

Омиксные технологии в диагностике и лечении сарком мягких тканей

Т.С. Афонина, А.В. Бухаров, А.А. Феденко, В.А. Державин, М.Д. Алиев

Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России; Россия, 125284 Москва, 2-й Боткинский пр-д, 3

Контакты: Татьяна Сергеевна Афонина dyajouritta@yandex.ru

Стратификации рисков рецидивирования и прогноз 5-летней выживаемости пациентов с саркомами мягких тканей в настоящее время преимущественно опираются на гистологическую классификацию опухолей. На основе этих данных мировые онкологические сообщества выдвинули гипотезу о развитии технологий профилирования экспрессии генов и молекулярно-генетической диагностики, с помощью которых появится возможность более точно оценить риски развития сарком мягких тканей, а также подобрать индивидуальное лекарственное лечение.

Ключевые слова: саркомы мягких тканей, омиксные технологии, лечение саркомы мягких тканей, диагностика саркомы мягких тканей

Для цитирования: Афонина Т.С., Бухаров А.В., Феденко А.А. и др. Омиксные технологии в диагностике и лечении сарком мягких тканей. Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи 2024;16(3):19–23.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2219-4614-2024-16-3-19-23>

OMICS TECHNOLOGIES IN DIAGNOSIS AND TREATMENT OF SOFT TISSUE SARCOMAS

T.S. Afonina, A.V. Bukharov, A.A. Fedenko, V.A. Derzhavin, M.D. Aliev

P.A. Herzen Moscow Research Oncology Institute – branch of the National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia; 3 2nd Botkinskiy Proezd, Moscow 125284, Russia

Contacts: Tatyana Sergeevna Afonina dyajouritta@yandex.ru

Currently, stratification of recurrence risk and prognosis of 5-year survival of patients with soft tissue sarcomas are primarily based on histological tumor classification. Drawing from these data, international oncological societies have proposed a hypothesis about development of gene expression profiling and molecular and genetic diagnosis technologies which will allow to more accurately assess risks of soft tissue sarcoma development and select individual drug treatment.

Keywords: soft tissue sarcomas, omics technologies, soft tissue sarcoma treatment, soft tissue sarcoma diagnosis

For citation: Afonina T.S., Bukharov A.V., Fedenko A.A. et al. Omics technologies in diagnosis and treatment of soft tissue sarcomas. Sarkomy kostei, miagkikh tkanei i opukholi kozhi = Bone and Soft Tissue Sarcomas, Tumors of the Skin 2024;16(3):19–23. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/2219-4614-2024-16-3-19-23>

Введение

Саркомы мягких тканей (СМТ) — это опухоли соединительной ткани (связок, сухожилий, мышц и жировой ткани), происходящие из примитивной мезодермы. В данную группу также включены опухоли из клеток примитивной эктодермы (шванномы) и эндотелиальных клеток, выстилающих сосуды. Эти опухоли вошли в одну группу из-за схожести морфологической картины, механизмов возникновения и клинических проявлений [1].

Несмотря на совершенствование хирургических технологий и лекарственной терапии, результаты лечения СМТ остаются неудовлетворительными. Стратификация рисков рецидивирования и прогноз 5-летней выживаемости пациентов с СМТ в настоящее время преимущественно опираются на гистологическую классификацию опухолей. На основании этих данных мировые онкологические сообщества выдвинули гипотезу о развитии технологий профилирования экспрессии генов и молекулярно-генетической диагностики,

с помощью которых появится возможность наиболее точно оценить риск развития СМТ, а также подобрать индивидуальное лекарственное лечение [2].

Прогностические факторы при саркомах мягких тканей

Омиксными принято называть технологии, основанные на достижениях геномики, транскриптомики, протеомики и метаболомики, т. е. наук, которые изучают, как устроен геном, как реализуется закодированная в нем информация, как она преобразуется в структуру белков и в дальнейшем в какие-то признаки организма, которые могут иметь значение для диагностики и лечения СМТ [3]. На основании применения данных технологий будет выработан персонализированный подход к терапии этой патологии с более выраженным эффектом, позволяющий уменьшить количество побочных эффектов и обнаружить признаки заболевания на его начальных стадиях [4].

