

РОЛЬ ТЕЛОМЕРАЗ В РАЗВИТИИ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ.



Фатхулла-Ходжаева Ясмينا Анваровна

студент, Ташкентский педиатрический медицинский институт,
Узбекистан, г.Ташкент

Рахимова Мадина Убайдлло кизи

студент, Ташкентский педиатрический медицинский институт,
Узбекистан, г.Ташкент

Акбарходжаева Хуршида Нажмиддиновна

доцент, Ташкентский педиатрический медицинский институт,
Узбекистан, г.Ташкент

Аннотация. В настоящее время самой актуальной проблемой в сфере здравоохранения являются онкологические заболевания, которые являются наиболее летальными и частота которых продолжает расти. По некоторым литературным данным известно что в 90 % случаев наблюдается активность теломеразы в раковых клетках. Теломераза и регулирующие ее работу механизмы могут быть важными мишенями в онкодиагностике и антираковой терапии. Одна из методов генной терапии в настоящее время является подавление активности теломеразы, которая приводит к иммортализации большинства раковых клеток.

Ключевые Онкогенез, теломераза, иммунотерапия.

Введение. Теломерами называют концевые участки хромосом, образованные специфической теломерной ДНК и белками. Теломераза – это фермент предотвращающий укорочение концевых участков хромосом путем добавления определенной нуклеотидной последовательности к 3'-концу цепи ДНК на участках теломер. При синтезе ДНК новая цепь оказывается всегда короче по сравнению с матричной цепью, и теломеразы достраивают цепь что бы информация не терялась. Теломераза содержит короткую матрицу РНК и теломеразную обратную транскриптазную активность. В норме теломеразная активность присутствует в эмбриональных, зародышевых и стволовых клетках.

В последние годы появляется все больше информации о раковых стволовых клетках. Образование раковых клеток – это сложный многостадийный процесс, протекающий на молекулярном, генетическом, клеточном, тканевом, органном и организменном уровнях в результате воздействия и взаимодействия различных экзо- и эндогенных канцерогенных факторов, приводящий при неблагоприятных для организма условиях к развитию злокачественной опухоли [1]. В литературных данных доказано происхождение опухоли из стволовой клетки. Развитие опухоли начинается с нарушения регуляции стволовой клетки, обладающей теломеразной активностью. В дальнейшем у таких клеток сохраняется большой запас пролиферативного потенциала, достаточный для приобретения различных злокачественных признаков.[2].

Так как фермент hTERT (теломераза) функционирует в патологических клетках, её можно рассматривать как антиген, связанный с опухолями. Когда теломераза действует внутри клетки, фрагменты обратной транскриптазы теломеразы отображаются на поверхности клетки и являются мишенями для иммунного ответа. При наличии антигенпредставляющих клеток больного, содержащих фрагменты белка hTERT, иммунный ответ усиливается, изначально на дендритических клетках и макрофагах. Пептиды на поверхности лимфоцитов (фрагменты белка hTERT) связываются с антигенами главного комплекса гистосовместимости класса I (HLA-A2.1), что приводит к усилению специфического иммунитета против антигенного пептида. Эта процедура имеет преимущество перед другими методами подавления теломеразы в том, что она исключает необходимость длительного ожидания результатов. Клинические испытания по специфическому усилению иммунного ответа против белка hTERT были проведены для опухолей простаты, рака поджелудочной железы и гепатоцеллюлярной карциномы [3]. Все эти вакцины способствуют усилению иммунного ответа против опухоли. Однако, на данный момент неизвестно,

как сильно могут пострадать нормальные стволовые клетки, обладающие теломеразной активностью. *Использование промоторов теломеразы (hTERT и hTR).* До клинических испытаний дошли конструкции в составе онколитического аденовируса, который инъецируется непосредственно в опухоль [3]. В составе вируса имеются гены, повышающие чувствительность клеток к предложенной терапии. Поскольку эти гены регулируются промоторами генов теломеразы, то их действие распространяется только на клетки с работающей теломеразой.

Вывод. Благодаря переходу в длительно неделящееся состояние некоторая часть опухолевых клеток способна избегать действия большинства химиотерапевтических агентов. 90% опухолей будут не способны расти, если полностью подавить действие теломеразы. Подавляя только теломеразу, невозможно получить быстрый эффект, необходимый для терапии. Ингибиторы теломеразы могут быть полезны только при относительно малом числе клеток. Из этого следует вывод: в длительной перспективе комбинированное лечение, а именно традиционные методы, действующие моментально и угнетающие основную массу опухоли и антителомеразная терапия, предотвращающая длительное размножение отдельных клеток (стволовых и раковых), будет несомненно лучше.

Литература.

1. Шейко, Я.И. Генетически детерминированные изменения фенотипа клеток млекопитающих в стареющих и иммортализованных клеточных популяциях: дис. на соискание ученой степени канд. биол. наук: 13.00.15 / Я.И. Шейко. – Минск, 2007. – 118 с.
2. Rahman R., Heath R., Grundy R. Cellular immortality in brain tumours: an integration of the cancer stem cell paradigm. Biochim. Biophys. Acta 2009; 1792: 280–8
3. Y. E. Yegorov “Telomeres, telomerase, oncogenesis and measure of health.”; [Shay J.W., Keith W.N. Targeting telomerase for cancer therapeutics. Br. J. Cancer

