

Обзор

Биобанки в онкологии: мировой опыт и российская действительность

А.Д. Каприн, С.А. Иванов, В.А. Петров, Н.Н. Духова, Н.Ю. Двинских, Н.А. Фалалеева, Л.Ю. Гривцова✉

Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Научный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, Обнинск, Россия

✉grivtsova@mail.ru

Аннотация

Одним из неотъемлемых компонентов современных масштабных исследовательских проектов в области медицины являются биобанки. Основная задача данной инфраструктуры – это профессиональный сбор биологических образцов, которые могут быть изучены в отношении широкого спектра молекулярно-биологических параметров и не потеряют своей информативности в течение длительного срока хранения. Информативными данные образцы делает не только правильно проведенная преаналитическая подготовка на этапе забора проб и их размещения в хранилища, но и подробное информационное сопровождение (так называемое аннотирование образцов). Аннотация образца – это максимально полно собранные персональные, клинические и лабораторные данные о пациенте. Важным моментом инфраструктуры биобанка является соблюдение нормативно-правовых актов и этических норм, в том числе – процедуры подписания информированного согласия пациентом о добровольной дотации биологических образцов и использовании персональных данных. Все это обеспечивает осуществление основной цели создания биобанков – широкую и бесперебойную доступность коллекций биологического материала для исследователей и разработчиков и соответствие конкретным научным задачам. Данный обзор посвящен проблематике биобанкирования, а также описанию и анализу существующей на данный момент инфраструктуры биобанков онкологической направленности как на мировом уровне, так и в Российской Федерации.

Ключевые слова: биобанки, инфраструктура, биорепоzitарии, биологический материал, исследовательский проект, образцы замороженной ткани, парафиновые блоки, биобанкирование.

Для цитирования: Каприн А.Д., Иванов С.А., Петров В.А. и др. Биобанки в онкологии: мировой опыт и российская действительность. Современная Онкология. 2020; 22 (2): 82–88. DOI: 10.26442/18151434.2020.2.200103

Review

Biobanks in oncology: global experience and Russian reality

Andrei D. Kaprin, Sergei A. Ivanov, Vladimir A. Petrov, Natalia N. Dukhova, Nina Yu. Dvinskikh, Natalia A. Falaleeva, Liudmila Yu. Grivtsova✉

Tsyb Medical Radiological Research Centre – branch of the National Medical Research Radiological Centre, Obninsk, Russia

✉grivtsova@mail.ru

Abstract

One of the integral components of modern large-scale research projects in the field of medicine are biobanks. The main objective of this infrastructure is the professional collection of biological samples that can be studied with respect to a wide range of molecular biological parameters and will not lose their information value over a long storage period. These samples are made informative not only by correctly conducted preanalytical preparation at the stage of taking samples and placing them in storage, but also by detailed information support (the so-called annotated samples). The sample annotation is the fully collected personal, clinical and laboratory data about a patient. An important point of the biobank infrastructure is compliance with regulatory legal acts and ethical standards, including the procedure for signing an informed consent by a patient about voluntary donation of biological samples and the use of personal data. All this ensures the implementation of the main objective of creating biobanks – the wide and uninterrupted availability of collections of biological material for researchers and developers and compliance with specific scientific tasks. This review is devoted to biobanking issues, as well as to the description and analysis of the currently existing oncological biobank infrastructure, both globally and within the Russian Federation.

Key words: biobanks, infrastructure, biorepositories, biological material, research project, frozen tissue samples, paraffin blocks, biobanking.

For citation: Kaprin A.D., Ivanov S.A., Petrov V.A. et al. Biobanks in oncology: global experience and Russian reality. Journal of Modern Oncology. 2020; 22 (2): 82–88. DOI: 10.26442/18151434.2020.2.200103

Введение

В течение последних трех десятилетий наблюдается стремительный прогресс в сфере развития биомедицинских технологий. Уже широко используются принципиально новые по механизму действия лекарственные препараты, кардинально меняются принципы и методы диагностики, мониторинга и прогноза при разных заболеваниях, в том чис-

ле при злокачественных новообразованиях. Появление технологических возможностей для проведения молекулярно-генетической, иммунологической диагностики онкологических заболеваний и применение на основании полученных результатов препаратов направленного действия (таргетной терапии) привело к радикальному улучшению выживаемости пациентов, страдающих целым рядом онко-

логических заболеваний, которые совсем недавно характеризовались крайне неблагоприятным прогнозом.

Очень актуальным в эру персонализированной медицины становится создание биобанков онкологической направленности. Несмотря на успехи в лечении онкологических больных, показатели заболеваемости злокачественными новообразованиями и смертности от них на территории Российской Федерации остаются по-прежнему высокими [1]. Многие терапевтические вопросы не решены до сих пор. Так, к сожалению, у 20–30% онкологических больных развивается устойчивость опухоли к ранее эффективной молекулярно-нацеленной терапии и заболевание прогрессирует, при этом далеко не всегда удается воздействовать на этот процесс эффективно. Это связано прежде всего с еще недостаточными знаниями молекулярно-биологических свойств опухоли, поэтому поиск новых предикторов и лекарственных мишеней – приоритетная задача современной онкологии. Кроме того, сохранение образца первичной опухоли конкретного пациента может быть использовано для разработки персонализированной терапии на любом этапе течения заболевания (А.Д. Каприн, 2019).

