

«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.



ракових клітин *in vitro*. Більше того, дослідження в ксенотрансплантатах мишей показали, що лікування моноклональними антитілами проти S1P може сповільнити ріст пухлини[6].

Інший ензим, церамідкіназа (CerK), перетворює церамід на церамід-1-фосфат (C1P) [7]. Було показано, що C1P стимулює синтез ДНК та інгібує індукцію апоптозу через активацію фосфоліпази A2 та збільшення виробництва арахідонової кислоти. У поєднанні з S1P, C1P стимулює утворення простагландину E2, який є ключовим регулятором пухлинної прогресії через підтримку хронічного запалення.

Сфінголіпідний реостат визначається як баланс між, зокрема, проапоптичними церамідом і сфінгозином, та пропроліферативними C1P і S1P: високий рівень церамиду – апоптоз, клітинний стрес, високий рівень S1P – виживання клітин, проліферація.

При розвитку раку часто спостерігається підвищена активність ферментів CerK, церамідаз, sMase та SPHK1 і -2, які потенційно можуть бути біомаркерами пухлин[8].

Висновки: у контексті онкології «сфінголіпідний реостат» часто зміщується на користь виживання та неконтрольованого росту ракових клітин. Модуляція активності SPHK, транспортерів S1P або S1PR може стати основою для створення високоспецифічних препаратів, спрямованих на блокування пухлинного росту. Крім того, інтеграція валідованих сфінголіпідних біомаркерів з існуючими методами скринінгу ще більше підвищить ефективність діагностики та терапії онкохворих.

Ключові слова: сфінголіпіди, церамід, сфінгозин-1-фосфат, сфінгозинкіназа, рак.

Література:

1. Li R-Z, Wang X-R, Wang J, Xie C, Wang X-X, Pan H-D and Leung EL-H (2022) The key role of sphingolipid metabolism in cancer: New therapeutic targets, diagnostic and prognostic values, and anti-tumor immunotherapy resistance. *Frontiers in Oncology*, 12:941643. doi: 10.3389/fonc.2022.941643
2. Ogretmen, B. (2017). Sphingolipid metabolism in cancer signalling and therapy. *Nature Reviews Cancer*, 18(1), 33–50. doi:10.1038/nrc.2017.96
3. Bataller M, Sa´nchez-García A, Garcia-Mayea Y, Mir C, Rodriguez I and LLeonart ME (2021) The Role of Sphingolipids Metabolism in Cancer Drug Resistance. *Frontiers in Oncology*. 11:807636. doi:10.3389/fonc.2021.807636
4. Javad Alizadeh (2023) Ceramides and ceramide synthases in cancer: Focus on apoptosis and autophagy doi.org/10.1016/j.ejcb.2023.151337
5. Peng Wang¹, Yonghui Yuan^{1,2}, Wenda Lin¹, Hongshan Zhong¹, Ke Xu^{1*} and Xun Qi¹ (2019) Roles of sphingosine-1-phosphate signaling in cancer. 19:295. doi.org/10.1186/s12935-019-1014-8
6. L. Zhang et al., “Anti-S1P antibody as a novel therapeutic strategy for VEGFR TKI-resistant renal cancer,” *Clinical Cancer Research*, vol. 21, no. 8, 2015, doi: 10.1158/1078-0432.CCR-14-2031.
7. K. Rajput et al., “Ceramide Kinase (CERK) Emerges as a Common Therapeutic Target for Triple Positive and Triple Negative Breast Cancer Cells,” *Cancers (Basel)*, vol. 14, no. 18, p. 4496, Sep. 2022, doi: 10.3390/cancers14184496.
8. J. Nunes et al., “Circulating sphingosine-1-phosphate and erythrocyte sphingosine kinase-1 activity as novel biomarkers for early prostate cancer detection,” *Br J Cancer*, vol. 106, no. 5, 2012, doi: 10.1038/bjc.2012.14.

МОЛЕКУЛЯРНІ ОСНОВИ ВИНИКНЕННЯ СИНДРОМУ БЛУМА

Григ Я. Е.

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: Синдром Блума (BS) – орфанний генодерматоз або вроджена телеангієктатична еритема, що характеризується геномною нестабільністю та схильністю до розвитку різних видів раку. Зниження якості життя починається з раннього віку, в міру розвитку синдрому. Реєстр BS налічує 294 пацієнта (2024 р.) [1,2].

Мутації гену BLM (патогенетичної причини) часто зустрічаються серед єврейського населення ашкеназі (25% уражених людей у всьому світі) [2]. Значна частина популяції ашкеназі історично є вихідцями з територій Польщі та України [3,4], однак дані про наявність пацієнтів з BS в Україні відсутні. Проте, скринінг на безсимптомне носіння мутованого гена доступний в нашій державі. Молекулярні механізми недостатньо обґрунтовані, невідома взаємодія мутованого протеїну.

