также разграничить использование данных в клинических и исследовательских целях: в последнем случае требуется отдельное согласие, оформленное по всем правилам биоэтики.

Генетическое тестирование у детей представляет особую категорию. В педиатрической практике тестирование на наследственные формы рака допускается, как правило, лишь в тех случаях, когда результаты могут повлиять на ведение ребёнка в ближайшем будущем. Примером может быть тестирование на мутации RB1 у детей из семей с ретинобластомой. Проведение тестов на взрослые формы рака (например, BRCA1/2) в детском возрасте этически неоправданно, за исключением клинически обоснованных случаев. Родители не вправе принимать решения, способные ограничить автономию ребёнка в будущем. Подобные решения требуют участия этического комитета и тщательного консультирования.

Генетическое консультирование — неотъемлемая часть этически грамотного тестирования. Консультант должен не только объяснить медицинское значение результатов, но и помочь пациенту адаптироваться к новой информации, обсудить возможности профилактики, выявления в семье, репродуктивные опции. Консультирование должно быть нейтральным, без навязывания решений, с уважением к личным и культурным ценностям пациента. Особое значение это имеет в мультикультурных сообществах, где представления о болезни, наследственности и вмешательстве в геном могут существенно различаться.

Современные технологии, такие как CRISPR, геномное редактирование и секвенирование зародышевой линии, поднимают дополнительные вопросы. Этически допустимо вмешательство в

соматические клетки с целью лечения, но редактирование зародышевых клеток или эмбрионов остаётся под строгим запретом в большинстве стран. В онкологии возможны ситуации, когда выявляется высокий риск передачи мутации по наследству (например, TP53, BRCA1), и обсуждается возможность преимплантационного генетического тестирования. Такие ситуации требуют участия репродуктолога, генетика, психолога и уважения к выбору семьи.

Международные организации, такие как UNESCO, WHO, ESHG, ACMG, выработали принципы биоэтики и прав человека в области генетики. Однако правоприменительная практика варьирует в зависимости от страны, культуры, уровня развития медицинской системы. В этой связи важно формировать национальные руководства, адаптированные к местным реалиям, но соответствующие международным стандартам. Врачи и учреждения должны иметь доступ к правовой и этической поддержке, а пациенты — к информированным, справедливым и защищённым услугам.

Таким образом, этические и юридические аспекты генетических исследований в онкологии — это не абстрактные категории, а практические вопросы, напрямую влияющие на качество и безопасность медицинской помощи. От соблюдения этических норм зависит доверие пациента, от правовой грамотности — защита его интересов, от междисциплинарного подхода — эффективность и устойчивость всей системы. В условиях стремительного научного прогресса необходимо, чтобы этические ориентиры развивались синхронно с технологическими возможностями, формируя гуманную, ответственную и социально значимую медицину будущего.

Глава 6. Перспективы и вызовы генетики рака

§6.1 Будущее онкогенетики: профилактика и ранняя диагностика

Онкогенетика как область медицины и молекулярной биологии находится в состоянии стремительного развития. Из вспомогательного направления, ориентированного на диагностику редких синдромов, она трансформировалась в фундамент клинической онкологии, где генетическая информация определяет не только характер заболевания, но и его возможную профилактику, раннее выявление и прогноз. Основной вектор будущего онкогенетики заключается в интеграции геномных технологий в массовую медицинскую практику, переходе от терапии к превентивным стратегиям и создании системы персонализированной онкологической помощи, ориентированной на предупреждение, а не только на лечение болезни.

Профилактика в онкогенетике делится на первичную и вторичную. Первичная профилактика направлена на предотвращение самого возникновения опухоли и включает изменение поведенческих факторов, модификацию окружающей среды, профилактическое вмешательство у носителей генетических мутаций. Вторичная профилактика — это ранняя диагностика доклинических или предопухолевых изменений, позволяющая начать лечение до развития манифестного процесса. Ключевым элементом в обеих стратегиях становится выявление генетической предрасположенности, интерпретация её клинического значения и определение персонализированной программы наблюдения и вмешательства.

С внедрением панельных и экзомных технологий генетическое тестирование всё чаще проводится у бессимптомных индивидов. Это создаёт возможность массового скрининга населения на мутации высокого риска, таких как BRCA1/2, TP53, MLH1, APC. Подобные подходы уже реализованы в отдельных популяциях, например, среди ашкеназских евреев, где распространённость мутаций BRCA1/2 достигает 2–3%. Скрининг позволяет выявить носителей мутаций до развития заболевания и предложить им стратегии профилактики: профилактическую мастэктомию, аднексэктомию, химиопрофилактику или интенсивное наблюдение. Подобные меры существенно снижают

заболеваемость и смертность от рака молочной железы, яичников, эндометрия и других форм рака.

Развитие жидкостной биопсии и технологий мониторинга циркулирующей опухолевой ДНК (ctDNA) открывает перспективу ранней диагностики до появления симптомов и визуализации опухоли на стандартных методах. Тесты на ctDNA, такие как CancerSEEK, Galleri и Guardant, уже показывают обнадеживающие результаты в выявлении нескольких типов опухолей на ранних стадиях у бессимптомных пациентов. Интеграция этих методов в рутинную практику может стать основой новой модели диспансеризации, в которой пациенты с высоким генетическим риском будут регулярно проходить молекулярный скрининг, сопоставимый по простоте с анализом крови, но обладающий принципиально иной чувствительностью.

Применение машинного обучения и искусственного интеллекта (ИИ) в интерпретации генетических и мультиомных данных значительно повышает потенциал превентивной онкогенетики. ИИ-алгоритмы позволяют интегрировать данные секвенирования, экспрессии генов, эпигенетики, иммунного статуса, микробиома и поведенческих характеристик для построения точных моделей риска. Это уже применяется в проектах UK Biobank, TCGA и аналогичных инициативах. В ближайшие годы можно ожидать появления клинически валидированных ИИ-моделей, которые на основании индивидуального профиля пациента будут выдавать рекомендации по объёму наблюдения, частоте скрининга и профилактическим мероприятиям.

Важной задачей становится стандартизация профилактических программ на основе генетических данных. Несмотря на наличие международных рекомендаций (NCCN, ESMO), в реальной практике подход к пациентам с мутациями остаётся вариативным. Это связано с различиями в уровне подготовки специалистов, доступности тестирования, правовом статусе генетических услуг и социальной стигматизацией. Будущее требует интеграции онкогенетических рекомендаций в государственные программы здравоохранения, разработку клинических маршрутов, подготовку специалистов по медицинской генетике и создание междисциплинарных центров, объединяющих онкологов, генетиков, гинекологов, гастроэнтерологов и психологов.

Генетическая профилактика имеет и репродуктивный аспект. У носителей мутаций, ассоциированных с высоким риском

развития рака, возрастает интерес к преимплантационной диагностике и экстракорпоральному оплодотворению с исключением передачи мутации потомству. Это направление вызывает активные дискуссии, однако становится всё более доступным и социально приемлемым. Поддержка таких решений требует создания системы консультирования, этической экспертизы и гарантий доступности для семей с высоким риском.

