(cc) BY


***Бунтикова Анастасия Александровна***
студентка
***Анашкина Анастасия Александровна***
канд. биол. наук, старший преподаватель
ФГБОУ ВО «Нижегородская государственная
медицинская академия» Минздрава России
г. Нижний Новгород, Нижегородская область

# БИОХИМИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ХИМИОТЕРАПИИ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

***Аннотация****: в статье рассматриваются особенности опухолевой ткани, раскрывается понятие «химиотерапия», указываются основные группы препаратов, используемые для химиотерапии, проводится изучение биохимических механизмов действия препаратов этих групп.*

***Ключевые слова****: онкология, химиотерапия, алкилирующие агенты, антиметаболиты, противоопухолевые антибиотики, гормоны, ингибиторы матриксных металлопротеиназ, таргетная терапия.*

Современная биохимия не ограничивается простым перечнем ферментативных реакций. Одним из её фундаментальных направлений является создание композиций лекарственных средств.

В России каждый год заболеваемость злокачественными новообразованиями превышает 450 тыс. человек, из них около 300 тыс. умирают (по данным Росстата). При этом за последние 10 лет прирост онкозаболевших в Нижегородской области составил 13%. После заболеваний сердечно-сосудистой системы онкология как причина смертности населения занимает второе место (табл. 1) [5, с. 708]. Каждый врач может столкнуться с этой патологией, что отражает крайнюю актуальность данной темы для студентов медицинской академии.



Content is licensed under the Creative Commons Attribution 4.0 license (CC-BY 4.0)

Таблица 1

Смертность от разных видов рака среди мужчин и женщин

| Вид онкологического заболевания | Заболеваемость среди мужчин, % | Заболеваемость среди женщин, % |
|---|---|---|
| Меланома кожи | 2 | 1 |
| Ротовая полость | 2 | 1 |
| Легкие | 33 | 24 |
| Поджелудочная железа | 5 | 5 |
| Прямая и толстая кишка | 9 | 11 |
| Лейкозы и лейкомы | 8 | 8 |
| Предстательная железа | 14 | - |
| Молочные железы | – | 18 |
| Яичники | – | 6 |
| Матка | – | 4 |
| Все остальные виды | 19 | 19 |

Одним из крупнейших достижений медицины второй половины XX века является широкое использование химиотерапии.

Химиотерапия злокачественных опухолей – это использование с лечебной целью, лекарственных средств тормозящих пролиферацию или необратимо повреждающих опухолевые клетки [7, с. 17]. В отличие от фармакотерапии, в которой имеется всего два участника – фармакологический агент (лекарство) и подвергаемый его воздействию организм, в процессе химиотерапии имеется три участника – химиотерапевтический агент, организм хозяина и клон злокачественных опухолевых клеток.

Онкологическое заболевание – патологический процесс, представленный новообразованной тканью, в которой изменения генетического аппарата клеток приводят к нарушению регуляции их роста и дифференцировки. Основными свойствами измененной опухолевой ткани являются: тканевый, либо клеточный атипизм; прогрессия – процесс появления и последующего усиления качественных признаков опухоли (автономность роста опухоли, инвазивность, способность к метастазированию); неконтролируемый рост (раковые клетки способны



Содержимое доступно по лицензии Creative Commons Attribution 4.0 license (CC-BY 4.0)

делиться бесконечно, в то время как нормальные клетки максимально совершают лишь 30 делений – порог Хайфлика); системное действие опухоли на организм.

Химиотерапию используют при обнаружении опухоли на более поздних стадиях. Тактика лечения должна удовлетворять двум основным требованиям: оказывать цитостатический (предотвращающий пролиферацию) и цитотоксический (уничтожающий опухолевые клетки) эффект [5, с. 719].

Ингибирование клеточной пролиферации и гибель опухолевых клеток (регрессия опухоли) достигается путем воздействия на различные мишени в клетке: в первую очередь ДНК (нарушение ее структуры и функции). Затем на ферменты, необходимые для нормальной репликации и репарации ДНК. А также митотический аппарат клетки, повреждение которого приводит к нарушению митоза. Кроме того, лекарственные средства действуют на процессы синтеза гормонов и рецепторы гормонов.

