



Роль Генов-Супрессоров Опухолей И Юнотрансформации Ксенобиотиков И Цитогенов И Формирование Уровней Экспрессии Химерных Онкогенов BCR / ABL И Больных С ХМЛ

1. Хомидчонова Шахзода Хасанзода

Received 7th Aug 2022,
Accepted 6th Sep 2022,
Online 8th Oct 2022

¹ Ассистент, Фаргонский медицинский институт общественного здравоохранения

Аннотация: В данной статье рассматривается роль генов-супрессоров опухолей и трансформаций ксенобиотиков и цитогенов в уровне экспрессии химерного онкогена BCR/ABL у больных ХМЛ, ксенобиотики вызывают различные аллергические заболевания и генетические изменения в организме, подавляют иммунитет и вызывают другие последствия.

Ключевые Слова: ксенобиотики, Филадельфийная хромосома, хромосомно-положительный лейкоз, к апоптозу, иматиниб.

Ксенобиотики (греч. xenos — бегова) — различные чужеродные для живых организмов органические соединения. Химические вещества, созданные в результате хозяйственной деятельности человека и связанные с биологическим круговоротом веществ. К ним относятся пестициды, бытовая химия, различные лекарства, стиральные порошки, минеральные удобрения и другие. Ксенобиотики могут оказывать разрушительное воздействие на живые организмы при попадании в окружающую среду в больших количествах. Ксенобиотики могут вызывать различные аллергические заболевания и генетические изменения в организме, ослаблять иммунитет и вызывать другие последствия.

Считается, что химерный белок Bcr-Abl играет центральную роль в патогенезе филадельфийского (Ph) хромосомно-позитивного лейкоза, особенно хронического миелоидного лейкоза (CML). Эта аномалия была обнаружена Джанет Роули в 1972 году и связана с реципрокной транслокацией между хромосомами 9 и 22. Точка останова Bcr может привести к образованию трех слитых белков, каждый из которых проявляет нерегулируемую активность РТК. Основными механизмами, характерными для Bcr-Abl-положительных клеток, особенно при ХМЛ, являются повышенная пролиферация, повышенная устойчивость к апоптозу и изменение их адгезионных свойств. Мутационный анализ показывает, что активность протеинтирозинкиназы является абсолютным требованием для злокачественной трансформации и не может быть дополнена нижестоящими эффекторами. По этим причинам ингибитор тирозинкиназы Bcr-Abl должен быть эффективным и селективным средством лечения ХМЛ.

ГЕН C–ABL C–ABL известный как онкоген 1, или вирусный гомолог Абельсон мышинового лейкоза. C–ABL используется для обозначения версии гена, найденного в пределах генома млекопитающих, в то время как v–ABL относится к вирусному гену [5]. Ген c–ABL локализован в длинном плече 9 хромосомы и кодирует нерецепторные ядерные ферментативные белки и цитоплазматические тирозинкиназы, участвующие во многих клеточных процессах. Белки семейства ABL локализованы в различных внутриклеточных местах, включая ядра, цитоплазму, митохондрии и эндоплазматический ретикулум, где он взаимодействует с большим разнообразием клеточных белков, включая сигнальные адаптеры, киназы, фосфатазы, регуляторы клеточного цикла, транскрипционные факторы, белками цитоскелета [6].

Большинство тестов основаны на обнаружении специфических лейкозных ДНКпоследовательностей. Обычно это достигается за счет использования высоко чувствительной методики, такой как полимеразная цепная реакция (PCR). Избранная для детекции ДНКпоследовательность может вносить свой вклад в патогенез лейкоза или может быть просто с ним ассоциирована [7].

C–ABL – это протоонкоген, который кодирует цитоплазматическую и ядерную протеинтирозинкиназу, которые, в свою очередь, вовлечены в процессы дифференцировки клеток, клеточного деления, клеточной адгезии и реакции на стресс. Функции нерецепторной тирозинкиназы сложно преувеличить – это роль в процессе роста клеток и их выживание, ремоделирования цитоскелета в ответ на внеклеточные стимулы, подвижность клеток и их адгезия. Кроме того, это работа с рецепторами эндоцитоза и аутофагии, в ответ на повреждение ДНК, и апоптоз [8, 9, 10, 11].\

С медицинской точки зрения определение c–ABL весьма важно, поскольку есть причинно-следственная связь между синтезом химерного белка Abl–Bcr, вызванного транслокацией и образованием химерного гена ABL–BCR в так называемой Филадельфийской хромосоме и развитии хронического миелоидного лейкоза [12].