В контексте ранней диагностики на первый план выходит концепция "сигнатур раннего онкогенеза" — молекулярных изменений, предшествующих морфологическим и клиническим проявлениям опухоли. Эти сигнатуры включают метилирование определённых участков ДНК, изменения в экспрессии микроРНК, эпигенетические сдвиги и иммунные маркеры. Современные исследования показывают, что такие изменения могут быть детектированы в крови, слюне, моче задолго до постановки диагноза. Это открывает путь к созданию тестов, основанных на комбинации молекулярных и клинических параметров, позволяющих выявлять рак на стадиях, когда лечение максимально эффективно и менее токсично.

Однако реализация этих перспектив требует решения ряда проблем. Во-первых, необходима высокая аналитическая и клиническая валидность тестов, чтобы избежать ложноположительных и ложноотрицательных результатов. Во-вторых, внедрение требует экономического обоснования: массовый скрининг должен быть не только чувствительным, но и рентабельным. В-третьих, необходимо развитие нормативной базы, регламентирующей показания, интерпретацию, передачу информации и защиту прав пациентов. В-четвёртых, важна этическая составляющая: пациент должен иметь право на информированный выбор, в том числе на отказ от тестирования или профилактики.

Будущее онкогенетики неразрывно связано с развитием цифровой медицины. Электронные карты, генетические паспорта, системы поддержки принятия решений — всё это станет частью повседневной практики. Врачи общей практики и семейные врачи будут иметь доступ к генетическим данным и, при наличии соответствующей подготовки, смогут использовать их для профилактики рака. Это радикально изменит модель здравоохранения — от реагирования на заболевание к его предупреждению. Формирование медицинской культуры, в которой

генетическая информация становится частью биографии пациента, позволит не только продлить жизнь, но и улучшить её качество.

Таким образом, профилактика и ранняя диагностика становятся стратегическим направлением будущего онкогенетики. Их реализация требует технологического прогресса, политической воли, нормативной базы и доверия общества. При должной поддержке эти подходы могут изменить само понимание онкологического заболевания — из трагедии и непредсказуемости в управляемый биомедицинский процесс, где риск минимизируется, болезнь предупреждается, а человек сохраняет контроль над своим здоровьем. Онкогенетика в этом контексте становится не просто разделом науки, а инструментом новой медицины — точной, превентивной и гуманной.

§6.2 Разработка новых таргетных препаратов

Современная онкология переживает трансформацию, переходя от эмпирического выбора схем лечения к молекулярно обоснованной, персонализированной терапии. В центре этого перехода находятся таргетные препараты — лекарственные средства, направленные на конкретные молекулярные мишени, участвующие в канцерогенезе. Их разработка основывается на глубоком понимании молекулярной патогенезы опухолей, применении высокотехнологичных методов скрининга, геной инженерии, биоинформатики и предклинических моделей. Несмотря на успехи первых поколений таргетных агентов, онкология по-прежнему сталкивается с рядом вызовов: гетерогенностью опухолей, возникновением резистентности, ограниченной эффективностью у отдельных подтипов рака. Эти вызовы стимулируют постоянный поиск новых мишеней и создание инновационных препаратов.

Процесс разработки таргетного препарата начинается с идентификации мишени — гена, белка или сигнального пути, критически вовлечённого в пролиферацию, выживание, инвазии или метастазирование опухолевых клеток. С помощью методов секвенирования, транскриптомного и протеомного анализа выявляются активированные пути, мутации, амплификации, фью-жны и эпигенетические изменения, которые затем верифицируются *in vitro* и *in vivo*. Например, мутация в BRAF V600E была выявлена

как критически значимая для меланомы, рака щитовидной железы и колоректального рака. Ингибиторы BRAF (дабрафениб, вемурафениб) стали первыми успешными препаратами, ориентированными на данную мутацию, что открыло путь к терапевтическому воздействию на другие онкогенные драйверы.

С развитием технологий значительно расширились возможности валидации мишеней. Использование CRISPR/Cas9-скринингов, моделей органоидов и ксенотрансплантатов позволяет тестировать значимость мишени в биологическом контексте и оценивать потенциальную токсичность. Параллельно проводится компьютерное моделирование структуры белка и поиск молекул-лигандов с помощью виртуального докинга. Таким образом, современные платформы позволяют в короткие сроки проходить путь от идеи до прототипа препарата.

Следующий этап — создание и оптимизация соединения. Это может быть маломолекулярный ингибитор, моноклональное антитело, би- или мультиспецифическая молекула, конъюгат с токсином или радионуклидом. На этом этапе важно достичь высокой специфичности и биодоступности, минимизируя системную токсичность. Примером может служить эволюция ингибиторов тирозинкиназ EGFR, где от неселективных препаратов первого поколения (гефитиниб, эрлотиниб) перешли к селективным и эффективным молекулам третьего поколения (осимертиниб), обладающим активностью против мутации T790M и проникающим через гематоэнцефалический барьер.

Особое место в разработке новых таргетных агентов занимает стратегия направленного разрушения белков — PROTAC (proteolysis targeting chimeras). Эти молекулы не просто ингибируют активность белка, а индуцируют его деградацию путём связывания с системой убиквитин-протеасом. Данный подход позволяет воздействовать на "недоступные" мишени, включая транскрипционные факторы и белки, не обладающие ферментативной активностью. Уже ведутся клинические испытания PROTAC-агентов, направленных на андрогеновый рецептор при раке простаты и ВТК при лимфомах.

Моноклональные антитела продолжают занимать важное место в таргетной терапии. В последние годы фокус сместился на создание антител с двойной специфичностью (например, к опухолевому антигену и CD3 на Т-клетках) — биспецифические Т-клеточные энгажеры (BiTE), а также антитело-токсиновые

конъюгаты (ADC). Примеры включают трастузумаб-дэррустекан (T-DXd) для HER2+ опухолей, обеспечивающий доставку цитотоксина непосредственно в опухолевую клетку. Эти подходы позволяют повысить селективность действия и преодолеть ограничения, связанные с выраженной гетерогенностью экспрессии антигенов.

Разработка новых таргетных препаратов всё чаще включает стратегию по преодолению лекарственной резистентности. Это может быть комбинация препаратов, направленных на разные мишени одного пути (например, BRAF + MEK), чередование препаратов, ингибиторы резистентных аллелей или ингибиторы вспомогательных путей выживания. Клинические примеры показывают, что последовательная терапия ингибиторами ALK при немелкоклеточном раке лёгкого (крисотиниб, церитиниб, алектитиниб, ломитетиниб) позволяет преодолевать мутационно обусловленную резистентность, обеспечивая более длительный контроль над заболеванием.

