Механизм PARP-ингибирования

совещание онкологов 18 мая 2015, Стукань А.И.

- Учитывая постоянно появляющиеся в организме генетические поломки,

у прокариот существует несколько механизмов для устранения этих поломок и поддержания неизменности генетического кода

- Эффективная репарация повреждений ДНК в клетках основана на механизме обнаружения повреждения с последующей передачей сигналов нарушения к эффекторам которые останавливают клеточный цикл в контрольных точках и устраняют нарушение ДНК.

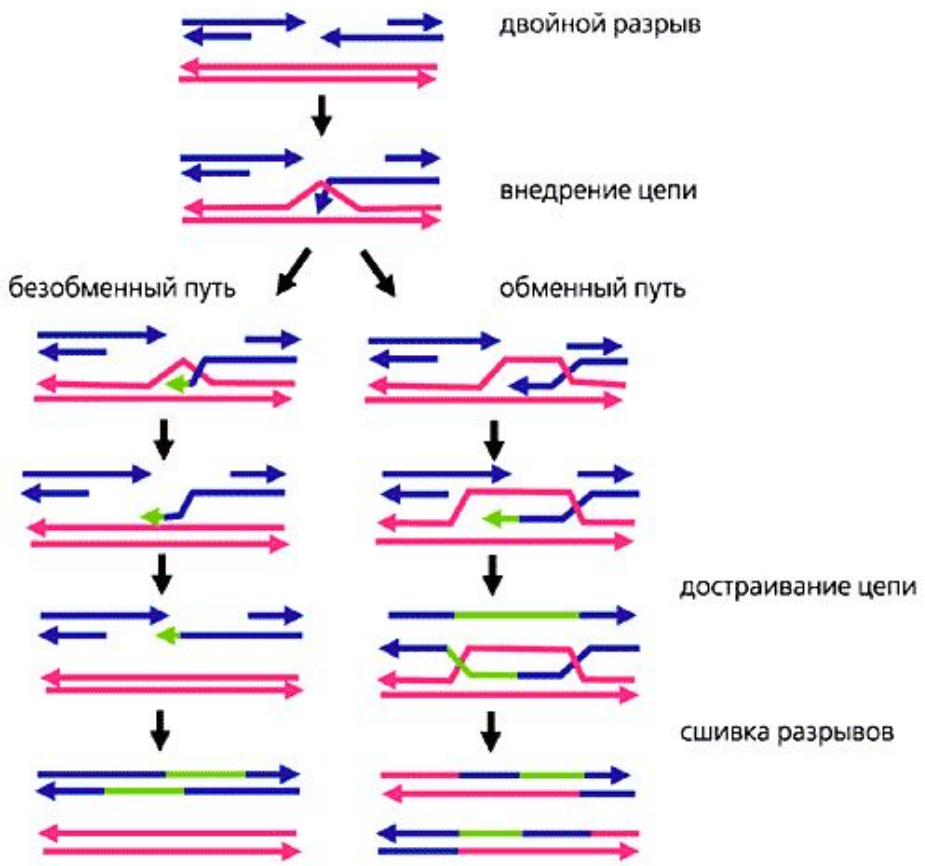
Механизмы репарации ДНК при различных типах повреждений включают:

