Journal of Chemistry of Goods and Traditional Medicine

J Chem Good Trad Med, Volume 3, Issue 6, 2024 Traditional Medicine

ADENOZIN A1 RESEPTORLARINING O‘SMANI DAVOLASHDAGI AHAMIYATI

Ibrohimjon Rahmonovich Asqarov
Andijon davlat universiteti Kimyo fanlari doktori, Kimyo kafedrasi professori, O'zbekiston Respublikasida xizmat ko'rsatgan ixtirochi, O'zbekiston "TABOBAT" Akademiyasi raisi
https://orcid.org/0000-0003-1625-0330

Irodaxon Yusupovna Mamatova
Andijon davlat tibbiyot instituti Biologik kimyo kafedrasi mudiri, Kimyo fanlari doktori,professor
https://orcid.org/0009-0003-0675-994X

Gulasal Madaminova
Andijon davlat tibbiyot instituti Biolog kimyo kafedrasi assistenti
https://orcid.org/0009-0009-0643-9747

Zafarbek Abdujalilovich Mamajanov
Andijon davlat tibbiyot instituti Anatomiya va klinik kafedrasi dotsenti , tibbiyot fanlari nomzodi
https://orcid.org/0009-0009-9853-2737
E-mail: mamajonovzafar374@gmail.com

DOI: https://doi.org/10.55475/jcgtm/vol3.iss6.2024.463

Kalit so'zlar:
Adenozin A1 reseptori, o‘sma, proliferasiya, apoptoz, immun javob

Annotatsiya

Ushbu ishda adenozin A1 reseptorlarining o‘sma jarayonlaridagi roli va ularni davolash maqsadida potensial terapevtik nishon sifatida qo‘llash imkoniyatlari tahlil qilingan. Adenozin A1 reseptorlari purinergik reseptorlar turkumiga kiradi va turli xil biologik jarayonlarni, jumladan, hujayra proliferasiyasi, apoptoz va immun javobni boshqarishda ishtirok etadi. Maqolada ushbu reseptorlarning o‘sma hujayralari va immun tizimi elementlari bilan o‘zaro ta'siri, ularning angiogenez va o‘sma mikromuhitiga ta'siri ilmiy manbalar asosida yoritilgan. Shuningdek, A1 reseptorlarining agonist va antagonistlaridan foydalanish orqali o‘sma o‘sishini to‘xtatish yoki susaytirish imkoniyatlari tahlil qilingan. Tadqiqot natijalari adenozin A1 reseptorlari onkologik kasalliklar terapiyasida muhim va istiqbolli yo‘nalish ekanini ko‘rsatadi.

Havola uchun

Asqarov , I. R., Mamatova, I. Y., Madaminova, G. ., & Mamajanov , Z. A. ADENOZIN A1 RESEPTORLARINING O‘SMANI DAVOLASHDAGI AHAMIYATI. Tovarlar Kimyosi Va Xalq Tabobati Jurnali, 3(6). https://doi.org/10.55475/jcgtm/vol3.iss6.2024.463

Kirish. Butun dunyoda rak kasalligi o‘limning asosiy sabablaridan biri bo‘lib qolmoqda, u nazoratsiz hujayralar ko‘payishi va metastazlanish qobiliyati bilan tavsiflanadi. An'anaviy davolash usullari jarrohlik, kimyoterapiya va nur terapiyasini o‘z ichiga oladi, ammo immunoterapiya, ya'ni bemorning immunitet tizimini rakka qarshi kurashishga yo‘naltirish orqali davolashning istiqbolli usuli sifatida paydo bo‘ldi.

Adenozin, purin nukleozidi, hujayra energiyasi almashinuvi va signal berishda muhim rol o‘ynaydi. Hujayradan tashqari adenozin to‘rtta G-oqsilga bog‘langan reseptorlar (GPCRs) bilan o‘zaro ta'sir qiladi: A1, A2A, A2B va A3, bu esa yallig‘lanish,neyrotransmissiya va immunitet reaksiyalarini o‘z ichiga olgan keng ko‘lamli fiziologik va patologik jarayonlarga ta'sir qiladi[1].

O‘sma mikromuhiti (TME) ko‘pincha gipoksiya va hujayra stressi tufayli adenozinning yuqori darajasi bilan tavsiflanadi. Bu adenozin immunosupressiv ta'sir ko‘rsatishi mumkin, shu orqali

o‘sma o‘sishiga yordam beradi va samarali rakka qarshi immunitet rivojlanishiga to‘sqinlik qiladi, bu asosan A2A va A2B reseptorlarining faollashuvi orqali amalga oshadi [2].

Ushbu hisobotda adenozin A1 reseptoriga (A1AR) va uning o‘smani davolash kontekstidagi ahamiyatiga e'tibor qaratiladi. A2A va A2B reseptorlari rak bilan bog‘liq immunosupressiyada yaxshi o‘rganilgan bo‘lsa-da, A1ARning o‘sma rivojlanishidagi roli murakkabroq va kamroq aniqlangan, mavjud dalillar esa o‘smaning muayyan turiga qarab ham pro- hamda anti-o‘sma faolligini ko‘rsatadi [3].Turli xil o‘sma kontekstlarida A1AR signallarining aniq mexanizmlarini chuqur tushunish uni terapevtik nishon sifatida o‘rganish uchun muhimdir.

Ushbu hisobotning maqsadi adenozin A1 reseptorlarining rakdagi roli bo‘yicha mavjud ilmiy bilimlarning har tomonlama tahlilini taqdim etishdan iborat, bu turli xil o‘smalardagi ularning ekspressiyasi, o‘sma hujayralari va o‘sma mikromuhitiga ta'sir ko‘rsatish mexanizmlari, terapevtik nishon sifatidagi salohiyati va ushbu sohadagi klinikagacha va klinik tadqiqotlarning hozirgi holatini o‘z ichiga oladi. Muhokama qilingan ma'lumotlar A1ARni o‘smani davolashning yangi va samarali strategiyalarini ishlab chiqishdagi ahamiyatini baholash uchun muhim ahamiyatga ega bo‘ladi.

Adenozin A1 reseptorlarining o‘smadagi roli

Tadqiqotlar turli xil o‘sma to‘qimalarida normal to‘qimalarga nisbatan A1AR ekspressiya darajasining o‘zgarishini ko‘rsatdi. Xususan, tadqiqotlar shuni ko‘rsatdiki, o‘pka o‘sma to‘qimasida qo‘shni normal to‘qimalarga nisbatan A1AR ekspressiyasi sezilarli darajada oshgan [4] Bu A1ARning o‘pka raki rivojlanishi yoki progressiyasida potensial rolini ko‘rsatadi(1-jadval).

Shu kabi, A1R adenozin reseptorlarining asosiy kichik turi sifatida aniqlangan va buyrak hujayrali karsinoma (RCC) hujayralarida ekspressiyasi oshgan [5]. Ushbu natija A1ARning RCC biologiyasida potensial ishtirokini ko‘rsatadi.

Aksincha, A1AR oqsilining turli xil to‘qimalardagi va turli xil o‘sma sharoitlaridagi aniq ekspressiya namunalari hali to‘liq tushunilmagan. A1ARni kodlovchi ADORA1 geni, ayniqsa, buyrak karsinomasida yuqori ekspressiyani ko‘rsatadi [12].

Bundan tashqari, ayrim tadqiqotlar ko‘krak bezi saratonining muayyan hujayra liniyalarida A1 reseptorlarining ekspressiyasi oshganini xabar qildi [13]. Bu A1ARning ko‘krak bezi saratonining muayyan kichik turlarida potensial rolini ko‘rsatadi.

Turli xil rak turlarida A1AR ekspressiyasining kuzatilgan o‘zgarishlari uning o‘sma rivojlanishidagi roli o‘smaga xos bo‘lishi mumkinligini ko‘rsatadi. O‘pka va buyrak rakida ekspressiyaning oshishi bu kontekstlarda pro-o‘sma funksiyasini taklif qilishi mumkin, ko‘krak bezi saratoni liniyalarida esa uning aniq ta'sirini aniqlash uchun qo‘shimcha tadqiqotlar zarur. Barcha rak turlarida A1AR ekspressiya profillarining hozirgi to‘liq tushunchasining yo‘qligi ushbu sohada kengroq va maqsadli tadqiqotlar zarurligini ta'kidlaydi.

A1 Reseptorlarining faollashuvi yoki ingibirlanishi o‘sma hujayralarining ko‘payishi va yashab qolishiga ta'sir qilish mexanizmlari A549 o‘pka raki hujayralarida A1AR antagonisti bilan davolash hujayralar o‘sishining ingibirlanishiga va apoptozning induksiyasiga olib keldi, bu apoptoz signal yo‘lidagi asosiy fermentlar bo‘lgan 3 va 7 kaspazalar faolligining oshishi bilan birga kechdi. Bu A1AR faollashuvi o‘pka raki hujayralarining yashab qolishiga yordam berishi mumkinligini ko‘rsatadi.

Shu kabi, KYSE-30 va YM-1 qizilo‘ngach raki hujayra liniyalarida A1AR antagonisti DPCPX hujayralarning ko‘payishini sezilarli darajada kamaytirdi va 3/7 kaspazalarning faollashuvi orqali apoptozni induksiya qildi [14]. Ushbu natija A1AR signallari qizilo‘ngach raki hujayralarining yashab qolishiga yordam berishi mumkinligi haqidagi fikrni yanada qo‘llab-quvvatlaydi.

1-jadval

Turli xil rak turlarida adenozin A1 reseptorining roli

Rak Turi	A1AR Ekspressiya Darajasi (normal to‘qimaga nisbatan)	A1AR Faollashuvining Ta'siri	A1AR Ingibirlanishining Ta'siri	Metastazlanish/ Angiogenezdagi Roli	O‘sma Mikromuhitidagi Immun Hujayralari Bilan O‘zaro Ta'siri
Buyrak Hujayrali Karsinoma (RCC)	Oshgan [5]	Hujayralarning yashab qolishiga yordam beradi, migrasiyani rag‘batlantirishi mumkin [5]	O‘sishning ingibirlanishi, apoptoz, migrasiyaning ingibirlanishi [5]	Migrasiyani rag‘batlantirishi mumkin [5]	Aniqlanmagan
O‘pka Raki	Oshgan [6]	Hujayralarning yashab qolishiga yordam beradi [6]	O‘sishning ingibirlanishi, apoptoz [6]	Aniqlanmagan	Aniqlanmagan
Qizilo‘ngach Raki	Ekspressiya mavjud [7]	Hujayralarning yashab qolishiga yordam beradi [7]	O‘sishning ingibirlanishi, apoptoz [7]	Aniqlanmagan	Aniqlanmagan
Ko‘krak Bezi Saratoni	Muayyan liniyalarda oshgan [8]	Hujayralarning yashab qolishiga yordam berishi, apoptozni kamaytirishi mumkin [8]	Apoptozni rag‘batlantirishi, o‘sishni ingibirlashi mumkin [8]	Aniqlanmagan	Aniqlanmagan
Glioblastoma	Ekspressiya mavjud [9]	O‘sma o‘sishining ingibirlanishi (mikrogliya orqali) [9]	O‘sma o‘sishining kuchayishi [9]	Aniqlanmagan	O‘sma o‘sishini ingibirlovchi mikrogliya faolligini rag‘batlantiradi [9]
Melanoma	Ekspressiya mavjud [10]	Angiogenezni rag‘batlantiradi [10]	Aniqlanmagan	Angiogenezni rag‘batlantiradi [10]	Aniqlanmagan
Makrofaglar (Umumiy)	Ekspressiya mavjud [11]	Yallig‘lanishga qarshi faollikning kamayishi (TNFα, NO ishlab chiqarilishining ingibirlanishi) [11]	Aniqlanmagan	Aniqlanmagan	Yallig‘lanishga qarshi faollikni kamaytiradi [11]

A1R antagonisti DPCPX shuningdek, in vitro sharoitida RCC hujayralarining ko‘payishini va in vivo sharoitida o‘sma o‘sishini ingibirlash qobiliyatini ko‘rsatdi. Bundan tashqari, u RCC hujayralarida apoptozni rag‘batlantirdi va S fazasida hujayra siklining to‘xtab qolishini keltirib chiqardi [14]. Ushbu natijalar A1ARning RCCda yashab qolishdagi potensial rolini yanada mustahkamlaydi.

