

# ГИПЕРТЕРМИЯ КАК МОДУЛЯТОР РАДИОРЕЗИСТЕНТНОСТИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННОЙ ОПУХОЛИ

*Работа выполнена  
студ. 2 курса леч. ф-та 1214 группы  
Абламейко А. И.  
науч. рук.: канд. мед. наук, доц. Кейс Г. Д.  
каф. радиац. медицины и экологии  
БГМУ, г. Минск*

- 1. Актуальность темы**
- 2. Нормальная клетка – репарация ДНК**
- 3. Злокачественная клетка – репарация ДНК**
- 4. Механизмы и последовательность событий в клетке под воздействием ИИ**
- 5. Механизмы утраты чувствительности к ИИ. Сигнальные пути.**
- 6. Гипертермия. Пути реализации эффекта:**
  - Protein-DNA interaction**
  - Protein-protein interaction**

# АКТУАЛЬНОСТЬ

*Комплексное лечение (т.е. последовательное или одновременное применение нескольких методов в расчете на синергетический эффект) – главный подход к лечению в онкологии*

*Основное направление – сочетанное действие ионизирующего излучения и гипертермии*

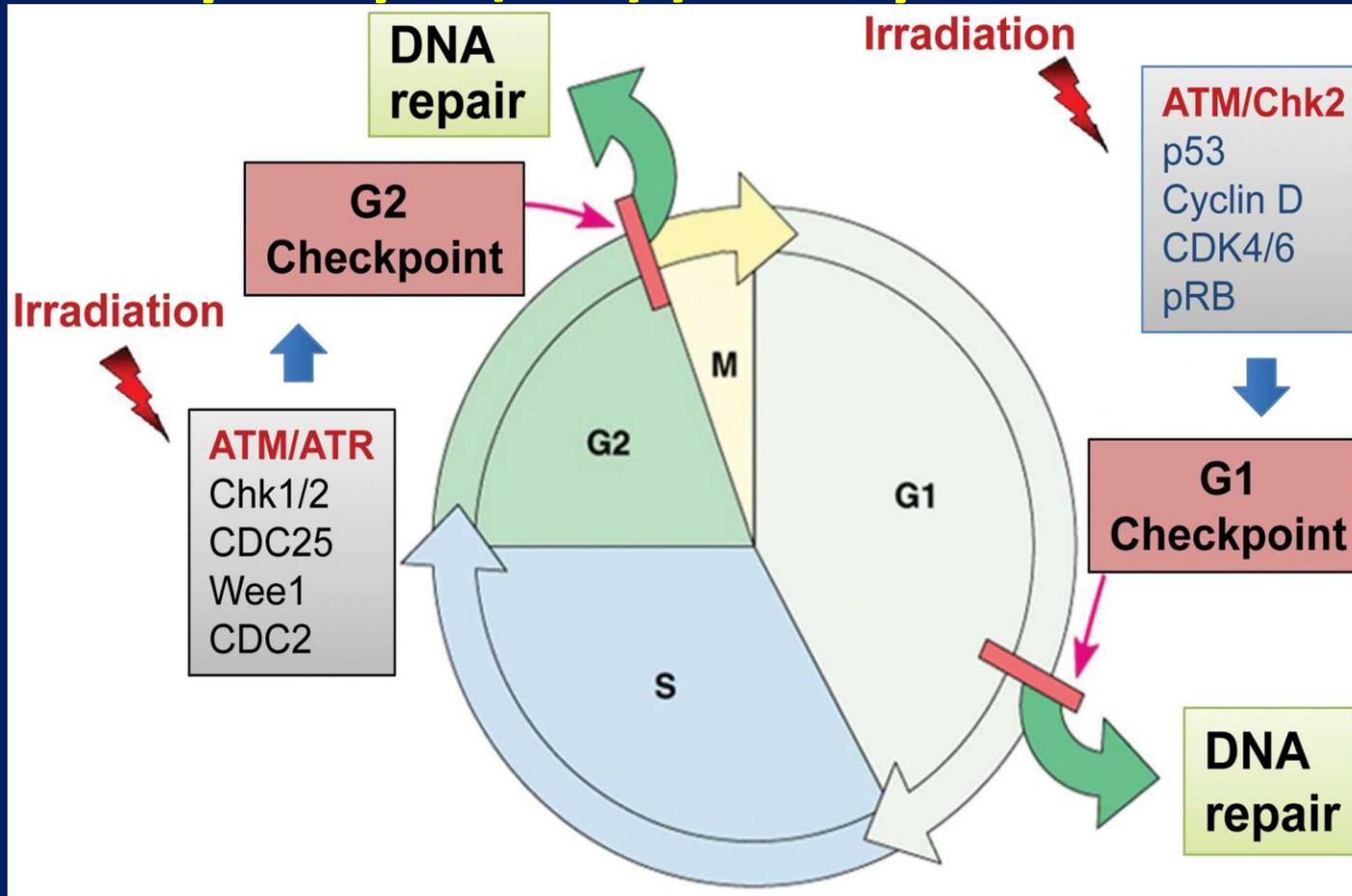
## *Цель:*

- Изучить механизмы радиосенсибилизации клетки и собственно гипертермии как фактора радиосенсибилизации.