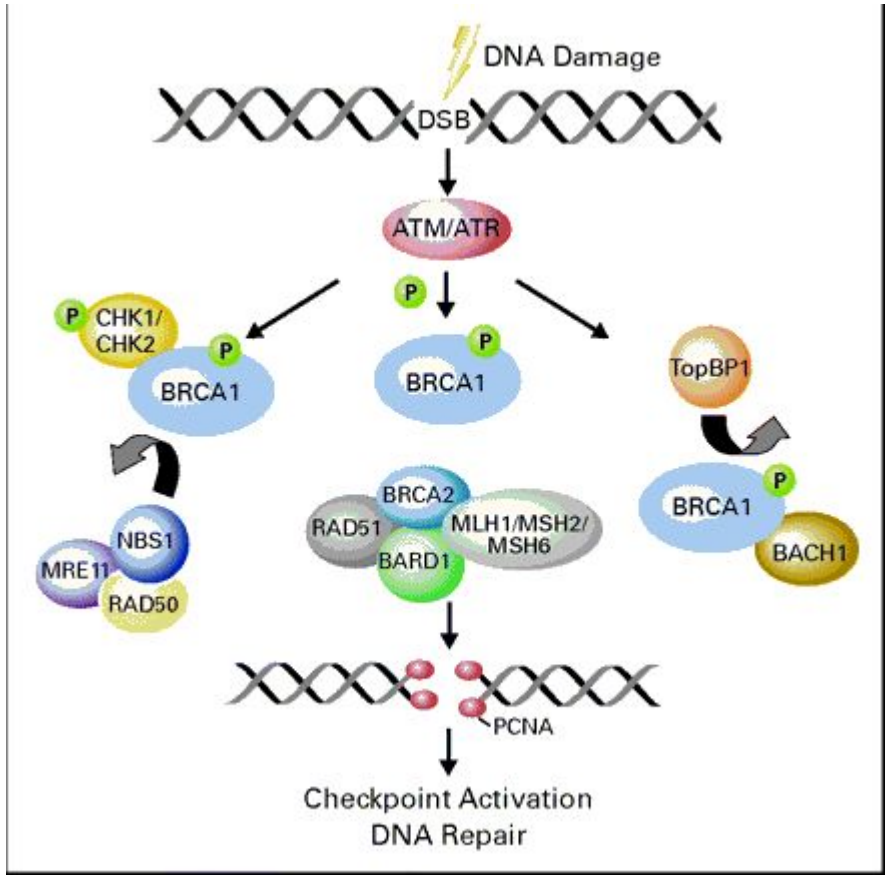
- Эксцизионную репарацию оснований - устраняет однонитевые разрывы ДНК
- Репарацию двунитевых разрывов ДНК, зависимую от гомологической рекомбинации (HR)
- негомологичное соединение концов , эксцизионную репарацию нуклеотидов (nucleotide excision repair, NER)
- репарацию неправильно спаренных оснований (mismatch repair, MMR).

Эксцизионная репарация оснований

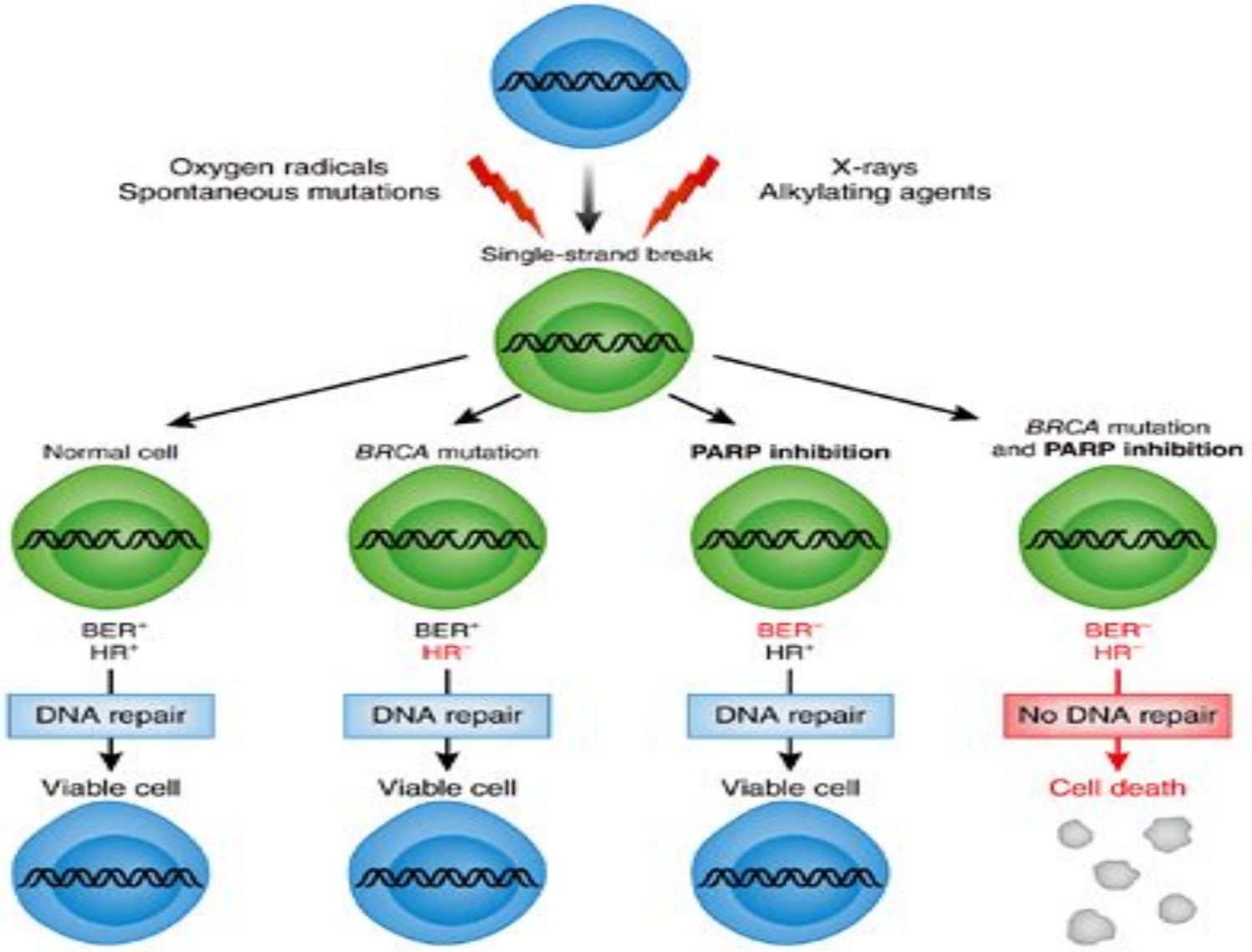
- Семейство PARP-белков у человека включает в себя PARP1 и PARP2, которые являются белками репарации ДНК.
- Активированные повреждением ДНК PARP -белки привлекают к месту повреждения другие белки для репарации. В норме белки PARP1 и PARP2 после устранения повреждений отсоединяются от ДНК. Если на эти белки воздействуют PARP -ингибиторы, то PARP1 и PARP2 остаются связанными с ДНК.

