

Зачем нужны индукторы апоптоза?



Анатолий Соловьев

— Анатолий Иванович, что следует понимать под термином «апоптоз» и каково его происхождение?

— Если не углубляться в терминологические споры о правомочности отождествления и существующих якобы отличиях апоптоза и запрограммированной смерти клеток, то термин «апоптоз» в переводе с греческого означает «листопад» и был предложен еще Галеном. Так римский врач и естествоиспытатель назвал процесс, обуславливающий опадение листьев осенью. Тот факт, что листья опадают только с живых деревьев, в то время как спиленные или сломанные встречают зиму с побуревшей, но не опавшей листвой, позволил Галену сделать вывод о «запрограммированности» (говоря современным языком) отмирания листьев осенью.

Авторство современного термина принадлежит британским ученым Дж. Керру, Э. Уайли и А. Керри, которые в 1972 г. впервые выдвинули и обосновали концепцию о принципиальном различии физиологической запрограммированной смерти клеток (апоптоз) и их патологической гибели (некроз). В 2000 г. Дж. Керр был удостоен премии П. Эрлиха и Л. Дармштедтера за исследования в области апоптоза, а в 2002 г. ученые из кембриджской лаборатории, биологи С. Бреннер, Дж. Салстон и Р. Хорвиц, получили Нобелевскую премию по физиологии и медицине (так часто бывает) за раскрытие основных механизмов генетической регуляции развития органов и исследования программируемой клеточной смерти. Ныне теории апоптоза посвящены десятки тысяч научных работ, раскрывающих основные механизмы его развития на физиологическом, генетическом и биохимическом уровнях. Проводится активный поиск регуляторов апоптоза. Особенно большой интерес представляют исследования, которые могут дать возможность практического применения регуляции

В научной литературе все чаще появляются работы, посвященные поиску регуляторов апоптоза. С какой целью проводятся такие исследования, рассказывает Анатолий Соловьев, д-р мед. наук, профессор, зав. отделом экспериментальной терапии и руководитель Межведомственной лаборатории доклинического изучения лекарственных средств ГУ «Институт фармакологии и токсикологии НАМН Украины»



апоптоза при лечении, прежде всего онкологических, аутоиммунных и нейродегенеративных заболеваний.

— Каковы механизмы развития и регуляции апоптоза?

— Следует отметить, что это явление свойственно всем живым существам, включая человека. Каждый день в нашем организме погибают и замещаются новыми десятки миллиардов клеток, самоликвидация ненужных клеток абсолютно необходима для нормальной жизни организма.

Механизмы развития и регуляции апоптоза на сегодня до конца еще не изучены. Доказано, что процесс могут индуцировать низкие концентрации многих веществ, вызывающих некроз. Однако в большинстве случаев генетически запрограммированная гибель клеток происходит при поступлении сигналов от молекул — клеточных регуляторов, таких как гормоны, антигены, моноклональные антитела и др. Сигналы к апоптозу воспринимаются специализированными клеточными рецепторами, которые запускают последовательные этапы внутриклеточных сложных биохимических процессов. Одним из важных регуляторов апоптоза является белок p53 (такое невыразительное обозначение произведено от «протеин с молекулярной массой 53 килодальтона»), именно он запускает цепочку молекулярных процессов, которые и приводят к развитию апоптоза. Мутация этого белка нарушает механизм запуска гибели клеток, что может стать причиной развития ряда опухолевых заболеваний.

— Какова роль апоптоза в химиотерапии онкологических заболеваний?

— Первые противоопухолевые лекарства либо химически повреждали молекулы ДНК и белков (алкилирующие соединения: эмбихин, мелфалан, метилнитрозомочевина, циклофосфамид и др.),

либо препятствовали процессу удвоения нити ДНК (антиметаболиты, первые из которых, метотрексат и 5-фторурацил, были созданы еще в середине прошлого века и до сих пор применяются в онкологии). Позднее появились препараты, поражающие другие внутриклеточные мишени: противоопухолевые антибиотики (доксорубин, блеомицин), вещества растительного происхождения (винбластин, паклитаксел, этопозид), комплексные соединения платины (цисплатин, карбоплатин).

Однако по мере развития представлений о механизмах программируемой клеточной гибели становилось очевидным, что практически все противоопухолевые лекарства, от препаратов «первой волны», упомянутых выше, до современных (гемзар, флудара, паклитаксел, гливек, ритуксимаб) весьма эффективно активируют программу клеточной смерти. Иными словами, цитотоксины не убивают клетки сами, а провоцируют их на совершение самоубийства. Несмотря на то, что у раковой клетки нарушены функции генетического самоконтроля, лекарства, активирующие программу клеточной гибели, преимущественно поражают все-таки именно клетки опухоли! В этом состоит один из основных парадоксов химиотерапии опухолей: система распознавания мутаций, поломка которой делает клетку восприимчивой к мутагенезу и приводит к ее опухолевому перерождению, представляет собой лишь часть «молекулярной кухни», реализующей программу клеточной гибели. Факт остается фактом — подавляющее большинство клеточных линий, т.е. стационарно поддерживаемых в культуре раковых клеток одного происхождения и используемых для поиска противоопухолевых лекарств, способно к гибели в результате апоптоза.

