



Примена на NRF2 инхибитори како потенцијални антинеопластични лекови

Љупка Коцева^{1*}, Даринка Ѓоргиева Ацкова¹

^{1*}Факултет за медицински науки, Универзитет Гоце Делчев - Штип, Крсте Мисирков, бб, 2000 Штип, ljupka.152615@student.ugd.edu.mk



Вовед

За заштита на клетките од оштетување, еволуирал одбранбен механизам базиран на активација на цитопротективниот транскрипциски фактор **Nuclear factor erythroid 2-related factor 2 (NRF2)**. NRF2 го зајакнува одбранбениот систем во клетката преку индукција на транскрипцијата на цитопротективните гени. Според неодамнешни студии, кај многу тумори резистенти на третман постои перзистентно активен NRF2 транскрипциски фактор кој како здравите, ги заштитува и туморските клетки овозможувајќи им резистенција кон терапијата. Според тоа, NRF2 сигналната патека може да претставува целно место за фармаколошки третман на канцер. Еден од пристапите е примената на NRF2 инхибитори со кои се блокира нејзината активност.

Цел

Согледување на можноста за примена на NRF2 инхибиторите како антинеопластични лекови во третманот на канцери кај кои NRF2 сигналната патека е перзистентно активна и нуди резистенција на туморските клетки кон хемотерапија и радиотерапија.

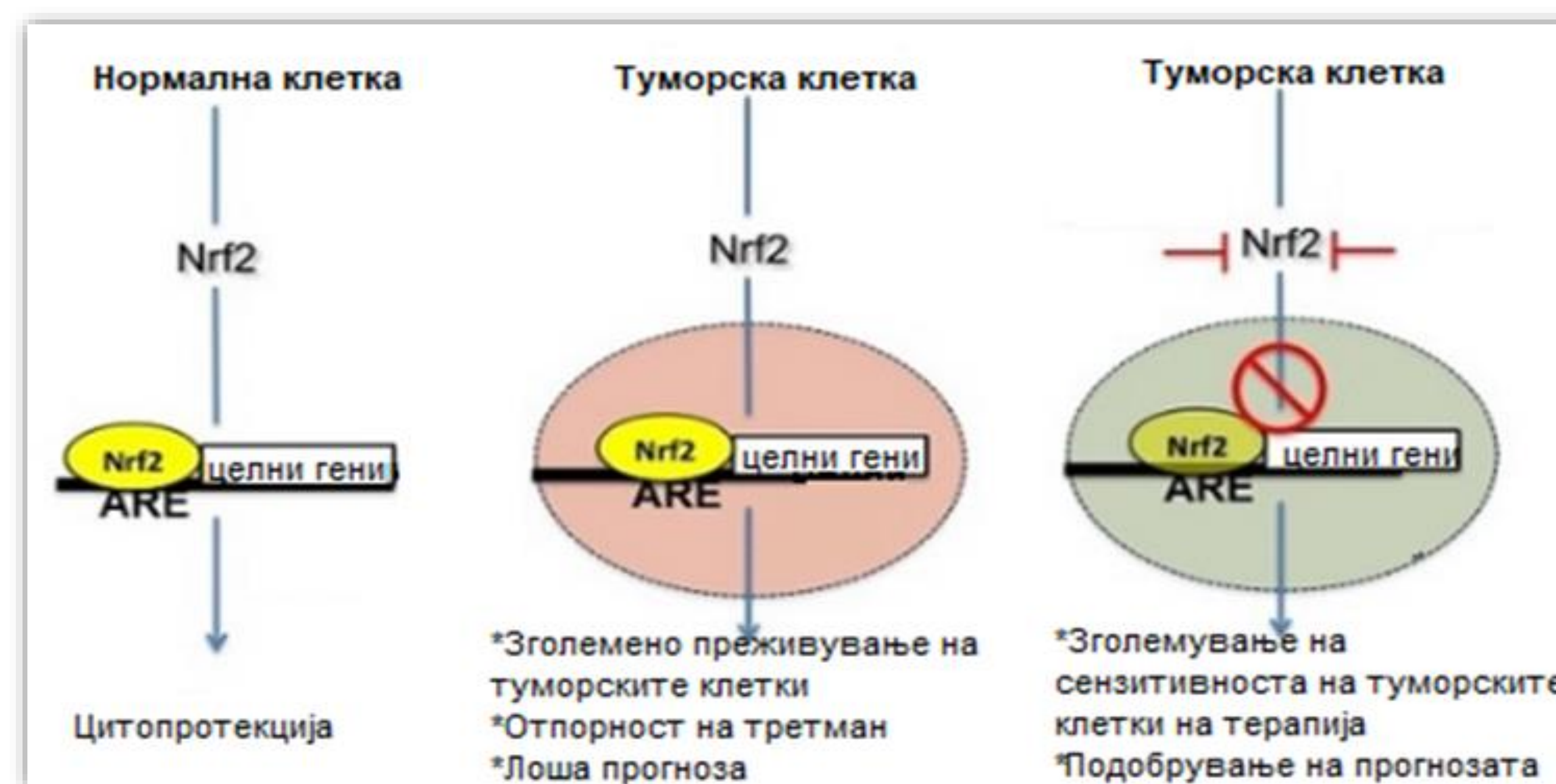
Резултати и дискусија

Досега се идентификувани неколку молекули од природно и синтетско потекло кои покажуваат NRF2 инхибиторна моќ и истите претставуваат потенцијални антинеопластични лекови.