Стоит особенно отметить, что все противоопухолевые лекарственные средства не являются строго специфичными, они действуют не только на опухолевые клетки, но и на нормальные, в первую очередь, на ткани с быстрой пролиферацией (костный мозг, слизистая желудочно-кишечного тракта). Этим определяется наличие практически у всех противоопухолевых препаратов токсических эффектов, часто весьма серьезных.

Лекарственные препараты, используемые в химиотерапии на современном этапе развития медицины, включают алкилирующие агенты, антиметаболиты, проотивоопухолевые антибиотики, гормоны, ингибиторы матриксных металлопротеиназ, противоопухолевые препараты растительного происхождения (рис. 1) [5, с. 729].



Content is licensed under the Creative Commons Attribution 4.0 license (CC-BY 4.0)

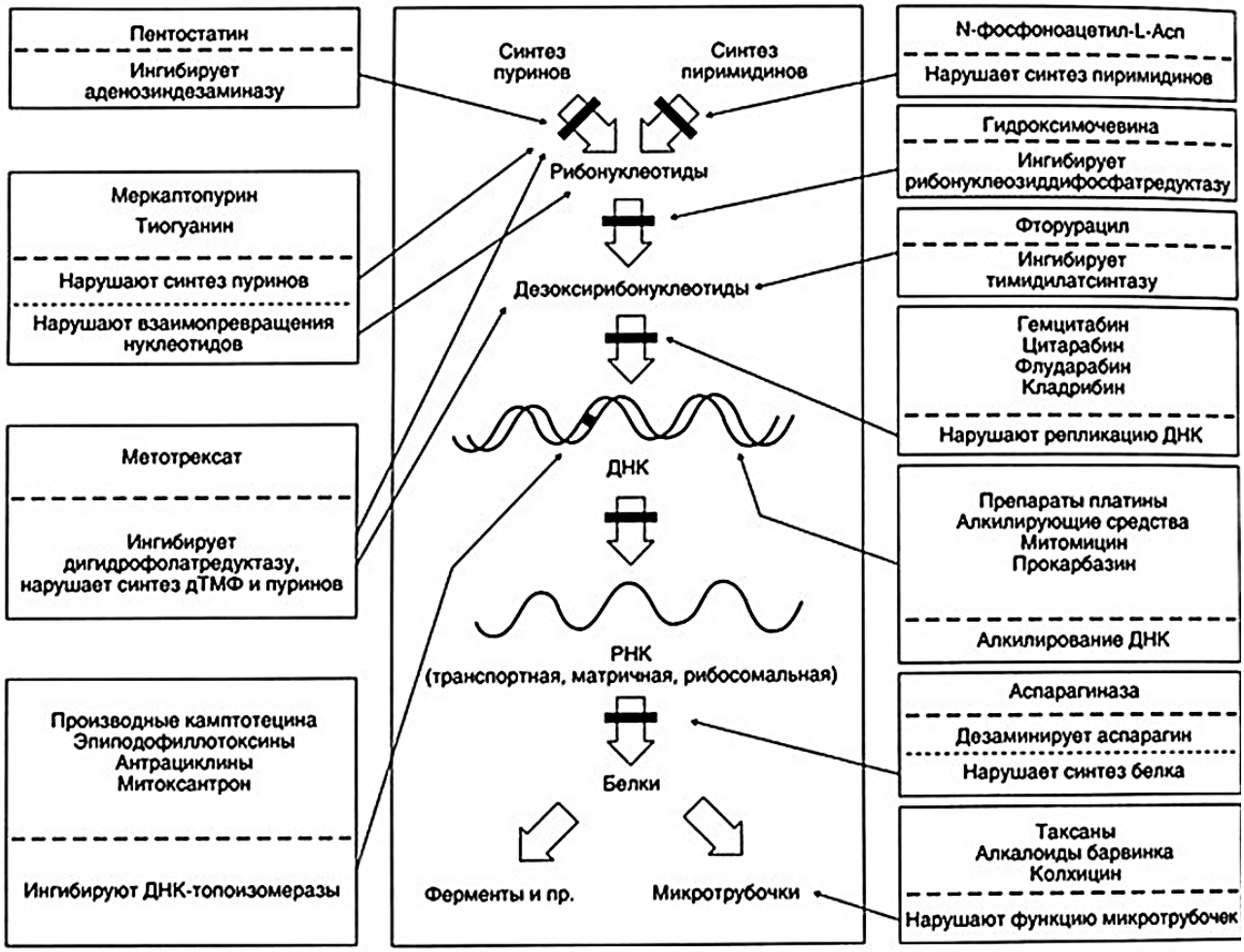


Рис. 1. Точки приложения противоопухолевых препаратов

Соединения алкилирующего действия – группа препаратов, которые присоединяются ко многим веществам путем реакции алкилирования, т.