

Вергейчик М.А.

БИОХИМИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ РЕЗИСТЕНТНОСТИ ОПУХОЛЕВЫХ КЛЕТОК К ПРОТИВООПУХОЛЕВЫМ ПРЕПАРАТАМ

Научный руководитель: ассист. Миронова Т.В.

Кафедра биологической химии

Белорусский государственный медицинский университет, г.Минск

Резистентность опухолевых клеток к противоопухолевым препаратам обусловлена множественной лекарственной устойчивостью клетки. Множественная лекарственная устойчивость (МЛУ) — это невосприимчивость клеток или организма одновременно к ряду лекарственных препаратов разного химического строения и с разным механизмом действия. Существует множество причин развития резистентности опухолевых клеток, но наиболее изученными являются: активация трансмембранных транспортных белков (в частности Р-гликопротеина), активация ферментов системы глутатиона, изменение активности генов и белков, контролирующих апоптоз и выживаемость клеток.

Р-гликопротеин — это белок массой 170 кДа, состоящий из 6-ти трансмембранных сегментов. Его функция заключается в активном выведении из клетки агрессивных биологических соединений, в том числе ксенобиотиков и лекарственных средств. Выводимый субстрат связывается с Р-гликопротеином либо с внутренней стороны мембранного бислоя, либо на цитоплазматическом домене белка. АТФ присоединяется к сайту связывания и гидролизуется, после чего АДФ, остаток фосфорной кислоты и субстрат транспортируются за пределы клетки. Роль Р-гликопротеина в развитии МЛУ обусловлена гиперэкспрессией гена MDR1, кодирующего данный белок.

Другой механизм резистентности опухолевых клеток связан с внутриклеточной инактивацией лекарственных средств путём конъюгации с глутатионом. Глутатион — это трипептид с тиольной группой, обеспечивающий антиоксидантную защиту клетки. Увеличение концентрации глутатиона за счёт активации γ -глутамилцистеинлигазы и снижения его выброса из клетки способствует более эффективной конъюгации и выведению из клетки цитостатиков.

Изменение активности генов и белков, контролирующих апоптоз и выживаемость клеток, также влияют на формирование МЛУ. К ним относятся онкосупрессор p53, обладающий проапоптотическим действием, и ген bcl-2, обладающий антиапоптотическим действием. Нарушение экспрессии гена p53 приводит к тому, что клетка теряет способность к апоптозу. При гиперэкспрессии гена bcl-2 в клетке также тормозится апоптоз. Это приводит к приобретению клетками устойчивости к широкому спектру противоопухолевых препаратов.

На сегодняшний день существуют различные пути преодоления МЛУ. Применяются ингибиторы Р-гликопротеина (циклоспорин, кларитромицин), низкомолекулярные соединения, способные восстанавливать конформацию и активность мутантного белка p53 и, таким образом, реактивировать опухоль-супрессирующие функции гена p53. Также разработан уникальный метод, позволяющий снизить токсичность радиотерапии с помощью низкомолекулярного соединения под названием пифитрин. Данное соединение ингибирует транскрипцию гена p53 в нормальной клетке при радиотерапии.

Таким образом, существует множество механизмов, которые обеспечивают МЛУ опухолевых клеток. Показанные механизмы должны учитываться в ходе лечения пациентов. Имеющиеся знания и открытие новых лекарственных средств обеспечат преодоление МЛУ в будущем.