

МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ОПУХОЛЕВОЙ КЛЕТКИ И ПУТИ ИХ МОДУЛЯЦИИ

Гусаковская Э. В., Павлючук А. Ю., Семенюк С-М. С.

*Гродненский государственный медицинский университет,
Гродно, Республика Беларусь*

Актуальность. Способность опухолевой клетки адаптироваться к изменениям окружающей среды во многом обусловлена особенностями метаболизма. Характеризуясь автономностью, злокачественная клетка не только программирует свой собственный метаболизм в зависимости от условий микросреды, но также изменяет метаболизм здоровых клеток [2]. Возникновение мутаций, развитие гипоксии и иммунных нарушений в условиях канцерогенеза модулируют метаболические свойства опухоли, приводя к накоплению токсичных метаболитов, истощению питательных веществ, супрессии противоопухолевого иммунного ответа и снижению эффективности цитостатической терапии [15]. Тщательное изучение механизмов метаболического перепрограммирования опухолевых клеток имеет определяющее значение для разработки эффективных антибластомных препаратов. Однако до настоящего времени остается открытым вопрос о первичности метаболических нарушений в патогенезе опухолевой прогрессии, а биохимические пути этого процесса недостаточно изучены [9]. В представленной работе обобщены сведения о метаболических особенностях опухолевых клеток, поддерживающих их прогрессию, а также освещены разрабатываемые перспективные способы антиметаболической терапии опухолей.

Цель. Аналитический обзор данных научно-медицинской литературы о метаболических особенностях опухолевой клетки и путях их модуляции.

Материалы и методы исследования. Поиск актуальных литературных данных осуществлен с использованием баз данных PubMed и Cochrane Library.

Результаты и обсуждение. Широко обсуждаемой особенностью раковых клеток, характеризующей их метаболизм, является повышенная зависимость от глюкозы как основного энергетического субстрата [10]. При этом образующийся в процессе гликолиза аденозинтрифосфат активно потребляется опухолью для обеспечения ее роста и пролиферации. Интенсивность гликолиза в опухолевой клетке возрастает пропорционально процессу дифференцировки опухоли. Предпочтительность анаэробного гликолиза аэробному дыханию даже при достаточном содержании кислорода приводит к образованию значительных количеств лактата, дизрегуляции генной экспрессии, активации определенных сигнальных путей, формированию метаболических нарушений в клетке и опухолевой прогрессии, что носит название эффекта Варбурга [1]. В результате использования этого более примитивного пути энергообразования, раковые клетки становятся способными производить энергию независимо от уровня кислорода и значительно увеличивать скорость метаболизма. В свою очередь,

закисление внеклеточного пространства лактатом способствует метастазированию злокачественных опухолей [9].

Кроме того, эффект Варбурга подчеркивает значение лактирования – формы посттрансляционной модификации белка – в прогрессировании рака. Регулируя транскрипцию генов и функцию белка, лактирование облегчает метаболическое перепрограммирование, позволяя опухолям адаптироваться к ограниченному поступлению питательных веществ и поддерживать быстрый рост [6]. Подтверждением значимости лактирования в прогрессии рака является обнаружение участков лактирования во всем опухолевом протеоме, а также вовлечение лактирования в прогрессирование целого ряда опухолей: рака мочевого пузыря, простаты, молочной железы, эндометрия, шейки матки, пищевода, колоректального рака, панкреатической протоковой аденокарциномы, холангиокарциномы, светлоклеточной почечноклеточной карциномы, глиомы, гепатоцеллюлярной карциномы, глазной меланомы [6].

Хотя гликолиз является основным процессом энергообеспечения опухолевой клетки, ее существование поддерживается путем реализации окислительного фосфорилирования. Интересно, что при некоторых видах рака этот процесс является доминирующим, несмотря на более низкую скорость продукции аденозинтрифосфата. Также обеспечение опухолевой клетки необходимыми метаболитами возможно за счет образования восстановленного никотинамидадениндинуклеотидфосфата в пентозофосфатном пути как одном из путей катаболизма глюкозы [5].

В свою очередь, содержание кислорода в ткани опухоли уменьшается от периферии к центру, вплоть до формирования аноксической зоны [3]. Вследствие воздействия продуктов жизнедеятельности злокачественной опухоли и химиотерапевтических препаратов на организм, а также разобщения опухоли процессов окислительного фосфорилирования в клетках накапливаются токсины, развивается гипоксия, снижается окислительно-восстановительный потенциал тканей [15]. Одновременно происходящее увеличение антиокислительной активности как способности угнетать образование свободных радикалов в ходе ферментативных реакций и непосредственного взаимодействия кислорода и биологического субстрата, прямо пропорционально массе злокачественной опухоли. В свою очередь, биологическим субстратом окислительных процессов выступают липиды, и их перекисное окисление приводит к подавлению клеточной пролиферации. Цитостатики инициируют изменение антиокислительной активности липидов опухоли и липидов здоровых тканей, при этом выраженность токсичности химиопрепаратов пропорциональна степени снижения антиокислительной активности липидов здоровых тканей.

