

**Роль АМРК в вызванном голоданием дормантном состоянии клеток  
немелкоклеточного рака легкого**

**Научный руководитель – Алхасан Башар**

**Гладова Яна Александровна**

*Студент (магистр)*

Санкт-Петербургский государственный университет, Биологический факультет,  
Санкт-Петербург, Россия

*E-mail: st085770@student.spbu.ru*

Несмотря на появление новых методов лечения онкологических заболеваний, рецидив остается одной из основных причин смертности. Явление рецидива связано с состоянием дормантности - опухолевые клетки, претерпевшие терапевтическое воздействие и вошедшие в состояние «покоя», в дальнейшем становятся причиной образования метастазов, устойчивых к лечению. Устранение таких клеток представляется наиболее эффективной стратегией в преодолении проблемы возвращения опухоли после ремиссии, однако механизмы, поддерживающие состояние покоя, по большей части остаются неизвестными.

В рамках исследования для линии А549 была разработана клеточная модель дормантности, вызванной голоданием, которая характеризуется повышением уровня фосфорилированной стресс-активируемой киназы р38, отвечающей за остановку клеточного цикла, на фоне снижения уровня фосфорилированных ERK1/2 - ключевых участников сигнального пути, обеспечивающего метаболизм клетки, включая пролиферацию и дифференцировку. Модель также демонстрирует повышенную экспрессию генов маркеров остановки клеточного цикла р27, DEC2, NR2F1 и стволовости SOX, с-Myc и Nanog на уровне мРНК. На этой модели мы показали повышение уровня экспрессии белков р-АМРК, ULK1 и LC-3, что указывает на вероятную роль активации аутофагии в поддержании состояния дормантности. Подавление аутофагии дорсоморфином - ингибитором АМРК, киназы, запускающей процесс, - вызвало нарушение входа клеток в дормантное состояние и привело к снижению их выживаемости в условиях голодания. Напротив, активация АМРК активатором АМРКа привела к повышению выживаемости клеток модели. Анализ типа клеточной смерти с помощью окрашивания пропидий йодидом и Annexin V показал, что подавление АМРК приводит к значительному снижению выживаемости клеток, причем большинство из них находились на ранней или поздней стадии апоптоза. Дорсоморфин также оказал влияние на экспрессию генов маркеров остановки клеточного цикла на уровне мРНК: существенное снижение р16 - фактора, провоцирующего арест клеточного цикла на стадии перехода G1/S, - а также повышение CDK1, необходимой для перехода G2/M и прохождения митоза.

На разработанной нами модели дормантности клеток линии А549 мы показали значимость процесса аутофагии в поддержании выживаемости опухолевых клеток в условиях голодания - одного из самых распространенных факторов, вызывающих состояние «покоя» в условиях *in vivo*. Поскольку модуляция основной киназы, запускающей процесс аутофагии, АМРК, оказывает значимое влияние на состояние дормантности, манипуляция этой киназой является перспективным подходом к разработке комбинированной терапии, направленной на устранение покоящихся клеток - основной причины повторного возникновения злокачественных опухолей.