

Преди дни гоиде новината от БАН, че наши учени от Института по молекулярна биология са направили откритие, което може да подобри лечението на онкологични заболявания. Те разкриват нова функция на важен белтък, който участва в противоракова терапия. Доц. Стойно Стойнов и д-р Радослав Александров работят с интердисциплинарен екип от Лабораторията по геномна стабилност и Центъра за модерна светлинна микроскопия към Института по молекулярна биология, както и с чуждестранни учени от седем европейски научни института. За повече подробности за откритието се обърнахме към д-р Радослав Александров.

Зина СОКОЛОВА

Всички знаят, че ДНК е материалният носител на наследствената информация. Тоест всички наши клетки имат огромно, феноменално голямо количество ДНК и в нея са закодирани инструкциите, които всяка една клетка изпълнява, за да работи нормално – казва ученият. – Парадоксално, но до момента, в който са открити т.нар. механизми за поправка на ДНК, се е смятало, че молекулата на ДНК, която е една красива двойна спирала, е доста устойчива и издръжлива. Нещо, което би пасвало идеално на нейната функция като носител на наследствената информация. Но започват да се групат експериментални доказателства, че всъщност ДНК молекулата търпи много увреждания.

В организма на човек има трилиони клетки. И докато той си седи на работното си място или въкъщи, огромното количество ДНК в тях постоянно търпи увреждания. Молекулата на ДНК е гигантска и няма как някъде по дължината ѝ да не се случват увреждания. Лошите новини са няколко, подчертава ученият. Първо, натрупването на такива увреждания се смята за една от основните причини за стареенето. Второ, всяко генетично заболяване е заради дефект, заради промяна в инструкциите на ДНК. И трето, раковите заболявания, на практика, могат да се смятат за генетични, защото, в крайна сметка, се дължат на натрупването на лоша комбинация от мутации в хода на живота. И когато нормална клетка в организма на човека излезе извън строя, тя се превръща в ракова и така се поставя началото на туморно образуване. Затова може да се каже, че натрупването на увреждания в ДНК в повечето случаи е неблагоприятно събитие за клетките.

„И тъй като няма как да се избегне появата на повреди, клетките са намерили механизми, които да ги откриват и поправят максимално бързо – казва ученият. – Но въпреки че тези механизми са с 99,99% ефективност, никога няма да могат да успеят да открият всичко. И това е причината за стареенето, за раковите заболявания. Правени са изследвания за броя на уврежданията, които настъпват в ДНК на човек. Много от тях сочат цифрата 100 000 мутации в една клетка за един ден. Това е страшно много. Всъщност познаваме живота такъв, какъвто е, защото има механизми за поправка на ДНК. И почти всички увреждания, които възникват, се поправят по максимално ефективен начин. Това е много важно за всяка наша клетка. Ако няма механизми за поправка на ДНК, инструкциите, по които клетките работят, ще се променят всяка минута.“

Не всички мутации обаче са вредни. В много редки случаи някои от тях може да са полезни, което пък е двигател на еволюцията.

„В нашата лаборатория по геномна стабилност сме специализирани в изследване динамиката на поправката на ДНК – разказва д-р Александров. – От момента, в който възникне увреждане, измърваме колко бързо клетъчните белтъци, чиято задача е да открият и поправят увреждането, ще стигнат до него, колко време ще прекарват там и колко време ще им отнеме да го поправят. И всъщност за тази цел из-

ползваме изключително модерни методи за микроскопия не на мъртви и фиксирани клетки, а на живи клетки в реално време. Има специални техники, с помощта на които се култивират такива клетки – те се слагат в хранителна среда, при подходяща температура, влажност, атмосфера и т.н. Имаме условия да отглеждаме клетките, с които работим. Те живеят при температура 37 градуса, 5% въглероден диоксид и 90% влажност. Най-важното е динамиката на процесите, които изследваме, да бъде като в истинските клетки на човешкия организъм и затова условията трябва да са идеални.“

В микроскопската система, с която разполагат учените, има лазер. С негова помощ много прецизно в единични клетки учените могат да увреждат тяхната ДНК с едно убождане на лазера, за да проследят кога ще дойде отрядът за бързо реагиране – т.е. белтъците, и как ще оправят причиненото увреждане. Учените могат да симулират такъв процес точно там, където искат и точно когато го искат. И после да проследят под микроскопа с много висока чувствителност целия процес. Те могат да измерят скоростта – т.нар. кинетика на натрупване и премахване, за да се определят важни параметри: кой белтък идва първи, кой е след него и т.н. Това е много добре подреден във времето и пространството процес, който е и максимално ефективен.