Одной из немаловажных задач современной онкологии является поиск методов лабораторной диагностики предикторов эффективности того или иного противоопухолевого лекарственного препарата в лечении злокачественного новообразования у конкретного пациента. И в данном контексте сохранение биологических образцов опухоли дает возможность повторного, ретроспективного их исследования для создания высокоинформативных тестовых систем.

Одним из классических примеров того, как биобанки способствуют прогрессу в области генной терапии, является разработка препарата Герцептин (Herceptin), первого препарата в данной области. В 1980-е годы учеными были проанализированы 200 образцов тканей из биобанков с целью изучения альтераций фактора роста человеческого эпидермиса, кодируемого геном HER-2. Далее анализ 650 образцов опухолей молочной железы выявил, что амплификация гена HER-2 клинически коррелирует с неблагоприятным прогнозом дальнейшего развития опухоли [2]. Это открытие привело к разработке моноклонального антитела (Герцептина), направленного на противодействие раковым клеткам с усиленной экспрессией гена HER-2 [3].

Еще одна показательная история – клинические исследования препарата gefitinib. Первоначально показав высокую эффективность при лечении небольшой группы больных аденокарциномой легкого, препарат не прошел международное клиническое исследование в 2004 г. К счастью, производитель систематически собирал и хранил в биобанках образцы опухолей участников исследования, в результате молекулярно-генетического анализа которых была впервые установлена связь между ответом на gefitinib и наличием мутаций в гене рецептора эпидермального фактора роста (EGFR) [4].

Опыт разработки данных таргетных препаратов и выявления их биологических мишеней показывает, насколько важно для ученых иметь доступ к образцам тканей, хранящихся в биобанках, на всем протяжении исследования, от стадии выявления различных по генотипу подгрупп больных до стадии апробирования диагностических тестов, выявляющих пациентов с противопоказаниями к применению препарата.

В таких ситуациях стандартных рандомизированных клинических исследований для одобрения препарата национальными регулирующими ведомствами (например, Управлением по контролю пищевых продуктов и лекарств в США) недостаточно.

Другой немаловажной составляющей в лечении онкологических больных является лучевая терапия. В последние годы появились сведения, позволяющие рассматривать злокачественные опухоли как достаточно сложную гетерогенную систему с внутренней регуляцией ее субпопуляций, существенно различающихся по радиочувствительности [5]. Изучение этих уникальных свойств злокачественных опухолей на основании анализа биологических образцов позволит разработать эффективные режимы и виды лучевого

воздействия, а также оптимальные по синергизму действия на опухоль сочетания радиологического и иного воздействия.

Интересно, что первая попытка создания независимого подразделения, целью которого было ответственное хранение биологических образцов, была предпринята в 1948 г. в рамках проекта по выявлению факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний на основании изучения образцов периферической крови (Farmingham Heart Study). Результаты исследований данного банка были опубликованы только через 20 лет с момента начала его формирования [6].

Коллекции биоматериалов создавались давно, однако не все они могут рассматриваться как биобанк. Так, практически во всех патоморфологических отделениях крупных больниц и медицинских центров, а также в клиничко-диагностических или приравненных к ним лабораториях хранится некоторое количество образцов биологической ткани больных (как правило, сыворотки крови, парафиновые блоки, цитологические препараты), однако подобные коллекции не являются биобанками по нескольким причинам. Во-первых, образцы являются ограниченными в отношении возможности манипулирования, поскольку взяты у конкретного больного под конкретные цели и задачи и не могут быть использованы в исследовательских целях. Кроме того, как правило, диагностические лаборатории и отделения не располагают достаточным местом для хранения образцов различных типов. Все это явилось предпосылкой к формированию новой, особой сферы деятельности в медицине и биологии, обозначенной как биобанкинг, а сама структура (хранилище биобразцов, с информационной системой и манипуляционными) получила название биобанк. Несколько лет назад было озвучено мнение о том, что биобанк – это хранилище биологических образцов человека, а биорепозитории – это все другие коллекции биологических ресурсов [7]. Однако, по нашему мнению, оба термина означают одно и то же – адекватное сохранение разных типов биологических образцов и ассоциированной с ними максимально полной информации, независимо от их принадлежности к тому или иному биологическому виду.

Деятельность в сфере биобанка включает в себя не только хранение образцов и персональной информации, не менее важным является их изучение на исследовательской платформе самого биобанка, в результате этого каждый образец сопровождается целым рядом дополнительных биологических характеристик. Сведения об образцах и аннотирующей их информации с соблюдением анонимности в отношении личных данных донора должны быть широкодоступными для научного сообщества, что будет способствовать проведению самых разнообразных исследований в рамках хранящихся коллекций. Правильно организованные и функционирующие биобанки также предоставляют подробную информацию о приобретении, обработке и хранении каждого образца – например, время и способ взятия пробы, условия доставки. Наиболее полно все определения и технические аспекты ведения биобанка рассмотрены в статье M. Fransson и соавт. [8].