## *Задача:*

- Выяснить механизмы действия гипертермии как сочетанного с ионизирующим излучением фактора радиосенсибилизации

# Механизм репарации ДНК нормальной клетки



## Особенность клетки злокачественной опухоли

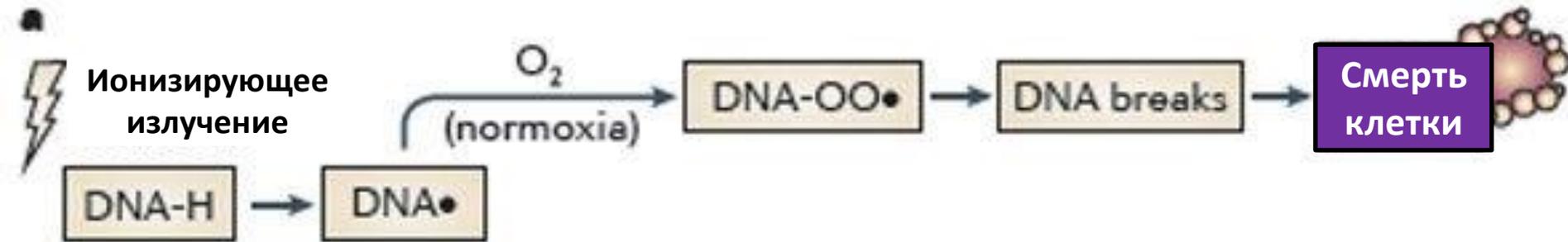
1. контрольная точка G1 / S дефективна в большинстве злокач. клеток из-за мутаций ключевых регуляторов этого контрольного пункта.
2. активация контрольной точки G2 / M редко встречается в злокач. клетках, так как эта контрольная точка работает в основном через независимый от p53 механизм.

# *Механизмы действия ИИ на клетки злокачественных опухолей*

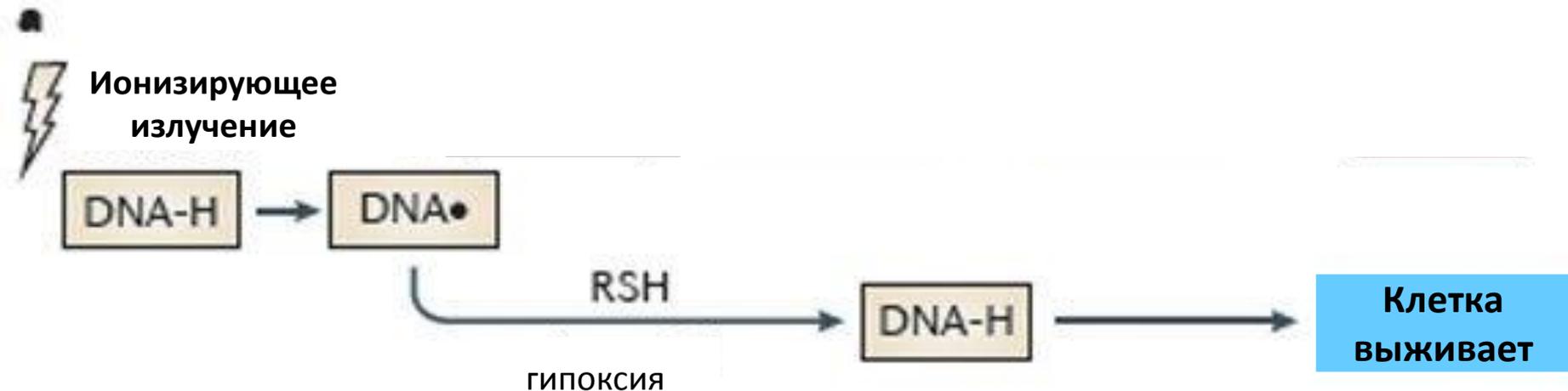
## *Направления изучения*

- 1) повреждения ДНК и ее репарация;*
- 2) мутации генов-супрессоров опухолей*
- 3) индуцированная ИИ экспрессия онкогенов;*
- 3) роль ростовых факторов и цитокинов;*
- 4) нарушение клеточного цикла и его контрольных точек;*
- 5) выяснение механизмов апоптоза и некроза*