е. замещения атома водорода какого-либо соединения на алкильную группу. Биохимический механизм действия алкилирующих агентов основан на том, что они образуют связи с основаниями в молекуле ДНК, тем самым нарушая репликацию. Большинство алкилирующих агентов (циклофосфан, цисплатин, карбоплатин) имеют две функциональные группы, каждая из которых может взаимодействовать с основаниями ДНК, образуя внутриклеточные и межцепочечные поперечные сшивки в двойной спирали ДНК (рис. 2). Это приводит к тому, что при репликации не происходит расхождение цепей молекулы ДНК. Эти связи могут формироваться на любой стадии клеточного цикла, благодаря чему действие алкилирующих агентов неспецифично в отношении фаз клеточного цикла [6, с. 731].



Содержимое доступно по лицензии Creative Commons Attribution 4.0 license (CC-BY 4.0)

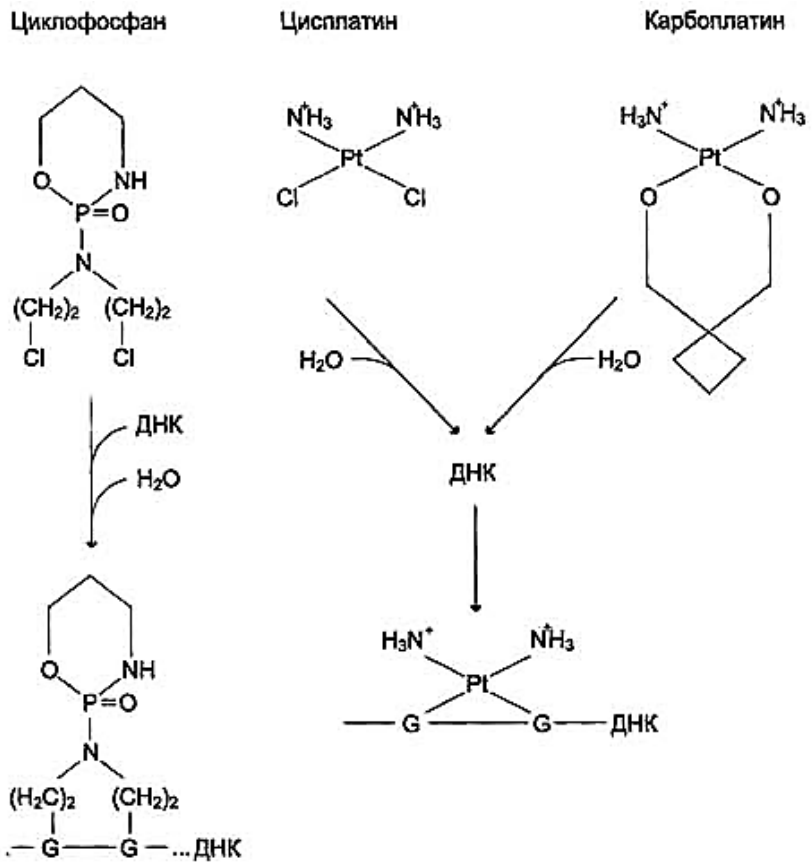


Рис. 2. Образование сшивок алкилирующих агентов
с остатками гуанина в молекуле ДНК

Антиметаболиты – это группа лекарственных препаратов, благодаря сходству по химической структуре с эндогенными продуктами метаболизма, конкурентно ингибирующие определенные биохимические процессы, что приводит к нарушению функции клеток и торможению клеточного роста.