Biroq, A1ARning rakdagi roli doimo yashab qolishni qo‘llab-quvvatlamaydi. Ko‘krak bezi saratonining ayrim hujayra liniyalarida A1R agonistlari hujayralarning yashovchanligini oshirishi va apoptozni kamaytirishi ko‘rsatilgan, antagonistlar esa P53 va kaspazalar ekspressiyasini oshirish orqali teskari ta'sir ko‘rsatgan [15]. Bu ko‘krak bezi saratonida A1ARning murakkabroq va potensial kontekstga bog‘liq rolini ko‘rsatadi.

Qizig‘i shundaki, glioblastomada funksional A1ARning o‘chirilishi miya o‘smasining o‘sishining kuchayishiga olib keldi, bu esa A1AR signallari odatda glioblastoma o‘sishiga to‘sqinlik qilishini ko‘rsatadi. Bu ta'sir o‘sma bilan bog‘liq mikroglial hujayralar tomonidan amalga oshirilishi ko‘rinadi [16].

A1AR o‘sma hujayralarining ko‘payishi va yashab qolishiga turli xil ta'sir ko‘rsatadi, bu o‘smaning muayyan turiga bog‘liq. O‘pka, qizilo‘ngach va buyrak rakida uning faollashuvi hujayralarning yashab qolishiga yordam beradi, bu antagonistlarning ingibitor ta'siri bilan tasdiqlanadi. Biroq, ko‘krak bezi saratonida rol murakkabroq bo‘lib, agonistlar ham, antagonistlar ham turli xil ta'sirlarni ko‘rsatadi. Glioblastomada A1AR signallarining immun hujayralari faolligini modulyasiya qilish orqali o‘sma o‘sishini ingibirlashi haqidagi noyob natija A1ARning o‘sma progressiyasiga bilvosita, ammo muhim ta'sir ko‘rsatishini ta'kidlaydi. Ushbu turli xil mexanizmlar A1ARning o‘sma rivojlanishidagi rolini to‘liq tushunish uchun muayyan o‘sma turlarida batafsil tadqiqotlar zarurligini ta'kidlaydi.

A1 Reseptorlarining o‘sma metastazlari va angiogeneziga ta'siri

RCCda A1R antagonisti DPCPX hujayralarning migrasiyasini ingibirladi va o‘sma migrasiyasi va invaziyasining asosiy regulyatorlari bo‘lgan MMP-2 va MMP-9 oqsil darajalarini pasaytirdi. Bu A1AR faollashuvi RCC hujayralarining metastazlanish qobiliyatini oshirishi mumkinligini ko‘rsatadi.

Aksincha, CD73-nokaut sichqonlaridan foydalangan melanoma modelida A1AR faollashuvi, asosan, o‘sma qon tomirlarida VEGF-R2 ekspressiyasi bilan o‘lchangan angiogen faollikning oshishiga olib keldi [17]. Bu A1AR muayyan kontekstlarda o‘sma angiogenezini rag‘batlantirishda ham rol o‘ynashi mumkinligini ko‘rsatadi.

A1AR o‘smaning muayyan turiga va eksperimental sharoitlarga qarab metastazlanish va angiogenezni ham rag‘batlantirishda, ham ingibirlashda ishtirok etadi. A1AR antagonisti tomonidan RCCda migrasiyaning ingibirlanishi reseptor faol bo‘lganda pro-metastatik rolni ko‘rsatadi. Melanomada A1AR faollashuvi tomonidan angiogenezning rag‘batlantirilishi uning o‘sma progressiyasiga murakkab ta'siriga yana bir qatlam qo‘shadi. Ushbu muhim jarayonlarda A1ARning rolini turli xil rak turlarida to‘liq tushunish uchun qo‘shimcha tadqiqotlar zarur.

O‘sma mikromuhitidagi immun tizimi bilan A1 reseptorlarining o‘zaro ta'siri

Glioblastomada A1ARning o‘smaga qarshi ta'siri o‘sma bilan bog‘liq mikroglial hujayralar orqali amalga oshiriladi. Ushbu immun hujayralarida A1ARlarning faollashuvi o‘sma hajmining kamayishiga olib keladi [18]. Bu A1AR signallari muayyan rak turlarida o‘sma o‘sishini ingibirlash uchun TMEdagi immun hujayralarining xulq-atvorini modulyasiya qilishi mumkinligini ko‘rsatadi.

Adenozin A1Rga ta'sir etish orqali makrofaglarning TNFα va azot oksidi kabi asosiy sitokinlar ishlab chiqarilishini ingibirlash orqali yallig‘lanishga qarshi faolligini kamaytiradi [19]. Bu A1ARning o‘sma ichidagi yallig‘lanish muhitini tartibga solishdagi rolini ko‘rsatadi, bu esa o‘sma progressiyasi va immunoterapiyaning samaradorligi uchun muhim oqibatlarga olib kelishi mumkin.

A1AR TMEdagi immun tizimi bilan o‘zaro ta'sir qilishi mumkin, bu mikrogliya va makrofaglar kabi asosiy immun hujayralarining xulq-atvoriga ta'sir qiladi. Glioblastomada mikrogliyada uning faollashuvi o‘smaga qarshi reaksiyani rag‘batlantirishi ko‘rinadi, makrofaglarda esa uning faollashuvi yallig‘lanishga qarshi signallarni kamayishiga olib keladi. Ushbu natijalar A1AR modulyasiyasining o‘sma ichidagi immun landshaftiga ta'sir qilish potensialini ta'kidlaydi.

Adenozin A1 reseptorlarini o‘smani davolashda nishonga olish

A1 reseptorlarining agonistlari va antagonistlarini o‘z ichiga olgan potensial terapevtik strategiyalar

Rakda A1ARning turli xil rollarini hisobga olgan holda, agonistlar ham, antagonistlar ham potensial terapevtik strategiyalarni namoyon etadi. Antagonistlar o‘pka, qizilo‘ngach va buyrak karsinomasi kabi turli xil rak turlarida o‘sma o‘sishini ingibirlash va apoptozni induksiya qilishda istiqbolli natijalar ko‘rsatdi . Bu A1AR faolligi hujayralarning yashab qolishi va ko‘payishiga yordam beradigan rak turlarida uning faolligini bloklash foydali bo‘lishi mumkinligini ko‘rsatadi.

Aksincha, glioblastomada mikrogliyada A1AR faollashuvi o‘sma o‘sishining ingibirlanishiga olib keladi, shuning uchun agonistlar terapevtik usul sifatida ko‘rib chiqilishi mumkin .

Turli xil rak turlarida A1ARning murakkab va ba'zan qarama-qarshi ta'sirlari dori vositalarini ishlab chiqish va davolash strategiyalariga nozik yondashuv zarurligini ta'kidlaydi. Agonistlar va antagonistlar o‘rtasidagi aniq tanlov, ehtimol, nishonga olinayotgan muayyan rakda A1ARning aniq roliga bog‘liq bo‘ladi.

A1ARga nishonlangan terapiyani ishlab chiqish har bir o‘smadagi reseptorning funksiyasini chuqur tushunishni talab qiladi. Agonist yoki antagonistni tanlash individual bemorning o‘sma xususiyatlariga moslashtirilgan shaxsiylashtirilgan tibbiyot yondashuvi eng samarali strategiya bo‘lishi mumkin.

Rak modellarida A1 reseptorlarini nishonga olish samaradorligini ko‘rsatuvchi klinikagacha tadqiqotlar

Klinikagacha tadqiqotlar rak modellarida A1ARni nishonga olishning terapevtik salohiyatini qo‘llab-quvvatlovchi dalillarni taqdim etdi. Masalan, A1R antagonisti DPCPX in vitro sharoitida RCC hujayralarining ko‘payishini va in vivo sharoitida o‘sma o‘sishini ingibirlashda samaradorlikni ko‘rsatdi . O‘pka raki hujayra liniyalarida A1AR antagonistlari bilan shunga o‘xshash ingibitor ta'sirlar kuzatildi .

Glioblastoma modellarida CPA va adenozin kabi A1AR agonistlari miya kesimlarida o‘sma hajmini kamaytirish qobiliyatini ko‘rsatdi, bu ta'sir mikrogliya mavjudligiga bog‘liq edi.(2-jadval) .

Klinikagacha olingan natijalar A1ARga nishonlangan rak terapiyasini ishlab chiqishni qo‘llab-quvvatlovchi umidbaxsh dalillarni taqdim etadi. RCC va o‘pka raki kabi qattiq o‘smalarda antagonistlarning muvaffaqiyati va glioblastoma modellarida agonistlarning foydasi har ikkala yondashuvning ham potensialini ta'kidlaydi. Ushbu natijalar qo‘shimcha tadqiqotlar va klinik translyasiya uchun kuchli asos yaratadi.

Rak terapiyasida A1 reseptorlarini nishonga olgan dorilarni o‘rganayotgan klinik sinovlarning umumiy ko‘rinishi

Taqdim etilgan tadqiqot fragmentlarida rakda A1 reseptorlariga qaratilgan aniq klinik sinovlar haqida cheklangan ma'lumotlar mavjud. Biroq, yurak etishmovchiligi kabi holatlar uchun A1 antagonistlari o‘rganilayotgani haqida ma'lumot mavjud bu esa ushbu reseptorni nishonga olgan dorilar boshqa kontekstlarda klinik jihatdan o‘rganilayotganini ko‘rsatadi.

2-jadval

Rak modellarida adenozin A1 reseptorini nishonga olgan klinikagacha tadqiqotlar

Rak Modeli (Hujayra Liniyasi/ Hayvon Modeli)	Qo‘llanilgan Agent (A1AR Agonisti/ Antagonisti)	O‘sma O‘sishi/Yashab Qolishiga Kuzatilgan Ta'sir	Metastazlanish/Angiogenezga Kuzatilgan Ta'sir	Immun Reaksiyasiga Kuzatilgan Ta'sir
A549 o‘pka raki hujayralari	A1AR Antagonisti	O‘sishning ingibirlanishi, apoptozning induksiyasi	Aniqlanmagan	Aniqlanmagan
KYSE-30 va YM-1 qizilo‘ngach raki hujayralari	DPCPX (A1AR Antagonisti)	O‘sishning ingibirlanishi, apoptozning induksiyasi	Aniqlanmagan	Aniqlanmagan
RCC hujayra liniyalari (786-O, ACHN) va sichqonlar	DPCPX (A1AR Antagonisti)	In vitro sharoitida hujayralarning ko‘payishi ingibirlanishi, in vivo sharoitida o‘sma o‘sishining kamayishi, apoptozning rag‘batlanishi, hujayra siklining to‘xtab qolishi	Hujayralar migrasiyasining ingibirlanishi, MMP-2 va MMP-9 darajalarining pasayishi	Aniqlanmagan
Glioblastoma miya kesimlari	CPA, Adenozin (A1AR Agonistlari)	O‘sma hajmining kamayishi (mikrogliya mavjudligida)	Aniqlanmagan	Mikrogliya orqali o‘smaga qarshi javobning rag‘batlanishi
CD73-nokaut sichqonlaridagi B16F10 melanomasi	A1AR Agonisti	O‘sma o‘sishiga ta'sir ko‘rsatishning erta bosqichida ingibirlash, keyinchalik bekor qilinish	Angiogenezning oshishi (VEGF-R2 ekspressiyasi)	Aniqlanmagan

Fragmentlarda adenozin yo‘lining boshqa komponentlarini, masalan, A2A va A2B reseptorlarini, shuningdek, CD73 va CD39 kabi fermentlarni nishonga olgan klinik sinovlar haqida ma'lumotlar mavjud [19]. Rakda terapevtik nishon sifatida adenozin yo‘liga keng qiziqish A1AR bo‘yicha tadqiqotlar ham kelajakda klinik sinovlarga o‘tishi mumkinligini ko‘rsatadi, ayniqsa, istiqbolli klinikagacha olingan ma'lumotlarni hisobga olgan holda.

Rakka qarshi A1ARga nishonlangan aniq klinik sinovlar ushbu fragmentlarda yaqqol ko‘rinmasa-da, boshqa kasalliklarda A1ARning klinik tadqiqoti va adenozin yo‘lining boshqa komponentlari bo‘yicha keng klinik tadqiqotlar A1AR onkologiyada kelajakdagi klinik tadqiqotlar uchun dolzarb nishon bo‘lib qolishini ko‘rsatadi. Inson sinovlarida A1ARga nishonlangan rak terapiyasining hozirgi holatini aniqlash uchun klinik sinovlar bazalari bo‘yicha qo‘shimcha maqsadli tadqiqotlar zarur.