Важной частью процесса разработки является стратификация пациентов. Препарат может демонстрировать высокую эффективность только у пациентов с определённым молекулярным профилем, поэтому уже на этапе ранних фаз клинических исследований проводится молекулярное профилирование. Это позволяет выявить подгруппы, максимально чувствительные к воздействию, и ускорить путь к одобрению препарата. Примером служит использование энтректиниба и ларатректиниба при опухолях с fusions NTRK — препараты одобрены на основании молекулярного признака, вне зависимости от локализации опухоли.

Интеграция искусственного интеллекта и машинного обучения в разработку таргетных препаратов открывает новые горизонты. Алгоритмы позволяют анализировать огромные массивы геномных и протеомных данных, выявлять закономерности, предсказывать структуру белков и взаимодействия с потенциальными ингибиторами. Уже сейчас создаются платформы, способные генерировать гипотезы о мишенях, моделировать взаимодействия и прогнозировать потенциальную эффективность на основе доступных биологических данных.

Будущее таргетной терапии также связано с её интеграцией в мультимодальные подходы. Комбинация с иммунотерапией, эпигенетическими препаратами, метаболическими ингибиторами и лучевой терапией позволяет добиться синергетического эффекта.

Появляется концепция таргетной иммунотерапии — препаратов, которые воздействуют не только на опухолевые клетки, но и на микросреду, улучшая инфильтрацию Т-клеток и экспрессию иммуногенных маркеров. Такие стратегии позволяют преодолеть устойчивость и добиться более глубокого и продолжительного ответа.

Ключевым вызовом остаётся стоимость новых таргетных препаратов. Их разработка требует миллиардных инвестиций, а доступность для пациентов часто ограничена. Это поднимает вопросы справедливого распределения ресурсов, формирования государственных программ финансирования, участие фармацевтических компаний в механизмах снижения цен и глобального сотрудничества для обеспечения равного доступа.

Таким образом, разработка новых таргетных препаратов — это не только научная, но и клиническая, этическая и социальная задача. Успех зависит от способности интегрировать фундаментальные исследования, клинические нужды, технологические возможности и экономическую реальность. В будущем можно ожидать дальнейшее углубление персонализации терапии, появление новых классов таргетных агентов, устойчивых к мутационной адаптации, и развитие систем биоинформатической поддержки, делающих выбор терапии максимально точным и доступным для клинициста. Таргетная терапия становится не просто направлением, а философией лечения рака — точной, адаптивной и ориентированной на биологию конкретной опухоли.

§6.3 Роль микробиоты и её генома в онкогенезе

В последние годы внимание к роли микробиоты в патогенезе различных заболеваний, включая злокачественные новообразования, резко возросло. Человеческий организм представляет собой сложную экосистему, где микробиота — совокупность всех микроорганизмов, населяющих различные ниши тела, — выполняет не только метаболические и барьерные функции, но также активно взаимодействует с иммунной, гормональной и нейрональной регуляцией. Геном микробиоты — микробиом — является мощным регулятором экспрессии генов хозяина и играет ключевую роль в поддержании гомеостаза. В контексте онкологии накоплены убедительные данные о том, что нарушения в составе и функции микробиоты могут способствовать канцерогенезу,

модулировать течение опухолевого процесса и влиять на эффективность противоопухолевой терапии.

Наиболее изученной в онкогенетическом аспекте является кишечная микробиота. Её дисбаланс (дисбиоз) ассоциирован с риском развития колоректального рака (КРР), а также ряда других опухолей — поджелудочной железы, печени, молочной железы и лёгких. Исследования показали, что у пациентов с КРР нарушен баланс между условно-патогенными и комменсальными бактериями: увеличивается количество *Fusobacterium nucleatum*, *Bacteroides fragilis*, *Escherichia coli* с онкогенными свойствами, тогда как уровень защитных штаммов — например, *Lactobacillus* и *Bifidobacterium* — снижается. Некоторые из этих микроорганизмов продуцируют токсины, индуцирующие ДНК-повреждение (колибактин, токсин *B. fragilis*), активируют воспалительные каскады (через NF-κB, IL-6, IL-17) и способствуют эпителиально-мезенхимальному переходу, усиливая инвазивность опухолевых клеток.

Геномный анализ микробиоты (метагеномика) позволил идентифицировать сигнатуры, ассоциированные с повышенным риском рака. Например, метагеном *Fusobacterium nucleatum* выявляется с высокой частотой в тканях опухолей ободочной и прямой кишки и коррелирует с плохим прогнозом. Этот микроорганизм способен модулировать экспрессию иммунных генов, подавлять активность НК-клеток, нарушать антиген-презентацию и создавать иммуносупрессивную микросреду. Он также взаимодействует с белком E-cadherin, активируя β-катениновый путь — один из ключевых в канцерогенезе толстой кишки.

Печёночная микробиота, формируемая через порталный кровоток и желчные кислоты, также участвует в патогенезе гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК), особенно в условиях хронического воспаления (вирусные гепатиты, алкогольная болезнь печени, неалкогольный стеатогепатит). Дисбиоз кишечника и повышенная проницаемость эпителия приводят к транслокации микробных продуктов (LPS, DAMPs), активирующих TLR-рецепторы в печени и поддерживающих воспаление, фиброз и пролиферацию. Нарушения в составе микробиоты изменяют метаболизм желчных кислот, способствуя развитию холангиокарциномы. Метагеномные исследования выявили снижение

микробного разнообразия и изменение состава микробиоты у пациентов с ГЦК.

Микробиота может влиять и на отдалённые органы — через метаболиты, иммунные сигналы и экзосомы. Так, определённые штаммы микробиоты молочной железы участвуют в регуляции уровня эстрогенов, превращении ксеноэстрогенов, метилировании генов и регуляции воспаления. Нарушения в вагинальном микробиоме ассоциированы с риском развития рака шейки матки, особенно в сочетании с инфекцией ВПЧ. Ороговевшие виды микробиоты верхних дыхательных путей и ротовой полости влияют на риск развития плоскоклеточного рака головы и шеи.

Одним из наиболее перспективных направлений является изучение влияния микробиоты на эффективность противоопухолевой терапии, особенно иммунотерапии ингибиторами контрольных точек. Доказано, что наличие определённых бактериальных штаммов (*Akkermansia muciniphila*, *Faecalibacterium prausnitzii*, *Bifidobacterium longum*) коррелирует с более высоким ответом на анти-PD-1/PD-L1 терапию. Эти микроорганизмы усиливают антиген-презентацию, стимулируют дифференцировку CD8⁺ Т-клеток и усиливают экспрессию цитокинов, способствующих иммунному ответу. Напротив, приём антибиотиков перед или во время терапии существенно снижает эффективность лечения. Это подчёркивает важность микробиоты как модифицируемого предиктора ответа на терапию.