Важной составляющей работы биобанка является научно-просветительская работа, причем главным образом с практикующими врачами и медицинскими учреждениями. Четкое и обоснованное объяснение целей и задач такой структуры, как биобанк, его стратегической важности для здоровья будущих поколений, несомненно, позволит достигнуть необходимого взаимодействия банков и медицинских учреждений, создаст базу для разработки собственных лекарственных препаратов, инновационных методик диагностики и прогнозирования.

Общие принципы инфраструктуры биобанка

Обобщая многолетний опыт целого ряда учреждений и проектов с привлечением ресурса биобанка, можно сделать вывод, что правильная работа биобанка складывается из нескольких составляющих:

- сбор и хранение биологического материала в сочетании с медицинскими и эпидемиологическими данными;

- динамичное развитие биобанка – непрерывный сбор образцов в долгосрочной перспективе;
- связь биобанка с текущими исследовательскими проектами;
- соблюдение анонимности доноров (пациентов, предоставивших образцы);
- использование единых стандартов и процедур управления [9–15].

Процесс формирования биобанка начинается с определения цели проекта, которая не должна быть узконаправленной. Установленной целью будет определен тип образцов. Процесс получения образца начинается с подписания информированного согласия пациента, данный документ должен быть утвержден локальным этическим комитетом.

Взятие проб крови и других жидкостей для биобанка осуществляется, как правило, на этапе первичной диагностики заболевания как в амбулаторных условиях, так и в условиях круглосуточного стационара. В случае забора ткани (биопсийный материал, операционный материал) для исследовательских целей следует учитывать в первую очередь необходимость и важность полноценной диагностики. Образцы ткани помещаются в биобанк только в том случае, когда получено необходимое количество материала для всех этапов диагностики заболевания. Абсолютно необходимым является участие патоморфолога, который должен подтвердить качество образца (опухолевая ткань, здоровая ткань, отсутствие нежелательных артефактов, некроза и т.д.). При транспортировке образца должны быть соблюдены все необходимые условия (время, температура и т.д.). После поступления в биобанк образец обезличивается, маркируется и обрабатывается. На данном этапе решающий шаг – аликвотирование образцов. Аликвотирование – процесс разделения либо нативного образца, либо выделенной фракции (плазма, сыворотка) на пробы для улучшения условий заморозки и размещения в хранилищах, а также создания резервных копий образца, позволяющих исследовать образец одного и того же больного несколько раз без ущерба для его качества. Так, к примеру, в Британском биобанке в соответствии с принятыми стандартизованными операционными процедурами из 5 первичных образцов мочи и крови больного аликвотируется 19 проб [12]. При этом наиболее верным представляется автоматизация аликвотирования, которая снижает количество необходимых проб, исключает ошибки за счет человеческого фактора и облегчает процесс маркировки и последующей идентификации проб. По завершении аликвотирования пробы подвергаются штрих- или бар-кодированию и размещаются в хранилище, данные о пробах заносятся в электронную базу биобанка. Очень важным моментом является выбор контейнеров для размещения аликвот. Размещение проб в контейнерах, не предназначенных для заморозки (типа эппендорф), недопустимо и нивелирует ценность хранящихся образцов [16].

Функции органа, регламентирующего работу биобанков, осуществляют международная организация International Society for Biological and Environmental Repositories (ISBER) и его отделение European and Middle Eastern and African Society for Biopreservation and Biobanking (ESBB). Функции ISBER достаточно широки – развитие биобанкинга и международной сети биобанков, аккумуляция международного опыта, касающегося всех аспектов биобанкинга и его этапов, разработка рекомендаций.

На конец 2019 г. три российских организации являются членами ISBER и одна является членом ESBB. На территории РФ подобные функции исполняет организация «Национальный биосервис».

Кроме ISBER, которая разрабатывает международные рекомендации по организации биобанков, существуют международные и европейские организации по стандартизации, разрабатывающие стандарты организации биобанков, а также преаналитических процедур. Международная организация по стандартизации ISO в августе 2018 г. опубликовала стандарт по биобанкингу ISO 20387:2018 [17]. Документ включает в себя общие требования к организации биобанка. Основой для стандарта ISO 20387:2018 послужил стандарт ISO 9001. На текущий момент стандарт ISO 20387:2018

не переведен на русский язык и в России нет организаций, которые аккредитованы для сертификации организаций в соответствии с ISO 20387:2018.

Среди полезных источников следует также отметить «Руководство для стандартизованного биобанкинга», опубликованное в 2010 г. ирландскими специалистами по молекулярной медицине [18].

Типы биобанков

Большинство биобанков по типу хранящихся в них образцов являются смешанными, т.е. обеспечивают хранение образцов разных типов, таких как биологические жидкости (сыворотка крови, слюна, моча), нормальные или патологические ткани, клеточные культуры, штаммы бактерий, вирусов, нуклеиновые кислоты и т.д. Однако необходимость сопоставления огромного количества данных привела к созданию различных типов биобанков с точки зрения задач и конечной цели исследования. Так, выделяют популяционные биобанки, нозологически ориентированные биобанки и банки тканей.