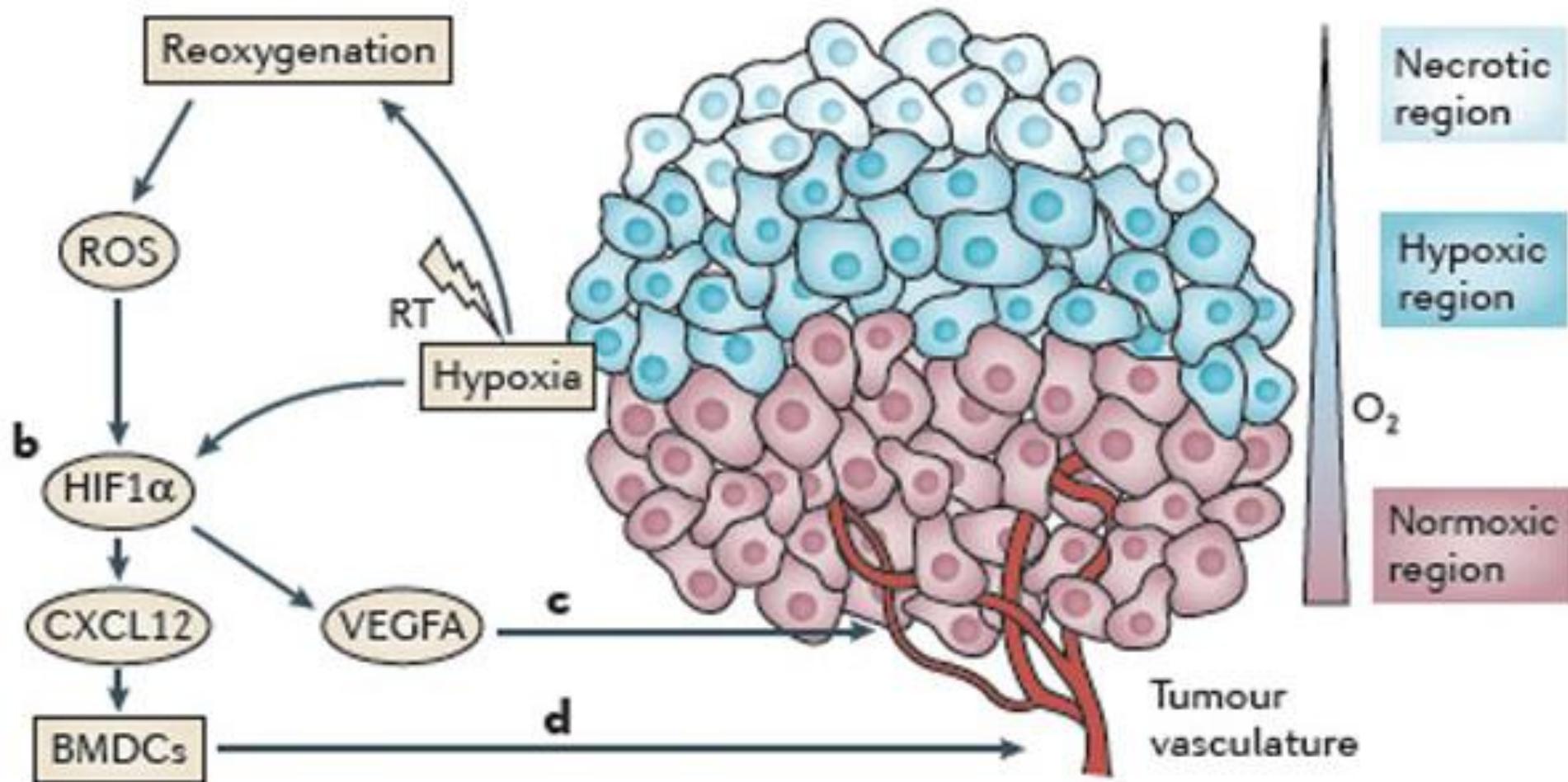
# Механизм действия ионизирующего излучения в условиях нормоксии



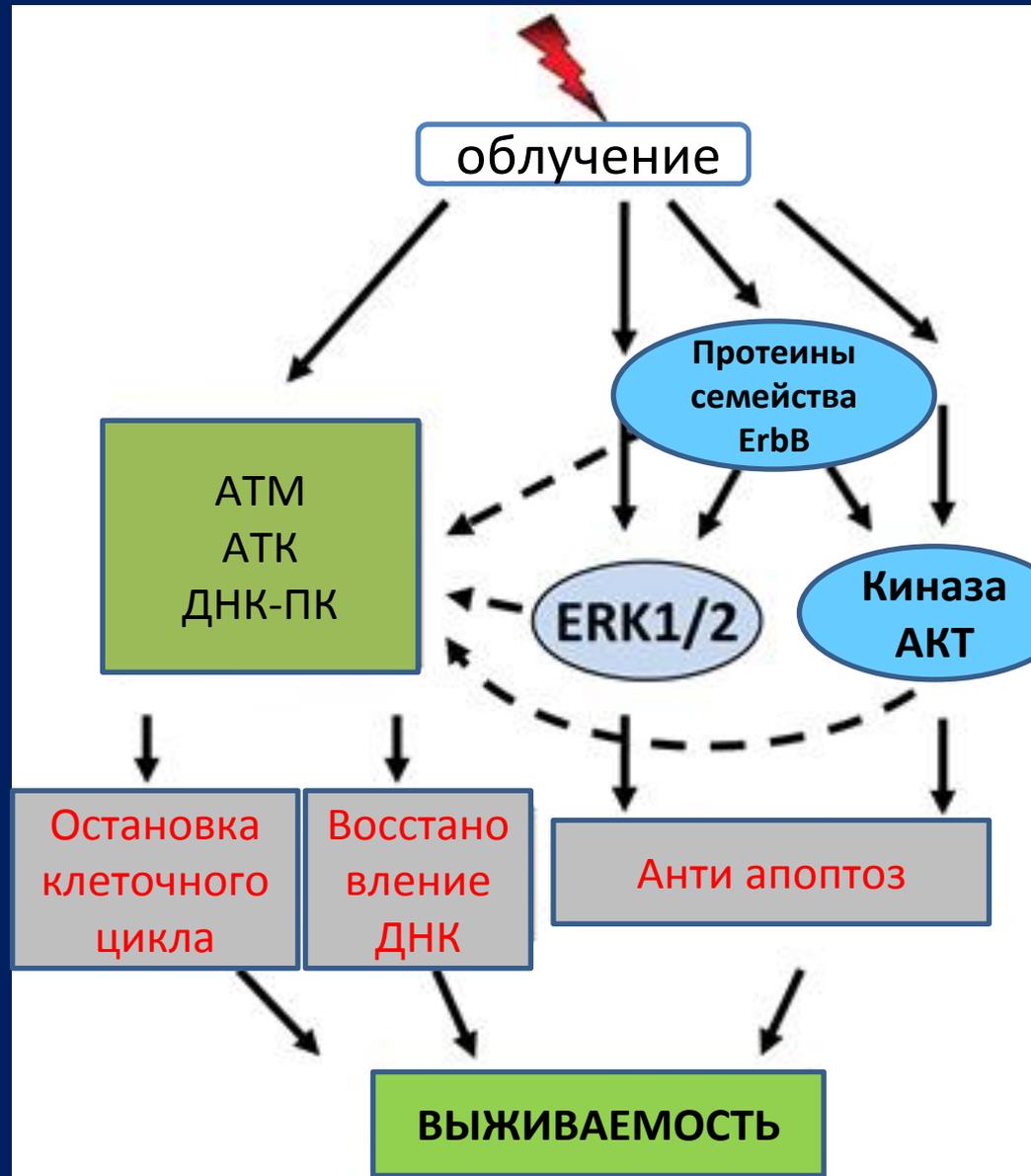
# Механизм развития радиорезистентности при гипоксии



