

Материалы международной конференции “Молекулярная генетика, геномика и биотехнология”. Минск, 24–26 ноября 2004 г. – С.48-50.

НЕКОТОРЫЕ МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ПРЕДОТВРАЩЕНИЯ И ПОДАВЛЕНИЯ КАНЦЕРОГЕНЕЗА С ПОМОЩЬЮ АНТИМУТАГЕНОВ

Р. Гончарова¹, Т. Кужир¹, О. Даливеля¹, Г. Дубурс²

¹Институт генетики и цитологии НАН Беларуси, Минск-72, Академическая, 27;
e-mail: R.Goncharova@igc.bas-net.by

²Латвийский институт органического синтеза, Рига, Латвия

Канцерогенез представляет собой продолжительный многокомпонентный процесс, включающий стадии инициации, промоции и прогрессии. Стратегия предотвращения и подавления канцерогенеза должна основываться на понимании молекулярных механизмов, способствующих и препятствующих возникновению и развитию рака. В этом отношении интересны новейшие данные об антимутагенах, анализ и обобщение которых позволяет выделить следующие аспекты этой проблемы:

- эффекты антимутагенов на различных стадиях канцерогенеза;
- выявленные и потенциальные механизмы их действия при канцерогенезе;
- перспективы их применения для предотвращения рака и оптимизации его лечения.

На стадии инициации важнейшую роль играют повреждения ДНК, индуцированные мутагенами окружающей среды, в том числе, провоцирующими окислительный стресс. Молекулярные исследования выявляют тесную корреляцию между индукцией аддуктов ДНК некоторыми загрязнителями среды и случаями рака у грызунов, а также показывают, что фоновый спектр аддуктов ДНК не отличается от тех, которые индуцированы известными генотоксикантами [1, 2]. Последнее указывает на вклад эндогенных метаболитов и свободных радикалов кислорода в спорадический рак. С другой стороны, проясняется роль антимутагенов, подавляющих спонтанный мутагенез, в предотвращении таких случаев. Ранее нами показано, что производные 1,4-дигидропиридина (1,4-ДГП) снижают частоту спонтанных мутаций у дрозофилы на 50–85%, при этом эффективность их действия зависит от их антиоксидантной и электронодонорной способности [3, 4]. Отсюда следует, что соединения этой группы способны улавливать или подавлять продукцию свободных радикалов кислорода, что предполагает не только антимутагенную, но и антиканцерогенную активность.

Биотрансформация ксенобиотиков в организме может привести к их активации (I фаза), либо к обезвреживанию (II фаза). Поэтому влияние антимутагенов на этот процесс представляется перспективным для их использования в качестве превентивных средств против рака. Зависимость действия производных 1,4-ДГП от физиологического состояния животных [5, 6], а также обнаруженная ранее

способность повышать содержание глутатиона в тканях, указывали на стимуляцию под их влиянием фазы II. На основе экспериментальных данных нами было сформулировано положение о том, что антимуагены являются модификаторами экспрессии генов, в первую очередь, генов разнообразных защитных систем [7]. Исследования в этом направлении только начинаются; такая возможность установлена на примере селена и его глутатион-производных [8], которые подавляли экспрессию генов, задействованных в фазе I, и усиливали экспрессию генов, ответственных за ферменты фазы II.

Восстановление поврежденной ДНК является мощным барьером на пути не только мутагенеза, но и канцерогенеза. Поэтому в качестве антиканцерогенов могут быть использованы препараты, модулирующие различные пути репарации ДНК. Подобную активность проявляют некоторые фенольные компоненты растений, в частности, ванилин, коричный альдегид, изотиоцианаты. Применяя специальные подходы, позволяющие оценить эффективность репарации ДНК в половых клетках дрозофилы, мы показали, что производные 1,4-ДГП способствуют безошибочной репарации ДНК, снижая уровень химически индуцированных мутаций и разрывов хромосом [4]. Наиболее удивительными оказались результаты изучения эффекта материнской репарации в сочетании с эффектом хранения. В этом случае кластогенность ЭМС заметно уменьшалась не только сразу, но и через 7–14 суток после воздействия антимуагенов на самок, что указывало на длительную экспрессию генов репарации. Недавно молекулярными методами установлено, что эпигаллокатехин галлат вызывает экспрессию, по крайней мере, 15 из изученных 140 генов, имеющих отношение к репарации ДНК, в лимфобластоидных клетках человека [9].