— *В чем же причина недостаточности высокой клинической эффективности лекарственных методов лечения онкологических заболеваний?*

— Причина заключается в том, что полного исцеления можно достичь, только поразив все без исключения опухолевые клетки. Требования к лечению инфекционных и паразитарных заболеваний не столь суровы — уцелевших после лечения паразитов «защищает» иммунная система. Раковые же клетки являются для организма «родными», иммунная система на них не реагирует, и если уцелеет хотя бы тысячная их часть, опухоль восстановится до начальных размеров всего через 10 делений ($2^{10}=1024$). Здесь и кроется основная трудность: истребить «одним ударом» все опухолевые клетки не удается, а в процессе длительного лечения происходит не только восстановление популяции, но и ее прогрессия с изменением свойств и спектра лекарственной чувствительности — всегда по направлению «от плохого к худшему». Вот почему химиотерапия наиболее эффективна на относительно ранних стадиях развития опухоли.

Существует предположение, что и у онкологических больных клетки, утратившие программу клеточной гибели, могут возникать на разных этапах прогрессии опухоли независимо от того, какими лекарствами их лечат. И весь имеющийся арсенал специфических противоопухолевых средств оказывается бессильным перед таким клоном.

Эта ситуация — печальное следствие применяемой до настоящего времени методологии отбора новых противоопухолевых лекарств, при которой используют клеточные линии, в большей или меньшей степени сохраняющие способность к программированной гибели. В результате такого скрининга отбирают наиболее эффективные индукторы апоптоза, которые не представляют реальной опасности для опухолевых клеток, утративших к нему способность.

— *Существует ли выход из такого тупика?*

— Пока на этот вопрос нет ответа. Однако ученые обратили внимание на известный в радиобиологии феномен, называемый «репродуктивная гибель», которая наблюдается в том случае, когда получен-

ные клеткой генетические повреждения становятся смертельными после одного или нескольких циклов удвоения ДНК. Если же смерть клетки от внешнего воздействия происходит до первого деления, то говорят об интерфазной гибели. Как это ни парадоксально звучит, причиной гибели клеток может стать утрата способности к апоптозу.

Интересно отметить, что «обычные» раковые клетки сохраняют способность к апоптозу, поэтому та их часть, которая получила опасные повреждения, самоликвидируется, но зато оставшиеся клетки продолжают размножаться и опухоль продолжает существовать. Клеткам же с утраченной программой гибели ничто не препятствует бесконтрольно накапливать мутации и другие потенциально опасные повреждения, которые могут и не приводить к смерти в интерфазе, но будут препятствовать нормальному процессу клеточного деления и разрушать работу генов, что, в конце концов, создаст ситуацию, несовместимую с дальнейшей жизнью. Поэтому появилась идея о том, что с клетками, на которые не действуют индукторы апоптоза, можно попробовать бороться иным путем: стимулировать образование в них мутаций, чтобы сумма возникших генетических повреждений привела к утрате жизнеспособности их самих и особенно их потомков. Для этой цели можно попытаться использовать супермутагены или хроническое облучение малыми дозами ионизирующей радиации. Я считаю, что такая идея является довольно оригинальной и имеет право на существование, однако, успех исследований во многом будет зависеть от правильного выбора модели для поиска активных соединений.



Каждый день в нашем организме погибают и замещаются новыми десятки миллиардов клеток, самоликвидация ненужных клеток абсолютно необходима для нормальной жизни организма

Конечно, существует опасность побочного влияния таких веществ и на клетки нормальных тканей, ведь мутации будут возникать и в их геномах. Но, в отличие от опухолевых клеток, в них продолжает действовать механизм генетического самоконтроля, не позволяющий тиражировать генетические дефекты в следующих поколениях. Насколько перспективным окажется использование супермутагенов в онкологии покажет будущее.

— *Можно ли привести пример получения конкретного эффекта от использования знаний об апоптозе не в онкологии, а какой-либо другой области?*

— Отличным примером может служить полученный эффект в той области, которая является наиболее близкой мне по научным интересам, а именно — ишемии. Так, сотрудниками университета в Рочестере было установлено, что немалая часть клеток в ишемизированной зоне мозга погибает не в первые часы ишемии, а позже, в результате именно апоптоза. Они предложили использовать активированный протеин С, который, взаимодействуя с клеточными рецепторами, способен снижать содержание молекул белка р53 в зоне ишемии, что спасает до 65% клеток. Прекрасный результат!

Таким образом, польза знаний об апоптозе приобретает все более конкретные очертания и будет становиться более весомой, ведь интенсивные исследования в этой области продолжаются.

Подготовил Руслан Примак, канд. хим. наук