Гены Семейства Bcr:

Ген BCR (Breakpoint Cluster Region – зона ложного точкового кластера) известен также, как антиген рака почки NY–REN. BCR и является одним из двух генов в комплексе BCR–ABL, который связан с Филадельфийской хромосомой. Нормальный ген BCR локализован в длинном плече 22 хромосомы (рис. 2). В настоящее время известно, что нормальный ген BCR кодирует два основных белка [13, 14, 15]. Белки, кодируемые данным геном, обладают серин-треенин киназной активностью, а также являются ГТФ-активирующими белками

Недавние исследования быстро добавляют новые и важные идеи в сложные функции нормального гена BCR и организацию BCR– ABL химеры, а также обосновывают потенциальные терапевтические прорывы в лечении лейкозов, ассоциированных с Филадельфийской хромосомой. Термин «зона ложного точкового кластера, или Breakpoint Cluster Region – BCR» был впервые применен к промежутку ДНК на длинном плече хромосомы, который нарушается у пациентов с ХМЛ [16] и имеет свое проявление в Филадельфийской хромосоме, образующейся в результате транслокации генов между 9 и 22 хромосомой (рис. 3) [17, 18, 19]. Последующие исследования показали, что данный фрагмент локализовался в центральной области гена BCR [20]. В настоящее время хорошо известно, что точка остановки в BCR может быть переменной, а при гибридизации вместе с ABL приводит к гибридной постоянной точке [21-23]. Образованный химерный (гибридный) генотип характеризует фенотипически острый лимфоидный лейкоз. Синтезированный химерный белок имеет тирозинкиназную активность, причем наличие в клетке данного онкобелка тормозит

функцию своих нормальных аналогов. Было обнаружено, что высокие уровни мРНК гена BCR обнаружены в тканях мозга и гемопоэтических клетках [24]. Однако до настоящего времени непонятно, как химерный ген BCR-ABL и его продукт влияют на кроветворные клетки. Bcr белок экспрессируется в основном на ранних стадиях дифференцировки миелоидных клеток, и его уровни значительно сокращаются при созревании в полиморфно-ядерных лейкоцитах [25]. Поскольку BCR-ABL экспрессируется с промотора BCR, неудивительно, что этот белок показывает аналогичную корреляцию между характером экспрессии и миелоидной дифференцировкой [26].

Селективные методы лечения сосредоточены на лечении ХМЛ, потому что его мишень, в отличие от других видов рака тела, четко определена. В геноме человека известны сотни протеинкиназ, и требовалось лекарство, нацеленное на единственный сайт связывания АТФ протеинкиназы. Блокируя связывание АТФ, фосфорилирование предотвращается, и клетки, экспрессирующие Bcr-Abl, имеют дефекты роста или подвергаются апоптозу.