Табела 1: NRF2 инхибитори

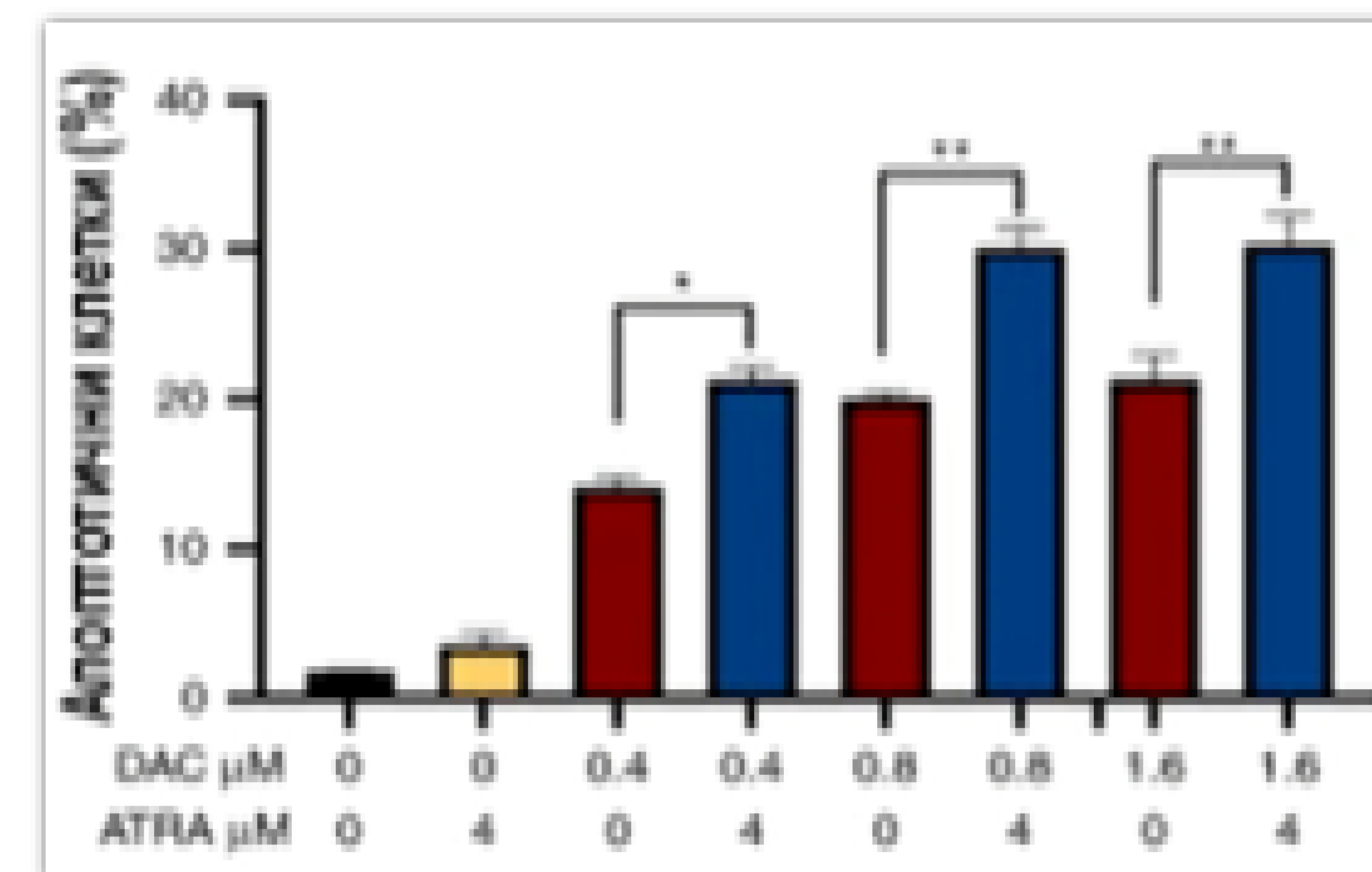
All-trans ретиноична киселина (извор-витамин А добиен од β каротен)
Брусатол (извор- растение <i>Brucea javanica</i>)
Лутеолин (извор- целер, зелена пиперка и чај од камилица)
Хризин (извор- мед и прополис)
Вогонин (извор- корен на растението <i>Scutellariae baicalensis Georgi</i>)
Аскорбинска киселина (витамин С, присутен во многу зеленчуци и овошја)
Тригонелин (алкалоид, присутен во кафе)
Апигенин (присутен во многу зеленчуци и овошја)
Изониазид и етионамид (синтетски деривати од никотинска и изоникотинска киселина)
Метформин (орален антидијабетичен лек, синтетски дериват на галегин и/или гванидин)
Пириметамин (синтетски дериват на етил пиримидин)
Халофугинон (синтетски дериват на фебрифугин)

Направени се голем број на *in vitro* и *in vivo* студии во кои е докажано дека со користењето на NRF2 инхибиторите комбинирано со антиканцерната терапија, нивото на ROS во туморските клетки се зголемува и резистентните туморски клетки се сензибилизираат на третманот.



Слика 1: Шематски приказ на бенефитот од инхибицијата на NRF2 сигналната патека кај туморски клетки во кои NRF2 транскрипцискиот фактор е хиперекспресираан

Пред официјалната примена на NRF2 инхибиторите во клиничка пракса како антинеопластични лекови потребни се дополнителни *in vivo* студии како и клинички испитувања на луѓе.



Слика 2: *In vitro* студија. Синергистички ефект (NRF2 инхибитор/хемотерапевтик)



Слика 3: *In vivo* студија. Синергистички ефект (NRF2 инхибитор/хемотерапевтик)

Заклучок

Инхибицијата на NRF2 сигналната патека е ветувачка терапевтска стратегија за канцер кај којшто NRF2 сигналната патека е перзистентно активна и придонесува за резистенција на терапијата. Во иднина потребен е континуиран развој на моќни, специфични и ефикасни NRF2 инхибитори кои би претставувале потенцијална антинеопластична терапија.