Популяционные биобанки – хранилища биологических образцов какой-либо популяции (люди, животные), призванные отражать статус данной популяции в целом, без каких-либо выборок и критериев включения/исключения. Примерами популяционных биобанков являются популяционный ДНК-биобанк проекта Public Health Genomics, проект HuGE-NetTM, проект Эстонского геномного центра и биобанк инициативы CARTaGENE, а также проект FarCen по изучению особенностей генома жителей Фарерских островов [19–21].

Данные примеры иллюстрируют, что наиболее удачно популяционные биобанки реализовали себя в сфере изучения особенностей генома. Это обусловлено в первую очередь приоритетами научных исследований и экономическими составляющими – следует отметить также факт снижения себестоимости генетических исследований в случае привлечения ресурса биобанков. Популяционные биобанки являются неоценимым источником образцов для многих исследований, поскольку позволяют придать исследованиям масштабный характер [22–24].

Введение определенных критериев включения/исключения при наборе образцов приводит к формированию более узко направленных биобанков. Так, согласно принятой терминологии, выделяют биобанки, ориентированные на заболевание, т.е. нозологические биобанки, цель которых – выявление факторов прогноза и поиск оптимальных лечебных схем в отношении конкретной нозологической формы болезни. Биобанки способствуют решению проблем диагностики и лечения редких заболеваний. Так, огромный вклад в диагностику, фундаментальные исследования, разработку лекарственных препаратов и новых терапевтических схем при нервно-мышечных заболеваниях внес биобанк Центра нервно-мышечных заболеваний Ньюкасла и Лондона [25].

Ориентированными на болезни являются также биобанки, сохраняющие образцы инфекционных больных. В частности, сбор и последующий анализ образцов больных ВИЧ-инфекцией в рамках английского инициативного проекта UCSF ASB способствовал открытию факторов, сопровождающих развитие СПИД и саркомы Капоши. А вспышка эпидемии лихорадки Эбола побудила Всемирную организацию здравоохранения к созданию Биобанка Эбола [26, 27].

Исторически онкологические биобанки относили в основном к тканевым биобанкам или, иначе, биобанкам опухолей. Целью данных коллекций биологического материала явилось сопоставление характеристик опухолевой и здоровой тканей для углубленного изучения молекулярно-биологических основ болезни и поиска диагностических маркеров. Однако на современном этапе онкологический биобанк – это не только коллекция опухолевой ткани. В разрезе знаний современной онкологии биобанк образцов онкологического больного – это широкое понятие. Важными для исследования в онкологии являются не только опухолевая ткань, но также кровь, сыворотка и другие биологические жидкости и ткани, а ряд проектов требует выделения и сохранения нуклеиновых кислот [28, 29].

Таким образом, биобанки образцов онкологических пациентов нельзя относить только к нозологическим, а по масштабу и важности решаемых задач онкологические биобанки скорее являются биобанками популяционными.

В РФ к 2019 г. насчитывается от 20 до 30 биобанков, а также более 200 коллекций биологических образцов. Лидируют по количеству сохраняемых образцов биобанки ФГБУ «НИИЦ акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России, ФГБУ «НИИЦ терапии и профилактической медицины» Минздрава России, ГИ «НИЦ эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи» РАН, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет» (сохраняется около 200 тыс. образцов). К сожалению, информация по данным коллекциям недостаточно освещена даже на сайтах организаций.

Анализируя ситуацию с коллекциями биологических образцов, отдельно следует обозначить вопросы и проблемы использования патоморфологических образцов. На текущий момент каждое патоморфологическое отделение в стране хранит образцы тканей, фиксированные в парафине (парафиновые блоки), и гистологические препараты (стекла) не менее 25 лет после забора образцов. Общее количество образцов, хранящихся в патоморфологических архивах по стране, исчисляется десятками миллионов. Цифровые архивы патоморфологических образцов практически отсутствуют, так же как и технология тканевых микрочипов, которая не используется в клинической практике. Собранные патоморфологические образцы используются для клинических задач и практически не используются для научных исследований. Это связано с отсутствием соответствующих информированных согласий и ассоциированной информации, качеством образцов и уровнем стандартизации процессинга. Таким образом, вовлеченность патоморфологических архивов в деятельность биобанков очень низкая и обусловлена как сложившимися традициями и рабочими процессами в клинических лабораториях, отсутствием заинтересованности патоморфологических отделений в содействии проведению научных исследований, так и текущим оснащением патоморфологических лабораторий, которое не соответствует достаточно высоким требованиям биобанкинга.

Исследования в онкологии с привлечением ресурса биобанков

Как уже отмечено выше, биобанк является необходимым инструментом в решении многих терапевтических вопросов в онкологии. Изучение факторов риска развития злокачественных опухолей, поиск предикторов ответа на терапию и новых мишеней для таргетной терапии – крайне актуальные задачи.

В качестве успешно реализованных проектов биобанков онкологической направленности можно привести такие, как EPIC (European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition/Европейское проспективное исследование взаимосвязи рака и питания). В рамках данного проекта на образцах, концентрированных в биобанке, было проведено несколько масштабных исследований. Так, установлена связь инсулин-подобного фактора роста (IGF-1) и риска развития инвазивного рака яичников [30], показана взаимосвязь особенностей образа жизни и риска развития рака молочной железы (РМЖ) у женщин в менопаузе [31]. С этой же когортой проведено интересное исследование взаимосвязи уровня потребления рыбы с общей и онкологической смертностью, авторами установлена некая взаимосвязь этих показателей, однако окончательные данные не были опубликованы [32].