Иматиниб (STI571) является первым препаратом из группы ингибиторов тирозинкиназы Bcr-Abl, который предотвращает связывание АТФ с доменом Abl за счет взаимодействия шести водородных связей. Водородные связи включают пиридин-N и основную цепь-NH Met-318, аминопиримидин и боковую гидроксильную цепь Thr-315, амидную-NH и боковую карбоксилатную цепь Glu-285, карбонил и основную цепь-NH Asp-381, протонированный метилпиперазин с карбонильными атомами основной цепи Ile-360 и His-361. Кроме того, ряд ван-дер-ваальсовых взаимодействий способствует связыванию. Устойчивость к иматинабу можно разделить на BCR-независимые и -зависимые механизмы. Родственный механизм зависит от увеличения последовательности ДНК гена тирозинкиназы BCR-ABL, что приводит к высокой экспрессии патогенов. Точечная мутация в киназном домене Bcr-Abl приводит к нарушению сайта связывания иматиниба с тирозинкиназой, что приводит к потере чувствительности к препарату. T315I является редкой мутацией из-за ее устойчивости ко всем одобренным ингибиторам Bcr-Abl до понатиниба. Это может быть связано со сдвигом пары оснований цитозин на тиамин (C-> T) в положении 944 гена Abl. Это приводит к разрушению необходимой молекулы O2, необходимой для образования водородных связей между иматинабом и киназами Bcr-Abl. Наиболее распространенная мутация произошла в цикле связывания и активации АТФ. Это приводит к искажению петель, в результате чего киназный домен не может принять неактивную конформацию, необходимую для связывания с иматинибом. Bcr-независимая резистентность вызывается избыточной экспрессией помпы оттока Р-гликопротеина, активацией киназы семейства Src или низкой экспрессией, активностью или полиморфизмом OCT1. Решением проблемы резистентности является увеличение дозы иматинаба, введение нескольких ингибиторов киназы Abl и одновременное применение двух препаратов с разными путями. Нилотиниб (AMN107) и дазатиниб (BMS-345825) представляют собой препараты второго поколения с меньшей резистентностью и непереносимостью, чем иматиниб. Нилотиниб является селективным ингибитором, который связывается с неактивной конформацией киназного домена Abl в основном за счет липофильных взаимодействий, тем самым блокируя его каталитическую активность, в 10-30 раз более эффективную, чем иматиниб. Взаимодействия связывания H2 с участием пиридил-N и основной цепи NH Met-318, амина-NH и боковой цепи OH Thr 315, амидо-NH, карбоксилата боковой цепи Glu-286 и амидокарбонила связываются с киназным доменом в *sidra*. Костяк NH Asp-381. Эффективен против всех типов резистентности, кроме мутации T315I. Его неудача в отношении T315I объясняется потерей H-связывающих взаимодействий между треонином-O и анилином-NH в нилотинибе и стерическим конфликтом между изолейцин-метильной группой и 2-метилфенилфенильной группой нилотиниба. Дазатиниб является многоцелевым ингибитором киназ семейства Bcr-Abl и Src дикого типа с дополнительной ингибирующей активностью в

отношении нижестоящих киназ. В отличие от большинства ингибиторов тирозинкиназы дазатиниб связывается с активной конформацией киназы Abl. Ингибиторы первого и второго поколения показали многообещающие результаты, но постоянно встречаются новые мутации, что требует открытия большего количества лекарств.

Используемые Ссылки

1. Ноуэлл П., Хангерфорд Д. Мельчайшая хромосома при хроническом гранулоцитарном лейкозе человека. *Вехи медицинской генетики: классические статьи с комментариями*. 2004 г.; 132 (51):103. [Академия Google]
2. Кларк С.С., Маклафлин Дж., Тиммонс М., Пендергаст А.М., Бен-Нерия И., Доу Л.В., Крист В., Ровера Г., Смит С.Д., Витте О.Н. Экспрессия характерного онкогена BCR-ABL при Ph1-положительном остром лимфоцитарном лейкозе (ALL) *Science (Нью-Йорк, штат Нью-Йорк)* 1988; 239 (4841, часть 1): 775. [PubMed] [Академия Google]
3. Конопка Д.Б., Ватанабэ С.М., Витте О.Н. Изменение человеческого белка c-abl в клетках лейкемии K562 выявляет связанную с ним активность тирозинкиназы. *Клетка*. 1984 год; 37 (3): 1035. doi: 10.1016/0092-8674(84)90438-0. [PubMed] [CrossRef] [Академия Google]
4. Роули Дж.Д. Новая последовательная хромосомная аномалия при хроническом миелогенном лейкозе, идентифицированная с помощью флуоресценции хинакрина и окрашивания по Гимзе. *Вехи медицинской генетики: классические статьи с комментариями*. 2004 г.; 243 (51): 104. [Академия Google]
5. Structure of the Bcr-Abl oncoprotein oligomerization domain / X. Zhao [et al.] // *Nat. Struct. Biol.* – 2002 Feb. – Vol. 9, N 2. – P. 117–120.
6. Bcr and Abl interaction: oncogenic activation of c-Abl by sequestering Bcr / X. Ling [et al.] // *Cancer Res.* – 2003 Jan. – Vol. 63, N 2. – P. 298–303
7. Смолякова, Р. М. Молекулярно-генетические методы исследования в онкологии / Р. М. Смолякова // *Онкологический журнал*. – 2011. – Т. 5, № 4. – С. 37–41.
8. Bcr-Abl oncoproteins bind directly to activators of the Ras signalling pathway / L. Puil [et al.] // *EMBO J.* – 1994 Feb. – Vol. 13, N 4. – P. 764–773.
9. Lionberger, J. M. Transformation of myeloid leukemia cells to cytokine independence by BcrAbl is suppressed by kinase-defective Hck / J. M. Lionberger, M. B. Wilson, T. E. Smithgall // *J. Biol. Chem.* – 2000 Jun. – Vol. 275, N 24. – P. 18581–18585.
10. The SH2-containing adapter protein GRB10 interacts with BCR-ABL / R. Y. Bai [et al.] // *Oncogene*. – 1998 Aug. – Vol. 17, N 8. – P. 941–948.
11. CRKL binding to BCR-ABL and BCR-ABL transformation / K. S. Kolibaba [et al.] // *Leuk. Lymphoma*. – 1998 Mar. – Vol. 33, N 1/2. – P. 119–126.
12. Regulation of dendritic arborization by BCR Rac1 GTPase-activating protein, a substrate of PTPRT / A. R. Park [et al.] // *J. Cell. Sci.* – 2012 Oct. – Vol. 125, N 19. – P. 4518–4531.
13. Identification of two normal BCR gene products in the cytoplasm / S. Dhut [et al.] // *Oncogene*. – 1988 Nov. – Vol. 3, N 5. – P. 561–566.
14. Evidence that the PHL gene encodes a 160,000-dalton phosphoprotein with associated kinase activity / K. Stam [et al.] // *Mol. Cell. Biol.* – 1987 May. – Vol. 7, N 5. – P. 1955–1960.
15. Amson, R. B. Identification of a 130 Kda BCR related gene product / R. B. Amson, C. Marcelle, A. Telerman // *Oncogene*. – 1989. – Vol. 4, N 2. – P. 243–247.