A1 Reseptorlari modulyasiyasi va boshqa rak davolash usullarini o‘z ichiga olgan kombinasiyalangan terapiya

Fragmentlar adenozin yo‘li ingibitorlarini kimyoterapiya va nur terapiyasi kabi an'anaviy rak davolash usullari, shuningdek, immunitet nazorat nuqtalari ingibitorlari kabi boshqa immunoterapevtik usullar bilan birga qo‘llashga bo‘lgan qiziqishning ortib borayotganini ta'kidlaydi.

A1ARning o‘sma hujayralari va immun hujayralari bilan murakkab o‘zaro ta'sirini hisobga olgan holda, A1AR modulyasiyasini o‘z ichiga olgan kombinasiyalangan terapiya sezilarli salohiyatga ega. Masalan, glioblastomada A1AR agonistlarini boshqa immunomodulyator agentlar bilan birga qo‘llash mikrogliya orqali o‘smaga qarshi reaksiyani kuchaytirishi mumkin [20]. A1AR immunosupressiyani rag‘batlantiradigan rak turlarida antagonistlar o‘smaga qarshi immunitetni kuchaytirish uchun immunitet nazorat nuqtalari ingibitorlari bilan sinergik ta'sir ko‘rsatishi mumkin(3-jadval).

3-jadval

Rakda adenozin yo‘li komponentlarini nishonga olgan klinik sinovlar

Nishon	Dori	Rak Turi	Sinov Fazasi	Kombinasiyalangan Terapiya	Klinik Sinov Raqami
A2V	PBF-1129	NKIO‘R	I	Yo‘q	NCT03274479
A2A	CPI-444	Qattiq o‘smalar	I/Ib	Atezolizumab	NCT02655822
A2A	CPI-444	Karsinoma, NKIO‘R	I/II	Ko‘p dorilik kombinasiyalar	NCT03337698
A2A	PBF-509	NKIO‘R	I/II	PDR-001 (αPD-1)	NCT02403193
A2A	NIR-178	Qattiq o‘smalar va DLBCL	II	PDR-001 (αPD-1)	NCT03207867
A2A	AZD-4635	Qattiq o‘smalar	I	Durvalumab (αPD-L1)	NCT02740985
A3	CF-102	Gepatosellyulyar karsinoma	II	Yo‘q	NCT02128958

CD73	MEDI-9447	Qattiq o‘smalar	I	Durvalumab (αPD-L1)	NCT02503774
CD73	MEDI-9447	Tuxumdon raki	II	Durvalumab (αPD-L1), Tremelimumab (αCTLA4), MEDI 0562 (αOX-40)	NCT03267589
CD73	MEDI-9447	TNBC	I/II	Durvalumab (αPD-L1), Paklitaksel, Karboplatin	NCT03616886
CD73	MEDI-9447	Karsinoma, NKIO‘R	I/II	Durvalumab (αPD-L1), Ozimertinib	NCT03381274
CD73	CPI-006	Qattiq o‘smalar	I	Pembrolizumab (αPD-L1), CPI-444 (A2ARi)	NCT03454451
CD73	NZV-930	Qattiq o‘smalar	I	PDR001 (αPD-1), PBF-509 (A2ARi)	NCT03549000
CD73	BMS-986179	Qattiq o‘smalar	I/II	Nivolumab, rHuPH20	NCT02754141

A1ARga nishonlangan agentlarni o‘z ichiga olgan kombinasiyalangan terapiya boshqa rak davolash usullari bilan birga kelajakdagi tadqiqotlar uchun istiqbolli yo‘nalishni namoyon etadi. Aniq kombinasiyalar, ehtimol, individual o‘sma turiga va ushbu kontekstda A1ARning asosiy roliga moslashtirilishi kerak, terapevtik samaradorlikni maksimallashtirish va potensial nojo‘ya ta'sirlarni minimallashtirish maqsadida.

Xulosa. A1 reseptorlariga nishonlangan rak terapiyasini ishlab chiqishdagi muammolar va imkoniyatlar

A1ARga nishonlangan rak terapiyasini ishlab chiqishdagi muhim muammolardan biri uning turli xil rak turlarida turlicha va ba'zan qarama-qarshi rol o‘ynashidir [2]. Bu har bir muayyan malignitda A1AR funksiyasini chuqur tushunishni talab qiladi, bu esa tegishli terapevtik aralashuvni (agonist yoki antagonist) belgilaydi.

Shaxsiylashtirilgan tibbiyot yondashuvlari uchun potensial mavjud, bunda davolash qarorlari bemorning o‘smasidagi A1ARning aniq ekspressiyasi va funksional xususiyatlariga asoslanadi. Minimal nojo‘ya ta'sirlarga ega bo‘lgan yuqori selektiv A1AR agonistlari va antagonistlarini ishlab chiqish ushbu reseptorning terapevtik salohiyatini amalga oshirish uchun juda muhim bo‘ladi [3].

A1ARga nishonlangan rak terapiyasining kelajakdagi muvaffaqiyati uning turli xil rak turlaridagi rolining murakkabligini bartaraf etishga bog‘liq bo‘ladi. Shaxsiylashtirilgan davolash strategiyalari, yuqori darajada spesifik dori vositalarini ishlab chiqish bilan birga, ushbu muhim sohada klinik yutuqlar uchun eng istiqbolli yo‘llarni taklif etadi.

A1 reseptorlarining ekspressiyasi va faoliyatiga asoslangan shaxsiylashtirilgan tibbiyot yondashuvlarining potensiali

O‘sma hujayralarida va TMEdagi immun hujayralarida A1AR ekspressiya darajasi kabi ishonchli biomarkerlarni aniqlash A1ARni modulyasiya qiluvchi terapiyaga bemorning reaksiyasini

bashorat qilishda muhim ahamiyat kasb etishi mumkin. Bu esa davolashga yanada moslashtirilgan yondashuvni ta'minlab, samaradorlikni optimallashtirish va potensial nojo‘ya ta'sirlarni minimallashtirish imkonini beradi.

Turli xil rak turlarida A1ARning pastki oqim signal yo‘llarini yanada chuqur o‘rganish shaxsiylashtirilgan aralashuvlar uchun qo‘shimcha nishonlarni aniqlashi mumkin.

A1AR ekspressiyasi va funksiyasining har tomonlama tahliliga asoslangan shaxsiylashtirilgan tibbiyot ushbu reseptorni rakka qarshi kurashda nishonga olishning to‘liq terapevtik salohiyatini ochishning asosiy omilidir.

Adenozin A1 reseptorlarining o‘smani davolashdagi ahamiyatiga oid asosiy natijalarning xulosasi

A1AR ekspressiyasi ko‘plab rak turlarida tez-tez o‘zgarib turadi, bu uning o‘sma rivojlanishida ishtirok etishini ko‘rsatadi.

A1AR muayyan o‘smaga qarab ham pro- hamda anti-o‘smaga qarshi ta'sir ko‘rsatishi mumkin, bu hujayralarning ko‘payishi, yashab qolishi, metastazlanishi va angiogenezi kabi muhim jarayonlarga ta'sir qiladi.

A1AR o‘sma mikromuhitidagi immun hujayralari bilan o‘zaro ta'sir qiladi, ularning faolligini modulyasiya qiladi va o‘smaga umumiy immun reaksiyasiga potensial ta'sir ko‘rsatadi.

Agonistlar yoki antagonistlar bilan A1ARni nishonga olish turli xil o‘sma modellarida klinikagacha tadqiqotlarda istiqbolli natijalarni ko‘rsatdi.

Rakda A1AR bo‘yicha klinik tadqiqotlar hali boshlang‘ich bosqichda, ammo klinikagacha olingan natijalar va adenozin yo‘liga keng qiziqish kelgusidagi tadqiqotlarni olib borishga asos beradi.

Ushbu sohadagi kelgusi tadqiqotlar yo‘nalishlari.Kelajakdagi tadqiqotlar A1ARning inson rakining kengroq doirasidagi aniq rolini aniqlashga qaratilishi kerak, jumladan, uning ekspressiya namunalari, signal yo‘llari va uning faollashuvi yoki ingibirlanishining funksional oqibatlari bo‘yicha batafsil tadqiqotlar.

Turli xil rak modellarida, jumladan, in vivo tadqiqotlarda selektiv A1AR agonistlari va antagonistlarining samaradorligi va xavfsizligini baholash uchun yanada keng klinikagacha tadqiqotlar zarur.

Istiqbolli klinikagacha olingan natijalarni hisobga olgan holda, rak kasalligiga chalingan bemorlarda A1ARni nishonga olgan yaxshi rejalashtirilgan klinik sinovlarni boshlash muhim keyingi qadamdir.

A1AR modulyasiyasini boshqa tasdiqlangan va rivojlanayotgan rak davolash usullari, ayniqsa, immunoterapiya bilan integrasiya qiluvchi kombinasiyalangan terapiyalarni o‘rganish ustuvor vazifa bo‘lishi kerak.

Shaxsiylashtirilgan tibbiyot yondashuvlarini osonlashtirish va davolash natijalarini yaxshilash uchun A1ARga nishonlangan terapiyaga bemorning reaksiyasini bashorat qila oladigan ishonchli va mustahkam biomarkerlarni ishlab chiqish muhimdir.

Adabiyotlar

1. Venugopala KN, Buccioni M. Current Understanding of the Role of Adenosine Receptors in Cancer. Molecules. 2024 Jul 26;29(15):3501. doi: 10.3390/molecules29153501. PMID: 39124905; PMCID: PMC11313767.

2. Elnaz Asgharkhah, Marie Saghaeian Jazi, Jahanbakhsh Asadi, Seyyed Mehdi Jafari,Role of A1 adenosine receptor in survival of human lung cancer,Gene Reports,Volume28,2022,101649,ISSN2452-0144, https://doi.org/10.1016/j.genrep.2022.101649.

3. Gao, Z.-G.; Jacobson, K.A. A2B Adenosine Receptor and Cancer. Int. J. Mol. Sci. 2019, 20, 5139. https://doi.org/10.3390/