Наиболее известные представители антиметаболитов, используемых в клинической практике:

– антагонисты фолиевой кислоты: Метотрексат (аметоптерин);

– антагонисты пурина: Меркаптопурин (леупурин, пуринетол);

– антагонисты пиримидина: Фторурацил (флуороурацил).

Меркаптопурин является аналогом пуриновых оснований – аденина, гуанина, гипоксантина, которые входят в состав нуклеиновых кислот. Включаясь в процессы превращения пуринов, меркаптопурин нарушает синтез нуклеотидов,



Content is licensed under the Creative Commons Attribution 4.0 license (CC-BY 4.0)

что приводит к торможению синтеза ДНК в пролиферирующих клетках во время S-фазы клеточного цикла. Это, в последствии, блокирует деление клеток.

Метотрексат – производное фолиевой кислоты. Метотрексат связывается по конкурентному механизму с дигидрофолатредуктазой – одним из ключевых ферментов, участвующих в процессе пролиферации клеток.

В организме фолиевая кислота (ФК) в результате реакции восстановления превращается в дигидрофолиевую кислоту (ДГФК), которая в реакции, катализируемой дигидрофолатредуктазой в свою очередь превращается в тетрагидрофолиевую кислоту (ТГФК) – образование так называемых восстановленных фолатов (рис. 3). ТГФК необходима для биосинтеза в клетке пуриновых и пиримидиновых оснований, поставляя для этого одноуглеродистый фрагмент. Связываясь с дигидрофолатредуктазой, метотрексат ингибирует ее активность, что препятствует образованию тетрагидрофолиевой кислоты, и, как следствие, нарушается биосинтез ДНК. В результате подавляются пролиферативные процессы в клетке [4, с. 102].

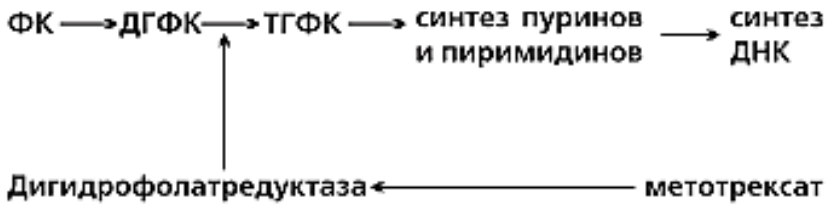


Рис. 3. Механизм действия метотрексата

5-фторурацил – основное лекарственное средство, применяемое для лечения рака желудка и колоректального рака. Кроме того, 5-фторурацил используется для лечения рака молочной железы, яичников, опухолей головы и шеи.

В форме нуклеозидтрифосфата включается в РНК. Модифицированная таким образом РНК становится функционально неактивной.

Цитозин арабинозид (Ара-С) может фосфорилироваться до арабинозил цитозин трифосфат (Ара-ЦТФ), который, с одной стороны, служит ингибитором ДНК полимеразы а, а с другой – частично включается в ДНК. Оба эффекта цитарабина блокируют синтез ДНК в S-фазе клеточного цикла.



Содержимое доступно по лицензии Creative Commons Attribution 4.0 license (CC-BY 4.0)

Противолейкозную активность препарат приобретает после его фосфорилирования, протекающего в миелобластах, лимфобластах, лимфоцитах, так как содержание киназ Ара-С в них значительно выше, чем в клетках других органов.

Киназы ответственны за синтез фосфатов цитарабина, т.е. активность препарата зависит от количества и активности киназ в клетках. В организме цитарабин включается в состав ДНК и РНК клеток на уровне трифосфата.

Ингибирование пролиферации опухоли обычно сопровождается увеличением объема самих клеток, так как препарат тормозит синтез ДНК, но не ингибирует синтез РНК и белка.

