

«MODERN MEDICINE: A MOLECULAR APPROACH TO PATHOLOGY AND THERAPY»

Date: February 20-21, 2025

«СУЧАСНА МЕДИЦИНА: МОЛЕКУЛЯРНИЙ ПІДХІД ДО ПАТОЛОГІЇ ТА ТЕРАПІЇ»

Дата проведення: 20-21 лютого 2025 р.



8. Hodson, C., Low, J. K. K., Van Twest, S., Jones, S. E., Swuec, P., Murphy, V. J., Tsukada, K., Fawkes, M., Bythell-Douglas, R., Davies, A. A., Holien, J. K., O'Rourke, J. J., Parker, B. L., Glaser, A., Parker, M. W., Mackay, J. P., Blackford, A. N., Costa, A., & Deans, A. J. (2022). Mechanism of Bloom syndrome complex assembly required for double Holliday junction dissolution and genome stability. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 119(6). <https://doi.org/10.1073/pnas.2109093119>

РОЛЬ О-6-МЕТИЛГУАНІН-ДНК-МЕТИЛТРАНСФЕРАЗИ В МЕХАНІЗМІ ВИНИКНЕННЯ ТА РОЗВИТКУ ОНКОГЕНЕЗУ

Нагорна І. А.

Науковий керівник: к.хім.н., доцентка Оберніхіна Н. В.

Кафедра медичної біохімії та молекулярної біології

Завідувач кафедри: к.біол.н., доцентка Яніцька Л. В.

Національний медичний університет імені О. О. Богомольця

м. Київ, Україна

Актуальність: онкогенез є однією з провідних причин смертності в світі. Незважаючи на значний прогрес у його виявленні та лікуванні, основною проблемою лишається генетична нестабільність ракових клітин, що сприяє їх агресивному росту та резистентності до терапії. Пряма репарація ДНК ефективно усуває мутації, запобігаючи канцерогенезу. Вона дозволяє клітинам усувати алкілюючі пошкодження, які можуть призвести до генетичної нестабільності та злоякісної трансформації. О-6-метилгуанін-ДНК-метилтрансфераза (MGMT) виконує ключову роль в прямій репарації ДНК. Завдяки активності MGMT, клітини уникають точкових мутацій, а високий рівень MGMT може захищати клітини пухлин від дії алкілюючих хіміотерапевтичних засобів, що створює терапевтичний виклик.

Мета роботи: дослідити роль О-6-метилгуанін-ДНК-метилтрансферази в механізмі виникнення та розвитку канцерогенезу, її значення в прогресуючих ракових клітинах.

Завдання: провести огляд та аналіз сучасних літературних наукових джерел щодо механізмів О-6-метилгуанін-ДНК-метилтрансферази в механізмі виникнення та розвитку канцерогенезу, сформулювати висновки.

Методи дослідження: науковий пошук та аналіз літературних даних.

Результати: О-6-метилгуанін-ДНК-метилтрансфераза (MGMT) – це важливий ензим репарації ДНК, що запобігає онкогенезу, виправляючи О-6-метилгуанінові пошкодження. Він є критичним для збереження цілісності гена [1], але у клітинах пухлин високий рівень MGMT може виступати в якості їх захисника. Тож, MGMT грає подвійну роль в онкогенезі та терапії.

Причина мутацій. Алкілюючі агенти – це речовини, які модифікують структуру ДНК шляхом приєднання алкільних груп до азотистих основ. Одним із найнебезпечніших є утворення О-6-метилгуаніну (О6-MeG), що виникає внаслідок впливу ендогенних метаболітів або екзогенних канцерогенів. Коли ДНК-полімераза стикається з О6-MeG під час реплікації, то помилково читає його як аденін (А), що призводить до неправильного спарювання О6-MeG з тиміном (Т) замість правильного спарювання з цитозином (С). Це викликає G:C → A:T транзицію, яка може призводити до активації онкогенів або інактивації генів-супресорів пухлин, що є першочерговою причиною розвитку раку [1]. Основною функцією MGMT є виправлення алкільних аддуктів в О-6-позиції гуаніну[2]. Процес починається з розпізнання О6-MeG у ДНК. Далі MGMT зв'язується з пошкодженою основою, переносить алкільну групу на цистеїновий залишок і відновлює структуру гуаніну, потім інактивується за допомогою убіквітинової системи. Це унікальний процес, адже MGMT відновлює ДНК без розриву ланцюга.