4. Yang L, Zhang Y, Yang L. Adenosine signaling in tumor-associated macrophages and targeting adenosine signaling for cancer therapy. Cancer Biol Med. 2024 Dec 3;21(11):995–1011. doi: 10.20892/j.issn.2095-3941.2024.0228. PMID: 39629670; PMCID: PMC11667779.
5. Zamani Rarani, M., Zamani Rarani, F., Valiani, A., Shrifian Dastjerdi, Z., Kargar Abargouei, E., Eftekhar, E., Taheri Kafran, A., Pourentezari, M., Saghebray, M., Razavi, F., Hadizadeh, S., & Nikbakht Dastjerdi, M. (2020). Adenosine A1 Receptor Antagonist Up-regulates Casp3 and Stimulates Apoptosis Rate in Breast Cancer Cell Line T47D.
6. Yang L, Zhang Y, Yang L. Adenosine signaling in tumor-associated macrophages and targeting adenosine signaling for cancer therapy. Cancer Biol Med. 2024 Dec 3;21(11):995–1011. doi: 10.20892/j.issn.2095-3941.2024.0228. PMID: 39629670; PMCID: PMC11667779.
7. Zahavi, D., & Hodge, J. W. (2023). Targeting Immunosuppressive Adenosine Signaling: A Review of Potential Immunotherapy Combination Strategies. International journal of molecular sciences, 24(10), 8871. https://doi.org/10.3390/ijms24108871
8. Zeynali P, Jazi MS, Asadi J, Jafari SM. A1 adenosine receptor antagonist induces cell apoptosis in KYSE-30 and YM-1 esophageal cancer cell lines. Biomedicine (Taipei). 2023 Mar 1;13(1):54-61. doi: 10.37796/2211-8039.1394. PMID: 37168725; PMCID: PMC10166249.
9. Gottlieb, S. S., Brater, D. C., Thomas, I., Havranek, E., Bourge, R., Goldman, S., Dyer, F., Gomez, M., Bennett, D., Ticho, B., Beckman, E., & Abraham, W. T. (2002). BG9719 (CVT-124), an A1 adenosine receptor antagonist, protects against the decline in renal function observed with diuretic therapy. Circulation, 105(11), 1348–1353. https://doi.org/10.1161/hc1102.105264
10. Franco, R., Rivas-Santisteban, R., Navarro, G., & Reyes-Resina, I. (2021). Adenosine Receptor Antagonists to Combat Cancer and to Boost Anti-Cancer Chemotherapy and Immunotherapy. Cells, 10(11), 2831. https://doi.org/10.3390/cells10112831
11. Sek, K., Mølck, C., Stewart, G. D., Kats, L., Darcy, P. K., & Beavis, P. A. (2018). Targeting Adenosine Receptor Signaling in Cancer Immunotherapy. International journal of molecular sciences, 19(12), 3837. https://doi.org/10.3390/ijms19123837
12. Dastjerdi, M. N., Rarani, M. Z., Valiani, A., & Mahmoudieh, M. (2016). The effect of adenosine A1 receptor agonist and antagonist on p53 and caspase 3, 8, and 9 expression and apoptosis rate in MCF-7 breast cancer cell line. Research in pharmaceutical sciences, 11(4), 303–310. https://doi.org/10.4103/1735-5362.189301
13. Zeynali P, Jazi MS, Asadi J, Jafari SM. A1 adenosine receptor antagonist induces cell apoptosis in KYSE-30 and YM-1 esophageal cancer cell lines. Biomedicine (Taipei). 2023 Mar 1;13(1):54-61. doi: 10.37796/2211-8039.1394. PMID: 37168725; PMCID: PMC10166249.
14. Effendi, W. I., Nagano, T., Kobayashi, K., & Nishimura, Y. (2020). Focusing on Adenosine Receptors as a Potential Targeted Therapy in Human Diseases. Cells, 9(3), 785. https://doi.org/10.3390/cells9030785
15. Suchankova, AnnaStampelou, Margarita, Koutsouki, Klontiana,Pousias, Athanasios,Dhingra, Lakshiv,Barkan, Kerry,Pouli, Nicole,Marakos,Panagiotis,Tenta, Roxane,Kolocouris, Antonios,Lougiakis, Nikolaos,Ladds, Graham2022/06/09doi: 10.1021/acsmedchemlett.2c00052
16. Gottlieb, S. S., Brater, D. C., Thomas, I., Havranek, E., Bourge, R., Goldman, S., Dyer, F., Gomez, M., Bennett, D., Ticho, B., Beckman, E., & Abraham, W. T. (2002). BG9719 (CVT-124), an A1 adenosine receptor antagonist, protects against the decline in renal function observed with diuretic therapy. Circulation, 105(11), 1348–1353. https://doi.org/10.1161/hc1102.105264
17. Franco, R., Rivas-Santisteban, R., Navarro, G., & Reyes-Resina, I. (2021). Adenosine Receptor Antagonists to Combat Cancer and to Boost Anti-Cancer Chemotherapy and Immunotherapy. Cells, 10(11), 2831. https://doi.org/10.3390/cells10112831

18. Zahavi, D., & Hodge, J. W. (2023). Targeting Immunosuppressive Adenosine Signaling: A Review of Potential Immunotherapy Combination Strategies. International journal of molecular sciences, 24(10), 8871. https://doi.org/10.3390/ijms24108871
19. Sek, K., Mølck, C., Stewart, G. D., Kats, L., Darcy, P. K., & Beavis, P. A. (2018). Targeting Adenosine Receptor Signaling in Cancer Immunotherapy. International journal of molecular sciences, 19(12), 3837. https://doi.org/10.3390/ijms19123837
20. Gessi, S., Bencivenni, S., Battistello, E., Vincenzi, F., Colotta, V., Catarzi, D., Varano, F., Merighi, S., Borea, P. A., & Varani, K. (2017). Inhibition of A2A Adenosine Receptor Signaling in Cancer Cells Proliferation by the Novel Antagonist TP455. Frontiers in pharmacology, 8, 888. https://doi.org/10.3389/fphar.2017.00888

Journal of Chemistry of Goods and Traditional Medicine

J Chem Good Trad Med, Volume 3, Issue 6, 2024 Traditional Medicine

ЗНАЧЕНИЕ АДЕНОЗИНОВЫХ А1-РЕЦЕПТОРОВ В ЛЕЧЕНИИ ОПУХОЛЕЙ

Иброхимжон Рахмонович Аскаров
Андижанский государственный университет Доктор химических наук, профессор кафедры химии, заслуженный изобретатель Республики Узбекистан, председатель Академии медицинских наук Узбекистана
https://orcid.org/0000-0003-1625-0330

Иродахон Юсуповна Маматова
Андижанский государственниый медицинский институт Заведующий кафедрой биологической химии,доктор химическиех наук, профессор
https://orcid.org/0009-0003-0675-994X

Гуласал Абдурауф кизи Мадаминова
Андижанский государственниый медицинский институт Ассистент кафедры биологической химии
https://orcid.org/0009-0009-0643-9747

Зафарбек Абдужалилович Мамажонов
Андижанский государственниый медицинский институт Доцент кафедры анатомии и клиники, кандидат медицинских наук
https://orcid.org/0009-0009-9853-2737
E-mail: mamajonovzafar374@gmail.com

DOI: https://doi.org/10.55475/jcgtm/vol3.iss6.2024.463

Ключевые слова:
аденозиновый рецептор А1, опухоль, пролиферация, апоптоз, иммунный ответ

Аннотация

В данной работе проанализирована роль аденозиновых рецепторов А1 в опухолевых процессах и возможности их использования в качестве терапевтической мишени. Рецепторы А1 играют ключевую роль в регуляции клеточной пролиферации, апоптоза и иммунного ответа. В статье рассмотрено взаимодействие А1-рецепторов с опухолевыми клетками и элементами иммунной системы, а также их влияние на ангиогенез и опухолевую микросреду. Отмечены перспективы применения агонистов и антагонистов рецепторов А1 в онкотерапии.

Как цитировать

Аскаров , И. . Р., Маматова, И. Ю., Мадаминова , Г. А. к., & Мамажонов, З. А. ЗНАЧЕНИЕ АДЕНОЗИНОВЫХ А1-РЕЦЕПТОРОВ В ЛЕЧЕНИИ ОПУХОЛЕЙ. Журнал химии товаров и народной медицины, 3(6). https://doi.org/10.55475/jcgtm/vol3.iss6.2024.463

Введение. Рак остается одной из основных причин смерти во всем мире, характеризуясь неконтролируемой пролиферацией клеток и способностью к метастазированию. Традиционные методы лечения включают хирургическое вмешательство, химиотерапию и лучевую терапию, однако иммунотерапия, которая подразумевает направление иммунной системы пациента на борьбу с раком, стала перспективным вариантом лечения.

Аденозин, пуриновый нуклеозид, играет важную роль в клеточном энергетическом метаболизме и передаче сигналов. Внеклеточный аденозин взаимодействует с четырьмя рецепторами, сопряженными с G-белком (GPCR): A1, A2A, A2B и A3, которые влияют на

широкий спектр физиологических и патологических процессов, включая воспаление, нейротрансмиссию и иммунные реакции[1].

Микроокружение опухоли (МКО) часто характеризуется высоким уровнем аденозина из-за гипоксии и клеточного стресса. Этот аденозин может оказывать иммунодепрессивное действие, тем самым способствуя росту опухолей и препятствуя развитию эффективного противоракового иммунитета, в первую очередь за счет активации рецепторов A2A и A2B [2].

В докладе основное внимание уделяется аденозиновому рецептору A1 (A1AR) и его значению в контексте терапии опухолей. В то время как рецепторы A2A и A2B хорошо изучены в иммуносупрессии, связанной с раком, роль A1AR в прогрессировании опухоли более сложна и менее определена, при этом имеющиеся данные свидетельствуют как о про-, так и о противоопухолевой активности, в зависимости от конкретного типа опухоли [3]. Глубокое понимание точных механизмов сигнализации A1AR в различных опухолевых контекстах важно для его изучения в качестве терапевтической мишени.

Целью данного отчета является предоставление всестороннего обзора современных научных знаний о роли рецепторов аденозина A1 в развитии рака, включая их экспрессию в различных опухолях, механизмы действия на опухолевые клетки и микроокружение опухоли, их потенциал в качестве терапевтических мишеней, а также текущее состояние доклинических и клинических исследований в этой области. Обсуждаемые данные будут важны для оценки значимости A1AR в разработке новых и эффективных стратегий лечения опухолей.

Роль рецепторов аденозина A1 в опухолях

Исследования показали измененные уровни экспрессии A1AR в различных опухолевых тканях по сравнению с нормальными тканями. В частности, исследования показали, что экспрессия A1AR значительно повышена в опухолевой ткани легких по сравнению с прилегающей нормальной тканью [4], что предполагает потенциальную роль A1AR в развитии или прогрессировании рака легких (таблица 1).

Аналогичным образом, A1R был идентифицирован как основной подтип аденозиновых рецепторов и сверхэкспрессируется в клетках почечно-клеточной карциномы (ПКР) [5]. Этот результат предполагает потенциальное участие A1AR в биологии почечно-клеточного рака.

Напротив, точные закономерности экспрессии белка A1AR в различных тканях и при различных опухолевых состояниях еще не полностью изучены. Ген ADORA1, кодирующий A1AR, демонстрирует особенно высокую экспрессию при карциноме почки [12].

Кроме того, некоторые исследования сообщают о повышенной экспрессии рецепторов A1 в определенных линиях клеток рака молочной железы [13]. Это предполагает потенциальную роль A1AR в определенных подтипах рака молочной железы.

Наблюдаемые изменения в экспрессии A1AR при различных типах рака позволяют предположить, что его роль в прогрессировании опухоли может быть специфичной для конкретной опухоли. Повышенная экспрессия при раке легких и почек может указывать на проопухолевую функцию в этих контекстах, в то время как необходимы дальнейшие исследования для определения его точного воздействия на линии рака молочной железы. Отсутствие в настоящее время полного понимания профилей экспрессии A1AR при всех типах рака подчеркивает необходимость более обширных и целенаправленных исследований в этой области.

Механизмы, посредством которых активация или ингибирование рецепторов A1 влияет на пролиферацию и выживаемость опухолевых клеток

Таблица 1

Роль рецептора аденозина A1 в различных типах рака

Тип рака	Уровень экспрессии A1AR (относительно нормальной ткани)	Эффекты активации A1AR	Эффекты ингибирования A1AR	Роль в метастазировании/ ангиогенезе	Взаимодействие с иммунными клетками в микроокружении опухоли
Почечно-клеточный рак (ПКР)	Увеличено [5]	Помогает клеткам выживать и может способствовать миграции [5]	Торможение роста, апоптоз, торможение миграции [5]	Может способствовать миграции [5]	Не указано
Рак легких	Увеличено [6]	Помогает клеткам выживать [6]	Торможение роста, апоптоз [6]	Не указано	Не указано
Рак пищевода	Выражение существует [7]	Помогает клеткам выживать [7]	Торможение роста, апоптоз [7]	Не указано	Не указано
Рак молочной железы	Увеличено в некоторых линиях [8]	Может помочь клеткам выжить и уменьшить апоптоз [8]	Может с Пособствоватьапопто зу и подавлять рост [8]	Не указано	Не указано
Глиобластома	Выражение существует [9]	Торможение роста опухоли (через микроглию) [9]	Усиление роста опухоли [9]	Не указано	Стимулирует активность микроглии, что подавляет рост опухоли [9]
Меланома	Есть такое выражение[10]	Стимулирует ангиогенез[10]	Не указано	Стимулирует ангиогенез[10]	Не указано
Макрофаги (общие)	Выражение существует [11]	Снижение противовоспалительной активности (ингибирование продукции TNFα, NO) [11]	Не указано	Не указано	Снижает противовоспалительную активность [11]

Лечение антагонистом A1AR клеток рака легкого A549 привело к ингибированию роста клеток и индукции апоптоза, что сопровождалось повышением активности каспаз 3 и 7 — ключевых ферментов в сигнальном пути апоптоза. Это говорит о том, что активация A1AR может помочь клеткам рака легких выжить.

Аналогичным образом, в линиях клеток рака пищевода KYSE-30 и YM-1 антагонист A1AR DPCPX значительно снижал пролиферацию клеток и индуцировал апоптоз посредством активации каспаз 3/7 [14]. Этот результат еще раз подтверждает идею о том, что сигнальная система A1AR может помочь клеткам рака пищевода выжить.