Генетический потенциал микробиоты обусловлен не только её составом, но и функциональной активностью. Метаболомика микробиоты выявляет широкий спектр соединений, способных влиять на канцерогенез: короткоцепочечные жирные кислоты (бутират, пропионат), вторичные желчные кислоты, индольные соединения, полиамины. Бутират, вырабатываемый комменсальными анаэробами, обладает противовоспалительным и антипролиферативным эффектом. Напротив, избыточная продукция вторичных желчных кислот способствует повреждению ДНК и активации пролиферации в эпителии ЖКТ. В этом контексте роль микробиома рассматривается как эндогенный фактор риска или защиты, в зависимости от метаболического профиля.

Интервенционные исследования с использованием пробиотиков, пребиотиков, трансплантации микробиоты (FMT) показали, что изменение состава микробиоты может влиять на течение опухолевого процесса. В клинических условиях трансплантация

микробиоты от доноров, ответивших на иммунотерапию, повышает эффективность лечения у резистентных пациентов. Исследования с добавлением пребиотиков (инулин, галактоолигосахариды) и синбиотиков демонстрируют улучшение иммунного ответа и снижение воспалительных маркеров. Однако эти подходы требуют дальнейшей валидации, стандартизации и оценки безопасности.

Будущее онкогенетики не может игнорировать роль микробиоты. Перспективными направлениями являются:

- разработка микробиомных сигнатур для ранней диагностики и прогноза рака;
- создание персонализированных микробиотных терапий (индивидуальные пробиотики);
- использование микробиоты как модулятора эффективности системной терапии;
- интеграция данных метагеномики, метаболомики и иммуномики в алгоритмы поддержки клинических решений;
- профилактика рака через управление микробиотой (диета, пробиотики, управление антибиотиками).

Клиническое внедрение этих стратегий требует междисциплинарного подхода — объединения онкологов, микробиологов, иммунологов, биоинформатиков и диетологов. Необходимо также решить юридические и этические вопросы, касающиеся персонализации микробиотных вмешательств, длительного мониторинга и биобезопасности вмешательств, таких как FMT.

Таким образом, микробиота и её геном становятся неотъемлемой частью онкогенетики. Их понимание расширяет горизонты диагностики, профилактики и лечения рака, открывая возможность воздействовать на опухоль не только извне, но и через регуляцию внутренних экосистем организма. В условиях стремительного развития технологий изучение микробиома становится не только научным интересом, но и практическим инструментом персонализированной онкологической помощи.

§6.4 Интеграция мультиомных данных в онкологию

Современная онкология переживает эпоху трансформации под влиянием бурного развития высокопроизводительных технологий молекулярного анализа. Геномика, транскриптомика, протеомика, метаболомика, эпигеномика, иммуномика и микробиомика формируют совокупность так называемых "омных" дисциплин, каждая

из которых предоставляет уникальную информацию о биологических процессах, происходящих в опухоли и её микроокружении. Однако максимальный потенциал раскрывается лишь при их интеграции — мультиомном подходе, позволяющем получить целостное, системное представление о природе злокачественного процесса и сформировать обоснованные, персонализированные стратегии диагностики, лечения и прогноза.

Интеграция мультиомных данных основывается на концепции системной биологии, в рамках которой рак рассматривается как динамическое нарушение регуляторных сетей, затрагивающее множество уровней клеточной организации. Генетическая мутация может вызывать каскад изменений: нарушается экспрессия РНК, изменяются посттрансляционные модификации белков, метаболические потоки, иммунные ответы и взаимодействие с микробиотой. Мультиомные подходы позволяют отследить эти взаимосвязи, выявить ключевые узлы патологических сетей и определить точки наибольшей терапевтической уязвимости.

Клинический пример успешной интеграции мультиомных данных — классификация глиобластомы и других опухолей ЦНС. Использование совокупности данных о мутациях (например, IDH1, TERT), метилировании (MGMT), экспрессии генов (подтипы proneural, mesenchymal), протеомном профиле и микросреде позволило выделить молекулярные кластеры с различной чувствительностью к терапии и прогнозом. Эти классификации легли в основу обновлённой классификации опухолей ЦНС ВОЗ, которая сдвинула акцент с морфологии на молекулярную архитектуру.

Методологически интеграция мультиомных данных представляет собой многоуровневый процесс. Сначала проводится сбор данных на разных уровнях — секвенирование ДНК (WGS/WES), анализ экспрессии РНК (RNA-seq), определение белков (масс-спектрометрия), эпигенетических маркеров (метилирование, хроматиновая архитектура), метаболитов и данных об иммунной инфильтрации (иммуногистохимия, цитометрия, пространственная транскриптомика). Затем следует этап нормализации, стандартизации и очистки данных. Наиболее сложным является аналитический этап, где используются алгоритмы машинного обучения, методы факторного анализа, кластеризации и построения регуляторных сетей.

На практике мультиомная интеграция применяется в нескольких ключевых направлениях. Первое — это стратификация пациентов. Например, у пациентов с тройным негативным раком молочной железы мультиомные сигнатуры позволяют выделить подгруппы, чувствительные к платиновым препаратам, PARP-ингибиторам или иммунотерапии. Второе — предсказание ответа на терапию: совмещение данных о мутациях, экспрессии генов и составе микробиоты позволяет с высокой точностью прогнозировать эффективность ингибиторов контрольных точек. Третье — идентификация новых мишеней: мультиомный анализ опухолей с плохим прогнозом помогает выявить ранее не охваченные сигнальные узлы или молекулярные зависимости.

Особую роль мультиомика играет в изучении механизмов резистентности. Анализ опухолей до и после прогрессии при таргетной терапии показывает, что устойчивость может формироваться не только за счёт вторичных мутаций, но и через эпигенетическую реорганизацию, переключение метаболических путей, активацию альтернативных сигнальных каскадов. Мультиомный подход позволяет выявить эти механизмы и предложить рациональные схемы последовательной или комбинированной терапии.

Интеграция мультиомных данных требует создания специализированной инфраструктуры. Это включает высокопроизводительные вычислительные кластеры, базы данных, интерфейсы для визуализации, а также команды биоинформатиков, молекулярных биологов и клиницистов, способных интерпретировать результаты. Уже действуют крупные проекты, такие как The Cancer Genome Atlas (TCGA), International Cancer Genome Consortium (ICGC), METABRIC, которые предоставляют мультиомные данные и аналитические инструменты в открытом доступе. На их основе создаются предиктивные модели, открываются новые мишени и формируется база доказательств для включения молекулярных параметров в клинические протоколы.

Одним из вызовов остаётся клиническая валидация мультиомных сигнатур. Хотя многие из них демонстрируют высокую точность на обучающих выборках, их воспроизводимость и применимость в реальной практике требуют проспективных, рандомизированных исследований. Кроме того, сложность анализа затрудняет применение мультиомики в малых центрах, что требует

создания центров компетенций, сервисных платформ и образовательных программ для клиницистов.