Внимания заслуживает масштабное когортное исследование 2014 г. по выявлению генетических факторов прогноза риска смерти вследствие рака предстательной железы (РПЖ). Были привлечены ресурсы Лионского онкологического биобанка Национального агентства по изучению рака, Франция (International Agency for Research on Cancer, Lyon, France Department of Biobank Research). Анализу подверглись образцы 10 487 больных РПЖ и образцы 11 024 здоровых людей, проанализирована взаимосвязь об-

наруженных при РПЖ однонуклеотидных полиморфизмов (*single-nucleotide polymorphisms*) с риском смерти от данного заболевания. В ходе исследования установлено, что только один из изученных одноцепочечных полиморфизмов – rs11672691 – является фактором неблагоприятного прогноза. Выявление данной детерминанты ассоциировалось с короткими сроками жизни больных РПЖ. Напротив, выявление семи других одноцепочечных полиморфизмов – rs13385191 [*C2orf43*], rs17021918 [*PDLIM5*], rs10486567 [*JAZF1*], rs6465657 [*MTK2*], rs7127900 (intergenic), rs2735839 [*KLK3*], rs10993994 [*MSMB*], rs13385191 [*C2orf43*] – определяло более благоприятный прогноз и длительную выживаемость пациентов [33].

В последующих более масштабных исследованиях (140 тыс. больных РПЖ) с привлечением ресурсов нескольких биобанков было установлено уже 63 новых локуса, ассоциированных с вероятностью развития РПЖ, в том числе и наследственных форм болезни [34].

Другим примером реализации потенциала биобанков является исследование факторов риска развития протокового РМЖ in situ [35]. Исследование проведено на образцах 263 788 пациенток, хранящихся в репозитории национального Биобанка Англии (*UK Biobank population-based cohort*). В ходе исследования была собрана информация о демографических, репродуктивных и медицинских факторах риска развития протокового рака in situ с привлечением данных компьютеризированных опросников и данных из онкологического реестра Великобритании [36]. В ходе исследования с применением многофакторного анализа установлена связь целого ряда факторов с риском развития протокового РМЖ in situ. Наиболее важным результатом данного крупнейшего на настоящий момент эпидемиологического исследования явилось выявление особой группы риска развития данной патологии – женщины в постменопаузе, не применяющие гормонозаместительную терапию, имеющие повышенный индекс массы тела.

Представленные выше исследования, выполненные с привлечением ресурса биобанков, были нозологически ориентированными. Необходимо понимать, что коллекция и база данных одного и того же биобанка может служить совершенно разным целям. Примером тому является проспективное когортное исследование австралийских ученых. В период формирования коллекции образцов и баз данных (1994–1995 гг.) исследование было направлено на анализ связи особенностей метаболизма и риска развития сердечно-сосудистых заболеваний [37, 38]. Однако с учетом особенностей района проживания популяции – прибрежная зона (район Басселтона) Западной Австралии, считающаяся территорией с дефицитом йода [39], – была высказана гипотеза о возможной ассоциации уровней гормонов щитовидной железы с риском развития нескольких типов рака [40]. Для исследования коллекционированы образцы и персональные клинично-лабораторные данные 4843 человек в период с 1994–1995 гг. Исходы прослежены за период с 1994 по 2014 г., в анализ включены как случаи регистрации онкологического заболевания, так и смерть от злокачественного новообразования в целом (за исключением рака кожи) с учетом региона. В течение 20-летнего периода наблюдения у 16% участников исследования (600 человек) было выявлено какое-либо онкологическое заболевание. У 126 (8%) мужчин был установлен диагноз РПЖ, у 100 (5%) женщин диагностировали РМЖ. У 103 (3%) участников развился колоректальный рак, и у 41 (1%) человека был диагностирован рак легких. При этом никакой связи между уровнями гормонов щитовидной железы, наличием антител к тиреопероксидазе и риском развития РМЖ, колоректального рака и рака легких не выявлено. Вместе с тем исследование продемонстрировало достоверную корреляционную связь между развитием РПЖ и уровнями тиреотропного гормона (обратная корреляция) и тироксина (прямая корреляция). Таким образом, был определен дальнейший вектор исследований – изучение роли функционального состояния щитовидной железы в развитии РПЖ. Подобные исследования не могли бы быть реализованы без привлечения ресурса биобанков.

Кроме уже обозначенного примера с препаратом гефитиниб также следует отметить исследование, в котором систематическая работа по созданию коллекций парафиновых блоков, аннотированных информацией о лечении и исходах болезни, привела к выявлению значимой корреляционной связи между применением ацетилсалициловой кислоты и выживаемостью больных колоректальным раком с мутациями R13 и вызвала продолжающуюся дискуссию о возможных таргетных мишенях ацетилсалициловой кислоты [41].

