ВЫСОКОРАЗРЕШАЮЩАЯ МАСС-СПЕКТРОМЕТРИЯ И МЕТАБОЛОМИКА: ПУТЬ К ВЫСОКОЧУВСТВИТЕЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКЕ РАКА ЯИЧНИКОВ

Сорокина Т.С., Замараева А.А.

Научный руководитель: канд. биол. наук, доц. Дорошенко Е.М.
Гродненский государственный медицинский университет

Актуальность. Эпителиальный рак яичников (ЭРЯ) – это злокачественная опухоль, возникающая из-за бесконтрольного роста клеток в ткани яичников. Как правило, поначалу протекает бессимптомно и даёт о себе знать только на поздних стадиях. Может проявляться неспецифическими симптомами, такими как боль, вздутие живота, слабость, потеря веса и др.

Является ведущей причиной смерти среди гинекологических злокачественных новообразований из-за отсутствия высокоточных диагностических тестов. Стандартным методом диагностики ЭРЯ является определение уровня CA-125 (раковый антиген 125), CEA (карциноэмбриональный антиген) и HE4 (эпидидимальный секреторный белок) в сочетании с УЗИ, но данный метод не обладает высокой чувствительностью и специфичностью.

Однако эти показатели имеют значительные недостатки при применении в клинических условиях. Например, CA125 имеет ограниченную диагностическую ценность, потому что он повышен менее чем в 50% случаев ранней стадии и не экспрессируется примерно на 20% всех опухолей ЭРЯ.

Необходимы новые подходы для улучшения диагностики.

Методы метаболомики, основанные на жидкостной хроматографии и масс-спектрометрии высокого разрешения, открывают новые перспективы для обнаружения и идентификации биомаркеров в фемтомолярном и аттомолярном диапазонах [1].

Цель. Проанализировать современное состояние проблемы использования метаболомики для высокочувствительной диагностики рака яичников

Материалы и методы. Анализируя современные источники, базу данных, литературу, проанализировали 32 публикации в области метаболомных исследований при раке яичника. В большинстве исследований сообщалось о нарушении регуляции фосфолипидов и аминокислот: гистидина, цитруллина, аланина и метионина. При этом комбинации более чем одного метаболита в качестве панели в различных исследованиях достигали более высокой чувствительности и специфичности для диагностики, чем один метаболит; например, комбинации различных фосфолипидов.

В 2024 году ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации провели исследование по изучению метаболомного профиля тканей пацеинтов с серозной аденокарциномой яичников для выявления потенциальных диагностических

Репозиторий ГГМУ

маркеров заболевания.

В исследовании участвовали 100 пациенток. В качестве объектов исследования использовали образцы нормальной и опухолевой ткани, полученные на этапе хирургического лечения. Средний возраст пациенток составил 54,2 года.

Результаты и их обсуждение. В ходе исследования [2] было выявлено 750 метаболитов. Из них в опухолевой ткани пациенток обнаружены 10 аминокислот и других низкомолекулярных соединений с повышенной концентрацией (кинуренин, фенилаланил-валин, лизофосфатидилхолин (18:3), аланил-лейцин и другие), а также 10 соединений с пониженной концентрацией (миристиновая кислота, аспартил-глицин и др.). Статистически значимые изменения: повышение концентрации кинуренина в 6,1 раза, фенилаланил-валина в 2,2 раза и других аминокислот, а также снижение концентрации N-ацетилпролина в 1,7 раза и аспартил-глицина в 5 раз по сравнению с нормальной тканью.

Изменение метаболизма триптофана при раке через кинурениновый путь привлекло широкое внимание как механизм, с помощью которого опухоли могут ускользать от иммунного контроля.

Кинуренин – промежуточный продукт ферментативного распада триптофана и биосинтеза никотиновой кислоты в организме человека. При ферментативном окислении кинуренин превращается в 3-оксикинуренин. Путь биотрансформации L-триптофана с образованием «кинурениновых» метаболитов играет важнейшую роль в механизмах иммунорегуляции и «негативном» контроле иммунного воспаления.

Нарушение регуляции метаболизма триптофана способствует росту опухоли и уклонению от иммунного ответа в первую очередь за счет создания иммуносупрессивного микроокружения опухоли (TME). Активация кинуренинового пути приводит к выработке иммуносупрессивных метаболитов, таких как кинуренин, которые модулируют иммунные реакции и способствуют онкогенезу в основном за счёт взаимодействия с арил-углеводородным рецептором (AHR).