В настоящее время лечение СМТ является важной проблемой онкологической ортопедии, поскольку это многофакторное и малоизученное заболевание и для его эффективной терапии необходимо осуществлять раннюю диагностику и внедрять новые стратегии. Под воздействием экзогенных и эндогенных факторов происходит множество структурных изменений на молекулярном уровне (генов, белков, аминокислот, метаболитов, транскриптом, радиом), которые приводят к формированию опухолевой доминанты [5]. Однако следует помнить о том, что измененные молекулы связываются между собой и действуют в единой системе опухолевого генеза, поэтому не представляется возможным использовать только одну молекулу для определения прогноза, разработки мер профилактики, диагностики и лечения СМТ [6]. На основании вышесказанного перспективным вариантом является развитие таких методов, которые позволят одновременно получить информацию из сотен тысяч раковых клеток. Вследствие этого рассматривается применение омиксных технологий, основывающихся на достижениях таких наук, как геномика, протеомика, метаболомика и транскриптомика, изучающих устройство генов. Эти технологии играют большую роль в выявлении новых биомаркеров, применяющихся в диагностике СМТ, и разработке современных лекарственных препаратов [7].

В настоящее время уже сформированы патофизиологические основы, методология и перспективы использования омиксных технологий в распознавании СМТ. Так, например, сотрудники лаборатории Госпиталя Университетского колледжа (University College Hospital) (Лондон) использовали протеомический анализ в 20 различных клеточных линиях СМТ, включавших синовиальную саркому [8]. Специалисты определили 654 pY-белка, которые выявлены при саркомах взрослых и детского/юношеского возраста [9]. С уче-

том подтипа синовиальной саркомы ученые обнаружили несколько новых зависимостей рецепторов тирозинкиназы (RTK), которые были функционально протестированы в доклинических экспериментах *in vivo* и экспрессия которых повышена во множестве образцов пациентов с синовиальной саркомой [10]. Подобные исследования позволят идентифицировать биомаркеры фосфопротеинов для индивидуального подбора таргетной терапии на основе ингибиторов киназы, что в перспективе уменьшит риск развития рецидива синовиальной саркомы и увеличит показатели 5-летней выживаемости больных с данной патологией [11].

Обсуждение

Междисциплинарная группа исследователей из г. Бордо (Франция) определила прогностические факторы СМТ с использованием транскриптомных технологий, такие как индексы сложности саркомы (complexity index in sarcoma, CINSARC) и геномной степени (genomic grade index, GGI) и факторы, связанные с гипоксией [12]. Наиболее совершенным транскрипционным показателем, находящимся в стадии клинической оценки, является CINSARC, представляющий собой набор из 67 генов. Он создан на основе геномного и транскриптомного анализов 183 первичных сарком, не связанных с транслокацией. В основе характеристики этих опухолей лежит то, что нетранслокационные саркомы, включающие лейомиосаркому, недифференцированные плеоморфные саркомы и недифференцированные липосаркомы, склонны к наибольшему метастазированию [13]. С помощью GGI выявлены наиболее частые гистологические подтипы СМТ: липосаркома (38 % случаев), недифференцированная плеоморфная саркома (30 % случаев) и лейомиосаркома (38 % случаев). Согласно классификации Национальной федерации онкологических центров (The National Comprehensive Cancer Network, NCCN) 41 % СМТ отнесены к группе низкого GGI, 59 % — к группе высокого GGI. Пациенты группы высокого GGI имели плохой прогноз: их 5-летняя выживаемость составила 53 % по сравнению с 78 % у пациентов группы низкого GGI [11]. Позднее была проведена оценка 28 СМТ, которые стратифицированы в зависимости от оксигенации опухоли. Саркомы мягких тканей с медианой парциального давления кислорода (pO_2) >19 мм рт. ст. классифицировались как хорошо оксигенированные, с медианой $pO_2 \leq 19$ мм рт. ст. — как гипоксические. Результаты ряда исследований показали, что при гипоксических опухолях наблюдались более низкие показатели выживаемости: 40 % против 77 % при хорошо оксигенированных опухолях [14].

В 2000 г. Национальный институт здоровья (National Institutes of Health) США разработал концепцию генетического паспорта СМТ, тогда же был создан первый проект по секвенированию геномов живых организмов [15]. Одним из примеров опухолей, связан-

ных с генетическими аномалиями, являются периферические примитивные нейроэктодермальные опухоли (ПНЭО) [16]. Большинство ПНЭО являются результатом транслокации, при которой ген *EWSR1* на 22-й хромосоме сливается с геном *FLI-1* на 11-й хромосоме [16]. Транслокации генов *EWSR1-ERG* обнаруживаются в 5–15 % случаев, другие транслокации менее распространены и включают соединение гена *EWS* с другими генами семейства *ETS* или *E1a*. В ПНЭО абберрации обнаружены в 3 генах: *STAG2* (15–17 % случаев), *CDKN2A* (12–22 % случаев) и *TP53* (6–7 % случаев). Редкие варианты генов *STAG2* и *CDKN2A* являются взаимоисключающими и наблюдаются в первичных опухолях, а также в клеточных линиях. У пациентов с изменениями нуклеотидной последовательности в генах *STAG2* и *TP53* наблюдаются более низкие показатели выживаемости [18].