Другой группой препаратов, используемых в химиотерапии, являются антибиотики антрациклинового ряда. Наиболее часто используются: доксорубицин, карминомицин и рубомицин. Антибиотики нашли свое применение в лечении лейкозов и солидных опухолей, т.е. плотных опухолей, не содержащих кистозных полостей – таких как рак молочной железы, лёгких и яичников.

Эти полициклические соединения оказывают многоплановое действие на структуру и синтез ДНК: инициируют и вызывают частичное расщепление двойной спирали; способствуют образованию одно- и двухцепочечных разрывов; связываются с топоизомеразой II, участвующей в продвижении репликативной вилки по матрице ДНК. Кроме того, они генерируют свободные радикалы, которые увеличивают число разрывов в молекуле ДНК (рис. 4).



Content is licensed under the Creative Commons Attribution 4.0 license (CC-BY 4.0)

Рис. 4. Механизм действия ксенобиотиков атрациклиновго ряда

Следующей популярной группой препаратов являются гормоны. Клетки опухоли, происходящие из гормонзависимых тканей (например, молочной железы, матки, яичников, гипофиза, щитовидной железы, надпочечников, предстательной железы) сохраняют рецепторы гормонов и нейромедиаторов на своей поверхности.

Предотвратить рост и развитие опухолевых клеток гормонзависимых тканей можно путем блокирования половых гормонов. Ингибирование гормонов возможно на нескольких стадиях, например: на стадии действия гонадотропин-рилизинг гормона на переднюю долю гипофиза; либо ингибируя синтез стероидных гормонов на стадии превращения тестостерона в эстрадиол под действием фермента ароматазы (Фемара, Аримидекс); либо за счёт присоединения антагонистов к рецепторам стероидных гормонов (тамоксифен, фазлодекс) (рис. 5) [5, с. 732].



Содержимое доступно по лицензии Creative Commons Attribution 4.0 license (CC-BY 4.0)

Наиболее широко используют тамоксифен. Вместе с другими классами стероидных гормонов (прогестогенами, глюкокортикоидами, андрогенами).

