

Актуальность

Одним из основных отличительных признаков опухолевых клеток является их геномная нестабильность, однако, при повреждении их ДНК механизмы репарации остаются функционирующими. Поскольку основные схемы лечения ЗНО с использованием лучевой и химиотерапии, направлены на повреждение ДНК, то модулирование механизмов репарации опухолевой ДНК с помощью новых лекарственных средств может совместно использоваться с основным лечением или воздействовать на устойчивый мутаторный фенотип. Еще более перспективным направлением при изучении механизмов репарации опухолевой ДНК является дальнейшее расширение терапевтического эффекта за счет использования концепции синтетической летальности, поскольку раковые клетки, вероятно, уже имеют нарушения в репарации ДНК, учитывая их мутаторный фенотип.

Цели и задачи исследования

Цель – поиск терапевтических методов, оказывающих повреждающее избирательное действие на опухолевые клетки путем ингибирования путей репарации их ДНК, для дальнейшей индивидуализации подходов к лечению злокачественных новообразований (ЗНО).

Задачи:

1. Анализ имеющихся данных о клинических исследованиях направленных на изучение механизмов репарации опухолевой ДНК и их ингибировании;
2. Найти возможные варианты применения препаратов ингибиторов репарации ДНК в комбинации с противоопухолевой терапией;
3. Оценить перспективы развития данного направления терапия.

Материалы и методы исследования.

Проведен информационный поиск в базах данных PUBMED, Frontiersin, Tandfonline с использованием следующих ключевых слов: DNA repair, DNA repair inhibitors, cancer therapy, synthetic lethality. Исключены статьи с дублирующей информацией. Всего найдено 450 статей, из них релевантных 276 статей. Источник финансирования отсутствует.

Результаты

Одним из основных отличительных признаков опухолевых клеток является их геномная нестабильность. Поддержание целостности генетического материала имеет первостепенное значение для клеток, в следствие чего те развили сложные сигнальные пути по отслеживанию и восстановлению поврежденной ДНК (Рис.1).

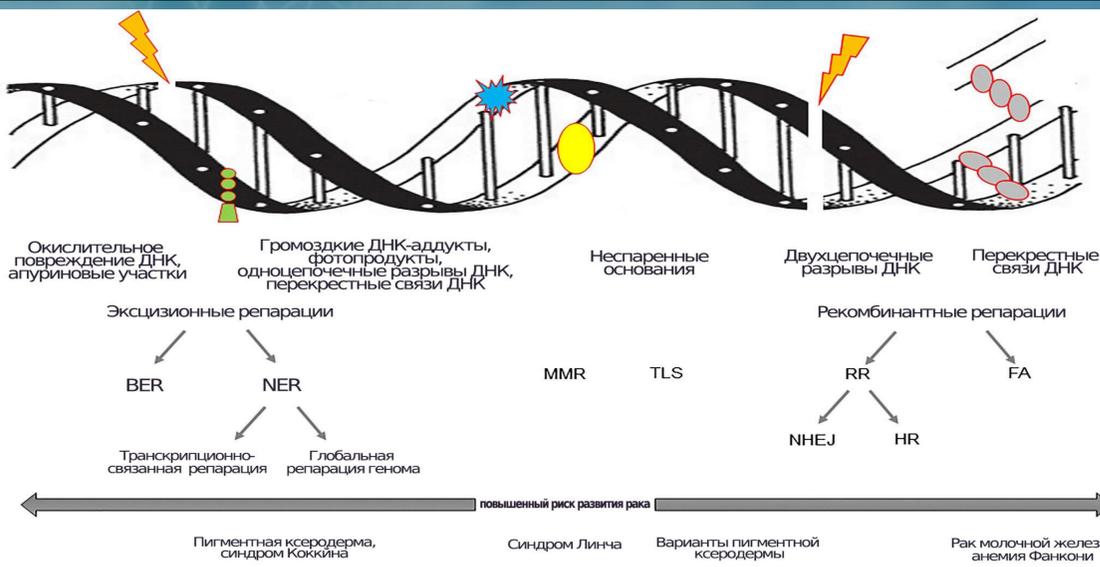
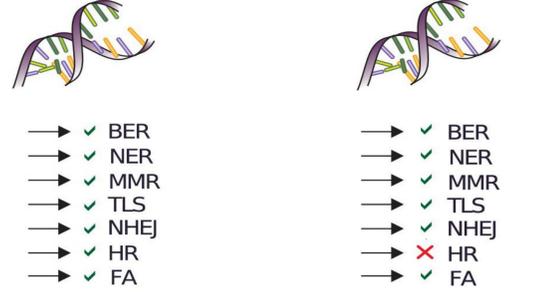


Рис.1. На данный момент известно о существовании семи основных путей репарации ДНК: эксцизионная репарация оснований (BER); эксцизионная репарация нуклеотидов (NER); эксцизионная репарация неспаренных оснований (MMR); синтез транслезии (TLS); негомологичное соединение концов (NHEJ); гомологичная рекомбинация (HR), анемия Фанкони (FA)[1].