В настоящее время стандарт лечения пациентов с СМТ включает хирургическое удаление опухоли, лучевую или системную химиотерапию. Однако эффективность комбинированного лечения довольно низкая, особенно у больных с рецидивирующими опухолями и метастазами [19]. Фактически за последние три десятилетия показатели 5-летней выживаемости пациентов с СМТ существенно не улучшились. Исходя из этого, целью медицинских исследований являются ранняя диагностика и подбор индивидуально-го лечения СМТ [20, 21].

В 2005 г. Национальный институт рака (National Cancer Institute, NCI) США разработал проект «Атлас ракового генома» (The Cancer Genome Atlas, TCGA), целью которого была систематизация данных о генетических мутациях, приводящих к возникновению злокачественных новообразований, в том числе СМТ [22]. Таким образом, по результатам ряда исследований выявлены вариация числа копий (CNV) и диплоидный набор копий, связанный с наилучшими показателями общей выживаемости больных с СМТ (METTL4). Для определения потенциальной роли CNV METTL4 в химиотерапевтической и таргетной терапии СМТ рассмотрены 2 вида новообразований: ПНЭО и гигантоклеточные опухоли. Из 19 клеточных линий СМТ, представленных в базах данных The Cancer Cell Line Encyclopedia, отобраны образцы, полученные от пациентов старше 18 лет на момент взятия биопсии. В результате сформирована выборка из 9 клеточных линий СМТ. Затем были определены 345 видов лекарственных препаратов, к которым у выбранных клеточных линий СМТ выявлена макси-

мальная чувствительность (концентрация полумаксимального ингибирования, IC_{50}), из базы данных Genomics of Drug Sensitivity in Cancer (GDSC) отобраны для дальнейшего анализа 279 видов препаратов, которыми обработаны не менее 7 клеточных линий СМТ [23]. Результаты исследования показали, что количество копий METTL4 значительно коррелирует с IC_{50} 24 препаратов, а CNV METTL4 может служить биомаркером чувствительности 12 лекарственных средств, из которых наиболее часто используемыми в клинической практике при СМТ были темозоломид (химиотерапевтический препарат) и олапариб (таргетный препарат). Это свидетельствует о том, что для подавления роста клеточных линий СМТ с потерей числа копий METTL4 требовались более низкие концентрации препаратов [24].

В 2017 г. в Онкологическом центре им. М.Д. Андерсона Техасского университета (University of Texas MD Anderson Cancer Center) (США) были исследованы ПНЭО. Выявлена специфическая опухолевая транслокация *EWS/FLI1*, которая отсутствует в неизмененных клетках и дает возможность применения молекулярно-направленной терапии. Одним из подходов к целевой терапии является разработка белок-белковых ингибиторов [25]. Результаты поверхностного плазменного скрининга клеточных линий ПНЭО показали, что YK-4-279 — свинцовое соединение с мощной анти-EWS-активностью — блокировало связывание РНК-хеликазы А с *EWS/FLI1*, что индуцировало апоптоз в клеточных линиях EWS и уменьшало рост ксенотрансплантатов EWS [26]. Для подтверждения данной теории проведены испытания на клеточных линиях мышей в условиях *in vivo*. В настоящее время изучается эффективность данного препарата в условиях *in vitro* [27].

Использование мультиомического подхода в исследованиях СМТ находится только на начальном этапе; положительные результаты достигнуты исключительно в условиях *in vivo* [28].