Антагонист A1R DPCPX также продемонстрировал способность ингибировать пролиферацию клеток почечно-клеточного рака in vitro и рост опухоли in vivo. Кроме того, он стимулировал апоптоз в клетках почечно-клеточного рака и вызывал остановку клеточного цикла в S-фазе . Эти результаты дополнительно подтверждают потенциальную роль A1AR в выживании при почечно-клеточном раке.

Однако роль A1AR в развитии рака не всегда способствует выживанию. Было показано, что в некоторых линиях клеток рака молочной железы агонисты A1R повышают жизнеспособность клеток и снижают апоптоз, в то время как антагонисты демонстрируют противоположный эффект, увеличивая экспрессию P53 и каспаз [15]. Это говорит о более сложной и потенциально зависящей от контекста роли A1AR в развитии рака молочной железы.

Интересно, что удаление функционального A1AR в глиобластоме привело к усилению роста опухоли головного мозга, что позволяет предположить, что сигнализация A1AR обычно подавляет рост глиобластомы. Этот эффект, по-видимому, опосредован микроглиальными клетками, связанными с опухолью [16].

A1AR оказывает различное влияние на пролиферацию и выживаемость опухолевых клеток в зависимости от конкретного типа опухоли. При раке легких, пищевода и почек его активация способствует выживанию клеток, о чем свидетельствуют ингибирующие эффекты антагонистов. Однако при раке молочной железы роль более сложная: как агонисты, так и антагонисты оказывают разное действие. Уникальное открытие, что сигнал A1AR в глиобластоме подавляет рост опухоли путем модуляции активности иммунных клеток, подчеркивает косвенное, но важное влияние A1AR на прогрессирование опухоли. Эти разнообразные механизмы подчеркивают необходимость детальных исследований конкретных типов опухолей для полного понимания роли A1AR в прогрессировании опухолей.

Влияние рецепторов A1 на метастазирование опухолей и ангиогенез

При раке почки антагонист A1R DPCPX ингибировал миграцию клеток и снижал уровни белков ММП-2 и ММП-9, ключевых регуляторов миграции и инвазии опухоли . Это говорит о том, что активация A1AR может повысить способность клеток почечно-клеточного рака к метастазированию.

Напротив, в модели меланомы с использованием мышей с нокаутированным CD73 активация A1AR привела к повышению ангиогенной активности, в основном измеряемой по экспрессии VEGF-R2 в кровеносных сосудах опухоли [17]. Это говорит о том, что A1AR может также играть роль в стимуляции ангиогенеза опухолей в определенных контекстах.

A1AR участвует как в стимуляции, так и в ингибировании метастазирования и ангиогенеза в зависимости от конкретного типа опухоли и экспериментальных условий. Ингибирование миграции при почечно-клеточном раке антагонистом A1AR предполагает прометастатическую роль, когда рецептор активен. Стимуляция ангиогенеза путем активации A1AR при меланоме добавляет еще один уровень к ее комплексному воздействию на прогрессирование опухоли. Для полного понимания роли A1AR в этих важных процессах при различных типах рака необходимы дальнейшие исследования.

Взаимодействие рецепторов A1 с иммунной системой в микроокружении опухоли

При глиобластоме противоопухолевые эффекты A1AR опосредуются микроглиальными клетками, ассоциированными с опухолью. Активация A1AR в этих иммунных клетках приводит к уменьшению размера опухоли[18]. Это говорит о том, что сигнал A1AR может модулировать поведение иммунных клеток в TME, подавляя рост опухолей при определенных типах рака.

Аденозин снижает противовоспалительную активность макрофагов, ингибируя выработку ключевых цитокинов, таких как TNFα и оксид азота, воздействуя на A1R [19]. Это предполагает роль A1AR в регуляции воспалительной среды внутри опухоли, что может иметь важные последствия для прогрессирования опухоли и эффективности иммунотерапии.

A1AR может взаимодействовать с иммунной системой в TME, влияя на поведение ключевых иммунных клеток, таких как микроглия и макрофаги. При глиобластоме его активация в микроглии, по-видимому, стимулирует противоопухолевый ответ, тогда как его активация в макрофагах приводит к снижению провоспалительных сигналов. Эти результаты подчеркивают потенциал модуляции A1AR в плане влияния на иммунный ландшафт внутри опухоли.

Нацеливание на рецепторы аденозина A1 в терапии опухолей.Потенциальные терапевтические стратегии с использованием агонистов и антагонистов рецептора A1

Учитывая различные роли A1AR в развитии рака, как агонисты, так и антагонисты представляют собой потенциальные терапевтические стратегии. Антагонисты показали многообещающие результаты в подавлении роста опухолей и индукции апоптоза при различных типах рака, таких как рак легких, пищевода и почек. Это говорит о том, что блокирование активности A1AR может быть полезным при таких типах рака, когда его активность помогает клеткам выживать и размножаться.

Напротив, при глиобластоме активация A1AR в микроглии приводит к ингибированию роста опухоли, поэтому агонисты можно рассматривать как терапевтический подход.

Сложные и порой противоречивые эффекты A1AR при различных типах рака подчеркивают необходимость тонкого подхода к разработке лекарственных препаратов и стратегиям лечения. Точный выбор между агонистами и антагонистами, вероятно, будет зависеть от конкретной роли A1AR в конкретном раке, на который направлено лечение.

Разработка методов лечения, нацеленных на A1AR, требует глубокого понимания функции рецептора в каждой опухоли. Наиболее эффективной стратегией может оказаться персонализированный подход к лечению, при котором выбор агониста или антагониста осуществляется с учетом индивидуальных особенностей опухоли пациента.

Доклинические исследования, демонстрирующие эффективность воздействия на рецепторы A1 в моделях рака

Доклинические исследования предоставили доказательства, подтверждающие терапевтический потенциал воздействия на A1AR в моделях рака. Например, антагонист A1R DPCPX продемонстрировал эффективность в ингибировании пролиферации клеток почечно-клеточного рака in vitro и роста опухоли in vivo. Аналогичные ингибирующие эффекты наблюдались при использовании антагонистов A1AR в линиях клеток рака легких.

В моделях глиобластомы агонисты A1AR, такие как CPA и аденозин, продемонстрировали способность уменьшать объем опухоли в срезах мозга, причем этот эффект зависел от наличия микроглии (таблица 2).

Таблица 2:

Доклинические исследования, нацеленные на аденозиновый рецептор A1 в моделях рака

Модель рака (клеточная линия/животная модель)	Используемый агент (агонист/антагонист A1AR)	Наблюдаемое влияние на рост/выживаемость опухоли	Наблюдаемое влияние на метастазирование/ангиогенез	Наблюдаемое влияние на иммунный ответ
Клетки рака легких A549	Антагонист A1AR	Торможение роста, индукция апоптоза	Не указано	Не указано
Клетки рака пищевода KYSE-30 и YM-1	DPCPX (антагонист A1AR)	Торможение роста, индукция апоптоза	Не указано	Не указано
Линии клеток ПКР (786-O, ACHN) и мыши	DPCPX (антагонист A1AR)	Подавление пролиферации клеток in vitro, снижение роста опухолей in vivo, индукция апоптоза, остановка клеточного цикла	Торможение миграции клеток, снижение уровня ММП-2 и ММП-9	Не указано
Глиобластома срезы мозга	CPA, аденозин (Агонисты A1AR)	Уменьшение размера опухоли (при наличии микроглии)	Не указано	Стимуляция противоопухолевого ответа микроглией
Меланома B16F10 у мышей с нокаутом CD73	Агонист A1AR	Торможение на ранней стадии роста опухоли с последующим обращением вспять	Повышенный ангиогенез (экспрессия VEGF-R2)	Не указано

Доклинические результаты предоставляют многообещающие доказательства в поддержку разработки методов лечения рака, нацеленных на A1AR. Успех антагонистов при солидных опухолях, таких как почечно-клеточный рак и рак легких, а также польза агонистов в моделях глиобластомы подчеркивают потенциал обоих подходов. Эти результаты создают прочную основу для дальнейших исследований и клинического применения.

Обзор клинических испытаний препаратов, воздействующих на рецепторы A1, в терапии рака.Представленные фрагменты исследований содержат ограниченную информацию о конкретных клинических испытаниях, нацеленных на рецепторы A1 при раке. Однако имеются данные, что антагонисты A1 изучаются при таких состояниях, как сердечная недостаточность, что позволяет предположить, что препараты, воздействующие на этот рецептор, клинически исследуются в других контекстах.

Имеются сообщения о клинических испытаниях, в которых фрагменты воздействуют на другие компоненты пути аденозина, такие как рецепторы A2A и A2B, а также на ферменты, такие как CD73 и CD39 [19]. Широкий интерес к пути аденозина как терапевтической мишени при раке позволяет предположить, что исследования A1AR в будущем могут перейти в стадию клинических испытаний, особенно с учетом многообещающих доклинических данных.

Хотя в этих фрагментах не прослеживается конкретных клинических испытаний, нацеленных на A1AR против рака, клинические исследования A1AR при других заболеваниях и обширные клинические исследования других компонентов пути аденозина позволяют предположить, что A1AR остается актуальной мишенью для будущих клинических испытаний в онкологии. Необходимы дальнейшие целевые исследования в базах данных клинических испытаний для определения текущего статуса терапии рака, нацеленной на A1AR, в испытаниях на людях.

Комбинированная терапия, включающая модуляцию рецептора A1 и другие методы лечения рака.

Фрагменты подчеркивают растущий интерес к использованию ингибиторов аденозинового пути в сочетании с традиционными методами лечения рака, такими как химиотерапия и радиотерапия, а также другими иммунотерапевтическими подходами, такими как ингибиторы иммунных контрольных точек.

Учитывая сложные взаимодействия A1AR с опухолевыми клетками и иммунными клетками, комбинированная терапия, включающая модуляцию A1AR, имеет значительный потенциал. Например, при глиобластоме использование агонистов A1AR в сочетании с другими иммуномодуляторами может усилить противоопухолевый ответ микроглии [20]. При раковых заболеваниях, где A1AR способствует иммуносупрессии, антагонисты могут действовать синергически с ингибиторами иммунных контрольных точек, усиливая противоопухолевый иммунитет (таблица 3).

Комбинированная терапия с использованием препаратов, нацеленных на A1AR, наряду с другими методами лечения рака представляет собой многообещающее направление для будущих исследований. Точные комбинации, вероятно, необходимо будет подбирать с учетом индивидуального типа опухоли и ключевой роли A1AR в этом контексте, чтобы максимизировать терапевтическую эффективность и свести к минимуму возможные побочные эффекты.

Таблица 3

Клинические испытания, направленные на компоненты пути аденозина при раке

Цель	Лекарство	Тип рака	Фаза тестирования	Комбинированная терапия	Номер клинического испытания
A2B	ПБФ-1129	НКИОР	я	Нет	NCT03274479
A2A	ИПЦ-444	Солидные опухоли	Я/Иб	Атезолизумаб	NCT02655822
A2A	ИПЦ-444	Карцинома, НМРЛ	Я/II	Комбинации нескольких препаратов	NCT03337698
A2A	ПБФ-509	НКИОР	Я/II	PDR-001 (αPD-1)	NCT02403193
A2A	НИР-178	Солидные опухоли и DLBCL	II	PDR-001 (αPD-1)	NCT03207867
A2A	АЗД-4635	Солидные опухоли	я	Дурвалумаб (αPD-L1)	NCT02740985
A3	CF-102	Гепатоцеллюлярная карцинома	II	Нет	NCT02128958
CD73	МЕДИ-9447	Солидные опухоли	я	Дурвалумаб (αPD-L1)	NCT02503774
CD73	МЕДИ-9447	Рак яичников	II	Дурвалумаб (aPD-L1), тремелимумаб (aCTLA4), MEDI 0562 (aOX-40)	NCT03267589
CD73	МЕДИ-9447	ТНБК	Я/II	Дурвалумаб (aPD-L1), Паклитаксел, Карбоплатин	NCT03616886
CD73	МЕДИ-9447	Карцинома, НМРЛ	Я/II	Дурвалумаб (aPD-L1), Озимертиниб	NCT03381274

CD73	ИПЦ-006	Солидные опухоли	я	Пембролизумаб (aPD-L1), CPI-444 (A2ARi)	NCT03454451
CD73	НЗВ-930	Солидные опухоли	я	PDR001 (aPD-1), PBF-509 (A2ARi)	NCT03549000
CD73	БМС-986179	Солидные опухоли	Я/II	Ниволумаб, rHuPH20	NCT02754141

Заключение. Проблемы и возможности разработки методов лечения рака, нацеленных на рецепторы A1.Одной из основных проблем при разработке методов лечения рака, нацеленных на A1AR, является то, что он играет разные, а иногда и противоречивые роли в разных типах рака [2]. Это требует глубокого понимания функции A1AR при каждом конкретном злокачественном новообразовании, что позволит определить соответствующее терапевтическое вмешательство (агонист или антагонист).