Поврежденную ДНК возможно восстановить. Адекватное поддержание структуры генома и точность передачи ДНК дочерним клеткам требуют вышеуказанных механизмов репарации ДНК, так же, как и координации этих механизмов с контрольными точками клеточного цикла. Опухолевая клетка представляет собой совокупность множества мутаций: некоторые из этих мутаций негативно влияют на рост опухоли (что объясняет высокую степень апоптоза в некоторых солидных опухолях), другие же потенцируют неограниченную пролиферацию клеток (Рис.2)[1].

Здоровая клетка Опухолевые клетки



Дефицит одного из путей репарации ДНК может служить мишенью для проведения химио-лучевой терапии

Рис.2. Раковые клетки часто имеют дефекты в одном из путей репарации ДНК, которые возникают либо в результате мутации, либо в результате эпигенетического подавления гена в этом пути. Дефицит пути репарации ДНК приводит к увеличению частоты мутаций, амплификации генов и транслокации хромосом, что в конечном итоге становится причиной появления более злокачественного фенотипа клетки.

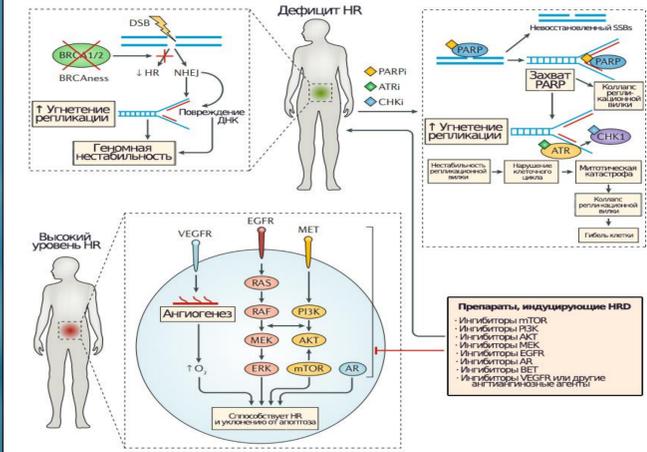


Рис.4. Стратегии комбинирования, основанные на биомаркерах, для усиления реакции на ингибиторы PPARP. Раковые клетки, имеющие дефицит гомологичной рекомбинации (HRD) или "BRCAness"/"HRDness", восприимчивы к ингибиторам PPARP. Приобретенная устойчивость к ингибиторам PPARP возникает вследствие фенотипического высвобождения пути HR или путем уменьшения угнетения репликации и потенциально может быть преодолена путем применения терапии в комбинации ингибиторов PPARP с ингибиторами ATR (ATRi) и/или ингибиторами киназ контрольных точек клеточного цикла (CHKi). Данные онкогенные факторы и метаболические пути, специфичные для определенных типов опухолей, могут стимулировать активность пути HR, обеспечивая выживание раковых клеток и устойчивость к ингибиторам PPARP. Учитывая быстро растущее число рациональных комбинаций, функциональные биомаркеры пути HR, угнетения репарации и захвата PARP, чтобы дать рекомендации относительно того, какую комбинацию следует использовать для какого типа опухоли и в какой момент времени. AR – рецепторы андрогена; BET – бромодомен и экстратерминальный домен; DSB – двухцепочечный разрыв ДНК; SSBs – одноцепочечный разрыв ДНК.

Клетки, у которых есть дефицит одного из путей репарации ДНК, могут стать чрезмерно зависимыми от другого пути, и воздействие на этот компенсаторный путь может привести к селективному уничтожению раковых клеток. Данный подход к терапии ведет к индивидуализации лечения пациентов, что в свою очередь улучшает прогноз от терапии[3].

Для поиска дефицита путей репарации и комбинаций синтетической летальности существует как генетические, так и биохимические скрининги. Выявления этих мутаций направлено на поиск мишени для назначения препаратов ингибиторов путей репарации ДНК (Рис.3).



Рис.3. Методы диагностики, используемые для определения молекулярной и гистологической характеристики опухолевых клеток.

Поскольку основные схемы лечения ЗНО с использованием лучевой и химиотерапии, направлены на повреждение ДНК, то модулирование механизмов репарации опухолевой ДНК с помощью новых лекарственных средств может совместно использоваться с основным лечением или воздействовать на устойчивый мутаторный фенотип[2].

Большинство современных методов лечения неявно зависят от разности функционирования здоровой и опухолевой клетки; они убивают раковые клетки преимущественно из-за их быстрого деления и нерегулируемого роста. Положительный терапевтический эффект может быть усилен путем достижения лучшей дифференциации этих клеток с помощью концепции синтетической летальности (Рис.5).