Мета роботи: дослідити та систематизувати сучасні наукові дослідження молекулярних основ виникнення синдрому Блума.

Методи дослідження: аналіз наукової літератури, систематизація та узагальнення даних щодо молекулярних основ хвороби.

Завдання: провести літературний аналіз сучасної бази досліджень молекулярних основ виникнення синдрому Блума. Визначити перспективні напрями вивчення проблеми та імплементації наявних наукових знань в Україні.

Результати: синдром Блума (вроджена телеангіектатична еритема Блума-Торре-Мачачека) – аутосомно-рецесивний розлад, що характеризується геномною нестабільністю та схильністю до онкопатологій. Синдром спричинений мутаціями в гені BLM, що індукують утворення аномальної ДНК-гелікази. Локалізація гену: 15q26.1. Функція: пригнічення кросінговеру між сестринськими хроматидами (SCE – sister chromatid exchanges) і розділення з'єднань Холідея в соматичних клітинах. Мутований BLM збільшує SCE в 10 разів та запобігає видаленню з'єднань Холідея. Хроматиди стають подовженими, сегментованими та заплутаними [5].

Хромосомна нестабільність (через порушення відновлення ДНК) та відтворення генетично пошкоджених клітин може призвести до раку. Примітно, що така нестабільність не призводить до масової загибелі клітин і летальності від BS, навіть у ранньому віці, є меншою ніж зазвичай описується.

Можлива причина – бактеріальна SOS-подібна відповідь (альтернативний шлях рекомбінації, без апоптозу). Мутаційні фенотипи дозволяють довше виживати, водночас створюючи значний онкогенний потенціал [5].

Молекулярний патогенез.

Геномна стабільність підтримується за участі RECQL (ДНК-гелікази BLM, білок BS) [6,7]. Втрата функцій BLM призводить до аномально високої швидкості рекомбінацій та мутацій. Гелікази RECQL розкручують ДНК під час реплікації. BLM критично важливий для мейотичного кросінговеру [6]. Геномні ефекти мутованих RECQL викликають нерегульоване розкручування ДНК [1]. BLM сприяє вирізанню кінців нативної ДНК на ранньому етапі ініціації репарації розривів на основі гомологічної рекомбінації з комплексом MRN і ексонуклеазами [8].

Висновок: діагностика уповільнена через неспецифічність клінічних проявів. Доцільним є збільшення обізнаності та настороженості щодо BS серед медичних фахівців. Перспективним є розвиток скринінгових методів для визначення специфічних метаболітів із подальшою реалізацією в рамках неонатального скринінгу. В світі наявна база досліджень та рекомендацій, які потребують адаптації національними центрами контролю за генетичними захворюваннями.

Ключові слова: синдром Блума (BS), орфанна хвороба, телеангіектатична еритема, ген BLM, геліказа RECQL, репарація ДНК, SCE, рак.

Література:

1. Hafsi W, Badri T, Rice AS. Bloom Syndrome. [Updated 2023 Jul 3]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK448138/>
2. National Organization for Rare Disorders. (2024, February 27). Bloom Syndrome – Symptoms, causes, treatment | NORD. <https://rarediseases.org/rare-diseases/bloom-syndrome/>
3. Походження євреїв ашкеназі – Ethnogenesis.UA. (2020, January 7). <https://ethnogenesis.org/the-origin-of-the-ashkenazi-jews/>
4. Боряк О.О. УКРАЇНА, ДЕРЖАВА: ЄВРЕЇ [Електронний ресурс] // Енциклопедія історії України: Україна—Українці. Кн. 1 / Редкол.: В. А. Смолій (голова) та ін. НАН України. Інститут історії України. – К.: В-во «Наукова думка», 2018. – 608 с.. URL: <http://www.history.org.ua/?termin=1.14.5>
5. Arora, H., Chacon, A., Choudhary, S., McLeod, M. P., Meshkov, L., Nouri, K., & Izakovic, J. (2014). Bloom syndrome. International Journal of Dermatology, 53(7), 798–802. <https://doi.org/10.1111/ijd.12408>
6. Harami, G.M., Pálkás, J., Seol, Y. et al. The topoisomerase IIIα-RMI1-RMI2 complex orients human Bloom's syndrome helicase for efficient disruption of D-loops. Nat Commun 13, 654 (2022). <https://doi.org/10.1038/s41467-022-28208-9>
7. Langer K, Cunniff CM, Kucine N. Bloom Syndrome. 2006 Mar 22 [Updated 2023 Oct 12]. In: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, et al., editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2024. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1398/>

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].