Существует потенциал для персонализированных медицинских подходов, в которых решения о лечении принимаются на основе точной экспрессии и функциональных характеристик A1AR в опухоли пациента. Разработка высокоселективных агонистов и антагонистов A1AR с минимальными побочными эффектами будет иметь решающее значение для реализации терапевтического потенциала этого рецептора [3].

Будущий успех противораковой терапии, направленной на A1AR, будет зависеть от понимания сложности его роли в различных типах рака. Персонализированные стратегии лечения, а также разработка высокоспецифичных препаратов открывают наиболее перспективные пути для клинических прорывов в этой важной области.

Потенциал подходов персонализированной медицины, основанных на экспрессии и активности рецепторов A1.Выявление надежных биомаркеров, таких как уровни экспрессии A1AR на опухолевых клетках и иммунных клетках в TME, может иметь важное значение для прогнозирования реакции пациента на терапию, модулирующую A1AR. Это позволяет обеспечить более персонализированный подход к лечению, оптимизируя эффективность и сводя к минимуму возможные побочные эффекты.

Дальнейшее исследование нисходящих сигнальных путей A1AR при различных типах рака может выявить дополнительные цели для персонализированных вмешательств.

Персонализированная медицина, основанная на комплексном анализе экспрессии и функции A1AR, является ключевым фактором в раскрытии полного терапевтического потенциала воздействия на этот рецептор в борьбе с раком.

Резюме основных результатов о роли рецепторов аденозина A1 в терапии опухолей

Экспрессия A1AR часто изменяется при многих типах рака, что предполагает его участие в прогрессировании опухоли.

A1AR может оказывать как про-, так и противоопухолевое действие в зависимости от конкретной опухоли, влияя на такие важные процессы, как пролиферация клеток, выживаемость, метастазирование и ангиогенез.

A1AR взаимодействует с иммунными клетками в микроокружении опухоли, модулируя их активность и потенциально влияя на общий иммунный ответ на опухоль.

Воздействие агонистов или антагонистов на A1AR показало многообещающие результаты в доклинических исследованиях на различных моделях опухолей.

Клинические испытания A1AR при раке все еще находятся на ранних стадиях, но доклинические результаты и широкий интерес к пути аденозина дают основания для будущих исследований.

Будущие направления исследований в этой области.Будущие исследования должны быть сосредоточены на выяснении точной роли A1AR в более широком спектре видов рака у человека, включая подробные исследования моделей его экспрессии, сигнальных путей и функциональных последствий его активации или ингибирования.

Кроме того, необходимы более масштабные доклинические исследования для оценки эффективности и безопасности селективных агонистов и антагонистов A1AR в различных моделях рака, включая исследования in vivo.

Учитывая многообещающие доклинические результаты, важным следующим шагом является начало хорошо спланированных клинических испытаний препарата A1AR у онкологических больных.

Приоритетом должно стать изучение комбинированных методов лечения, объединяющих модуляцию A1AR с другими устоявшимися и новыми методами лечения рака, в частности, иммунотерапией.

Для содействия персонализированным подходам к медицине и улучшения результатов лечения важно разработать надежные и устойчивые биомаркеры, которые могут прогнозировать реакцию пациента на терапию, нацеленную на A1AR.

Литературы

1. Venugopala KN, Buccioni M. Current Understanding of the Role of Adenosine Receptors in Cancer. Molecules. 2024 Jul 26;29(15):3501. doi: 10.3390/molecules29153501. PMID: 39124905; PMCID: PMC11313767.

2. Elnaz Asgharkhah, Marie Saghaeian Jazi, Jahanbakhsh Asadi, Seyyed Mehdi Jafari,Role of A1 adenosine receptor in survival of human lung cancer,Gene Reports,Volume28,2022,101649,ISSN2452-0144, https://doi.org/10.1016/j.genrep.2022.101649.

3. Gao, Z.-G.; Jacobson, K.A. A2B Adenosine Receptor and Cancer. Int. J. Mol. Sci. 2019, 20, 5139. https://doi.org/10.3390/

4. Yang L, Zhang Y, Yang L. Adenosine signaling in tumor-associated macrophages and targeting adenosine signaling for cancer therapy. Cancer Biol Med. 2024 Dec 3;21(11):995–1011. doi: 10.20892/j.issn.2095-3941.2024.0228. PMID: 39629670; PMCID: PMC11667779.

5. Zamani Rarani, M., Zamani Rarani, F., Valiani, A., Shrifian Dastjerdi, Z., Kargar Abargouei, E., Eftekhar, E., Taheri Kafran, A., Pourentezari, M., Saghebray, M., Razavi, F., Hadizadeh, S., & Nikbakht Dastjerdi, M. (2020). Adenosine A1 Receptor Antagonist Up-regulates Casp3 and Stimulates Apoptosis Rate in Breast Cancer Cell Line T47D.

6. Yang L, Zhang Y, Yang L. Adenosine signaling in tumor-associated macrophages and targeting adenosine signaling for cancer therapy. Cancer Biol Med. 2024 Dec 3;21(11):995–1011. doi: 10.20892/j.issn.2095-3941.2024.0228. PMID: 39629670; PMCID: PMC11667779.

7. Zahavi, D., & Hodge, J. W. (2023). Targeting Immunosuppressive Adenosine Signaling: A Review of Potential Immunotherapy Combination Strategies. International journal of molecular sciences, 24(10), 8871. https://doi.org/10.3390/ijms24108871

8. Zeynali P, Jazi MS, Asadi J, Jafari SM. A1 adenosine receptor antagonist induces cell apoptosis in KYSE-30 and YM-1 esophageal cancer cell lines. Biomedicine (Taipei). 2023 Mar 1;13(1):54-61. doi: 10.37796/2211-8039.1394. PMID: 37168725; PMCID: PMC10166249.

9. Gottlieb, S. S., Brater, D. C., Thomas, I., Havranek, E., Bourge, R., Goldman, S., Dyer, F., Gomez, M., Bennett, D., Ticho, B., Beckman, E., & Abraham, W. T. (2002). BG9719 (CVT-124), an A1

adenosine receptor antagonist, protects against the decline in renal function observed with diuretic therapy. Circulation, 105(11), 1348–1353. https://doi.org/10.1161/hc1102.105264
10. Franco, R., Rivas-Santisteban, R., Navarro, G., & Reyes-Resina, I. (2021). Adenosine Receptor Antagonists to Combat Cancer and to Boost Anti-Cancer Chemotherapy and Immunotherapy. Cells, 10(11), 2831. https://doi.org/10.3390/cells10112831
11. Sek, K., Mølck, C., Stewart, G. D., Kats, L., Darcy, P. K., & Beavis, P. A. (2018). Targeting Adenosine Receptor Signaling in Cancer Immunotherapy. International journal of molecular sciences, 19(12), 3837. https://doi.org/10.3390/ijms19123837
12. Dastjerdi, M. N., Rarani, M. Z., Valiani, A., & Mahmoudieh, M. (2016). The effect of adenosine A1 receptor agonist and antagonist on p53 and caspase 3, 8, and 9 expression and apoptosis rate in MCF-7 breast cancer cell line. Research in pharmaceutical sciences, 11(4), 303–310. https://doi.org/10.4103/1735-5362.189301
13. Zeynali P, Jazi MS, Asadi J, Jafari SM. A1 adenosine receptor antagonist induces cell apoptosis in KYSE-30 and YM-1 esophageal cancer cell lines. Biomedicine (Taipei). 2023 Mar 1;13(1):54-61. doi: 10.37796/2211-8039.1394. PMID: 37168725; PMCID: PMC10166249.
14. Effendi, W. I., Nagano, T., Kobayashi, K., & Nishimura, Y. (2020). Focusing on Adenosine Receptors as a Potential Targeted Therapy in Human Diseases. Cells, 9(3), 785. https://doi.org/10.3390/cells9030785
15. Suchankova, AnnaStampelou, Margarita, Koutsouki, Klontiana,Pousias, Athanasios,Dhingra, Lakshiv,Barkan, Kerry,Pouli, Nicole,Marakos,Panagiotis,Tenta, Roxane,Kolocouris, Antonios,Lougiakis, Nikolaos,Ladds, Graham2022/06/09doi: 10.1021/acsmedchemlett.2c00052
16. Gottlieb, S. S., Brater, D. C., Thomas, I., Havranek, E., Bourge, R., Goldman, S., Dyer, F., Gomez, M., Bennett, D., Ticho, B., Beckman, E., & Abraham, W. T. (2002). BG9719 (CVT-124), an A1 adenosine receptor antagonist, protects against the decline in renal function observed with diuretic therapy. Circulation, 105(11), 1348–1353. https://doi.org/10.1161/hc1102.105264
17. Franco, R., Rivas-Santisteban, R., Navarro, G., & Reyes-Resina, I. (2021). Adenosine Receptor Antagonists to Combat Cancer and to Boost Anti-Cancer Chemotherapy and Immunotherapy. Cells, 10(11), 2831. https://doi.org/10.3390/cells10112831
18. Zahavi, D., & Hodge, J. W. (2023). Targeting Immunosuppressive Adenosine Signaling: A Review of Potential Immunotherapy Combination Strategies. International journal of molecular sciences, 24(10), 8871. https://doi.org/10.3390/ijms24108871
19. Sek, K., Mølck, C., Stewart, G. D., Kats, L., Darcy, P. K., & Beavis, P. A. (2018). Targeting Adenosine Receptor Signaling in Cancer Immunotherapy. International journal of molecular sciences, 19(12), 3837. https://doi.org/10.3390/ijms19123837
20. Gessi, S., Bencivenni, S., Battistello, E., Vincenzi, F., Colotta, V., Catarzi, D., Varano, F., Merighi, S., Borea, P. A., & Varani, K. (2017). Inhibition of A2A Adenosine Receptor Signaling in Cancer Cells Proliferation by the Novel Antagonist TP455. Frontiers in pharmacology, 8, 888. https://doi.org/10.3389/fphar.2017.00888

Journal of Chemistry of Goods and Traditional Medicine

J Chem Good Trad Med, Volume 3, Issue 6, 2024 Traditional Medicine

THE IMPORTANCE OF ADENOSINE A1 RECEPTORS IN TUMOR TREATMENT

Ibrohimjon R. Askarov
Andijan State University Doctor of Chemical Sciences, Professor of the Department of Chemistry, Honored Inventor of the Republic of Uzbekistan, Chairman of the Academy of Medicine of Uzbekistan
https://orcid.org/0000-0003-1625-0330

Irodakxon Y. Mamatova
Andijan State Medical Institute Head of the Department of Biological Chemistry, Doctor of Chemistry, professor
https://orcid.org/0009-0003-0675-994X

Gulasal A. Madaminova
Andijan State Medical Institute Андижанский государственный медицинский институт
https://orcid.org/0009-0009-0643-9747

Zafarbek A. Mamajanov
Andijan State Medical Institute Associate Professor of the Department of Anatomy and Clinical Sciences, Candidate of Medical Sciences
https://orcid.org/0009-0009-9853-2737
E-mail: mamajonovzafar374@gmail.com

DOI: https://doi.org/10.55475/jcgtm/vol3.iss6.2024.463

Keywords:
adenosine A1 receptor, tumor, proliferation, apoptosis, immune response

Annotation
In this work, the role of adenosine receptors A1 in the tumor process and the possibility of its use and the quality of the therapeutic target are analyzed. Receptor A1 plays a key role in the regulation of cell proliferation, apoptosis, and immune response. V state shows the interaction of A1 receptors with tumor cells and elements of the immune system, as well as the development of angiogenesis and the tumor microenvironment. Notable prospective application of agonists and antagonists of receptors A1 and oncotherapy.