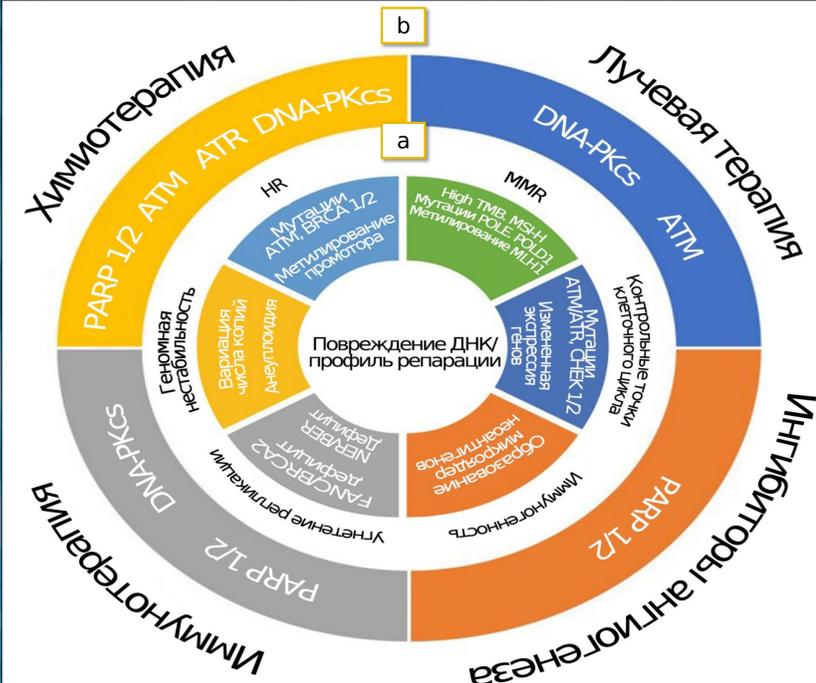


Рис.5. Генетические мутации, связанные с дефицитом тех или иных путей репарации и способы их терапии. а) Известные генетические изменения, связанные с нарушением целостности генома в раковых клетках, приводящие к их гибели. б) Варианты комбинированного применения ингибиторов репарации ДНК, связанных с ответом на повреждение ДНК, с известными противоопухолевыми методами лечения.

В настоящий момент известно о двух основных способах применения ингибиторов репарации ДНК: в комбинации с традиционным противоопухолевым лечением, где ингибитор является сенсибилизатором, а также в монотерапии, основанной на знаниях механизмов синтетической летальности. Основной группой препаратов являются ингибиторы PARP, такие как Olaparib, Niraparib, Rucaparib и Talazoparib. Но также существуют и ряд других групп, получивших свое распространение: ингибиторы ATM (AZD0156, AZD1390, KU-5933), ингибиторы ATR (M6620, VE-821, BAY1895344), HR ингибиторы (Mirin, CYT-0851, 6-OH-dopa), ингибиторы NHEJ (UNC2170, Novobicin), ингибиторы BER/MMR (E3330, NSC666715), ингибиторы ER/FA (Phenylbutyrate, Curcumin, ML323), проходящие разные фазы клинических испытаний[4]. В настоящее время в России зарегистрированы 2 PPARP-ингибитора – олапариб и талазопариб, которые используются в терапии метастатического BRCA-ассоциированного HER2-негативного РМЖ и BRCA-ассоциированного рака яичников.

Вывод

Анализ клинических исследований и разбор механизмов репарации ДНК здоровых и опухолевых клеток выявил основные различия сигнальных путей этих процессов. Диагностика индивидуальных нарушений в том или ином пути репарации является мишенью для прицельного персонализированного воздействия на этот дефект. Применение ингибиторов путей репарации опухолевой ДНК повышает чувствительность к терапии ЗНО и может быть использована для преодоления резистентности к противоопухолевой терапии. Индивидуально подобранная комбинация ингибиторов репарации опухолевой ДНК с другими противоопухолевыми лекарственными средствами повышает их взаимную эффективность, следствием чего может быть достигнут индивидуальный подход к лечению ЗНО.

Литература

1. Kiwerska K, Szyfter K. DNA repair in cancer initiation, progression, and therapy—a double-edged sword. J Appl Genet. 2019;60(3-4): 329-334. doi: 10.1007/s13353-019-00516-9.
2. Lodovichi S, Cervelli T, Pelliccioli A, Galli A. Inhibition of DNA Repair in Cancer Therapy: Toward a Multi-Target Approach. Int J Mol Sci. 2020;21(18): 6684. doi: 10.3390/ijms21186684.
3. Klinakis A, Karagiannis D, Rampias T. Targeting DNA repair in cancer: current state and novel approaches. Cell Mol Life Sci. 2020;77(4): 677-703. doi: 10.1007/s00018-019-03299-8.
4. Pilič PG, Tang C, Mills GB, Yap TA. State-of-the-art strategies for targeting the DNA damage response in cancer. Nat Rev Clin Oncol. 2019;16(2): 81-104. doi: 10.1038/s41571-018-0114-z.