

Третьяков Д.С., Обухович О.П.
НОВЫЙ ПОДХОД К ЛЕЧЕНИЮ ОПУХОЛЕЙ
Научный руководитель: канд. биол. наук, доц. Жадан С.А.
Кафедра патологической физиологии
Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск

На сегодняшний день основным способом борьбы с онкологическими заболеваниями остается химиотерапия. Этот метод лечения находится на пике своих возможностей, поэтому кроме усовершенствования традиционных способов терапии неоплазий назрела настоятельная необходимость разработки новых подходов к лечению злокачественных заболеваний.

Цель работы - изучить инновационный экспериментальный подход к терапии злокачественных новообразований - метод ингибирования ядерно-цитоплазматического экспорта факторов транскрипции.

Известно, что транспорт белков через ядерно-поровый комплекс (ЯПК) представляет собой высокоселективный процесс, который играет важную роль в регуляции клеточного цикла и пролиферации как нормальных, так и злокачественных клеток. Сигнал, присутствующий в молекуле цитоплазматического белка и направляющий его в ядро клетки, представляет собой короткую последовательность аминокислот, так называемый сигнал ядерной локализации (NLS). Циркулирующие белки помимо NLS содержат также NES - сигнал ядерного экспорта. В процессах активного транспорта участвуют рецепторы импорта и экспорта, а также специфический белок Ran-GTPаза, влияющий на их способность связываться с транспортируемым белком. Основным экспортин, обнаруженный во всех клетках, представлен белком Crm1 (Chromosome Region Maintenance 1).

Известно, что в опухолевых клетках нарушена внутриклеточная локализация некоторых белков. В норме находящиеся в ядре такие белки, как FOXO, p21, p27, p53 экспортируются в цитоплазму, что приводит к остановке клеточного цикла, снижению транскрипции генов апоптоза, отсутствию реакции клетки на повреждение генетического аппарата, усилению пролиферации клеток. При этом наблюдается гиперэкспрессия белка Crm1. Повышенное содержание данного белка обнаружено при следующих заболеваниях: раке яичника, глиома, остеосаркома, рак поджелудочной железы, рак шейки матки, рак желудка. Повышение уровня Crm1 может играть важную роль в качестве прогностического маркера солидных и гематологических опухолей.

Перспективной терапевтической мишенью может являться воздействие на механизмы регуляции ядерно-цитоплазматического транспорта. Связывание Crm1 с ингибитором ядерного экспорта (NEI – nuclear export inhibitors) восстанавливает нормальную локализацию опухолевых супрессоров и онкобелков, индуцирует апоптоз в клетках опухолевой линии, редуцирует клеточную пролиферацию. Первым обнаруженным NEI является Лептомицин В. Однако при испытании данного препарата были обнаружены его сильные токсические свойства и побочные эффекты, такие как глубокая анорексия и недомогание. В попытках снизить побочные эффекты были разработаны различные производные с улучшенными фармакологическими свойствами. Препараты Selinexor (KPT-330) и Verdinexor (KPT-335) классифицируются как селективные ингибиторы ядерного экспорта и доступны для перорального применения. В настоящее время препарат Selinexor находится на I/II стадии клинических исследований как потенциальное средство лечения миелоидного лейкоза, диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомы, а также рака женской репродуктивной системы.

Таким образом, данный метод является эффективным в лечении ряда опухолевых заболеваний и может быть использован для лечения других онкологических болезней после завершения клинических испытаний.