

«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.



транслокації між хромосомами 9 та 22, спричиняє синтез білка BCR-ABL, який активує сигнальні шляхи, що призводять до неконтрольованого росту клітин. Інгібування цього білка за допомогою іматинібу є ефективним методом лікування МЛ, особливо у комбінації з іншими протипухлинними препаратами.

Сучасні методи лікування МЛ включають використання антрациклінових антибіотиків, таких як даунорубіцин та ідарубіцин, що блокують синтез ДНК та РНК, викликаючи апоптоз пухлинних клітин. Цитарабін, що інгібує ДНК-полімеразу, також широко використовується в терапії МЛ. CAR-T19-терапія, яка спочатку була розроблена для лікування гострої лімфобластної лейкемії, демонструє потенціал у лікуванні МЛ, хоча її ефективність для цього типу лейкозу ще вивчається. Ця терапія базується на модифікації Т-клітин пацієнта для розпізнавання та знищення пухлинних клітин, що робить її перспективним методом для пацієнтів із рецидивуючими або рефрактерними формами МЛ.

Висновки: мієлобластний лейкоз залишається серйозною медичною проблемою, але сучасні методи лікування, такі як інгібування BCR-ABL, використання антрациклінових антибіотиків та CAR-T19-терапія, відкривають нові можливості для пацієнтів. Подальші дослідження в галузі молекулярного патогенезу та розробка нових терапевтичних підходів є необхідними для покращення результатів лікування та підвищення якості життя пацієнтів із МЛ. Особливу увагу слід приділити вивченню генетичних мутацій та їхнього впливу на ефективність терапії, що дозволить розробити персоналізовані підходи до лікування.

Ключові слова: мієлобластний лейкоз, філадельфійська хромосома, BCR-ABL, іматиніб, антрациклінові антибіотики, даунорубіцин, ідарубіцин, цитарабін, CAR-T19-терапія, нуклеозиди

СФІНГОЛІПІДИ ЯК КЛЮЧОВІ МОЛЕКУЛЯРНІ ГРАВЦІ В ОНКОЛОГІЇ

Галік А. К.

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: сфінголіпіди – це біоактивні ліпіди, які регулюють апоптоз, проліферацію, ангіогенез, клітинну міграцію та інвазію[1]. Баланс між проапоптотичними молекулами церамідів та про-судівальними молекулами сфінгозин-1-фосфату (S1P) визначає долю клітини[2]. Зміщення цього балансу є критичним в онкогенезі, де ракові клітини уникають апоптозу, що сприяє росту пухлин і їх стійкості до лікування.

Мета роботи: шляхом пошуку та аналізу наукових джерел розкрити молекулярні механізми впливу сфінголіпідів на розвиток пухлин, дослідити їх потенціал як біомаркерів та терапевтичних мішеней для лікування раку.

Результати: церамід функціонує як ключовий ліпід в системі онкогенезу. Пригнічення накопичення церамідів викликає стійкість ракових клітин до стрес-індукуючих агентів, що вказує на їх *bona-fide* антипроліферативну та проапоптотичну роль [3]. Водночас, стресові фактори, як TNF α , іонізуюче випромінювання та хіміотерапія, підвищують рівень церамідів через синтез *de novo* або гідроліз мембранного сфінгомеліну сфінгомеліназами (sMase). Механізми, за якими цераміди впливають на апоптоз, включають активацію Bax і Bak – це проапоптотичні білки родини Bcl-2 [4]. На мембрані мітохондрій вони формують олігомери – комплекси, які здатні утворювати пори, що в результаті призводить до вивільнення проапоптотичних факторів, наприклад, цитохрому С та активації каспази-3 як основного виконавця апоптозу.

Під впливом церамідаз гідролізується церамід до сфінгозину, який далі може фосфорилуватися до S1P за допомогою сфінгозинкінази 1 і 2 (SPHK1 і -2). Важливо, що S1P, синтезований SPHK1 в цитоплазмі, експортується в мікрооточення пухлини за допомогою транспортерів і сигналізує через поверхневі сфінгозин-1-фосфатні рецептори (S1PR1 до -5) (так звана «сигналізація зсередини назовні») [5]. Кожен із рецепторів S1PR активує певні підтипи G-білків, які, у свою чергу, запускають різні внутрішньоклітинні сигнальні шляхи. “Нокдаун” SPHK1 призводить до зниження рівня S1P, збільшення кількості цераміду та пригнічення виживання різних

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 цераміду – 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].