Этические и правовые аспекты интеграции мультиомных данных также заслуживают внимания. Объединение геномных, иммунных, микробных и поведенческих данных создаёт уникальный профиль пациента, требующий высокого уровня защиты конфиденциальности. Кроме того, возможны непреднамеренные находки, информация о которых может повлиять на не только самого пациента, но и его родственников. Это требует участия этических комитетов, подготовки консультантов и разработки регламентов обращения с чувствительной информацией.

Будущее мультиомной онкологии связано с дальнейшей автоматизацией анализа, внедрением ИИ-решений, переходом к пространственно-временной мультиомике, когда изучается не только статический профиль опухоли, но и её эволюция под воздействием терапии. Появляются технологии одномоментного анализа транскриптома, эпигенома и поверхностных белков в отдельных клетках (single-cell multiomics), что позволяет изучать внутритканевую гетерогенность и динамику резистентности на клеточном уровне.

Таким образом, интеграция мультиомных данных в онкологию открывает путь к глубоко персонализированной медицине, в которой лечение подбирается не по диагнозу, а по индивидуальной биологической архитектуре опухоли. Это требует значительных ресурсов, организационных усилий и междисциплинарного сотрудничества, но уже сегодня доказывает свою клиническую значимость и потенциал трансформации онкологической помощи. Мультиомика становится не только инструментом научных открытий, но и опорой для принятия точных клинических решений в реальном времени.

§6.5 Проблемы доступности и интерпретации генетических данных

С внедрением молекулярной диагностики и широким распространением технологий секвенирования генетические данные стали неотъемлемой частью онкологической практики. Однако рост объёма информации не всегда сопровождается эквивалентным ростом возможностей её клинической интерпретации и практической доступности для пациентов. В условиях стремительного

технологического прогресса на первый план выходят не только научно-технические, но и организационные, образовательные и социально-этические вызовы. Актуальность проблемы доступности и интерпретации генетических данных в онкогенетике определяется необходимостью обеспечить справедливый, точный и своевременный доступ к высокотехнологичной помощи для всех категорий пациентов.

Первым барьером остаётся неравномерная доступность генетического тестирования. Несмотря на то, что стоимость секвенирования генома и экзона снизилась в десятки раз за последние годы, во многих странах, особенно с ограниченными ресурсами, проведение генетического анализа ограничено либо недоступно. Часто это связано с отсутствием специализированных лабораторий, нехваткой обученного персонала, неразвитостью нормативной базы и отсутствием финансирования со стороны системы здравоохранения. В результате пациенты лишаются возможности получить молекулярно обоснованное лечение, включиться в клинические исследования или принять участие в программах скрининга и профилактики.

Даже в высокоразвитых системах здравоохранения доступ к тестированию может быть ограничен административно. Генетическое тестирование часто проводится только при наличии «обоснованных» показаний (например, семейный анамнез, молодой возраст дебюта, редкий гистотип), что исключает многих потенциальных пациентов с клинически значимыми мутациями, но не попадающих под формальные критерии. Возникает феномен недообследованности, при котором значительная доля пациентов остаётся без таргетной терапии из-за отсутствия молекулярной верификации.

Второй ключевой проблемой является интерпретация генетических данных. Выявление варианта в гене не означает автоматически его клиническую значимость. Генетические находки классифицируются по шкале ACMG: патогенные, вероятно патогенные, вариант неопределённого значения (VUS), вероятно доброкачественные и доброкачественные. На практике значительная часть мутаций относится к категории VUS, интерпретация которых вызывает затруднение. Это требует участия мультидисциплинарных команд, консилиумов, доступа к специализированным базам данных (ClinVar, COSMIC, OncoKB), а также постоянного обновления знаний у специалистов.

Особенно сложной задачей остаётся интерпретация результатов NGS-панелей, экзомного и геномного секвенирования. Количество выявляемых мутаций исчисляется сотнями и тысячами, и без адекватной биоинформатической поддержки врач оказывается перегружен информацией. Использование автоматических систем аннотации и алгоритмов ИИ частично решает эту проблему, но требует валидации, стандартизации и клинической адаптации. В противном случае существует риск как пропуска клинически значимых находок, так и избыточной интерпретации доброкачественных вариантов.

Проблемы интерпретации усугубляются недостаточным уровнем подготовки клиницистов в области генетики. Большинство врачей, особенно в общеклинической практике, не имеют системного представления о принципах молекулярной диагностики, не уверены в алгоритмах направления на тестирование, не способны самостоятельно интерпретировать отчёт о секвенировании и опасаются юридических последствий. Это ведёт к отказу от тестирования, неправильной трактовке результатов, избыточному беспокойству пациентов и нерациональному использованию ресурсов. Выходом является интеграция генетических знаний в систему медицинского образования, создание краткосрочных курсов, платформ дистанционного обучения и широкое внедрение службы молекулярных консультантов.

Особую сложность представляет информирование пациентов. Генетическая информация носит не только медицинский, но и психологический, репродуктивный, социальный характер. Она может повлиять на самооощущение человека, его поведение, отношения в семье, страх за детей. Врач обязан не только сообщить результат, но и объяснить его значение, ограничения, возможные последствия для родственников. При этом он должен действовать деликатно, профессионально и нейтрально, предоставляя пациенту право на выбор. Особенно остро это проявляется при выявлении герминативных мутаций (например, BRCA1/2, TP53), когда от информирования может зависеть здоровье других членов семьи. Отсутствие службы генетического консультирования или её перегруженность создают дефицит качественного сопровождения.

Технические ограничения генетического анализа также остаются актуальными. Ни один тест не является абсолютно чувствительным и специфичным. Стандартные панели могут не включать редкие или нестандартные мутации, пропускать структурные

перестройки, мутации в некодирующих зонах, эпигенетические изменения. Кроме того, биопсийный материал может быть низкого качества или содержать недостаточное количество опухолевых клеток. Все это требует правильного отбора пациентов, контроля качества и повторной оценки при клинических сомнениях.

Существенным барьером становится управление вторичными находками и данными о потенциальных рисках. Например, в процессе тестирования по поводу опухоли могут быть выявлены мутации, ассоциированные с другими заболеваниями (синдром Линча, семейная гиперхолестеринемия и др.). Нередко пациенты не готовы к такой информации. Возникает вопрос: кто должен её сообщать, как оформляется согласие, кому передаётся информация, учитываются ли интересы родственников? Эти вопросы требуют законодательного регулирования, участия биоэтиков и создания этических комитетов на уровне учреждений.

Экономический аспект также важен. Даже при доступности тестирования возникает вопрос, покрывается ли оно системой страхования, государством или остаётся на платной основе. Стоимость секвенирования может варьироваться в зависимости от региона, объёма панели, уровня лаборатории. Пациенту сложно ориентироваться в этих реалиях, сравнивать предложения и понимать, за что он платит. Кроме того, не всегда ясно, кто и как интерпретирует результат, кто несёт ответственность за решение. Формирование прозрачной системы ценообразования, регулирование качества и сертификация лабораторий — ключ к повышению доверия и эффективности.