Среди последних исследований в онкологии с привлечением ресурса биобанков следует процитировать передовое исследование по гетерогенности метастатической меланомы в отношении экспрессии гена B-rafV600 и возможности его количественного определения методом масс-спектрометрии в сочетании с секвенированием ДНК и мРНК. Анализ количества белка B-raf позволил выявить отдельные дополнительные группы прогноза ответа на терапию BRAF и MEK-ингибиторами среди пациентов с B-raf-положительной метастатической опухолью [42].

Примерами наиболее успешно функционирующих как в научном, так и в экономическом аспекте биобанков являются биобанк Университетской клиники г. Грац (Австрия), сохраняющий биологические образцы уже более 30 лет и успешно реализующий научные программы по онкологии на самом высоком уровне [43, 44], а также онкологический биобанк Международного агентства Франции по исследованию рака [45].

Все сказанное подтверждает высокую значимость онкобиобанка для дальнейшего развития онкологии в целом, поиска предикторов болезни, оптимизации лечебных и скрининговых программ.

Эти исследования также заставляют задуматься о необходимости более тщательного биоинформационного анализа огромных массивов данных, получаемых в результате многокомпонентного анализа большого количества образцов. Другим важным выводом из приведенных исследований становится необходимость объединения усилий нескольких биорепозитариев и формирования так называемых сетевых онкобиобанков.

Международное сотрудничество и кооперация «по горизонтали» – важные составляющие успешного формирования структуры биобанка. Особенно актуально создание сетевых онкологических биобанков в силу масштабности решаемых в настоящее время задач. Примером подобной структуры может служить Национальный банк Кореи, интегрированный с 17 различными биобанками на 700 тыс. образцов [46, 47].

К сожалению, примеров реализации масштабных когортных исследований в онкологии на территории РФ практически нет. Пример уникального и единственного на данный момент международного проекта – Чернобыльский банк тканей. Цель проекта – сбор образцов биологического материала лиц, пострадавших в результате Чернобыльской катастрофы. Проект осуществляется с 1998 г. под эгидой Всемирной организации здравоохранения, и кроме России (Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба) в нем принимают участие Украина, Белоруссия и Япония. На данный момент МРНЦ им. А.Ф. Цыба сохраняет разные типы образцов (сыворотка крови, замороженные ткани опухоли и неповрежденные ткани, а также парафиновые блоки) 1250 больных раком щитовидной железы. Все образцы подкреплены клинической информацией и хранятся в соответствии с международными стандартами. Набор материала на данный момент остановлен и начаты программы по генетическому (включая полногеномный сиквенс) исследованию образцов. Данный проект является открытым для участия, и материал для исследования, с согласия управляющего комитета, может быть получен любой научно-исследовательской организацией [48].

С середины 2017 г. на базе ФГБУ «НМИЦ радиологии» сформирована структура онкологического биобанка,

центральной базой репозитария является обнинский филиал – МРНЦ им. А.Ф. Цыба [49, 50]. В течение последних полутора лет начата работа по сбору биологических образцов онкологических пациентов. На данный момент осуществляется сбор образцов по следующим нозологиям: колоректальный рак, рак желудка, рак пищевода, РПЖ, РМЖ, рак поджелудочной железы, рак мочевого пузыря, меланома, злокачественное новообразование яичников, назофарингеальные раки, лимфомы, рак легкого, рак щитовидной железы, а так же биологических образцов ВИЧ-инфицированных онкологических пациентов. Начата работа по формированию межфилиальных коллекций ФГБУ «НМИЦ радиологии» (МРНЦ им. А.Ф. Цыба, ФГБУ «Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена»).

Заключение

На сегодняшний день ценность биобанков как уникального научно-исследовательского ресурса, а также как некоторой биологической страховки жизни (и не только человеческой) сомнений не вызывает. По мнению некоторых авторов, биобанки играют важную роль в биологической безопасности страны [51]. Тема создания масштабных биоресурсных коллекций не нова для мировой практики и набирает популярность в РФ.

Крайне важным и актуальным представляется развитие онкобиобанков с целью успешного проведения как фундаментальных исследований молекулярной биологии и законов развития злокачественных опухолей, так и клинических исследований поиска и создания современных противоопухолевых лекарственных препаратов, методов детекции их эффективности, изучения возможных факторов риска развития опухоли и способов их эффективного мониторирувания. На сегодняшний день все таргетные препараты, иммуноонкологические препараты, все методики современной молекулярно-генетической диагностики появились благодаря использованию биологических образцов, взятых из биобанков. Успех в диагностике, лечении и профилактике онкологических заболеваний последних десятилетий – это в том числе результат создания и развития сети биобанков как важнейшего инфраструктурного звена исследовательской работы в этой области.

Основная цель работы биобанков – в постоянном обеспечении исследователей биологическими образцами для проведения различных исследований: биоматериалами разных типов, которые были собраны законно, этично, с соблюдением всех требований по пробоподготовке, лабораторной обработке и хранению, максимально полно охарактеризованных и ассоциированных с максимально возможным объемом клинической и лабораторной информации.

Биобанкирование в нашей стране находится еще в начале пути, и на этом этапе представляется наиболее актуальным развивать Российскую национальную сеть, основанную на тесном сотрудничестве биобанков и медицинских учреждений. Это создаст необходимую базу для проведения собственных фундаментальных и прикладных исследований во всех областях биомедицины, в том числе в онкологии.