Для функционирования, быстрого роста и деления раковые клетки требуют поступления большого количества аминокислот, например, глутамина. После поступления глутамина под действием фермента глутаминазы происходит его превращение в глутамат, который в последующем подвергается деаминации с образованием интермедиата цикла трикарбоновых кислот – альфа-кетоглутарата либо переаминируется в аспартат, необходимый для

биосинтеза нуклеотидов. Одним из путей метаболизма глутамина является его превращение в лактат или аланин, что наблюдается в случае экспорта митохондриального малата в цитозоль и декарбоксилирования малик-ферментом в пируват. Метаболизм глутамина непосредственно регулируется фактором транскрипции Мус через повышение экспрессии мембранных переносчиков глутамина и глутаминазы-1 [1].

Правильное определение основных метаболических путей раковой клетки может способствовать разработке адекватных методов противоопухолевой метаболической терапии, что является важным не только для контроля пролиферации и размножения опухоли, но и для полного ее уничтожения.

Разрабатываемые системы «нанодоставки», основанные на стратегии перепрограммирования опухолевого метаболизма путем истощения глюкозы, лактата, глутамина и глутатиона, а также изменения метаболизма металлов и ингибирования липидного обмена в сочетании с химио-, радио-, фотодинамической терапией и другими методами, могут улучшить терапию опухолей путем специфической доставки к опухоли [14; 15]. Наноматериалы в диапазоне 1-100 нм обладают уникальными оптическими, магнитными и электрическими свойствами, нацеленными на метаболизм раковых клеток, их микросреду, а также иммунную систему. Использование наноматериалов обусловлено их широким спектром действия в отношении раковой опухоли, специфичностью, низкой токсичностью, высокой эффективностью и биодоступностью. Их применение при терапии злокачественных опухолей возможно в виде наночастиц, липосом, твердых липидных наночастиц, наноструктурированных липидных носителей, наноэмульсий, дендримеров, графена, металлических наночастиц, полиэтиленгликоля [4].

Важным направлением в разработке противобластомных препаратов, модулирующих метаболизм опухолевых клеток, является нацеливание на ферменты лактирования путем использования антилактирующих препаратов [6]. Так, ингибирование пути «гликолиз-лактирование» возможно в условиях использования 2-DG (2-deoxy-glucose), предотвращающей превращение глюкозы в глюкозо-6-фосфат за счет подавления активности гексокиназы [12]. Ингибирование гликолиза также может быть достигнуто путем введения CircXRN2 [13]. Секретируемая гипофарингеальными и мандибулярными железами рабочих пчел *Apis mellifera* кислота маточного молочка ингибирует фермент лактатдегидрогеназу, предотвращая превращение пирувата в лактат [8]. Введение селективного конкурентного ингибитора гистонацетилтрансферазы p300 – C646 – подавляет активность фермента записи лактирования гистонов p300 [12]. В свою очередь, экстракт коры магнолии хонокиол повышает активность фермента стирания модификации гистонов SIRT (selective internal radiation therapy) [7].

Примером селективной трансляции в клетках млекопитающих является ATF4 (activating transcription factor 4), способствующий экспрессии генов, участвующих в реализации антиоксидантного ответа, биосинтеза и транспорта аминокислот и рассматриваемый в качестве фактора выживания раковых клеток. В свою очередь, истощение цистеина, полунезаменимой аминокислоты,

необходимой для синтеза антиоксиданта глутатиона, запускает процесс ферроптоза, неапоптотической гибели клеток, вызванной перекисным окислением и катализируемой железом, и индукцию ATF4 на уровне транскрипции. При этом адаптивный ответ ATF4 вызывается дефицитом лизосомального цистина, а не цитозольного цистеина. С целью потенцирования ферроптоза при злокачественных новообразованиях разрабатывается синтетический реагент мРНК CysRx, вводимый в форме липидных наночастиц, способный преобразовать цитозольный цистеин в лизосомальный цистин и максимизировать ферроптоз раковых клеток, эффективно подавляя рост опухоли *in vivo* [11].

Выводы. Таким образом, измененный метаболизм опухолевых клеток напрямую влияет на канцерогенез. Возникающий дефицит глюкозы, являющейся основным источником энергии, не является лимитирующим фактором для опухолевой прогрессии, что обуславливает одну из проблем метаболической терапии. Дополнительные трудности лечения злокачественных опухолей сопряжены с двойственностью эффектов антиокислительной защиты, снижение которой, с одной стороны, приводит к подавлению роста и пролиферации опухолевых клеток, а с другой – повышает скорость протекания свободнорадикальных реакций и потребление кислорода в здоровых тканях.