Рівень експресії MGMT впливає на властивості пухлини. Недостатність експресії MGMT призводить до підвищеної мутагенності, порушення регуляції клітинного циклу та гетерогенності пухлини [3]. Водночас, високий рівень MGMT у пухлинних клітинах захищає їх від алкільних хіміопрепаратів, що ускладнює лікування та сприяє їх виживанню [4]. Дані TCGA ((The Cancer Genome Atlas) свідчать, що ймовірність точкових мутацій p53 і PTEN є вищою у пухлинах зі зниженим рівнем MGMT через метилювання його промотора [4].

Такий механізм спостерігали при раку товстої кишки, легенів і шлунка [5]. Водночас метилювання MGMT підвищує чутливість до алкільних хіміопрепаратів [6]. Але така терапія може збільшити рівень MGMT, сприяючи резистентності. [7].

Висновок: MGMT грає ключову роль у прямій репарації ДНК, запобігаючи мутаціям і канцерогенезу. Експресія ж MGMT в ракових клітинах серйозно ускладнює хіміотерапію.

Література:

1. Mishina, Y., Duguid, E. M., & He, C. (2016). Direct Reversal of DNA Alkylation Damage. *Chemical Reviews*, 106(2), 215–232. doi:10.1021/cr0404702
2. Srivenugopal, K. S., Yuan, X.-H., Friedman, H. S., & Ali-Osman, F. (1996). Ubiquitination-Dependent Proteolysis of O6-Methylguanine-DNA Methyltransferase in Human and Murine Tumor Cells following Inactivation with O-6-Benzylguanine or 1,3-Bis(2-chloroethyl)-1-nitrosourea. *Biochemistry*, 35(4), 1328–1334. doi:10.1021/bi9518205
3. Hansen WK, Kelley MR. (2020) Review of mammalian DNA repair and translational implications. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 295(1):1-9. PMID: 10991953.
4. Kondo, N., Takahashi, A., Ono, K., & Ohnishi, T. (2010). DNA Damage Induced by Alkylating Agents and Repair Pathways. *Journal of Nucleic Acids*, 2010, 1–7. doi:10.4061/2010/543531
5. Fornaro L, Vivaldi C, Caparello C, Musettini G, Baldini E, Masi G, Falcone A. (2016) Pharmacoeugenetics in gastrointestinal tumors: MGMT methylation and beyond. *Frontiers in bioscience (Elite edition)*, 8(1):170-80. doi: 10.2741/E758. PMID: 26709653.
6. Kaina, B., & Christmann, M. (2019). DNA repair in personalized brain cancer therapy with temozolomide and nitrosoureas. *DNA Repair* 78, 128-141. doi:10.1016/j.dnarep.2019.04.007
7. Wiewrodt, D., Nagel, G., Dreimüller, N., Hundsberger, T., Perneczky, A., & Kaina, B. (2007). MGMT in primary and recurrent human glioblastomas after radiation and chemotherapy and comparison with p53 status and clinical outcome. *International Journal of Cancer*, 122(6), 1391–1399. doi:10.1002/ijc.23219

МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧНІ АСПЕКТИ ЛЕЙКЕМІЇ

Павленко М. А.

Науковий керівник: к.біол.н., старший викладач Білявський С. М.

Кафедра медичної біохімії та молекулярної біології

Завідувачка кафедри: к.біол.н., доцентка Яніцька Л. В.

Національний медичний університет імені О. О. Богомольця

м. Київ, Україна

Актуальність: аналіз результатів дослідження [2] засвідчив, що серед 404 зареєстрованих генетичних мутацій виявлено у 91,2% випадків, причому у 67,35% з них виявлено множинні мутації. Для Т-клітинного гострого лімфобластного лейкозу (Т-ГЛЛ) найбільш поширеними є мутації в генах, які відіграють ключову роль у клітинній сигналізації (NOTCH1), регуляції клітинного циклу (PHF6) та розвитку клітин крові (RUNX1). Натомість при В-клітинному гострому лімфобластному лейкозі (В-ГЛЛ) частіше зустрічаються мутації в генах (FAT1), генах метилювання ДНК (TET2) та структурної організації клітини (RELN).

Мета роботи: оцінити молекулярно-генетичні механізми розвитку лейкемії та їхній вплив на прогноз захворювання, розглянути можливі варіанти персоналізованих підходів до лікування та прогнозування перебігу захворювання.

Методи дослідження: узагальнення, аналіз, систематизація, пошуку.

Результати: ген FAT1 кодує трансмембранний пептид, який належить до родини кадгериноподібних молекул і забезпечує формування клітинних поверхонь, міжклітинних взаємодій і регуляцію росту клітин. Він бере участь у підтримці клітинної адгезії, поляризації клітин і контролі проліферативних процесів. Мутації FAT1 при Т-ГЛЛ можуть порушити нормальні механізми міжклітинної взаємодії та сигналізації. Таким чи-