# Причины радиочувствительности опухолей



# Сигнальные пути защиты злокачественной клетки от цитотоксического действия ИИ



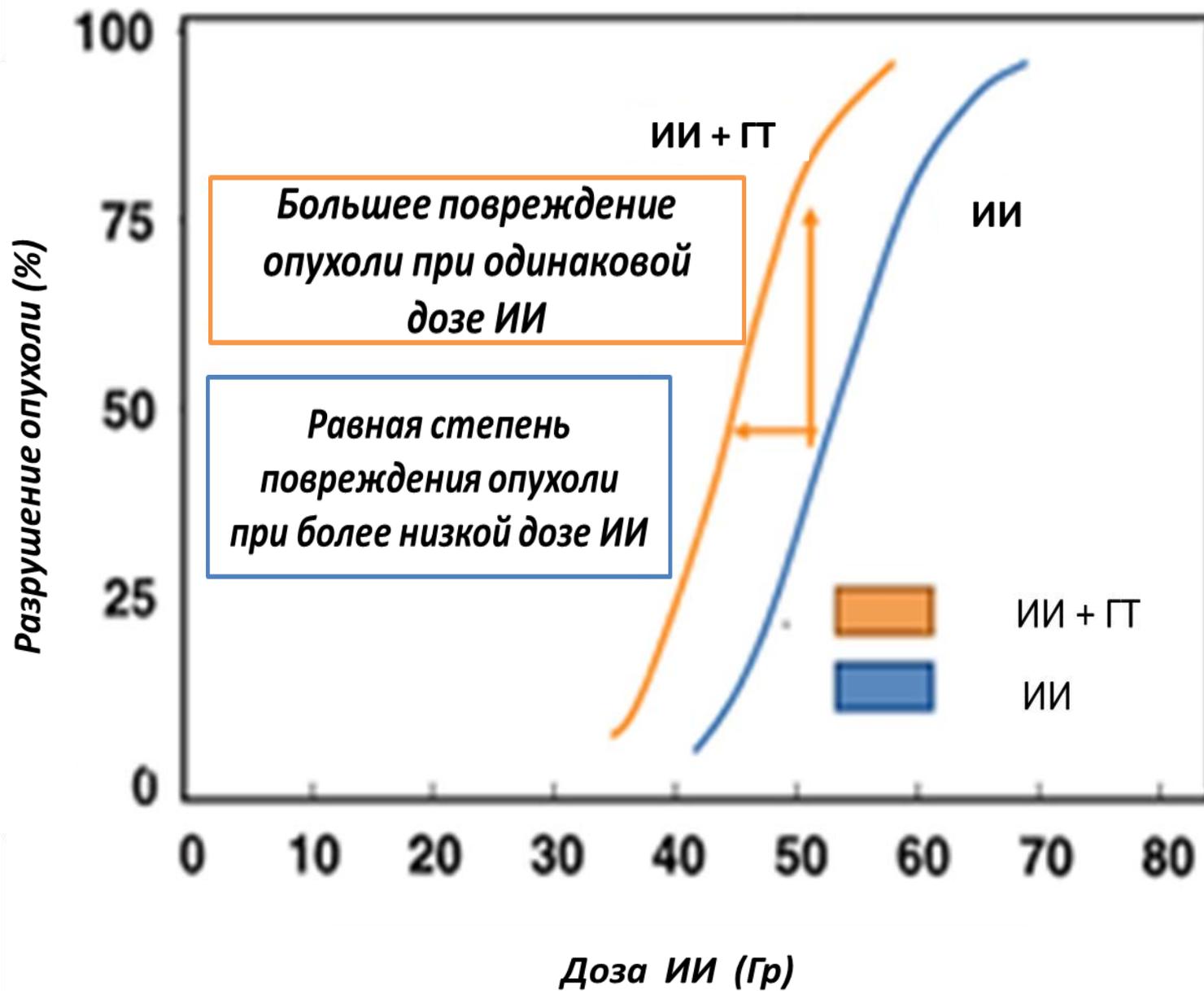
# *Гипертермия*

$$t^{\circ} = 40^{\circ} - 46^{\circ}$$

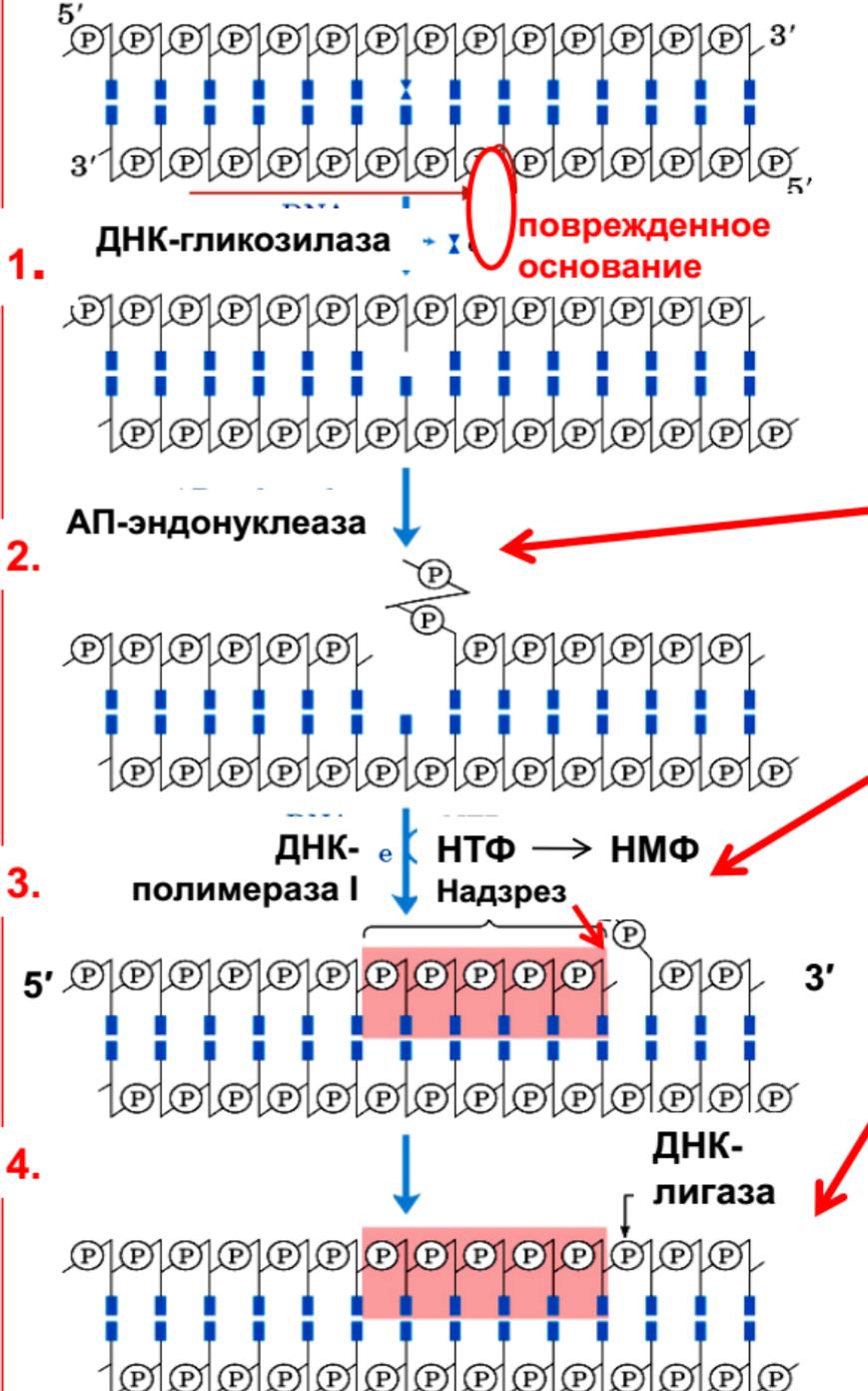
*В онкологии:* синергическое действие  
*температурного фактора и  
ионизирующего излучения*

*Количественная мера - TGR*

# ИИ+ГТ: повреждение опухоли при более низких дозах ИИ



# Механизм действия гипертермии



1. ДНК-гликозилаза узнает поврежденное азотистое основание и удаляет его с образованием АП-сайта. Сахаро-фосфатный остов сохраняется.

2. АП-эндонуклеаза разрезает фосфодиэфирную связь около АП-сайта, делая надрез в цепи ДНК.

3. ДНК-полимераза I инициирует синтез ДНК от 3'-конца этого надреза, заменяя участок поврежденной ДНК в направлении 5' → 3' неповрежденной ДНК.

4. Надрез, оставшийся после работы ДНК-полимеразы I, зашивается ДНК-лигазой.