Заключение

Анализ данных литературы показал, что комплексное применение омиксных технологий в перспективе поможет создать полную генетическую карту пациентов, что благодаря передовым аналитическим методам, алгоритмам молекулярного моделирования и вычислительным схемам позволит оптимизировать диагностику и лечение пациентов с СМТ.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Burns J., Brown J.M., Jones K.B., Huang P.H. The Cancer Genome Atlas: impact and future directions in sarcoma. *Surg Oncol Clin N Am* 2022;31(3):559–68. DOI: 10.1016/j.soc.2022.03.013
- Teramura Y., Tanaka M., Yamazaki Y. et al. Identification of novel fusion genes in bone and soft tissue sarcoma and their implication in the generation of a mouse model. *Cancers* 2020;12(9):1–15. DOI: 10.3390/cancers12092345
- Yoo B.C., Kim K.H., Woo S.M., Myung J.K. Clinical multi-omics strategies for the effective cancer management. *J Proteomics* 2018;188:97–106. DOI: 10.1016/j.jprot.2017.08.010
- Zagars G.K., Ballo M.T., Pisters P.W. et al. Prognostic factors for patients with localized soft-tissue sarcoma treated with conservation surgery and radiation therapy: an analysis of 1225 patients. *Cancer* 2003;97(10):2530–43. DOI: 10.1002/cncr.11365
- Cardoso F., Kyriakides S., Ohno S. et al. Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2019;30(8):1194–220. DOI: 10.1093/annonc/mdz173
- Simon R.M., Paik S., Hayes D.F. Use of archived specimens in evaluation of prognostic and predictive biomarkers. *J. Natl Cancer Inst* 2009;101(21):1446–52. DOI: 10.1093/jnci/djp335
- Pervaiz N., Colterjohn N., Farrokhyar F. et al. A systematic meta-analysis of randomized controlled trials of adjuvant chemotherapy for localized resectable soft-tissue sarcoma. *Cancer* 2008;113(3):573–81. DOI: 10.1002/cncr.23592
- Kang H.J., Park J.H., Chen W. et al. EWS-WT1 oncoprotein activates neuronal reprogramming factor ASCL1 and promotes neural differentiation. *Cancer Res* 2014;74(16):4526–35. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-13-3663
- Halcrow P.W., Dancer M., Panteah M. et al. Molecular changes associated with tumor initiation and progression of soft tissue sarcomas: targeting the genome and epigenome. *Prog Mol Biol Transl Sci* 2016;144:323–80. DOI: 10.1016/bs.pmbts.2016.10.001
- Zou Z., Sun W., Xu Y. et al. Application of multi-omics approach in sarcomas: a tool for studying mechanism, biomarkers, and therapeutic targets. *Front Oncol* 2022;12:946022. DOI: 10.3389/fonc.2022.946022
- Miyata T., Sonoda K., Tomikawa J. et al. Genomic, epigenomic, and transcriptomic profiling towards identifying omics features and specific biomarkers that distinguish uterine leiomyosarcoma and leiomyoma at molecular levels. *Sarcoma* 2015;2015:412068. DOI: 10.1155/2015/412068
- Yang J., Eddy J.A., Pan Y. et al. Integrated proteomics and genomics analysis reveals a novel mesenchymal to epithelial reverting transition in leiomyosarcoma through regulation of slug. *Mol Cell Proteomics* 2010;9(11):2405–13. DOI: 10.1074/mcp.M110.000240
- Chen K., Zhu C., Cai M. et al. Integrative metabolome and transcriptome profiling reveals discordant glycolysis process between osteosarcoma and normal osteoblastic cells. *J Cancer Res Clin Oncol* 2014;140(10):1715–21. DOI: 10.1007/s00432-014-1719-y
- Fatokun A.A., Hunt N.H., Ball H.J. Indoleamine 2,3-dioxygenase 2 (IDO2) and the kynurenine pathway: characteristics and potential roles in health and disease. *Amino Acids* 2013;45(6):1319–29. DOI: 10.1007/s00726-013-1602-1
- Conrad D.F., Pinto D., Redon R. et al. Origins and functional impact of copy number variation in the human genome. *Nature* 2010;464(7289):704–12. DOI: 10.1038/nature08516
- Билялутдинова Д.И., Коваленко С.Г., Спичак И.И. Клинический случай опухоли семейства саркомы Юинга (примитивной нейро-эктодермальной опухоли) редкой локализации в теменной кости. *Педиатрический вестник Южного Урала* 2015;2:70–5. Bilyaletdinova D.I., Kovalenko S.G., Spichak I.I. A clinical case of a tumor of the Ewing sarcoma family (primitive neuroectodermal tumor) of rare localization in the parietal bone. *Pediatricheskii vestnik Yuzhnogo Urala = Pediatric Bulletin of the Southern Urals* 2015;2:70–5. (In Russ.).
- Семенова А.И. Саркома Юинга и периферические примитивные нейроэктодермальные опухоли (клиника, диагностика, лечение). *Практическая онкология* 2005;6(4):234–9. Semenova A.I. Ewing's sarcoma and peripheral primitive neuroectodermal tumors (clinic, diagnosis, treatment). *Prakticheskaya onkologiya = Practical Oncology* 2005;6(4):234–9. (In Russ.).
- Katschnig A.M., Kauer M.O., Schwentner R. et al. EWS-FLI1 per-EWS-FLI1 perturbs MRTFB/YAP-1/TEAD target gene regulation inhibiting cytoskeletal autoregulatory feedback in Ewing sarcoma. *Oncogene* 2017;36(43):5995–6005. DOI: 10.1038/nc.2017.202
- Horbach L., Sinigaglia M., Da Silva C.A. et al. Gene expression changes associated with chemotherapy resistance in Ewing sarcoma cells. *Mol Clin Oncol* 2018;8(6):719–24. DOI: 10.3892/mco.2018.1608
- Casali P.G., Abecassis N., Aro H.T. et al. Soft tissue and visceral sarcomas: ESMO-EURACAN Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2018;29(4):iv51–67. DOI: 10.1093/annonc/mdy096
- Sturm G., Finotello F., Petitprez F. et al. Comprehensive evaluation of transcriptome-based cell-type quantification methods for immunology. *Bioinformatics* 2019;35:1436–45. DOI: 10.1093/bioinformatics/btz363
- Yuan B., Ji W., Xia H., Li J. Combined analysis of gene expression and genome binding profiles identified potential therapeutic targets of ciclopirox in Ewing sarcoma. *Mol Med Rep* 2018;17(3):4291–8. DOI: 10.3892/mmr.2018.8418
- Wagner L.M., Crews K.R., Iacono L.C. et al. Phase I trial of temozolomide and protracted irinotecan in pediatric patients with refractory solid tumors. *Clin Cancer Res* 2004;10(3):840–8. DOI: 10.1158/1078-0432.ccr-03-0175
- Burdach S., Jürgens H. High-dose chemoradiotherapy (HDC) in the Ewing family of tumors (EFT). *Critical Rev Oncol Hematol* 2002;41(2):169–89. DOI: 10.1016/s1040-8428(01)00154-8
- Ladenstein R., Pötschger U., Le Deley M.C. et al. Primary disseminated multifocal Ewing sarcoma: results of the Euro-EWING 99 trial. *J Clin Oncol* 2010;28(20):3284–91. DOI: 10.1200/JCO.2009.22.9864
- Uren A., Toretsky J.A. Ewing's sarcoma oncoprotein EWS-FLI1: the perfect target without a therapeutic agent. *Future Oncol* 2005;1(4):521–8. DOI: 10.2217/14796694.1.4.521
- Anderson P., Skubitz K., Miller R. et al. Activity of SCH 717454 in subjects with relapsed osteosarcoma or Ewing's sarcoma (study P04720). In: *Proceedings of the 14th Annual Meeting of the Connective Tissue Oncology Society (CTOS'07)*. November 2007. London, UK. Abstract #35094.
- Zhang B., Yang L., Wang X., Fu D. Identification of a survival-related signature for sarcoma patients through integrated transcriptomic and proteomic profiling analyses. *Gene* 2021;764:145105. DOI: 10.1016/j.gene.2020.145105