Будущее требует создания интегрированных систем управления генетической информацией. Это включает электронные карты с доступом к результатам тестирования, базы данных, включающие интерпретации, системы поддержки принятия решений, автоматизированные алгоритмы сортировки вариантов. Необходима унификация отчётов, стандартизация терминологии, формализация медицинских маршрутов. Появление новой специальности — клинического молекулярного онколога — может стать связующим звеном между лабораторией и клиникой.

Таким образом, проблемы доступности и интерпретации генетических данных в онкологии выходят за рамки технологий и касаются структуры системы здравоохранения, подготовки специалистов, этики, правового регулирования и взаимодействия с пациентом. Их решение требует междисциплинарного подхода,

политической воли и социальной ответственности. Только в этом случае генетика перестанет быть элитной опцией и станет полноценным инструментом современной клинической медицины, доступной, понятной и полезной каждому пациенту.

Заключение

Генетика рака — это не просто раздел современной онкологии, а целостная парадигма, изменяющая понимание природы злокачественных новообразований, их диагностики, профилактики, лечения и прогноза. Она развивалась на стыке молекулярной биологии, клинической медицины, биоинформатики, иммунологии, эпигенетики и фармакологии, постепенно формируя новую структуру знания, в которой опухоль рассматривается не как статичная морфологическая аномалия, а как результат комплексных нарушений в регуляции генетических и клеточных процессов. На протяжении последних десятилетий именно благодаря генетике рака стало возможным перейти от универсальных терапевтических протоколов к персонализированным стратегиям, ориентированным на биологические особенности конкретной опухоли и самого пациента.

Современные технологии, такие как секвенирование нового поколения, цифровая ПЦР, одноэлементный анализ клеток, мультиомная интеграция, редактирование генома и пространственная транскриптомика, позволили не только глубже понять молекулярные механизмы канцерогенеза, но и применить это знание на практике. Разработка таргетных препаратов, иммуноонкологическая революция, внедрение биомаркеров чувствительности и прогноза, расширение показаний к генетическому тестированию стали возможными благодаря генетическим открытиям, многие из которых возникли в рамках фундаментальных и трансляционных исследований. В свою очередь, клиническая практика подтвердила, что молекулярные данные могут и должны служить основой для принятия терапевтических решений, особенно в сложных и пограничных случаях.

Ведущими темами монографии стали ключевые разделы онкогенетики: от теоретических основ и молекулярных механизмов канцерогенеза до методов генетического анализа, наследственных форм рака, клинической интерпретации генетических данных и этических аспектов. Было продемонстрировано, что опухолевая трансформация не является результатом единичной мутации, а представляет собой сложный, ступенчатый процесс, включающий активацию онкогенов, инактивацию генов-супрессоров, эпигенетические перестройки, геномную нестабильность, микроРНК-регуляцию, нарушение клеточного цикла и апоптоза. Эти изме-

нения не только инициируют рост опухоли, но и определяют её поведение, агрессивность, склонность к метастазированию, чувствительность к терапии.

Особое внимание в монографии уделено наследственным синдромам, включая рак молочной железы и яичников, синдром Ли-Фраумени, семейные формы колоректального рака и др. Выявление герминативных мутаций стало основой для внедрения программ генетического консультирования, каскадного тестирования, первичной и вторичной профилактики, включая превентивные хирургические вмешательства и персонализированное наблюдение. При этом подчеркивается необходимость сбалансированного подхода — от скрининга к сопровождению, от биомедицинской информации к психологической поддержке, от анализа мутаций к защите интересов семьи.

Молекулярная диагностика в онкологии в настоящее время включает не только анализ мутаций, но и оценку вариаций числа копий, эпигенетического профиля, экспрессии генов, микробиоты, циркулирующей опухолевой ДНК. Это формирует новую культуру клинического мышления, в которой каждое решение основывается на интерпретации многослойных данных. Развитие биоинформатики, появление мультимедийных платформ, алгоритмов поддержки принятия решений, автоматизированных систем сортировки генетических вариантов сделали возможной быструю и точную интерпретацию даже больших массивов информации. Однако остаются вызовы, связанные с подготовкой специалистов, необходимостью консилиумного подхода, управлением вторичными находками, юридической защитой и биоэтическими стандартами.

Перспективы онкогенетики находятся в зоне опережающего развития. Уже сегодня тестирование мутационной нагрузки, микросателлитной нестабильности, экспрессии PD-L1 используется для назначения иммунотерапии. Ведутся разработки препаратов, ориентированных на генетический фон опухоли, микросреду, иммунный ландшафт, состояние микробиоты и даже поведенческие особенности пациента. Применение CRISPR, трансплантации микробиоты, персонализированных вакцин, редактирования соматических мутаций, циркулирующих биомаркеров предикции и мониторинга минимальной остаточной болезни становится всё более клинически значимым. Таким образом, рак в XXI веке перестаёт быть заболеванием с однородным патогенезом и

лечением — он становится полиморфным биологическим процессом, требующим адаптивной стратегии.

Вместе с тем очевидны и трудности. Неравномерная доступность генетических исследований, нехватка молекулярной инфраструктуры, ограниченность знаний клиницистов, сложности в интерпретации вариантов с неопределённым значением, административные барьеры, высокая стоимость таргетных препаратов и юридическая незащищённость пациентов и врачей — всё это формирует поле для системных реформ. Решение данных проблем невозможно без объединения усилий медицинского сообщества, государства, научных организаций, образовательных структур и самих пациентов. Требуется формирование онкогенетической культуры, в которой каждая сторона обладает необходимыми знаниями, ресурсами и мотивацией для обеспечения устойчивой, доступной и научно обоснованной онкологической помощи.

Онкогенетика также требует постоянной адаптации к новым вызовам. В условиях быстро меняющегося молекулярного ландшафта важно не только развивать новые технологии, но и переосмысливать существующие парадигмы. Нужно быть готовым к тому, что понятие «нормы» и «патологии» в генетике будет пересматриваться, что некоторые мутации станут терапевтическими мишенями, а другие — маркерами устойчивости, что профилактика и скрининг станут такими же индивидуализированными, как и лечение. Эти изменения требуют гибкости мышления, отказа от догм и готовности к переоценке приоритетов в медицинском образовании, клинических протоколах и научной политике.

Монография завершает свою структуру анализом перспектив: мультиомной интеграции, микробиоты, новых классов препаратов, систем предикции, внедрения ИИ и цифровых решений. В условиях увеличения объёма данных, усложнения онкологического процесса и появления новых терапевтических возможностей роль генетики не просто возрастает — она становится центральной, объединяющей диагностические и лечебные подходы в единое, научно обоснованное и персонализированное поле.

Таким образом, генетика рака — это не завершённая глава медицины, а активно развивающаяся область, находящаяся на переднем крае онкологической науки и практики. Её достижения уже сегодня спасают жизни, повышают качество лечения, сокращают ненужные вмешательства и открывают новые горизонты

для профилактики и контроля над заболеванием. В будущем она станет основой интегративной онкологии, в которой лечение будет максимально точным, своевременным, эффективным и этически обоснованным. Важно, чтобы развитие этой дисциплины шло не только по линии технологии, но и по пути гуманизации медицины, в которой знание о геноме человека используется во благо, с уважением к его автономии, праву на выбор и стремлению к здоровью и долголетию.