16. Rowley, J. D. A new consistent chromosomal abnormality in chronic myelogenous leukaemia identified by quinacrine fluorescence and Giemsa staining / J. D. Rowley // *Nature*. 1973 Jun. – Vol. 243, N 5405. – P. 290–293.
17. Philadelphia chromosomal breakpoints are clustered within a limited region, bcr, on chromosome 22 / J. Groffen [et al.] // *Cell*. – 1984 Jan. – Vol. 36, N 1. – P. 93–99.
18. Prakash, O. High resolution chromosomes of the t(9;22) positive leukemias / O. Prakash, J. J. Yunis // *Cancer Genet. Cytogenet.* – 1984 Apr. – Vol. 11, N 4. – P. 361–367.
19. Konopka, J. B. An alteration of the human c-Abl protein in K562 leukemia cells unmasks associated tyrosine kinase activity / J. B. Konopka, S. M. Watanabe, O. N. Witte // *Cell*. – 1984 Jul. – Vol. 37, N 3. – P. 1035–1042.
20. The human cellular ABL gene product in the chronic myelogenous leukemia cell line K562 has an associated tyrosine protein kinase activity / W. Kloetzer [et al.] // *Virology*. – 1985 Jan. – Vol. 140, N 2. – P. 230–238.
21. Alternative 5' exons in c-ABL mRNA / Y. BenNeriah [et al.] // *Cell*. – 1986 Feb. – Vol. 44, N 44. – P. 577–586.
22. Identification of molecular variants of p210bcr-abl in chronic myelogenous leukemia / R. Kurzrock [et al.] // *Blood*. – 1987 Jul. – Vol. 70, N 1. – P. 233–236. 25. Unique fusion of BCR and c-ABL genes in Philadelphia chromosome positive acute lymphoblastic leukemia / A. Hermans [et al.] // *Cell*. – 1987 Oct. – Vol. 51, N 1. – P. 33–40.
23. Novel chimaeric protein expressed in Philadelphia positive acute lymphoblastic leukaemia / L. C. Walker [et al.] // *Nature*. – 1987 Oct-Nov. – Vol. 329, N 6142. – P. 851–853.
24. Collins, S. Expression of BCR and BCR-ABL fusion transcripts in normal and leukemic cells / S. Collins, H. Coleman, M. Groudine // *Mol. Cell. Biol.* – 1987 Aug. – Vol. 7, N 8. – P. 2870–2876.
25. Subcellular localization of Bcr, Abl, and BcrAbl proteins in normal and leukemic cells and correlation of expression with myeloid differentiation / Wetzler M. [et al.] // *J. Clin. Investig.* – 1993 Oct. – Vol. 92, N 4. – P. 1925–1939.
26. Heisterkamp, N. ABR, an active BCR-related gene / N. Heisterkamp, C. Morris, J. Groffen // *Nucleic Acids Res.* – 1989. – Vol. 17, N 21. – P. 8821–8831.