Описанные механизмы предотвращают рак; его развитие зависит также от процессов, являющихся ключевыми на стадиях промоции и прогрессии: воспалительной реакции, апоптоза, ангиогенеза. Воспаление характеризуется увеличенной экспрессией специфических цитокинов и энзимов типа цитохромы 2 (СОХ-2), поэтому ингибиторы этих интермедиатов привлекают пристальное внимание как возможные средства, подавляющие канцерогенез. Интересно, что некоторые естественные антимуагены подавляют экспрессию СОХ-2 [10, 11], а некоторые производные 1,4-ДГП проявляют противовоспалительные свойства [12]. Среди антимуагенов выявлены индукторы апоптоза, который рассматривается как основной механизм, препятствующий развитию рака. Такими свойствами обладают ретиноиды, эпигаллокатехин галлат, изотиоцианаты. Некоторые из них (например, сульфорафан) проявляют комплементарную активность, модулируя биотрансформацию проканцерогенов, подавляя индукцию СОХ-2, индуцируя апоптоз и влияя на ангиогенез [11]. Таким образом, современные данные свидетельствуют, что антимуагены затрагивают практически все молекулярные мишени, ответственные за антиканцерогенез. Мультимишенный характер действия присущ и антимуагенам дигидропиридинового ряда [4, 13], что позволяет прогнозировать у них антиканцерогенную активность, а также открывает перспективы их использования как для подавления канцерогенеза на различных его стадиях, так и для оптимизации терапии рака.

ЛИТЕРАТУРА

1. Lutz W.K. *Endogenous genotoxic agents and processes as a basis of spontaneous carcinogenesis* // *Mutat. Res.*, 1990. V.238. P.287–295.
2. Gupta R.C., Lutz W.K. *Background DNA damage from endogenous and unavoidable exogenous carcinogenes: a basis for spontaneous cancer incidence?* // *Mut. Res.*, 1999. V.424. P.1–8.
3. Гончарова Р.И., Кужир Т.Д., Дубур Г.Я., Улдрикис Я.Р. *Сравнительное изучение антимутагенного действия соединений дигидропиридинового ряда в связи с их антиоксидантной активностью* // *ДАН СССР*, 1980. Е.255, №6. С.1483–1486.
4. Кужир Т.Д. *Антимутагены и химический мутагенез в системах высших эукариот* Минск: Технология, 1999. - 287с.
5. Goncharova R., Zabreiko S., Dalivelya O., Kuzhir T. *Anticlastogenicity of two derivatives of 1,4-dihydroisonicotinic acid in mouse micronucleus test* // *Mutat. Res.* 2001, V.496. P.129–135.
6. Гончарова Р.И., Даливеля О.В., Кужир Т.Д., Дубурс Г.Я., Улдрикис Я.Р. *Кластогенность этилметансульфоната и диметилтерефталата в микроядерном тесте и пути ее модификации* // *Цитология и генетика*, 2002. №1, С.14–25.
7. Гончарова Р.И. *Антимутагенез как генетический процесс* // *Вестник РАМН*, 1993. №1, С.26–33.
8. El-Bayoumi K., Narayanan B.A., Desai D.H. et al. *Mammary cancer chemoprevention by selenium: molecular mechanisms with cDNA microarray analysis*. Proceeding of ICMAA-VIII. Pisa, Italy, 4–8 October 2003. P. 41.
9. Werle-Schneider G., Hümmerich J., Bertram B. et al. *Expression profiles of DNA repair genes in human limpho-blastoid cells exposed to (-)-epigallocatechin gallat* // *ibid*, P.157.
10. Cavin C., Bezençon C., Guignard G., Schilter B. *Several complementary mechanisms may account for the chemopreventive properties of coffee*. // *ibid*, P. 20.
11. Gerhäuser C., Berl E., Pappa G. Et al. *Novel mechanisms of sulforaphane-mediated cancer chemoprevention*. // *ibid*, P. 52.
12. Klegeris A., Liutkevicius E., Mikalauskiene G., Duburs G. Et al. *Anti-inflammatory effects od cerebrocrast in a model of rat paw edema and on mononuclear THP-1 cells* // *Europ. J. Pharmacology*, 2002. V.44, P.203–208.
13. Кужир Т.Д., Гончарова Р.И. *Механизмы ингибирующего действия производных 1,4-дигидроизоникотиновой кислоты при химическом мутагенезе* // *Вестник РАМН*, 1995. №1, С.20–29.