

## Изучение активности STAT сигнального пути на модельных системах *in vitro*

Научный руководитель – Ларин Сергей Сергеевич

*Гурyleва Мария Вячеславовна*

*Студент (специалист)*

Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова, Факультет  
биоинженерии и биоинформатики, Москва, Россия

*E-mail: guryleva.mv@gmail.com*

STAT (Signal Transducer and Activator of Transcription) сигнальный путь играет важную роль в фундаментальных процессах онтогенеза. Он активируется при взаимодействии трансмембранных рецепторов с интерферонами, интерлейкинами и факторами роста. В результате запускается каскад реакций с участием Janus киназ, в ходе которого образуются гомодимеры или гетеродимеры транскрипционных факторов STAT [3]. Это семейство насчитывает 7 белков: STAT-1, STAT-2, STAT-3, STAT-4, STAT-5a, STAT-5b и STAT-6. STAT3 участвует в контроле воспалительных и иммунных реакций. Нарушение этого сигнального пути ведет к дисрегуляции пролиферации, роста, ангиогенеза и миграции клеток [1]. Было выявлено, что конститутивная активация гена STAT3 характерна примерно для 70% солидных и гематологических опухолей [2]. Ингибирование STAT3-сигнального пути является перспективной областью для создания новых терапевтических средств для лечения онкологических заболеваний. На сегодняшний день не существует одобренных для клинического применения ингибиторов STAT3-сигнального пути.

Целью данной работы является исследовать потенциальные ингибиторы STAT3-сигнального пути, а также оценить их влияние на STAT1 и STAT2 сигнальные пути.

Данное исследование проводится на модельных клеточных линиях ISREP и PiGAS, имеющие в своем составе репортерный ген люциферазы светлячка *Photinus pyralis* (FFly), который находится под контролем STAT2- или STAT1-зависимого промотора, соответственно. Данный подход обеспечивает возможность прямой, количественной оценки активности STAT-зависимых сигнальных каскадов. На первом этапе исследования все вновь синтезированные соединения были протестированы на наличие цитотоксических эффектов. По полученным результатам соединения были условно разделены на 3 группы: абсолютно нетоксичные, малотоксичные - IC50 составляет примерно  $0,5 \cdot 10^{-3}$  и токсичные - IC50 составляет примерно  $0,5 \cdot 10^{-4}$ . Следующим этапом исследования является непосредственно оценка активности STAT-зависимых сигнальных каскадов под действием интерферонов I и II типов и интерлейкина-6. В настоящее время эта часть работы находится на стадии завершения. люциферазного теста и ВСА теста.

### Источники и литература

- 1) Leeman RJ, Lui VW, Grandis JR. STAT3 as a therapeutic target in head and neck cancer // *Expert Opin Biol Ther.* (2006): 6:231–241
- 2) Turkson, J., Jove, R. STAT proteins: novel molecular targets for cancer drug discovery // *Oncogene* 19, № 56 (2000): 6613-26
- 3) Villarino, A.V., Kanno, Y., Ferdinand, J.R., O'Shea, J.J. Mechanisms of Jak/STAT Signaling in Immunity and Disease // *The Journal of Immunology*, № 194 (2015): 2127