Автор: Петр Смирнов www.gazeta.ru
24.05.2009 17:34 - Обновлено 24.05.2009 17:40



Учёные выяснили, почему рак поджелудочной железы устойчив к химиотерапии. Лечить его нужно не так, как другие опухоли, а ровно наоборот. Панкреатические опухоли научились снижать количество питающих их сосудов и отгородились от них слоем изолирующих клеток. Попытка лечить этот рак стимуляцией, а не подавлением роста сосудов дала недостижимый до сих пор результат.

С массовыми онкологическими заболеваниями практическая медицина столкнулась лишь в XX веке, но попытки найти общие черты у самых разнообразных новообразований предпринимались и раньше. Ученых и врачей в первую очередь интересовали два вопроса, не потерявшие актуальности и сейчас: почему опухоли возникают и как их лечить? Попытки найти единую теорию породили многочисленные модели канцерогенеза, «бескислородного перерождения» и даже гипотезу вирусного происхождения опухолей.

На всё это феноменальное разнообразие новообразований у врачей не так уж много управы: классическая хирургия, радио-, фото- и химиотерапия. Последнее десятилетие ознаменовалось прорывами в иммуно- и клеточной терапии, но массового распространения эти методы пока не получили.

Что же касается ядов, то здесь и традиционная медицина, и фармакология могут проявить себя во всей красе. Прицельные способы доставки, избирательная проходимость через тканевые барьеры, способность накапливаться в опухолях или «срабатывать» только под действием света, – эти и многие другие уловки дают, казалось бы, безнадежным больным месяцы, а иногда и годы жизни.

Но существуют и почти безнадёжные случаи. Один из них – аденокарцинома поджелудочной железы, практически не поддающаяся никакому лечению.

Несколько недель жизни даже при приеме самых современных препаратов вроде гемцитабина ставят в тупик не только врачей, но и ученых, до сих пор не знавших, в чем же причина такой феноменальной устойчивости раковых клеток.

Британец Дэвид Тьювисон из Кембриджского исследовательского института и его коллеги нашли парадоксальное решение этой загадки – рак поджелудочной железы так опасен из-за своих чересчур «скромных» запросов, ограничивающих количество кровеносных сосудов, питающих опухоль.

Работа учёных принята к публикации в Science.

Именно интенсивное кровоснабжение – отличительная черта большинства новообразований. Благодаря постоянной подпитке кровью опухоли обеспечивают себя

питательными веществами и витаминами, необходимыми для роста, «обкрадывая» внутренние органы. На этом основан один из современных методов лечения, когда с помощью антител блокируют рецепторы или факторы роста сосудов, и замедление ангиогенеза приводит и к замедлению роста опухоли.

На этой же особенности основан и классический механизм действия химиотерапевтических ядов. В принципе, они губительны для всех клеток организма. Однако, во-первых, усиленный кровоток, а во-вторых, чрезмерная прожорливость опухолевых клеток приводят к тому, что именно опухоль поглощает большую часть яда. Безусловно, от токсинов страдают и нормальные клетки (особенно с быстрым обменом веществ и большой частотой деления, вроде эпителия кишечника, лейкоцитов или стволовых клеток костного мозга), но этими клетками раковые больные и доктора, которые их лечат, готовы пожертвовать. В этом и заключается сложность подбора дозы и типа химиотерапевтического агента – с одной стороны, нужно отравить опухоль, добиться того, чтобы яд задержался в организме на достаточное время, с другой – сохранить жизнеспособность здоровых тканей.

В случае аденокарциномы поджелудочной железы сделать этого не удается. Никакие цитостатики – препараты, тормозящие рост клеток, не способны остановить агрессивное метастазирование рака поджелудочной железы. При этом иммунная система зачастую ослабляется операцией, да и нарушенное пищеварение не лучшим образом сказывается на тонусе организма.

В попытке разработать новые препараты Тьювисон и его коллеги вывели мышей, у которых опухоли поджелудочной железы настолько же устойчивы к химиотерапии, как и у людей. Тем самым ученые решили основную проблему – существенное расхождение между данными доклинических испытаний in vitro, на культурах клеток, и in vivo, на грызунах с перевиваемой опухолью. До их работы фармакологи регулярно сталкивались с необъяснимо низкой эффективностью новых препаратов, показавших самые высокие результаты в лаборатории. Повышение же концентрации ядов хотя и позволяет добиться эффекта, но побочное действие в данном случае значительно превосходит положительное.

Химиотерапия метастаза рака поджелудочной железы в печень. Доксорубицин (зеленый в ядрах клеток) нормально доставляется в обычную печеночную ткань по сосудам (красные), но совсем не проходит внутрь метастаза (ядра клеток окрашены синим). // K.P.Olive/M. A.Jacobetz

Особенность выведенной разновидности подопытных животных – в усилении сигнального клеточного пути Hh (hedgehog), что привело к меньшему количеству сосудов в опухоли и большему количеству стромальных клеток, отделяющих опухолевые клетки от сосудов.

Отсюда и потенциальный вариант лечения – вместе с цитостатиком гемцитабином Тьювисон и его коллеги вводили подопытным транскрипционный фактор IPI-926, блокирующий сигнальный путь Hh.

Эффект одновременного увеличения количества сосудов и уменьшения количества «изолирующих» клеток привел и к снижению размера опухоли. Правда, пока он был кратковременным: сразу после отмены препарата IPI-926 новые сосуды в опухоли отмирали, вновь закрывая её для яда.

Однако сама идея, высказанная учеными, наверняка откроет новое направление в лечении аденокарциномы поджелудочной железы – вместо подавления ангиогенеза нужно работать над его усилением. Не вызовет ли усиленная васкуляризация, даже при приеме цитостатиков, новой волны роста или метастазирования опухоли, покажут ближайшие исследования.