

МЕХАНИЗМЫ ФОРМИРОВАНИЯ УСТОЙЧИВОСТИ ОПУХОЛЕВЫХ КЛЕТОК К ХИМИОТЕРАПЕВТИЧЕСКИМ ПРЕПАРАТАМ

Мельников М. Е.

Научный руководитель: ассистент Кондратьев Глеб Валентинович
Кафедра онкологии, детской онкологии и лучевой терапии
Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет

Контактная информация: Мельников Максим Евгеньевич — студент 4 курса педиатрического факультета.
E-mail: melmakse@gmail.com

Ключевые слова: химиотерапия, устойчивость, резистентность

Актуальность исследования: при проведении химиотерапии возможно формирование множественной лекарственной устойчивости — процесса, при котором используемые безопасные концентрации химиопрепаратов становятся недостаточными для достижения эффективной концентрации действующего вещества в клетке и оказания эффекта, что представляет большую проблему для дальнейшей терапии.

Цель исследования: рассмотреть основные молекулярные механизмы формирования устойчивости злокачественных клеток к химиотерапевтическим препаратам (ХП).

Материалы и методы: анализ зарубежных и отечественных научных публикаций по данной тематике.

Результаты: существует несколько основных механизмов формирования резистентности к ХП. Большинство цитостатических агентов при воздействии на клетку активируют внутриклеточную программу собственной гибели клетки посредством индукции апоптоза. При нарушении работы данной программы клетки продолжают делиться независимо от наличия поломок в их генетическом аппарате до тех пор, пока накопленные мутации станут несовместимы с дальнейшей жизнью клетки. Данный сценарий происходит при инактивации белка p53, усилении транскрипции антиапоптотических генов (Bcl-2, Bcl-xL и др.) и/или снижении транскрипции проапоптотических генов (BAX и др.) [1,2]. Устойчивость может формироваться и при усилении внутриклеточной инактивации ХП путём прямой детоксификации глутатионом и при помощи ингибирования им сигнального пути MAPK, который принимает участие в сигнализировании процессов пролиферации и индукции апоптоза путём активации протеинкиназ ASK1, JNK1 и p38, которые, в свою очередь, активируются на окислительный стресс [3]. Может происходить и усиление элиминации ХП из клетки — это реализуется при гиперфункции АТФ-зависимых трансмембранных переносчиков — Р-гликопротеина, MRP1 и BCPR, которые способны связываться с различными ХП (напр. антрациклиновыми антибиотиками и др.) и выбрасывать их из клетки. ХП могут проникать в клетку путём связывания с неспецифическим переносчиками (напр. SLC) — в этом случае возможно уменьшение всасывания ХП вследствие понижения его сродства к переносчику или снижения количества транспортёров. Для некоторых ХП (напр. метотрексата) необходимы специфические переносчики, и при их дефектах также возможно снижение проникновения препаратов в клетку. Резистентность к подофиллотоксинам, этопозиду, митоксантрону, камптотецинам может развиваться в результате мутаций генов, кодирующих топоизомеразы I и II, так как для них данный фермент является мишенью. Также возможно изменение метаболических путей клетки для синтеза необходимых субстратов — например изменение пути фосфорилирования тимидина при применении 5-фторурацила [1,2].

Выводы: в развитии устойчивости к ХП задействованы сложные механизмы, которые активируются вследствие появления различных мутаций, влияния эпигенетических факторов и при дезорганизации сигнальных путей; причём некоторые из этих механизмов могут дополнять друг друга, так как имеют общие молекулярные черты развития.

Литература

1. Longley, D. and Johnston, P. (2005). Molecular mechanisms of drug resistance. J. Pathol., 205: 275-292. <https://doi.org/10.1002/path.1706>

2. Блохин, Д. Ю. (2009). Механизмы формирования лекарственной устойчивости опухолевых клеток. Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика, 2 (2), 167–175.
3. Townsend DM, Tew KD. (2003). The role of glutathione-S-transferase in anti-cancer drug resistance. Oncogene, 22(47):7369-7375