

ГЛУТАМАТНЫЕ РЕЦЕПТОРЫ — МИШЕНИ ДЛЯ ФАРМАКОТЕРАПИИ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Линдвер В. С., Галухина Е. А., Мочалова А. Д., Некрасов М. С.

Научный руководитель: к.м.н. доцент Глушаков Руслан Иванович
Кафедра фармакологии с курсом клинической фармакологии и фармакоэкономики
Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет

Контактная информация: Линдвер Вероника Станиславовна — студентка 3 курса лечебного факультета.
E-mail: nika.lindover@yandex.ru

Ключевые слова: глутаматные рецепторы, онкология, кальций, амантадин

Актуальность исследования: пролиферация опухолевых клеток является кальций-зависимым процессом, активация которого невозможна без участия ионных транспортных систем глутаматных рецепторов, экспрессия которых повышена в трансформированных клетках. Фармакологическое блокирование глутаматных рецепторов может влиять на рост, пролиферацию и метастазирование опухолей различной этиологии.

Цель исследования: проанализировать данные научной литературы по определению роли глутаматных рецепторов в развитии онкологических заболеваний.

Материалы и методы: выполнен анализ медицинской литературы реферативных баз данных и систем цитирования PubMed, Web of Science, Scopus, GoogleScholar, elibrary по роли глутаматных рецепторов в канцерогенезе.

Результаты: глутаматные рецепторы, представляющие собой ионные каналы, проницаемы для ионов кальция. Аномальная сигнализация ионов кальция в силу измененной экспрессии или активации каналов способствует бесконтрольной активации внутриклеточных мессенджеров и, соответственно, изменению профиля экспрессии генов. Мембранный потенциал покоя опухолевых клеток составляет от -30 до -50 мВ, при таких значениях мембранного потенциала магниевый блок ионных каналов NMDA-рецепторов спадает и ионная проницаемость как NMDA, так и AMPA-рецепторов увеличивается. Исходя из этого была сформирована гипотеза, что для обеспечения антипролиферативного эффекта опухолей можно использовать антагонисты глутаматных рецепторов, которые заблокируют активный ионный транспорт [1].

Например, амантадин — неконкурентный антагонист NMDA-рецепторов, селективно распознающий фенциклидиновый сайт, снижает уровень внутриклеточного кальция и улучшает активность антиокислительных ферментов, которые опосредованно регулируют пролиферацию опухолевых клеток, а также индуцирует остановку клеточного цикла фазы G0/G1, которая тесно связана с выраженным снижением уровня белка и генов циклина E, циклина D1 и CDK2 [2].

Экспериментальные и клинические исследования демонстрируют, что антипролиферативный эффект антагонистов глутамата наступает уже через 24 часа и заключается в снижении пролиферативной активности опухолевых клеток и увеличении клеточной гибели в отношении рака толстой кишки, гортани, молочной железы, лёгких, щитовидной железы, простаты, гепатоцеллюлярной карциномы, а также меланомы [3].

Выводы: полученные результаты свидетельствуют о том, что глутаматные рецепторы опухолевых клеток являются мишенями для соответствующих лигандов, что позволяет проводить доклинические исследования данной группы фармакологических препаратов для изучения их противоопухолевой активности.

Литература

1. Kashkin V.A., Fedorova O.V., Bagrov A.Y. Bagrov Y.Y., Manusova N.B., et al. Endogenous sodium pump inhibitors, diabetes mellitus and preeclampsia. preliminary observations and a hypothesis. Pathophysiology. 2007; 14 (3-4): 147-151.
2. Lan Z., Chong Z., Liu C., Feng D., Fang D., et al. Amantadine inhibits cellular proliferation and induces the apoptosis of hepatocellular cancer cells in vitro. Int J Mol Med 2015; 36: 904-910.
3. Ribeiro M.P., Custódio J.B., Santos A.E. Ionotropic glutamate receptor antagonists and cancer therapy: time to think out of the box? Cancer Chemother Pharmacol. 2017; 79 (2): 219-225.