Вклад авторов

Т.С. Афонина: сбор материала, написание текста статьи, редактирование;
А.В. Бухаров, А.А. Феденко, В.А. Державин: сбор материала;
М.Д. Алиев: научное консультирование.

Authors' contributions

T.S. Afonina: collecting material, article writing, editing;
A.V. Bukharov, A.A. Fedenko, V.A. Derzhavin: collection of material;
M.D. Aliyev: scientific consulting.

ORCID авторов / ORCID of authors

Т.С. Афонина / T.S. Afonina: <https://orcid.org/0009-0000-4830-9822>
А.В. Бухаров / A.V. Bukharov: <https://orcid.org/0000-0002-2976-8895>
А.А. Феденко / A.A. Fedenko: <https://orcid.org/0000-0003-4927-5585>
В.А. Державин / V.A. Derzhavin: <https://orcid.org/0000-0002-4385-9048>
М.Д. Алиев / M.D. Aliyev: <https://orcid.org/0000-0003-2706-4138>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Funding. The work was performed without external funding.

Статья поступила: 24.06.2024. **Принята к публикации:** 07.08.2024. **Опубликована онлайн:** 05.09.2024.
Article submitted: 24.06.2024. **Accepted for publication:** 07.08.2024. **Published online:** 05.09.2024.