Список литературы

1. Weinberg R.A. *The Biology of Cancer*. Garland Science, 2013.
2. Vogelstein B., Kinzler K.W. *Cancer Genes and the Pathways They Control*. Nature Medicine, 2004.
3. Hanahan D., Weinberg R.A. *Hallmarks of Cancer: The Next Generation*. Cell, 2011.
4. Stratton M.R. et al. *The Cancer Genome*. Nature, 2009.
5. Siegel R.L. et al. *Cancer statistics, 2024*. CA: A Cancer Journal for Clinicians, 2024.
6. Futreal P.A. et al. *A Census of Human Cancer Genes*. Nature Reviews Cancer, 2004.
7. The Cancer Genome Atlas Research Network. *Comprehensive Molecular Portraits of Human Breast Tumors*. Nature, 2012.
8. Lander E.S. et al. *Initial sequencing and analysis of the human genome*. Nature, 2001.
9. Alexandrov L.B. et al. *Signatures of Mutational Processes in Human Cancer*. Nature, 2013.
10. Martincorena I., Campbell P.J. *Somatic Mutation in Cancer and Normal Cells*. Science, 2015.
11. Greaves M., Maley C.C. *Clonal evolution in cancer*. Nature, 2012.
12. Venter J.C. et al. *The sequence of the human genome*. Science, 2001.
13. Esteller M. *Epigenetics in Cancer*. NEJM, 2008.
14. Baylin S.B., Jones P.A. *A decade of exploring the cancer epigenome*. Nature Reviews Cancer, 2011.
15. Kinzler K.W., Vogelstein B. *Lessons from Hereditary Cancer Syndromes*. Cell, 1996.
16. Knudson A.G. *Two-hit hypothesis in cancer genetics*. Cancer Research, 1971.
17. Ferlay J. et al. *GLOBOCAN 2020*. IARC, WHO.
18. Dawson M.A., Kouzarides T. *Cancer epigenetics: from mechanism to therapy*. Cell, 2012.
19. Tost J. *DNA Methylation: Methods and Protocols*. Springer, 2009.
20. Ryan C.J. et al. *Targeted Therapy in Oncology*. Springer, 2020.
21. Samstein R.M. et al. *Tumor mutational load predicts survival after immunotherapy*. Nature Genetics, 2019.
22. Robson M.E. et al. *BRCA Testing in Clinical Practice*. JAMA, 2021.

23. McCarthy M.I. et al. *Genome-wide association studies for complex traits*. Nature Reviews Genetics, 2008.
24. Garraway L.A., Lander E.S. *Lessons from the Cancer Genome*. Cell, 2013.
25. Shendure J. et al. *DNA sequencing at 40: Past, Present and Future*. Nature, 2017.
26. Quail M.A. et al. *NGS platforms and bioinformatics*. BMC Genomics, 2012.
27. Cancer Genome Atlas (TCGA). <https://cancergenome.nih.gov>
28. COSMIC: Catalogue of Somatic Mutations in Cancer. <https://cancer.sanger.ac.uk/cosmic>
29. ICGC – International Cancer Genome Consortium. <https://icgc.org>
30. Baselga J. et al. *Targeting the HER2 pathway*. Cancer Cell, 2011.
31. Galluzzi L. et al. *Molecular Mechanisms of Immunogenic Cell Death*. Nature Reviews Immunology, 2017.
32. McGranahan N., Swanton C. *Clonal Heterogeneity and Tumor Evolution*. Cell, 2017.
33. Bardelli A., Pantel K. *Liquid Biopsies: Translating Genomics into Clinical Practice*. Cancer Cell, 2017.
34. Chin L., Gray J.W. *Integrative Genomic Analyses in Cancer*. Nature Reviews Cancer, 2008.
35. Marusyk A., Polyak K. *Tumor heterogeneity*. Biochimica et Biophysica Acta, 2010.
36. O’Neil N., Bailey M.L., Hieter P. *Synthetic lethality and cancer*. Nature Reviews Genetics, 2017.
37. Doudna J.A., Charpentier E. *The new frontier of genome engineering with CRISPR-Cas9*. Science, 2014.
38. Cong L. et al. *Multiplex genome engineering using CRISPR/Cas systems*. Science, 2013.
39. Nussinov R. et al. *The Dynamics of KRAS Mutations in Cancer*. Nature Reviews Cancer, 2020.
40. Gerlinger M. et al. *Intratumor heterogeneity and branched evolution*. NEJM, 2012.
41. Rodon J. et al. *Development of targeted cancer therapies in the era of precision medicine*. Nature Reviews Drug Discovery, 2019.
42. Ciriello G. et al. *Emerging landscape of oncogenic signatures in human cancers*. Cancer Cell, 2015.
43. Schreiber R.D., Old L.J., Smyth M.J. *Cancer immunoediting*. Nature Reviews Immunology, 2011.

44. Lawrence M.S. et al. *Discovery and saturation analysis of cancer genes across 21 tumour types*. Nature, 2014.
45. Hoadley K.A. et al. *Cell-of-origin patterns dominate the molecular classification of 10,000 tumors*. Cell, 2018.
46. Grossman R.L. et al. *Toward a Shared Vision for Cancer Genomic Data*. NEJM, 2016.
47. Rozenblatt-Rosen O. et al. *The Human Tumor Atlas Network*. Nature, 2020.
48. Kurian A.W. et al. *Clinical impact of multigene testing for hereditary cancer risk*. JCO, 2017.
49. Carrot-Zhang J. et al. *The Cancer Genome Atlas Pan-Cancer Analysis Project*. Nature Genetics, 2020.
50. Mardis E.R. *Next-generation sequencing platforms*. Annual Review of Analytical Chemistry, 2013.
51. Chatterjee A. et al. *Epigenetic Therapy in Oncology*. Therapeutic Advances in Medical Oncology, 2018.
52. Zhao B.W. et al. *Tumor mutation burden as a biomarker*. Frontiers in Immunology, 2021.
53. Lichter P., Joos S. *FISH in tumor diagnostics*. Molecular Cytogenetics, 2010.
54. Dawson S.J. et al. *Analysis of circulating tumor DNA*. NEJM, 2013.
55. D'Angelo F. et al. *Deep learning in genomics and biomedicine*. Nature Reviews Genetics, 2021.
56. Bettegowda C. et al. *Detection of circulating tumor DNA in early-stage cancers*. Science Translational Medicine, 2014.
57. Jenkins R.B. et al. *Clinical utility of NGS panels in cancer care*. Mayo Clinic Proceedings, 2021.
58. Duffy M.J. et al. *Tumor markers in cancer diagnosis and monitoring*. Clinical Chemistry, 2015.
59. Garraway L.A., Verweij J. *Personalized oncology*. NEJM, 2013.
60. Bianchi D.W. et al. *Opportunities and challenges of using NGS in oncology*. JAMA, 2019.
61. Аничков Н.М., Зимницкий С.Н. *Общие основы канцерогенеза*. М.: Медицина, 2005.
62. Сидоренко С.В., Петров В.В. *Онкогенетика и молекулярные основы канцерогенеза*. СПб: Питер, 2017.
63. Шевченко В.И., Горбатюк С.А. *Молекулярная онкология*. Киев: Здоров'я, 2016.