How to Cite
Askarov , I. . R., Mamatova, I. Y., Madaminova , G. . A., & Mamajanov , Z. A. THE IMPORTANCE OF ADENOSINE A1 RECEPTORS IN TUMOR TREATMENT. Journal of Chemistry of Goods and Traditional Medicine, 3(6). https://doi.org/10.55475/jcgtm/vol3.iss6.2024.463

Introduction. Cancer remains a leading cause of death worldwide, characterized by uncontrolled cell proliferation and the ability to metastasize. Traditional treatments include surgery, chemotherapy, and radiation therapy, but immunotherapy, which involves directing the patient's immune system to fight cancer, has emerged as a promising treatment option.

Adenosine, a purine nucleoside, plays an important role in cellular energy metabolism and signaling. Extracellular adenosine interacts with four G protein-coupled receptors (GPCRs): A1, A2A, A2B, and A3, which influence a wide range of physiological and pathological processes, including inflammation, neurotransmission, and immune responses.[1]

The tumor microenvironment (TME) is often characterized by high levels of adenosine due to hypoxia and cellular stress. This adenosine may exert immunosuppressive effects, thereby promoting tumor growth and preventing the development of effective anti-cancer immunity, primarily through the activation of A2A and A2B receptors [2].

This report focuses on the adenosine A1 receptor (A1AR) and its importance in the context of tumor therapy. While the A2A and A2B receptors have been well studied in cancer-related immunosuppression, the role of A1AR in tumor progression is more complex and less defined, with available data suggesting both pro- and anti-tumor activity, depending on the specific tumor type [3]. A thorough understanding of the precise mechanisms of A1AR signaling in different tumor contexts is important for its exploration as a therapeutic target.

The aim of this report is to provide a comprehensive review of current scientific knowledge on the role of adenosine A1 receptors in cancer, including their expression in various tumors, mechanisms of action on tumor cells and tumor microenvironment, their potential as therapeutic targets, and the current state of preclinical and clinical research in this area. The data discussed will be important for assessing the significance of A1AR in the development of new and effective tumor treatment strategies.

The role of adenosine A1 receptors in tumors.Studies have shown altered expression levels of A1AR in various tumor tissues compared to normal tissues. In particular, studies have shown that A1AR expression is significantly elevated in lung tumor tissue compared to adjacent normal tissue [4], suggesting a potential role for A1AR in the development or progression of lung cancer (Table 1). Similarly, A1R has been identified as a major adenosine receptor subtype and is overexpressed in renal cell carcinoma (RCC) cells [5]. This finding suggests a potential involvement of A1AR in RCC biology.

In contrast, the exact patterns of A1AR protein expression in different tissues and tumor conditions are not yet fully understood. The ADORA1 gene encoding A1AR shows particularly high expression in renal cell carcinoma [12].

Additionally, some studies have reported increased expression of A1 receptors in certain breast cancer cell lines [13], suggesting a potential role for A1AR in certain breast cancer subtypes.

The observed changes in A1AR expression in different cancer types suggest that its role in tumor progression may be tumor-specific. Increased expression in lung and kidney cancers may indicate a pro-tumor function in these contexts, while further studies are needed to determine its precise impact in breast cancer lines. The current lack of a complete understanding of A1AR expression profiles in all cancer types highlights the need for more extensive and targeted research in this area.

Mechanisms by which activation or inhibition of A1 receptors affects tumor cell proliferation and survival

Treatment of lung cancer cells A549 with the A1AR antagonist resulted in inhibition of cell growth and induction of apoptosis, accompanied by increased activity of caspases 3 and 7, key enzymes in the apoptosis signaling pathway. This suggests that A1AR activation may help lung cancer cells survive.

Similarly, in esophageal cancer cell lines KYSE-30 and YM-1, the A1AR antagonist DPCPX significantly reduced cell proliferation and induced apoptosis through activation of caspases 3/7 [14]. This result further supports the idea that A1AR signaling may help esophageal cancer cells survive.

The A1R antagonist DPCPX also demonstrated the ability to inhibit renal cell carcinoma cell proliferation in vitro and tumor growth in vivo. In addition, it stimulated apoptosis in renal cell carcinoma cells and induced cell cycle arrest in S phase [14]. These results further support a potential role for A1AR in renal cell carcinoma survival.

However, the role of A1AR in cancer development is not always pro-survival. In some breast cancer cell lines, A1R agonists have been shown to increase cell viability and reduce apoptosis, while antagonists exhibit the opposite effect, increasing P53 and caspase expression [15]. This suggests a more complex and potentially context-dependent role for A1AR in breast cancer development.

Table 1

Role of adenosine a1 receptor in different types of cancer

Type of cancer	A1AR expression level (relative to normal tissue)	Effects of A1AR activation	Effects of A1AR inhibition	Role in metastasis/angiogenesis	Interaction with immune cells in the tumor microenvironment
Renal cell carcinoma (RCC)	Enlarged [5]	Helps cells survive and may promote migration [5]	Growth inhibition, apoptosis, inhibition of migration [5]	May promote migration [5]	Not specified
Lung cancer	Enlarged [6]	Helps cells survive [6]	Growth inhibition, apoptosis [6]	Not specified	Not specified
Esophageal cancer	The expression exists [7]	Helps cells survive [7]	Growth inhibition, apoptosis [7]	Not specified	Not specified
Breast cancer	Increased in some lines [8]	May help cells survive and reduce apoptosis [8]	May promote apoptosis and inhibit growth [8]	Not specified	Not specified
Glioblastoma	The expression exists [9]	Inhibition of tumor growth (via microglia) [9]	Increased tumor growth [9]	Not specified	Stimulates microglia activity, which suppresses tumor growth 9
Melanoma	There is such an expression[10]	Stimulates angiogenesis[10]	Not specified	Stimulates angiogenesis[10]	Not specified
Macrophages (general)	The expression exists [11]	Decreased anti-inflammatory activity (inhibition of TNFα, NO production) [11]	Not specified	Not specified	Reduces anti-inflammatory activity [11]

Interestingly, deletion of functional A1AR in glioblastoma resulted in increased brain tumor growth, suggesting that A1AR signaling normally suppresses glioblastoma growth. This effect appears to be mediated by tumor-associated microglial cells [16].

A1AR exerts variable effects on tumor cell proliferation and survival depending on the specific tumor type. In lung, esophageal, and renal cancers, its activation promotes cell survival, as demonstrated by the inhibitory effects of antagonists. However, in breast cancer, the role is more complex, with both agonists and antagonists exerting different effects. The unique finding that A1AR signaling in glioblastoma suppresses tumor growth by modulating immune cell activity highlights an indirect but important influence of A1AR on tumor progression. These diverse mechanisms highlight the need for detailed studies in specific tumor types to fully understand the role of A1AR in tumor progression.

The influence of A1 receptors on tumor metastasis and angiogenesis.In renal cell carcinoma, the A1R antagonist DPCPX inhibited cell migration and reduced the levels of MMP-2 and MMP-9 proteins, key regulators of tumor migration and invasion. This suggests that A1AR activation may enhance the metastatic potential of renal cell carcinoma cells.

In contrast, in a melanoma model using CD73 knockout mice, A1AR activation resulted in increased angiogenic activity, primarily measured by VEGF-R2 expression in tumor blood vessels [17]. This suggests that A1AR may also play a role in promoting tumor angiogenesis in certain contexts.

A1AR is involved in both promotion and inhibition of metastasis and angiogenesis depending on the specific tumor type and experimental conditions. Inhibition of migration in renal cell carcinoma by an A1AR antagonist suggests a pro-metastatic role when the receptor is active. Promotion of angiogenesis by A1AR activation in melanoma adds another layer to its complex effects on tumor progression. Further studies are needed to fully understand the role of A1AR in these important processes in different cancer types.

Interaction of A1 receptors with the immune system in the tumor microenvironment.In glioblastoma, the antitumor effects of A1AR are mediated by tumor-associated microglial cells. Activation of A1AR in these immune cells results in a reduction in tumor size [18]. This suggests that A1AR signaling may modulate immune cell behavior in the TME, suppressing tumor growth in certain cancer types.

Adenosine reduces the anti-inflammatory activity of macrophages by inhibiting the production of key cytokines such as TNFα and nitric oxide through its effects on A1R [19]. This suggests a role for A1AR in regulating the inflammatory environment within the tumor, which may have important implications for tumor progression and the efficacy of immunotherapy.

A1AR can interact with the immune system in the TME, influencing the behavior of key immune cells such as microglia and macrophages. In glioblastoma, its activation in microglia appears to stimulate an antitumor response, whereas its activation in macrophages results in a decrease in proinflammatory signals. These results highlight the potential of A1AR modulation to influence the immune landscape within the tumor.

Targeting Adenosine A1 Receptors in Tumor Therapy.Potential therapeutic strategies using A1 receptor agonists and antagonists

Given the diverse roles of A1AR in cancer development, both agonists and antagonists represent potential therapeutic strategies. Antagonists have shown promise in suppressing tumor growth and inducing apoptosis in various cancer types, such as lung, esophageal, and renal cancers. This suggests that blocking A1AR activity may be beneficial in these types of cancers where its activity helps cells survive and proliferate.

In contrast, in glioblastoma, A1AR activation in microglia results in tumor growth inhibition, so agonists may be considered as a therapeutic approach .

The complex and sometimes contradictory effects of A1AR in different cancer types highlight the need for a nuanced approach to drug development and treatment strategies. The precise choice between agonists and antagonists will likely depend on the specific role of A1AR in the particular cancer being treated.

Developing therapies that target A1AR requires a thorough understanding of the receptor's function in each tumor. The most effective strategy may be a personalized approach to treatment, in which the choice of agonist or antagonist is tailored to the individual tumor characteristics of the patient.

Preclinical studies demonstrating the efficacy of targeting A1 receptors in cancer models

Preclinical studies have provided evidence supporting the therapeutic potential of targeting A1AR in cancer models. For example, the A1R antagonist DPCPX has demonstrated efficacy in inhibiting renal cell carcinoma cell proliferation in vitro and tumor growth in vivo. Similar inhibitory effects have been observed using A1AR antagonists in lung cancer cell lines .

In glioblastoma models, A1AR agonists such as CPA and adenosine have been shown to reduce tumor volume in brain slices, with this effect dependent on the presence of microglia (Table 2).

Preclinical results provide promising evidence to support the development of cancer therapies targeting A1AR. The success of antagonists in solid tumors such as renal cell carcinoma and lung cancer, as well as the benefit of agonists in glioblastoma models, highlight the potential of both approaches. These results provide a solid foundation for further research and clinical application.

Review of clinical trials of A1 receptor-targeting drugs in cancer therapy

The study abstracts provided provide limited information on specific clinical trials targeting A1 receptors in cancer. However, there is evidence that A1 antagonists are being studied in conditions such as heart failure, suggesting that drugs targeting this receptor are being clinically investigated in other contexts.

There are reports of clinical trials in which fragments target other components of the adenosine pathway, such as the A2A and A2B receptors, as well as enzymes such as CD73 and CD39 [19]. The widespread interest in the adenosine pathway as a therapeutic target in cancer suggests that A1AR research may progress to clinical trials in the future, especially given the promising preclinical data.

Although these fragments do not indicate specific clinical trials targeting A1AR against cancer, clinical studies of A1AR in other diseases and extensive clinical studies of other adenosine pathway components suggest that A1AR remains a relevant target for future clinical trials in oncology. Further targeted studies in clinical trial databases are needed to determine the current status of A1AR-targeted cancer therapies in human trials.

Combination therapy including A1 receptor modulation and other cancer treatments.The fragments highlight the growing interest in the use of adenosine pathway inhibitors in combination with traditional cancer treatments such as chemotherapy and radiotherapy, as well as other immunotherapeutic approaches such as immune checkpoint inhibitors.