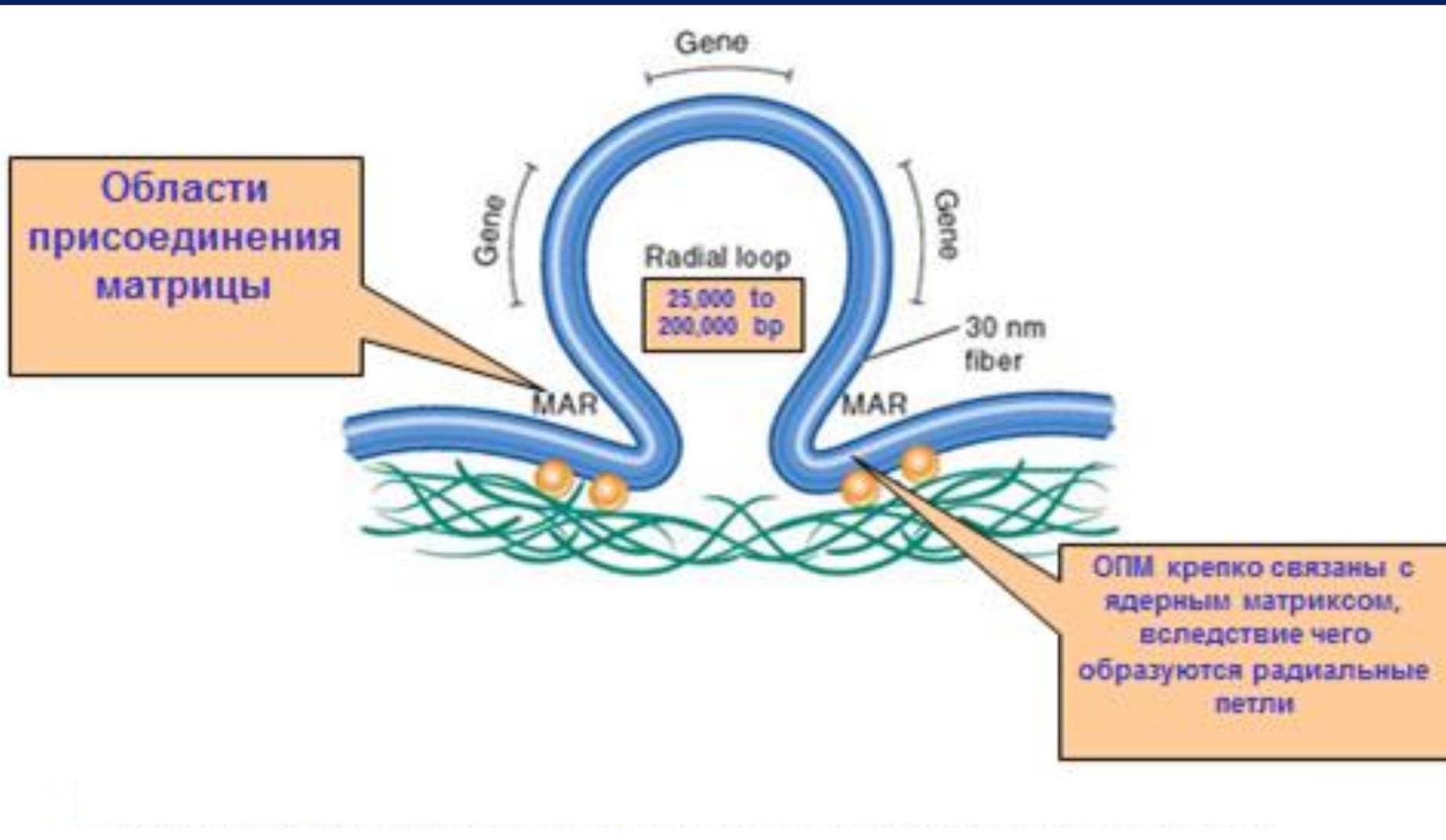
**АП-сайт – апуриновый или апиримидиновый участок**

