

Ларицкий Л.А.

РОЛЬ HIF-1 α НА ОНКОГЕНЕЗ

Научные руководитель д-р мед. наук, проф. Таганович А.Д.

Кафедра биологической химии

Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск

Эффект Варбурга это уникальный механизм раковых клеток, который необходим им для выживания. Причиной данного эффекта является сверхэкспрессия HIF-1 α (фактор индуцируемый гипоксией). Она вызвана нарушением его регуляции. Повышение экспрессии HIF-1 α зарегистрировано при многих онкологических заболеваниях.

Уровень HIF-1 α регулируется каноническим путем, характерным для здоровых клеток, и неканоническим путем, характерным для опухолевых клеток. При гипоксии HIF-1 α внедряется в ядро клетки. Там он вместе с коактиваторами транскрипции, белками p300 и СРБ (С-реактивный белок) активирует фактор транскрипции белок p53. p53 связывается со своими респонсивными элементами, нуклеотидами вблизи промотора, и увеличивают транскрипцию генов-мишеней HIF-1 α . При неканоническом пути регуляции конценрация HIF-1 α нарастает вследствие нарушенного синтеза ферментов канонического пути. Избыток HIF-1 α стимулирует гликолиз в клетке даже в условиях нормоксии. Данное явление получило название «аэробный гликолиз».

HIF-1 α индуцирует аэробный гликолиз с помощью следующих механизмов:

1. Индуцирование экспрессии ЛДГ 5 (лактатдегидрогеназы 5). В результате пируват преимущественно превращался в лактат.
2. Ингибирование пируватдегидрогеназы в пируватдегидрогеназном комплексе.
3. Ингибирование ISCU $\frac{1}{2}$ (железо и серосодержащие каркасные белки). Как следствие, не образуются белки, необходимые для работы аконитазы и первого комплекса дыхательной цепи.
4. Митофагия, вследствие активации элементов апоптоза.
5. HIF-1 α стимулирует синтез пируваткиназы M2. Гликолиз замедляется, избыток глюкозо-6-фосфат расходуется в пентозофосфатном пути.

Фармакологическое ингибирование HIF-1 α , достигается за счёт воздействия на микроРНК31-5-р, в результате снижается образование HIF-1 α . Это приводит к:

1. Снижению активности UCHL-1 (убиквитин карбокси-концевая гидралаза). В результате уменьшается количество восстановленного глутатиона, что приводит к снижению радиорезистентности опухолевых клеток.
2. Дефициту энергии в клетках.
3. Замедленному ангиогенезу в опухоли.

HIF-1 α играет ключевую роль в регуляции ответа на гипоксию. В опухолевой ткани, где кровоснабжение может быть неэффективным, HIF-1 α активируется, что способствует выживанию и прогрессии раковых клеток. Высокие уровни HIF-1 α в опухолевой ткани связаны с более неблагоприятным прогнозом для пациентов с раком. Фармакотерапия, направленная на ингибирование HIF-1 α , перспективное и активно развивающаяся ветвь в области лечения онкологии.