Table 2

Preclinical studies targeting the α1 adenosine receptor in cancer models

Cancer model (cell line/animal model)	Agent used (A1AR agonist/antagonist)	Observed effect on tumor growth/survival	Observed effect on metastasis/angiogenesis	Observed effect on immune response
Lung cancer cells A549	A1AR antagonist	Growth inhibition, induction of apoptosis	Not specified	Not specified
Esophageal cancer cells KYSE-30 and YM-1	DPCPX (A1AR antagonist)	Growth inhibition, induction of apoptosis	Not specified	Not specified
RCC cell lines (786-O, ACHN) and mice	DPCPX (A1AR antagonist)	Inhibition of cell proliferation in vitro, reduction of tumor growth in vivo, induction of apoptosis, cell cycle arrest	Inhibition of cell migration, reduction of MMP-2 and MMP-9 levels	Not specified
Glioblastoma brain sections	CPA, Adenosine (A1AR Agonists)	Reduction in tumor size (in the presence of microglia)	Not specified	Stimulation of antitumor response by microglia
B16F10 melanoma in CD73 knockout mice	A1AR agonist	Inhibition of early tumor growth with subsequent reversal	Increased angiogenesis (VEGF-R2 expression)	Not specified

Given the complex interactions of A1AR with tumor cells and immune cells, combination therapies involving A1AR modulation have significant potential. For example, in glioblastoma, the use of A1AR agonists in combination with other immunomodulators can enhance the antitumor response of microglia [20]. In cancers where A1AR contributes to immunosuppression, antagonists can act synergistically with immune checkpoint inhibitors to enhance antitumor immunity (Table 3).

Table 3

Clinical trials targeting adenosine pathway components in cancer

Target	Medicine	Type of cancer	Testing phase	Combination therapy	Clinical trial number
A2B	PBF-1129	NKIOR	I	No	NCT03274479
A2A	IPC-444	Solid tumors	I/Ib	Atezolizumab	NCT02655822
A2A	IPC-444	Carcinoma, NSCLC	I/II	Combinations of several drugs	NCT03337698
A2A	PBF-509	NKIOR	I/II	PDR-001 (αPD-1)	NCT02403193
A2A	R&D-178	Solid tumors and DLBCL	II	PDR-001 (αPD-1)	NCT03207867
A2A	AZD-4635	Solid tumors	I	Durvalumab (αPD-L1)	NCT02740985
A3	CF-102	Hepatocellular carcinoma	II	No	NCT02128958
CD73	MEDI-9447	Solid tumors	I	Durvalumab (αPD-L1)	NCT02503774
CD73	MEDI-9447	Ovarian cancer	II	Durvalumab (aPD-L1), tremelimumab (aCTLA4), MEDI 0562 (aOX-40)	NCT03267589
CD73	MEDI-9447	TNBC	I/II	Durvalumab (aPD-L1), Paclitaxel, Carboplatin	NCT03616886
CD73	MEDI-9447	Carcinoma, NSCLC	I/II	Durvalumab (aPD-L1), Osimertinib	NCT03381274
CD73	IPC-006	Solid tumors	I	Pembrolizumab (aPD-L1), CPI-444 (A2ARi)	NCT03454451

CD73	NZV-930	Solid tumors	I	PDR001 (aPD-1), PBF-509 (A2ARi)	NCT03549000
CD73	BMS-986179	Solid tumors	I/II	Nivolumab, rHuPH20	NCT02754141

Combination therapy using A1AR-targeted drugs along with other cancer treatments represents a promising avenue for future research. Precise combinations will likely need to be tailored to the individual tumor type and the key role of A1AR in this context to maximize therapeutic efficacy and minimize potential side effects.

Conclusion. Challenges and Opportunities in Developing A1 Receptor-Targeted Cancer Therapies

One of the major challenges in developing cancer therapies targeting A1AR is that it plays different and sometimes conflicting roles in different cancer types [2]. This requires a thorough understanding of A1AR function in each specific malignancy to determine the appropriate therapeutic intervention (agonist or antagonist).

There is potential for personalized medical approaches in which treatment decisions are made based on the precise expression and functional characteristics of A1AR in a patient's tumor. The development of highly selective A1AR agonists and antagonists with minimal side effects will be critical to realizing the therapeutic potential of this receptor [3].

The future success of A1AR-targeted anticancer therapies will depend on understanding the complexity of its role in different cancer types. Personalized treatment strategies and the development of highly specific drugs offer the most promising avenues for clinical breakthroughs in this important area.

Potential for personalized medicine approaches based on A1 receptor expression and activity

Identification of reliable biomarkers such as A1AR expression levels on tumor cells and immune cells in the TME may be important for predicting patient response to A1AR modulating therapy, allowing for a more personalized treatment approach, optimizing efficacy and minimizing potential side effects.

Further investigation of A1AR downstream signaling pathways in different cancer types may reveal additional targets for personalized interventions.

Personalized medicine based on comprehensive analysis of A1AR expression and function is key to unlocking the full therapeutic potential of targeting this receptor in the fight against cancer.

Summary of key findings on the role of adenosine A1 receptors in tumor therapy.A1AR expression is frequently altered in many types of cancer, suggesting its involvement in tumor progression.

A1AR can exert both pro- and antitumor effects depending on the specific tumor, influencing important processes such as cell proliferation, survival, metastasis, and angiogenesis.

A1AR interacts with immune cells in the tumor microenvironment, modulating their activity and potentially influencing the overall immune response to the tumor.

Targeting A1AR with agonists or antagonists has shown promising results in preclinical studies in various tumor models.Clinical trials of A1AR in cancer are still in the early stages, but preclinical results and widespread interest in the adenosine pathway provide a rationale for future research.

Future directions for research in this area.Future studies should focus on elucidating the precise role of A1AR in a broader range of human cancers, including detailed studies of its expression patterns, signaling pathways, and the functional consequences of its activation or inhibition.

In addition, larger preclinical studies are needed to evaluate the efficacy and safety of selective A1AR agonists and antagonists in various cancer models, including in vivo studies.

Given the promising preclinical results, an important next step is to initiate well-designed clinical trials of A1AR in cancer patients.

A priority should be the exploration of combination therapies that combine A1AR modulation with other established and emerging cancer treatments, particularly immunotherapy.

To facilitate personalized approaches to medicine and improve treatment outcomes, it is important to develop reliable and robust biomarkers that can predict patient response to A1AR-targeted therapy.

References

1. Venugopala KN, Buccioni M. Current Understanding of the Role of Adenosine Receptors in Cancer. Molecules. 2024 Jul 26;29(15):3501. doi: 10.3390/molecules29153501. PMID: 39124905; PMCID: PMC11313767.

2. Elnaz Asgharkhah, Marie Saghaeian Jazi, Jahanbakhsh Asadi, Seyyed Mehdi Jafari,Role of A1 adenosine receptor in survival of human lung cancer,Gene Reports,Volume28,2022,101649,ISSN2452-0144, https://doi.org/10.1016/j.genrep.2022.101649.

3. Gao, Z.-G.; Jacobson, K.A. A2B Adenosine Receptor and Cancer. Int. J. Mol. Sci. 2019, 20, 5139. https://doi.org/10.3390/

4. Yang L, Zhang Y, Yang L. Adenosine signaling in tumor-associated macrophages and targeting adenosine signaling for cancer therapy. Cancer Biol Med. 2024 Dec 3;21(11):995–1011. doi: 10.20892/j.issn.2095-3941.2024.0228. PMID: 39629670; PMCID: PMC11667779.

5. Zamani Rarani, M., Zamani Rarani, F., Valiani, A., Shrifian Dastjerdi, Z., Kargar Abargouei, E., Eftekhar, E., Taheri Kafran, A., Pourentezari, M., Saghebray, M., Razavi, F., Hadizadeh, S., & Nikbakht Dastjerdi, M. (2020). Adenosine A1 Receptor Antagonist Up-regulates Casp3 and Stimulates Apoptosis Rate in Breast Cancer Cell Line T47D.

6. Yang L, Zhang Y, Yang L. Adenosine signaling in tumor-associated macrophages and targeting adenosine signaling for cancer therapy. Cancer Biol Med. 2024 Dec 3;21(11):995–1011. doi: 10.20892/j.issn.2095-3941.2024.0228. PMID: 39629670; PMCID: PMC11667779.

7. Zahavi, D., & Hodge, J. W. (2023). Targeting Immunosuppressive Adenosine Signaling: A Review of Potential Immunotherapy Combination Strategies. International journal of molecular sciences, 24(10), 8871. https://doi.org/10.3390/ijms24108871

8. Zeynali P, Jazi MS, Asadi J, Jafari SM. A1 adenosine receptor antagonist induces cell apoptosis in KYSE-30 and YM-1 esophageal cancer cell lines. Biomedicine (Taipei). 2023 Mar 1;13(1):54-61. doi: 10.37796/2211-8039.1394. PMID: 37168725; PMCID: PMC10166249.

9. Gottlieb, S. S., Brater, D. C., Thomas, I., Havranek, E., Bourge, R., Goldman, S., Dyer, F., Gomez, M., Bennett, D., Ticho, B., Beckman, E., & Abraham, W. T. (2002). BG9719 (CVT-124), an A1 adenosine receptor antagonist, protects against the decline in renal function observed with diuretic therapy. Circulation, 105(11), 1348–1353. https://doi.org/10.1161/hc1102.105264

10. Franco, R., Rivas-Santisteban, R., Navarro, G., & Reyes-Resina, I. (2021). Adenosine Receptor Antagonists to Combat Cancer and to Boost Anti-Cancer Chemotherapy and Immunotherapy. Cells, 10(11), 2831. https://doi.org/10.3390/cells10112831

11. Sek, K., Mølck, C., Stewart, G. D., Kats, L., Darcy, P. K., & Beavis, P. A. (2018). Targeting Adenosine Receptor Signaling in Cancer Immunotherapy. International journal of molecular sciences, 19(12), 3837. https://doi.org/10.3390/ijms19123837

12. Dastjerdi, M. N., Rarani, M. Z., Valiani, A., & Mahmoudieh, M. (2016). The effect of adenosine A1 receptor agonist and antagonist on p53 and caspase 3, 8, and 9 expression and apoptosis rate in MCF-7 breast cancer cell line. Research in pharmaceutical sciences, 11(4), 303–310. https://doi.org/10.4103/1735-5362.189301

13. Zeynali P, Jazi MS, Asadi J, Jafari SM. A1 adenosine receptor antagonist induces cell apoptosis in KYSE-30 and YM-1 esophageal cancer cell lines. Biomedicine (Taipei). 2023 Mar 1;13(1):54-61. doi: 10.37796/2211-8039.1394. PMID: 37168725; PMCID: PMC10166249.
14. Effendi, W. I., Nagano, T., Kobayashi, K., & Nishimura, Y. (2020). Focusing on Adenosine Receptors as a Potential Targeted Therapy in Human Diseases. Cells, 9(3), 785. https://doi.org/10.3390/cells9030785
15. Suchankova, AnnaStampelou, Margarita, Koutsouki, Klontiana,Pousias, Athanasios,Dhingra, Lakshiv,Barkan, Kerry,Pouli, Nicole,Marakos,Panagiotis,Tenta, Roxane,Kolocouris, Antonios,Lougiakis, Nikolaos,Ladds, Graham2022/06/09doi: 10.1021/acsmedchemlett.2c00052
16. Gottlieb, S. S., Brater, D. C., Thomas, I., Havranek, E., Bourge, R., Goldman, S., Dyer, F., Gomez, M., Bennett, D., Ticho, B., Beckman, E., & Abraham, W. T. (2002). BG9719 (CVT-124), an A1 adenosine receptor antagonist, protects against the decline in renal function observed with diuretic therapy. Circulation, 105(11), 1348–1353. https://doi.org/10.1161/hc1102.105264
17. Franco, R., Rivas-Santisteban, R., Navarro, G., & Reyes-Resina, I. (2021). Adenosine Receptor Antagonists to Combat Cancer and to Boost Anti-Cancer Chemotherapy and Immunotherapy. Cells, 10(11), 2831. https://doi.org/10.3390/cells10112831
18. Zahavi, D., & Hodge, J. W. (2023). Targeting Immunosuppressive Adenosine Signaling: A Review of Potential Immunotherapy Combination Strategies. International journal of molecular sciences, 24(10), 8871. https://doi.org/10.3390/ijms24108871
19. Sek, K., Mølck, C., Stewart, G. D., Kats, L., Darcy, P. K., & Beavis, P. A. (2018). Targeting Adenosine Receptor Signaling in Cancer Immunotherapy. International journal of molecular sciences, 19(12), 3837. https://doi.org/10.3390/ijms19123837
20. Gessi, S., Bencivenni, S., Battistello, E., Vincenzi, F., Colotta, V., Catarzi, D., Varano, F., Merighi, S., Borea, P. A., & Varani, K. (2017). Inhibition of A2A Adenosine Receptor Signaling in Cancer Cells Proliferation by the Novel Antagonist TP455. Frontiers in pharmacology, 8, 888. https://doi.org/10.3389/fphar.2017.00888