Правильное определение основного метаболического пути раковой клетки может способствовать разработке адекватных методов терапевтического воздействия, что важно не только для контроля пролиферации и размножения опухоли, но и для полного ее уничтожения. Стимулирование инновационных исследований в отношении перепрограммирования опухолевого метаболизма путем истощения глюкозы, лактата, глутамина и глутатиона, а также изменения метаболизма металлов и ингибирования липидного обмена является перспективным направлением медицинской науки. В свою очередь, разработка ингибиторов лактирования, наноматериалов и активаторов ферроптоза является частным примером многообещающего подхода в терапии опухолей.

ЛИТЕРАТУРА

1. Куликов, В. А. Метаболизм раковой клетки как терапевтическая мишень / В. А. Куликов, Л. Е. Беляева // Вестник ВГМУ. – 2016. – Том 15, №6. – С. 7–20.
2. Кушлинский, Н.Е. Молекулярно-биологические характеристики злокачественных новообразований / Н. Е. Кушлинский, М. В. Немцова // Вестник РАМН. – 2014. – Т. 1, № 2. – С. 5–15.
3. Cassileth, B. Oxygenotherapy / B. Cassileth // Oncology (Williston Park). – 2009. – Vol. 23, № 13. – P. 1182.
4. Cheng, Z. Nanomaterials for cancer therapy: current progress and perspectives / Z. Cheng, M. Li, R. Dey, Y. Chen // J Hematol Oncol. – 2021 – Vol. 14, № 1. – P. 85.

5. Coy, J. F. Mutations in the transketolase-like gene TKTL1: clinical implications for neurodegenerative diseases, diabetes and cancer / J. F. Coy [et al.] // Clin. Lab. – 2005. – Vol. 51. – P. 257–273.
6. He, Y. Lactylation in cancer: Mechanisms in tumour biology and therapeutic potentials / Y. He [et al.] // Clin Transl Med. – 2024ю – Vol. 14, № 11. – P. e70070.
7. Jin, J. SIRT3-dependent delactylation of cyclin E2 prevents hepatocellular carcinoma growth / J. Jin // EMBO Rep. – 2023. – Vol. 24, № 5. – P. e56052.
8. Melliou, E. Chemistry and bioactivity of royal jelly from Greece / E. Melliou, I. Chinou // J Agric Food Chem. – 2005. Vol. 53, № 23. – P. 8987-92.
9. Ortega, A. D. Glucose avidity of carcinomas / A. D. Ortega, M. San-chez-Arago, D. Giner-Sanches // Cancer Lett. – 2009. – Vol. 276, № 2. – P. 125–135.
10. Pavlova, N. N. The emerging hallmarks of cancer metabolism / N. N. Pavlova, C. B. Thompson // Cell Metab. – 2016. – № 23. – P. 27–47.
11. Swanda, R.V. Lysosomal cystine governs ferroptosis sensitivity in cancer via cysteine stress response / R. V. Swanda [et al.] // Mol Cell. – 2023. – Vol. 83, № 18. – P. 3347-3359.
12. Wang, X. BRAFV600E restructures cellular lactylation to promote anaplastic thyroid cancer proliferation / X. Wang [et al.] // Endocr Relat Cancer. – 2023. – Vol. 30, № 8. P. e220344.
13. Xie, B. CircXRN2 suppresses tumor progression driven by histone lactylation through activating the Hippo pathway in human bladder cancer / B. Xie [et al.] // Mol Cancer. – 2023. – Vol. 22, № 1. – P. 151.
14. Zhang, Z. Advances in nanodelivery systems based on metabolism reprogramming strategies for enhanced tumor therapy / Z. Zhang [et al.] // ACS Appl Mater Interfaces. – 2024. – Vol. 16, № 6. – P. 6689-6708.
15. Zhou, Y. Nanotechnology reprogramming metabolism for enhanced tumor immunotherapy / Y. Zhou [et al.] // ACS Nano. – 2024. – Vol. 18, № 3. – P. 1846-1864.

НАНОТОКСИКОЛОГИЯ: МЕХАНИЗМЫ ТОКСИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ УГЛЕРОДНЫХ НАНОТРУБОК И НАНОЧАСТИЦ СЕЛЕНА, КОБАЛЬТА И СЕРЕБРА

***Заводник И.Б.¹, Коваленя Т.А.¹, Лапина Е.А.¹, Ильич Т.В.¹,
Савко А.И.¹, Ануфрик С.С.¹, Анучин С.Н.¹, Заводник Л.Б.¹,
Климович И.И.²***

¹*Гродненский государственный университет имени Янки Купалы;*

²*Гродненский государственный медицинский университет,
Гродно, Республика Беларусь*

Актуальность. Загрязнения взвешенными частицами микро- и наноразмеров окружающей среды стало все возрастающей проблемой во всем мире за последние несколько десятилетий. Взвешенные вещества в атмосферном воздухе, воде, почве представляют собой смесь множества соединений (элементарного и органического углерода, переходных металлов,