64. Васильев С.А., Беляев С.В. *Клиническая генетика злокачественных опухолей*. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018.
65. Киселева И.В., Садовникова Е.Ю. *Генетика рака в клинической практике*. Новосибирск: Сибмедиздат, 2020.
66. Заратьянц О.В. *Геномика опухолей: от диагноза к лечению*. М.: ГЭОТАР, 2022.
67. Никифоров Ю.В., Никитина Т.М. *Молекулярные маркеры рака щитовидной железы*. СПб, 2018.
68. Алиева Р.А., Ибрагимов Ф.Г. *Рак и наследственность в клинической онкологии*. Баку: Элм, 2021.
69. Курбанов Б.Б. *Онкогенетика и химиорезистентность опухолей*. Ташкент: Фан, 2021.
70. Юлдашев У.А. *Молекулярно-генетические маркеры рака молочной железы*. Тошкент: Тиббиёт, 2019.
71. Мирзаев Б.А., Жураев К.Ж. *Наследственные опухоли: диагностика и профилактика*. Ташкент: Илм Зиё, 2020.
72. Алиев З.М. *Эпигенетика в онкологии*. Баку, 2022.
73. Бекмуродов А.Х. *Онкологик генетика асослари*. Самарканд: СамДТИ нашри, 2020.
74. Сулейманов И.А., Сафаров Б.М. *Иммунотерапия в онкологии: генетические аспекты*. Душанбе, 2023.
75. Казаков Н.И. *Генетика и рак: новые подходы*. М.: Наука, 2016.
76. Хусаинов Ш.М. *Молекулярная диагностика и лечение рака*. Ташкент: Турон, 2022.
77. Мамедов Ф.М. *Биомаркеры и персонализированная медицина*. Баку, 2021.
78. Алексеев В.Г. *Методы секвенирования в онкологии*. СПб, 2021.
79. Тураев Р.А., Каюмов Х.Ш. *Генетика рака: молекулярные технологии и клиника*. Ташкент, 2022.
80. Усманов Ж.Х. *Клиник-генетическая диагностика опухолей*. Ташкент: ТМА, 2021.
81. Ганиев Х.М. *Роль BRCA-мутаций в Узбекистане*. Мед. журнал Узбекистана, 2022.
82. Шарипов А.Т. *Наследственные опухоли в педиатрии*. Тошкент, 2020.
83. Абдурахманов Ф.Ю. *Циркулирующая опухолевая ДНК: клинический потенциал*. Ташкент, 2023.
84. Маматов Т.С. *Иммуноонкология: от генома к терапии*. Бухара, 2023.

85. Пирматов К.А. *NGS в диагностике наследственных опухолей*. Самарканд, 2022.
86. Каримова Н.К. *Фармакогенетика в онкологии*. Ташкент: Илм Зиё, 2021.
87. Абдуллаев А.Ю. *Микробиота и рак: новые горизонты*. Ургенч, 2023.
88. Иноятов Ф.Р. *Этические аспекты генетического тестирования в онкологии*. Журнал биоэтики, 2022.
89. Гафуров С.М. *Онкогенетика в Узбекистане: вызовы и перспективы*. Тошкент, 2021.
90. Юсупов У.Т. *Флуоресцентная гибридизация при опухолях*. Ташкент, 2022.
91. Исламов Б.И. *Генетическое консультирование при семейных формах рака*. Наманган, 2020.
92. Хасанова Г.М. *Жидкая биопсия: перспективы применения*. Ташкент, 2023.
93. Алиев И.М. *Рак яичников и генетика: BRCA и beyond*. Баку, 2022.
94. Нуруллаев А.Н. *Онкогенетика в клинике: подходы и алгоритмы*. Ташкент, 2023.
95. Гусейнова Л.А. *Онкомаркеры: региональные особенности*. Ташкент, 2021.
96. Камилов Ш.Т. *Интерпретация NGS в онкологии*. Андижан, 2022.
97. Курбанов Ж.Ж. *Генетические профили опухолей в Центральной Азии*. Душанбе, 2023.
98. Юлдашова С.К. *Молекулярные пути канцерогенеза*. Ташкент, 2021.
99. Файзиева Г.Т. *Применение микрочипов в онкологии*. Бухара, 2022.
100. Исмоилов А.А. *Редактирование генома в терапии опухолей*. Ташкент, 2023.
101. Абдуллаева З.М. *Персонализированный подход при раке легкого*. Фергана, 2023.
102. Холмухаммедов И.М. *Цифровая онкогенетика: новые инструменты*. Ташкент, 2022.
103. Бабаева Л.М. *Генетические тесты: юридические аспекты применения*. Ташкент, 2023.
104. Холдаров А.Т. *Скрининг и профилактика семейных опухолей*. Термез, 2021.

105. Жураев А.Ж. *Доступность генетической диагностики в регионах*. Ташкент, 2022.
106. Эшонкулов У.К. *Клиническая значимость TMB и MSI*. Самарканд, 2023.
107. Хошимова Н.И. *Генетика и иммуногенетика рака*. Ташкент, 2022.
108. Тошпулатов А.А. *Цифровые базы данных в онкологии Узбекистана*. Тошкент, 2023.
109. Муминов Ф.К. *Мультиомные технологии и рак*. Ташкент, 2023.
110. Алимов А.Р. *Современные проблемы онкогенетики*. Наманган, 2023.

МОНОГРАФИЯ

СУЛАЙМАНОВ ДИЛШОД АБДУРАХИМОВИЧ

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ РАКА

Технический редактор: Рузимурод Ахмедов

Вёрстка макета: Мафтуна Узакова

Дизайнер: Ангелина Полуэктова

Лицензия № 495679. 21.11.2024.

Подписано к печати 13-июня 2025-года:

Формат 60x84 1/16. Бумага офсетная

Гарнитура —Times new Roman®. Печать высокая.

Усл.печ.л. — 7,75. Уч.-изд.л. — 3,875.

Тираж 100 экз. Договор № 10.06.2025

Заказ № 249

Оригинальный макет подготовлен в издательстве «Classic»

150114, Ферганская область, город Фергана,

Улица Авиасозлар дом-2.

Телефон: (93) 507-52-72

Напечатано в типографии —Poligraf Super Servis® МЧЖ

Ферганская область, город Фергана,

Улица Авиасозлар дом-2