Благодарности

Авторы статьи выражают благодарность сотрудникам группы Онкобиобанка лаборатории клинической иммунологии МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России С.М. Самборскому и Н.С. Семеновой за техническую помощь, сотрудникам ООО «Квадрос-Био» С.Н. Фомичевой и А.И. Муравьеву за информационную поддержку и сотруднику НОО МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» О.С. Квашниной за помощь с переводом.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

26. De Souza YG, Greenspan JS. Biobanking past, present and future: responsibilities and benefits. *AIDS (London)* 2013; 27 (3): 303–12. DOI: 10.1097/QAD.0b013e32835c1244
27. Check Hayden E. Proposed Ebola biobank would strengthen African science. *Nature* 2015; 524 (7564): 146–7. DOI: 10.1038/524146a
28. Riegman PH, Morente MM, Betsou F et al. Biobanking for better healthcare. *Mol Oncol* 2008; 2 (3): 213–22. DOI: 10.1016/j.molonc.2008.07.004
29. Goebell PJ, Morente MM. New concepts of biobanks – strategic chance for uro-oncology. *Urol Oncol* 2010; 28 (4): 449–57. DOI: 10.1016/j.molonc.2008.07.004
30. Ose J, Fortner RT, Schock H et al. Bueno-de-Mesquita HBeta Insulin-like growth factor-I and risk of epithelial invasive ovarian cancer by tumour characteristics: results from the EPIC cohort. *Br J Cancer* 2015; 112 (1): 162–6. DOI: 10.1038/bjc.2014.566
31. McKenzie F, Ferrari P, Freisling H et al. Healthy life style and risk of breast cancer among postmenopausal women in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition cohort study. *Int J Cancer* 2015; 136 (11): 2640–8. DOI: 10.1002/ijc.29315
32. Engeset D, Braaten T, Teucher B et al. Fish consumption and mortality in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition cohort. *Eur J Epidemiol* 2015; 30 (1): 57–70. DOI: 10.1007/s10654-014-9966-4
33. Shui IM, Lindstrom S, Kibel AS et al. Prostate Cancer (PCa) Risk Variants and Risk of Fatal PCa in the National Cancer Institute Breast and Prostate Cancer Cohort Consortium. *Eur Urol* 2014; 65 (6): 1069–75. DOI: 10.1016
34. Schumacher FR, Olama AA, Berndt SI et al. Association analyses of more than 140,000 men identify 63 new prostate cancer susceptibility loci. *Nat Genet* 2018; 50 (7): 928–36. DOI: 10.1038/s41588-018-0142-8
35. Erbas B, Provenzano E, Armes J et al. The natural history of ductal carcinoma in situ of the breast: a review. *Breast Cancer Res Treat* 2006; 97 (2): 135–44. DOI: 10.1007/s10549-005-9101-z
36. Peila R, Arthur R, Rohan TE. Risk factors for ductal carcinoma in situ of the breast in the UK Biobank cohort study. *Cancer Epidemiol* 2020; 64 (101648). doi.org/10.1016/j.canep.2019.101648
37. Knuiman MW, Jamrozik K, Welborn TA et al. Age and secular trends in risk factors for cardiovascular disease in Busselton. *Australian J Public Health* 1995; 19 (4): 375–82. DOI: 10.1111/j.1753-6405.1995.tb00389.x
38. Knuiman MW, Hung J, Divitini ML et al. Utility of the metabolic syndrome and its components in the prediction of incident cardiovascular disease: a prospective cohort study. *Eur J Cardiovasc Prevention Rehabilitation* 2009; 16 (2): 235–41. doi.org/10.1097/HJR.0b013e32832955fc
39. Li M, Eastman CJ, Waite KV et al. Are Australian children iodine deficient? Results of the Australian National Iodine Nutrition Study. *Med J Australia* 2006; 184 (4): 165–9.
40. Chan YX, Matthew W. Knuiman et al. Lower TSH and higher free thyroxine predict incidence of prostate but not breast, colorectal or lung cancer. *Eur J Endocrinol* 2017; 177: 297–308.
41. Liao X, Lochhead P, Nishihara R et al. Aspirin Use, Tumor PIK3CA Mutation, and Colorectal Cancer Survival. *N Engl J Med* 2012; 367 (17): 1596–606. DOI: 10.1056/NEJMoa1207756
42. Betancourt LH, Szasz AM, Kuras M et al. The Hidden Story of Heterogeneous B-raf V600E Mutation Quantitative Protein Expression in Metastatic Melanoma-Association with Clinical Outcome and Tumor Phenotypes. *Cancers (Basel)* 2019; 11 (12): 2–18. DOI: 10.3390/cancers11121981
43. Lee YM, Grauffel C, Chen T et al. Factors Governing the Different Functions of Zn2+-Sites with Identical Ligands in Proteins. *J Chem Inf Model* 2019; 59 (9): 3946–54. DOI: 10.1021/acs.jcim.9b00617
44. Haslacher H, Bayer M, Fiegl H et al. Quality management at the national biobanking level – establishing a culture of mutual trust and support: the BBMRI. at example. *Clin Chem Lab Med* 2019; 57 (12): 301–5. DOI: 10.1515/ccim-2019-0491
45. Kozlakidis Z. Strides forward in biobanking ethics. *Lancet Public Health* 2019; 4 (10): 495. DOI: 10.1016/S2468-2667(19)30154-9
46. Jang AY, Kim S, Park SJ et al. A Nationwide multicenter registry and biobank program for deep phenotyping of idiopathic and hereditary pulmonary arterial hypertension in Korea: the PAH platform for deep phenotyping in Korean subjects (PHOENIX) cohort. *Clin Hypertens* 2019; 25 (21). DOI: 10.1186/s40885-019-0126-8
47. Shin KH, Kim HH, Kwon BS et al. Clinical Usefulness of Cancer Antigen (CA) 125, Human Epididymis 4, and CA72-4 Levels and Risk of Ovarian Malignancy Algorithm Values for Diagnosing Ovarian Tumors in Korean Patients With and Without Endometriosis. *Ann Lab Med* 2020; 40 (1): 40–7. DOI: 10.3343/alm.2020.40.1.40
48. Chernobyl Tissue Bank. <https://www.chernobyltissuebank.com/>
49. Иванов С.А., Петров В.А., Гривцова Л.Ю. и др. Международный опыт создания и развития биобанков. Что мы возьмем в работу? Материалы итоговой научно-практической конференции «Радиация и организм». Обнинск, 2019; с. 62–5. [Ivanov S.A., Petrov V.A., Grivtsova L.Yu. et al. Mezhdunarodnyi opyt sozdaniia i razvitiia biobankov. Chto my voz'mem v rabotu? Materialy itogovoi nauchno-prakticheskoi konferentsii "Radiatsiia i organizm". Obninsk, 2019; p. 62–5 (in Russian).]
50. Гривцова Л.Ю., Духова Н.Н., Семенова Н.С. и др. Первые шаги по созданию отечественного сетевого онкобиобанка. Материалы итоговой научно-практической конференции «Радиация и организм». Обнинск, 2019; с. 41–3. [Grivtsova L.Yu., Dukhova N.N., Semenova N.S. et al. Pervye shagi po sozdaniu otechestvennogo setevogo onkobiobanka. Materialy itogovoi nauchno-prakticheskoi konferentsii "Radiatsiia i organizm". Obninsk, 2019; p. 41–3 (in Russian).]
51. Семенов Т.А. Роль банка сывороток крови в системе биологической безопасности страны. *Вестн. Росздравнадзора*. 2010; 3: 55–8. [Semenov T.A. Rol' banka syvorotok krvi v sisteme biologicheskoi bezopasnosti strany. Vestn. Roszdravnadzora. 2010; 3: 55–8 (in Russian).]