# *Пути реализации эффекта гипертермии*

- *Протеин-ДНК  
взаимодействие*
- *Протеин-протеин  
взаимодействие*

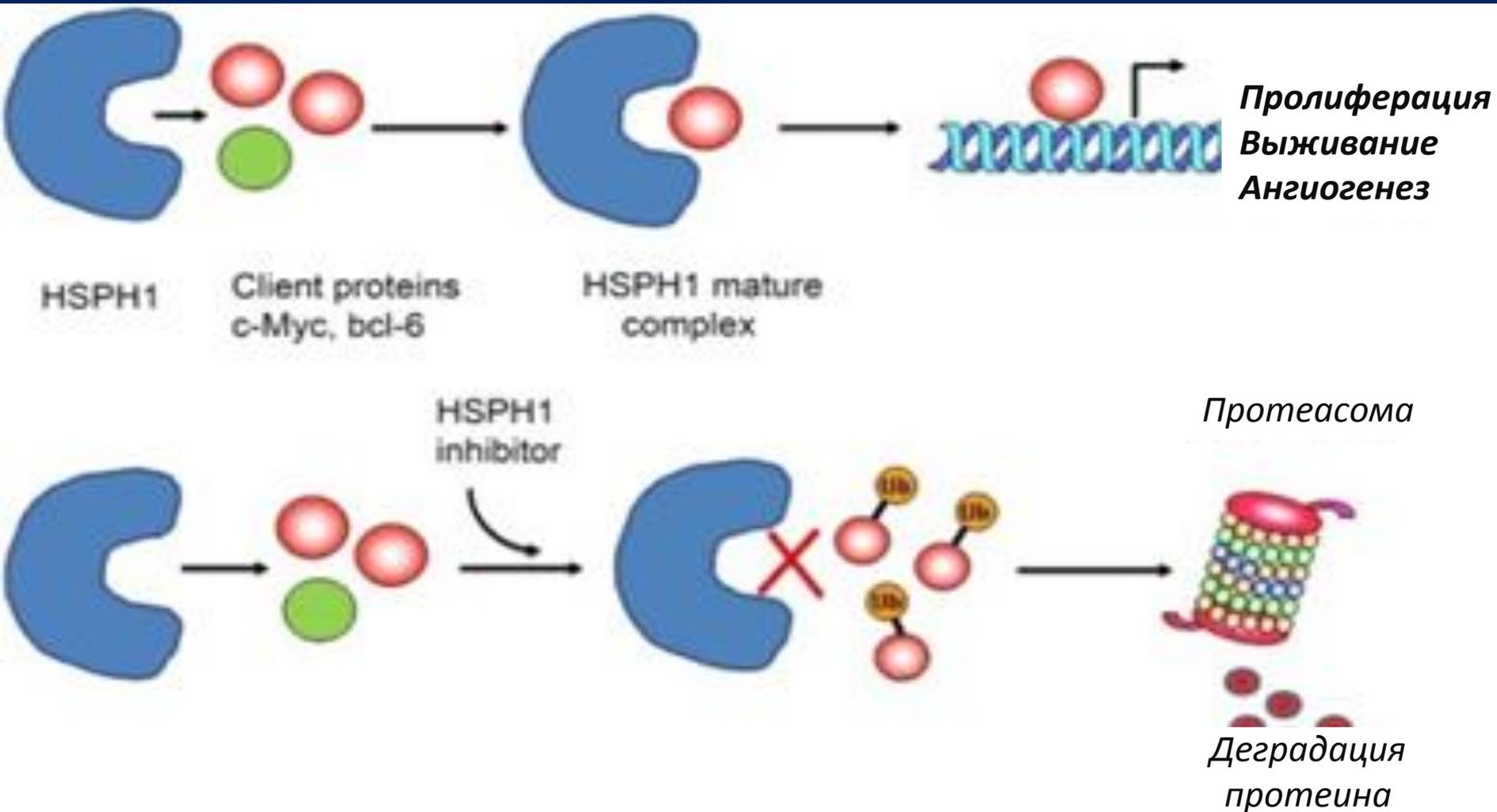
***Протеин-ДНК  
взаимодействие***

# Воздействие нуклеофосмина на петлевые домены



***Протеин-протеин  
взаимодействие***

# Механизм действия белков теплового шока



# Протеотоксичность и реакция на

## повреждение ДНК

Гипертермия не вызывает разрушения ДНК, но влияет на внутриклеточные процессы через изменение конформации белка

Белки, вовлечённые в ответную реакцию на повреждение ДНК могут попасть под влияние теплового шока = targets for radiosensitization?