„Екипът ни е много голям, от различни страни сме, от години се работи по тази тема – обяснява д-р Александров. – Нашата лаборатория допринесе за този резултат с нашата експертиза в микроскопията на живи клетки. Това, което другите лаборатории участници в изследването са доказали инвитро, ние сме го направили инвиво, което е много важно. Имаме и подходящата апаратура, и подходящата експертиза – от подготовката на пробата, през експеримента до анализа на резултатите. В статията са описани 15 – 20 вида техники, с които може

да се изследва този процес. Експериментите ни отнеха няколко месеца, след това няколко месеца правихме анализа.“

Конкретната тема на изследването е свързана с едни от най-токсичните увреждания, които могат да се случат в ДНК – т.нар. двойноверижни скъсвания. ДНК молекулата е двойноспирална и когато се скъсат и двете вериги, на практика се разкъсва цялата молекула на ДНК. Това е сред най-опасните и токсични за клетката увреждания, тъй като, ако за кратък период възникнат много скъсвания, ще бъде трудно те да се поправят, обяснява ученият. Клетката ще се опита да съедини двойноверижното скъсване и да възстанови целостта на увредената ДНК молекула, но това може да доведе до погрешното съединяване на скъсаните краища и до възникването на хромозомни мутации, които засягат голямо количество генетичен материал и водят до тежки проблеми. По тази причина това е събитие, което клетката се опитва по всякакъв начин да избегне. В момента, в който възникне двойноверижно скъсване, целта на клетката е двата скъсани края да бъдат задържани максимално дълго близо един до друг, за да бъдат съединени по-лесно и по-бързо.

„Статията се фокусира върху това, че в момента, в който възникне двойноверижно скъсване, един много важен клетъчен белтък, наречен PARP1, отива веднага да помогне за свързването на двата края, като ги държи близо един до друг, за да може други клетъчни белтъци след това да ги съединят – обяснява д-р Александров. – Това допринася за ефективността. Всеки белтък си има строго определена роля, точно определен начин, по който идва, и точно определено време, за което пристига, за да направи поправката. Те са като автомотор – той първо трябва да отвори капака, да си направи диагностиката.“

Българските учени пишат тази част от статията, която е за изследването на му-



Д-р Радослав Александров обяснява какъв е приносът на българските учени в международното изследване

„Бърза помощ“ спасява ДНК

Наши учени от Института по микробиология изследват т.нар. двойноверижни скъсвания – най-токсичните увреждания в молекулата на наследствеността

тантни варианти на белтъка PARP1, които не могат да се свържат с ДНК. За да изпълни функцията си, PARP1 белтъкът трябва да може да се свързва с ДНК. Но ако се промени PARP1 така, че да не може да се свързва с ДНК, това ще наруши функцията му. Изучавайки такива дефектни варианти на PARP1 белтъка, изследователите потвърждават, че в живи клетки той трябва да може да се свързва с ДНК и да се активира, за да осъществи ефективно поправката. Това, което другите лаборатории показват инвитро.

„Белтъкът PARP1 е ензим. В момента, в който се свърже със скъсаната ДНК, той синтезира много дълги полимерни отрицателни вериги, които могат да се оприличат на молекула площадка, върху която да дойдат и да се закачат следващите играчи в каскадата, която ще оправи ДНК“, пояснява микробиологът.

PARP инхибиторите са малки лекарствени молекули, които потискат активността на PARP1. Те вече са влезли в клинична употреба за лечение на ракови заболявания – най-често за рак на гърдата, на простатата, на перитонеума.

„Знаем, че са ефективни, потискат активността на този белтък. Но интересното е, че все още има много въпросителни по техния механизъм на действие – казва д-р Александров. – Това е може би защото не сме разбрали докрай функциите на PARP1 белтъка, които те потискат.“

В статията учените разкриват изцяло нов механизъм, по който PARP1 работи в нашите клетки. И съответно PARP инхибиторите, които потискат този белтък, най-вероятно част от тяхната ефективност, част от техните странични ефекти също се дължат на този новоразкрит механизъм. Но тепърва трябва да се изследва как работи той в присъствието на различни PARP инхибитори, защото вече има 4 одобрени лекарства от този клас. Десетки още са в различна фаза на клинични изпитания. Ще бъде интересно тепърва да се изследва как този механизъм бива променян от тези лекарства.

Класическата химиотерапия не е специфична – тя убива и ракови, и нормални клетки, припомня д-р Александров. Оттам са тежките странични ефекти. PARP инхибиторите са част от т.нар. персонализирана медицина. Те се предписват на пациенти, за чиито тумори преди това е установено, че носят конкретен генетичен дефект. Затова, след като се вземе биопсия, се прави генетично изследване дали има, или не конкретен генетичен дефект – т.нар. мутации в BRCA гените. Те са мутирали и от 5% до 10% от болните от рак на гърдата – голям брой пациенти в световен мащаб, защото това е много често срещано заболяване, носят този генетичен дефект.

„И ако туморът на дадена пациентка покаже, че нейните туморни клетки имат генетичен дефект в тези гени BRCA 1 и 2, е установено, че такива ракови клетки са изключително чувствителни на PARP инхибитори – подчертава д-р Александров. – Затова в момента PARP инхибиторите, ако мога така да кажа, са един от златните стандарти при лекуване на такъв вид ракови заболявания. И поради факта, че само туморните клетки имат такъв генетичен дефект, но не и останалите клетки в организма на човек, страничните ефекти са много по-малко.“