

Ингибиторы антиапоптотических белков семейства Bcl-2 усиливают цитотоксическое действие цисплатина и этопозида на опухолевые клетки яичника

Научный руководитель – Смольянинова Лариса Викторовна

Диденко Маргарита Юрьевна

Студент (бакалавр)

Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова, Биологический факультет, Кафедра молекулярной биологии, Москва, Россия

E-mail: didenkomargarita2004@gmail.com

Рак яичников — одно из лидирующих гинекологических злокачественных новообразований, трудно диагностируемое на ранних стадиях ввиду бессимптомного протекания. Стандартным лечением является циторедуктивная операция и химиотерапия платино- и таксаносодержащими препаратами. У многих пациентов развиваются рецидивы, в основе которых лежит в том числе избегание опухолевыми клетками механизмов программируемой гибели клеток, включая запуск апоптоза.

Одну из ключевых ролей в апоптозе играет баланс между про- и антиапоптотическими белками семейства Bcl-2. Проапоптотические белки формируют поры в мембране митохондрий, высвобождая цитохром *c* и активируя каспазный каскад, а антиапоптотические белки блокируют этот процесс. Ингибирование последних может являться эффективной стратегией индукции гибели клеток. Например, для лечения хронического лимфолейкоза одобрен антагонист белка Bcl-2 Венетоклакс (АВТ-199). Поиск других эффективных соединений продолжается.

В работе было оценено действие антагонистов белков семейства Bcl-2, а именно АВТ-199 (Bcl-2), A1331815 (Bcl-xL), S63845 (Mcl-1), при их совместном действии с химиотерапевтическими (х/т) препаратами (цисплатин, этопозид) на трех линиях клеток рака яичников, отличающихся статусом транскрипционного фактора p53 (A2780 — p53-wt, CAO3 — p53-mut, SKOV3 — p53-null).

Было оценено содержание p53 (Вестерн-блот анализ) и белков Bcl-2, Bcl-xL, Mcl-1, а также экспрессии их генов (ПЦР) в исследуемых линиях. В клетках A2780, в отличие от CAO3 и SKOV3, детектируется белок p53. Экспрессия генов семейства Bcl-2 оказалась различной в трех линиях. Уровень экспрессии *BCL2* низкий в клетках трех линий, в большей степени его экспрессия выражена в клетках A2780. Экспрессия гена белка Bcl-xL наибольшая в клетках SKOV3, а самый высокий уровень экспрессии *MCL1* — в линии A2780.

Методом МТТ-теста были определены IC50 х/т препаратов при действии на три линии (цисплатин: 21,23 мкМ (A2780), 55,50 мкМ (CAOV3), 18,13 мкМ (SKOV3); этопозид: 123,60 мкМ (A2780), 657,30 мкМ (CAOV3), 121,30 мкМ (SKOV3)), а также оценено действие антагонистов белков семейства Bcl-2 в диапазоне концентраций (1 нМ-20 мкМ) на жизнеспособность клеток. Антагонисты в концентрациях 1 нМ (близкие к Ki) не оказывали влияние на жизнеспособность клеток трех линий, а в концентрациях 1 мкМ выраженно снижали её.

Также был оценен вклад совместного действия х/т препаратов с низкой нетоксической (1 нМ) и высокой (1 мкМ) концентрациями антагонистов в усиление гибели клеток. Совместное действие низких концентраций антагонистов с х/т препаратами на клетки SKOV3 не привело к усилению их гибели. Однако, низкие концентрации антагонистов оказались

эффективными в повышении доли мертвых клеток линий A2780 и CAOУ3. A1331851 показал наибольшую эффективность при действии на линию CAOУ3, снижая выживаемость на 40% и на 15% при совместном действии с цисплатином и этопозидом, соответственно. S63845 снижал жизнеспособность клеток линии A2780 на 25% при совместном действии с обоими х/г препаратами.