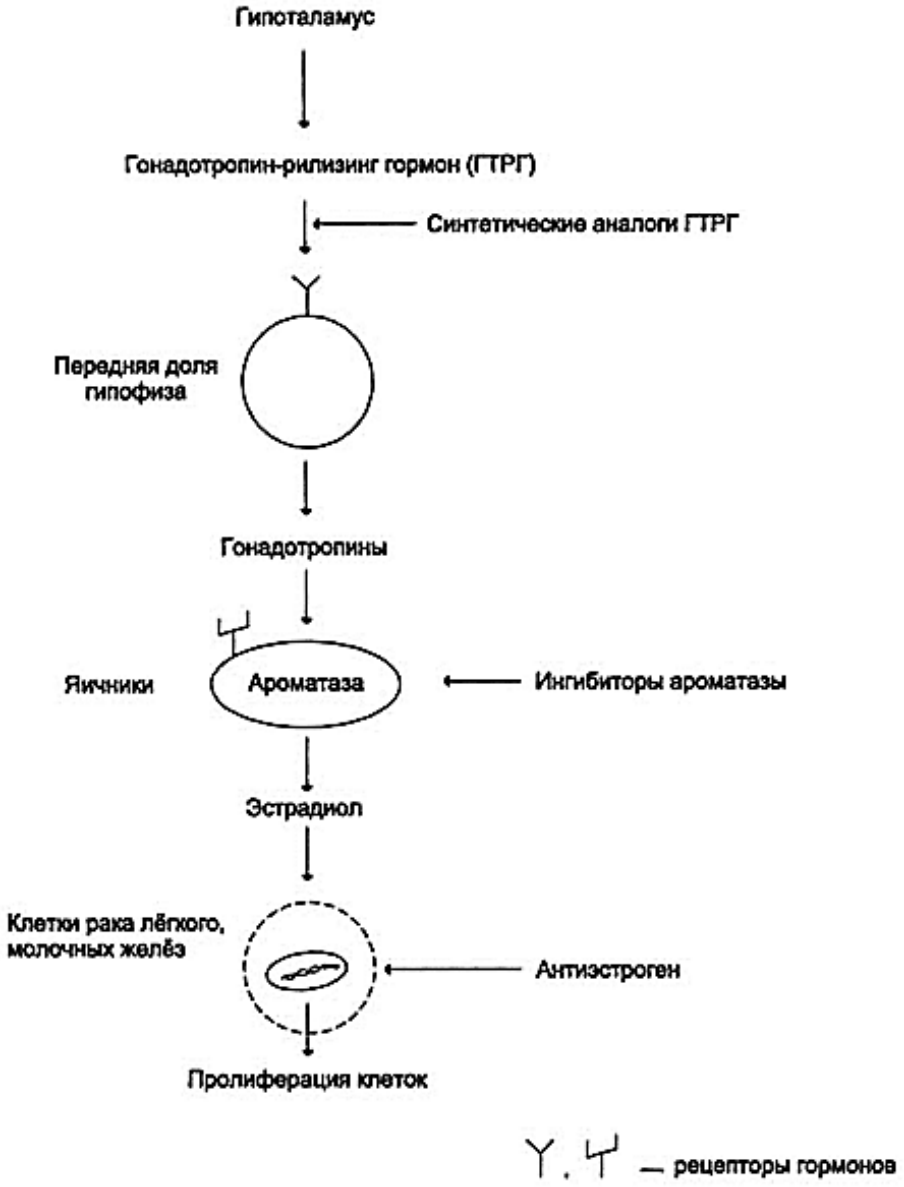


Рис. 5. Терапия гормонально-зависимого рака

Другим биохимическим механизмом действия противоопухолевых препаратов является ингибирование матриксных металлопротеиназ. Протеиназы – ферменты, катализирующие гидролитическое расщепление белков по пептидным связям. Матриксные металлопротеиназы (ММП) – семейство внеклеточных цинк-зависимых эндопептидаз, способных разрушать все типы белков внеклеточного матрикса. Играют роль в ангиогенезе, пролиферации, миграции клеток и апоптозе [1, с. 10].



Content is licensed under the Creative Commons Attribution 4.0 license (CC-BY 4.0)

Они синтезируются в виде проферментов. Профермент содержит последовательность аминокислот, в которой остаток цистеина связывает молекулу $Zn^{2+}$, находящуюся в активном центре (рис. 6). В последующем после отщепления полипептида сформировавшаяся активная форма ММП содержит два основных домена. N-концевой домен содержит цинк-связывающий участок, в котором $Zn^{2+}$ связывается тремя остатками гистидина и обладает каталитической активностью. С-концевой домен отвечает за связывание с субстратами и ингибиторами ММП. Между N- и С-концевыми доменами располагается небольшой связывающий домен, который обеспечивает субстратную специфичность [1, с. 11].

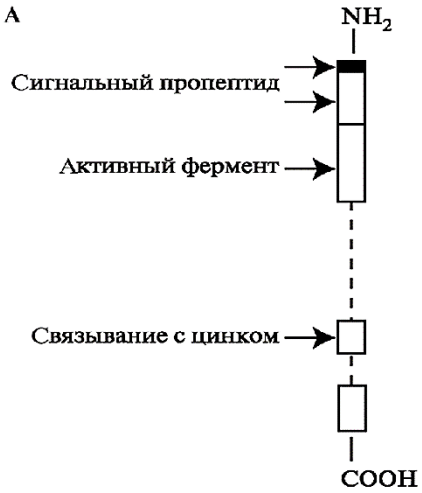


Рис. 6. Структура матриксных металлопротеиназ

Активность ММП находится под контролем специфических белков – тканевых ингибиторов металлопротеиназ (ТИМП). В настоящее время хорошо изучены четыре вида ТИМП, выделенных из различных тканей человека. ТИМП способны связываться как с активными, так и неактивными формами ММП. ТИМП инактивируются путём гидролиза с участием различных протеиназ – трипсина, химотрипсина и эластазы нейтрофилов.