Информация об авторах / Information about the authors

Каприн Андрей Дмитриевич – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., ген. дир. ФГБУ «НМИЦ радиологии». ORCID: 0000-0001-8784-8415

Иванов Сергей Анатольевич – д-р мед. наук, проф. РАН, дир. МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии». ORCID: 0000-0001-7689-6032

Петров Владимир Александрович – д-р мед. наук, зав. научно-образовательным отд. МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии». ORCID: 0000-0002-8580-933X

Духова Наталья Николаевна – науч. сотр. лаб. клинической иммунологии МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии». ORCID: 0000-0002-7186-8531

Двинских Нина Юрьевна – канд. мед. наук, зав. отд. морфологии МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии»

Фалалеева Наталья Александровна – д-р мед. наук, зав. отд-нием лекарственного лечения МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии». ORCID: 0000-0002-0023-4216

Гривцова Людмила Юрьевна – д-р биол. наук, зав. отд. лабораторной медицины МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии». E-mail: grivtsova@mail.ru; ORCID: 0000-0001-9103-9688

Andrei D. Kaprin – D. Sci. (Med.), Prof., Acad. RAS, Tsyb Medical Radiological Research Centre – branch of the National Medical Research Radiological Centre. ORCID: 0000-0001-8784-8415

Sergei A. Ivanov – D. Sci. (Med.), Prof., Tsyb Medical Radiological Research Centre – branch of the National Medical Research Radiological Centre. ORCID: 0000-0001-7689-6032

Vladimir A. Petrov – D. Sci. (Med.), Tsyb Medical Radiological Research Centre – branch of the National Medical Research Radiological Centre. ORCID: 0000-0002-8580-933X

Natalia N. Dukhova – Res. Officer, Tsyb Medical Radiological Research Centre – branch of the National Medical Research Radiological Centre. ORCID: 0000-0002-7186-8531

Nina Yu. Dvinskikh – Cand. Sci. (Med.), Tsyb Medical Radiological Research Centre – branch of the National Medical Research Radiological Centre

Natalia A. Falaleeva – D. Sci. (Med.), Tsyb Medical Radiological Research Centre – branch of the National Medical Research Radiological Centre. ORCID: 0000-0002-0023-4216

Liudmila Yu. Grivtsova – D. Sci. (Biol.), Tsyb Medical Radiological Research Centre – branch of the National Medical Research Radiological Centre. E-mail: grivtsova@mail.ru; ORCID: 0000-0001-9103-9688

Статья поступила в редакцию / The article received: 25.03.2020

Статья принята к печати / The article approved for publication: 15.06.2020