блокируется доступ в область двойного разрыва

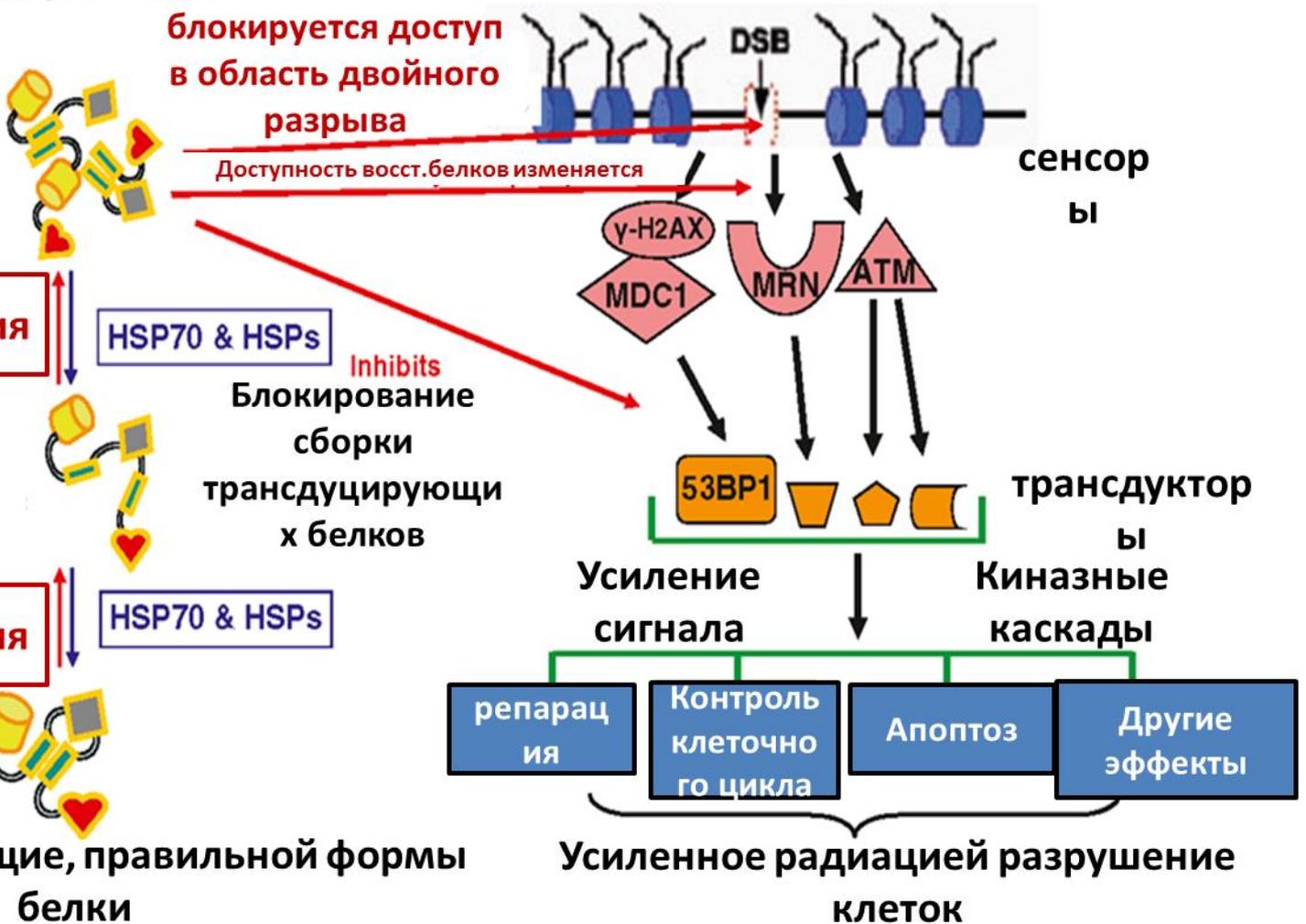
Доступность восст. белков изменяется

Целостный развёрнутый белок

гипертермия

Развёртывание и выявление гидрофобных доменов

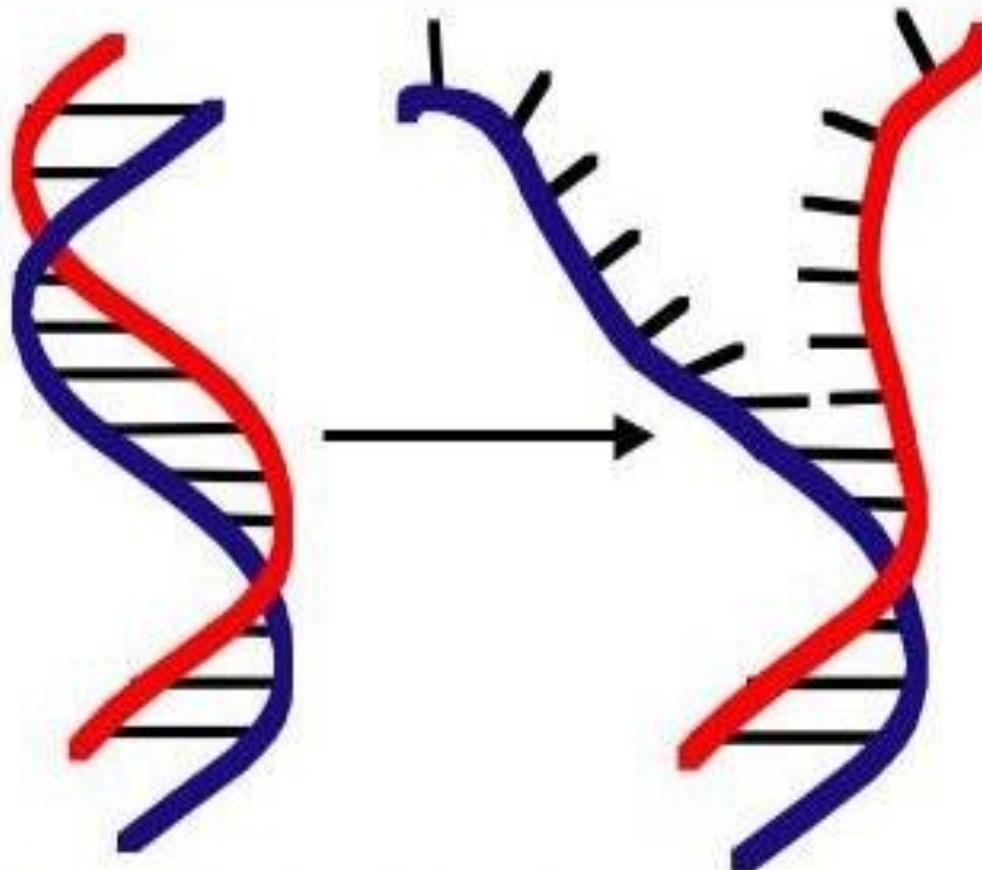
гипертермия



# ВЫВОДЫ

- 1. Аддитивный к ИИ эффект ГТ заключается в воздействии на чувствительные клетки опухоли, которые находятся в гипоксических зонах с низким рН и в S-фазе клеточного цикла, которые являются радиорезистентными.*
- 2. Гипертермия вызывает увеличение скорости кровотока в опухоли, грубые нарушения на молекулярном уровне в клетке, что приводит к увеличению её радиочувствительности.*
- 3. Коэффициент термального усиления для повреждения клеток, подвергающихся воздействию ИИ, гораздо выше в условиях гипоксии и увеличения температуры и времени действия термического фактора*

***СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ!***



● Representation of DNA melting by duplex unzipping or unwinding