Гомологичная рекомбинация ДНК

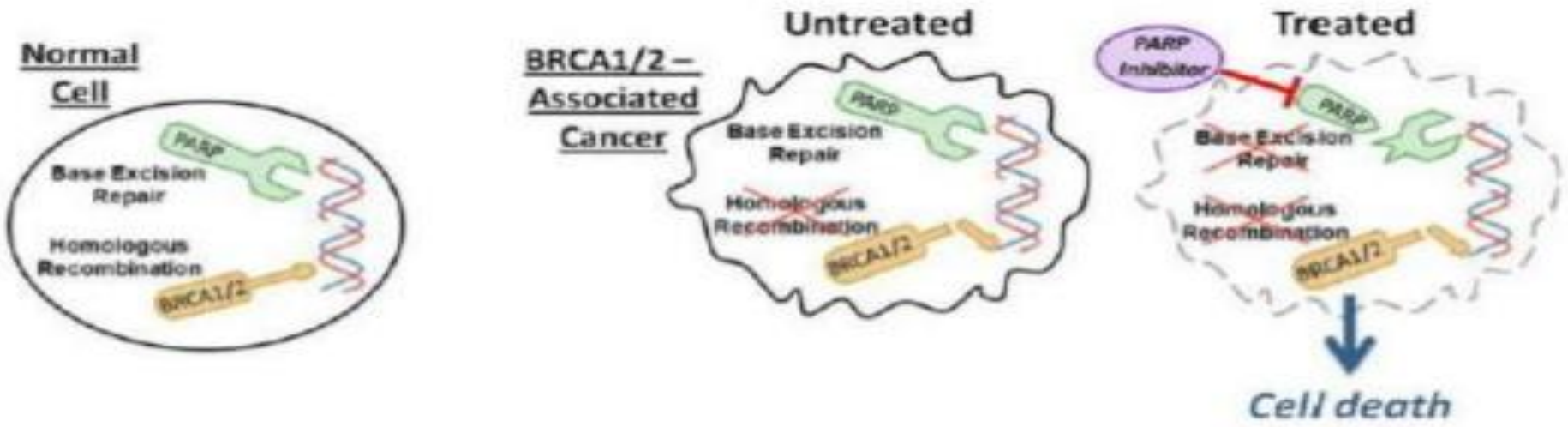




Синтетическая летальность



PARP Inhibitors: Mechanism



- PARP and BRCA1/2 normally function to repair daily DNA damage
- Allows cells to grow in a healthy way
- Too much DNA damage-> cell death

- If BRCA1/2 is damaged or not working, the cell is dependent on PARP for <u>all</u> DNA repair
- PARP inhibitors prevent DNA repair in cancer cells
  - May increase cancer cell death
  - May help chemo and radiation work better

Ellisen, Cancer Cell 2011; Tutt et al, Lancet 2010