Ингибиторы тканевых металлопротеиназ могут блокировать разрушение гликокаликса, уменьшая их активность и как результат – снижая риск метастазирования [1, с. 12].

Среди противоопухолевых препаратов растительного происхождения наибольший практический интерес представляют винкаалкалоиды (винбластин,



Содержимое доступно по лицензии Creative Commons Attribution 4.0 license (CC-BY 4.0)

винкристин, винорелбин), таксаны (паклитаксел,доцетаксел), камптотецины (иринотекан), подофиллотоксины (этопозид).

По механизму действия они разделяются на препараты, действующие на микротрубочки митотического аппарата клетки (винкаалкалоиды и таксаны), и ингибиторы топоизомераз ДНК: топоизомеразы I (камптотецины) и топоизомеразы II (подофиллотоксины) [7, с. 37].

Таргетная терапия в настоящее время имеет большие перспективы развития. Спектр потенциальных мишеней и разработанных к ним таргетных препаратов разнообразен. Большую популярность получила концепция, направленная на угнетение опухолевого сосудообразования. Один из ингибиторов ангиогенеза, препарат Авастин, уже внедрен в клиническую практику.

Кроме того, вызывают интерес работы направленные на создание ингибиторов фарнезилтрансфераз. Фарнезилтрансферазы участвуют в транспорте многих онкогенных молекул. Предполагается, что вмешательство в данный процесс позволит замедлить опухолевый рост.

Большой интерес вызывает разработка ингибиторов циклооксигеназы – 2 (ЦОГ – 2). Помимо противовоспалительного эффекта, коксибы могут обладать заметным противоопухолевым действием. Один, из препаратов этой группы, Целекоксиб, уже применяется для лечения наследственного полипоза толстой кишки [6, с. 160].

В заключении следует отметить, что химиотерапия – это весьма эффективный метод лечения разнообразных онкологических заболеваний. Однако химиопрепараты воздействуют как на быстро делящиеся раковые, так и на здоровые клетки организма. При этом раковые клетки активно делятся и не дифференцируются, поэтому в них постоянно проходят процессы репликации, транскрипции и трансляции неспецифических белков. Это в свою очередь позволяет использовать препараты с различным биохимическим механизмом действия: ингибирова-



Content is licensed under the Creative Commons Attribution 4.0 license (CC-BY 4.0)

ние репликации ДНК, транскрипции РНК, синтез неактивных РНК, гормональное воздействие, ингибирование металлопротеиназ, конкурентное ингибирование различных метаболических процессов, нарушение структуры ДНК и РНК.

Работы по созданию новых противоопухолевых препаратов направлены на получение таких лекарственных средств, которые при максимальном ингибирующем действии на опухолевые клетки минимально повреждали бы нормальные клетки и ткани хозяина.

***Список литературы***

1. Ганусевич И.И. Роль матриксных металлопротеиназ (ММП) при злокачественных новообразованиях // Онкология. – Т. 12. – №1. – 2010.

2. Калабенков И.Г. Российские реформы в цифрах и фактах. – М.: РУСАКИ, 2007. – С. 288.

3. Клиническая фармакология по Гудману и Гилману. Т. 3 / Редактор: профессор А.Г. Гилман. – М.: Практика, 2006. – С. 250.

4. Корман Д. Б. Основы противоопухолевой терапии. – М.: Практическая медицина, 2006. – С. 503.

5. Северин Е.С. Учебник для вузов. – М.: ГЕОТАР-Медиа, 2008. – С. 768.

6. Именитов Е.Н. Молекулярная онкология: клинические аспекты / Е.Н. Именитов, К.П. Хансон. – СПб.: Издательский дом СПбМАПО, 2007. – С. 211.

7. Руководство по химиотерапии опухолевых заболеваний / Под ред. Н.И. Переводчиковой. – 3-е изд., доп. и пер. – М.: Практическая медицина, 2011. – С. 512.



Содержимое доступно по лицензии Creative Commons Attribution 4.0 license (CC-BY 4.0)