Исследования также показывают, что ключевые ферменты, такие как IDO (индоламин-2,3-диоксигеназа) и TDO (триптофан-2,3-диоксигеназа), активируются при различных видах рака. Эта активация усиливает катаболизм триптофана в опухолях, вызывая иммуносупрессию, нарушая работу многочисленных барьеров и способствуя росту и метастазированию опухолей.

Эти ферменты увеличивают выработку кинуренина, активируя AHR, который способствует пролиферации, миграции и инвазии раковых клеток, а также вызывает иммуносупрессию за счёт истощения запасов триптофана и накопления иммуносупрессивных метаболитов.

Терапевтические стратегии, направленные на метаболизм триптофана, включают ингибиторы IDO, такие как индоксимод, который уменьшает иммуносупрессию и повышают эффективность других противоопухолевых препаратов.

Также существует все больше доказательств того, что метаболизм глутамина критически важен для всех клеточных процессов, включая развитие и

Репозиторий ГрГМУ

пролиферацию раковых клеток. Клетки опухоли яичников демонстрируют метаболическое перепрограммирование, становясь зависимыми от глутамина как основного источника энергии и предшественника нуклеотидов для синтеза ДНК/РНК.

Эффект Варбурга – ключевой аспект метаболизма раковых клеток, характеризующийся производством АТФ и лактата гликолизом даже при наличии кислорода. При этом сохраняется нормальное митохондриальное окислительное фосфорилирование и метаболизм глутамина. Глюкоза и глутамин критичны для пролиферации, обеспечивая биоэнергетику и субстраты для макромолекулярного синтеза. При дефиците глюкозы раковые клетки ускоренно преобразуют глутамин в лактат, создавая тем самым метаболический путь, независимый от глюкозы.

В клетках рака яичников недостаточность глутамина снижает рост клеток, значительно усиливает апоптоз, останавливает клеточный цикл в фазе G1 и увеличивает выработку реактивных форм кислорода (ROS). Кроме того, в условиях дефицита цистеина глутаминолиз способствует быстрому истощению GSH (глутатион), GPX4 (глутатионпероксидаза 4), что приводит к сильному ферроптозу. А ферроптоз в свою очередь, приводит к окислительному стрессу и гибели клетки. Раковые клетки яичников, особенно устойчивые к химиотерапии, проявляют повышенную глутаминовую зависимость. Соответственно ингибирование глутаминазы или блокада транспорта глутамина снижает пролиферацию, вызывает апоптоз и подавляет рост опухолей яичников на животных моделях [3].

Выводы. Эпителиальный рак яичников характеризуется высокой летальностью из-за отсутствия ранней диагностики. Метаболомика выявила значительные изменения метаболического профиля опухоли, включая дисрегуляцию метаболизма триптофана, активация кинуренинового пути приводит к накоплению иммуносупрессивного кинуренина, способствуя прогрессии. А клетки ЭРЯ демонстрируют повышенную зависимость от глутамина как источника энергии и для биосинтеза, особенно в химиорезистентных опухолях.

Эти метаболиты (кинуренин, фосфолипиды) и пути (кинурениновый, глутаминолиз) являются перспективными мишенями для разработки новых диагностических панелей и терапевтических стратегий (например, ингибиторы IDO, блокаторы глутаминолиза) для раннего выявления и преодоления химиорезистентности.

Литература

1. Ovarian cancer and glutamine metabolism / Z. Fasoulakis, A. Koutras, T. Ntounis [et al.] // Signal Transduction and Targeted Therapy. – 2023. – Vol. 24, № 5. – P. 5041.

2. Molecular mechanisms and therapeutic significance of tryptophan metabolism and signaling in cancer / J. Yan, D. Chen, Z. Ye [et al.] // Molecular Cancer. – 2024. – Vol. 23, № 1. – P. 241.

3. Возможности прогнозирования и лечения гинекологических заболеваний с помощью метаболомного скрининга / И. В. Кукес, О. Л. Молчанов, П. Б. Глаговский [и др.] // Лекарственные средства и рациональная фармакотерапия. – 2023. – Т. 3, № 4. – С. 20–21.

Репозиторий ГрГМУ