

Роль Тюдор стафилококковой нуклеазы (TSN) и ее белков-мишеней в регуляции апоптоза и чувствительности аденокарциномы легких к терапии цисплатином

Научный руководитель – Денисенко Татьяна Викторовна

Будкевич Инна Николаевна

Студент (специалист)

Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова, Факультет фундаментальной медицины, Кафедра биологической и медицинской химии, Москва, Россия

E-mail: innessa.budkevich@yandex.ru

По данным Всемирной организации здравоохранения ежегодно во всем мире от рака легких погибает 1,69 млн человек [4]. Аденокарцинома является наиболее распространенным подтипом данного фатального заболевания и составляет 40-45% от всех случаев смертей [1]. Ограничением обычно применяемой химиотерапии является химиорезистентность. Чувствительность к цитостатическому воздействию во многом зависит от нарушений в механизмах регуляции апоптоза, происходящих в опухолевой клетке. Поэтому понимание механизмов апоптоза имеет важнейшее значение для борьбы с аденокарциномой легких.

Тюдор стафилококковая нуклеаза (TSN) является многофункциональным белком, который экспрессируют самые разнообразные живые организмы [3]. Ранее в нашей лаборатории была установлена роль TSN в регуляции апоптоза инициируемого платиносодержащими химиотерапевтическими соединениями в клетках аденокарциномы легких [2]. В данной работе нами изучалась роль TSN и ее белков-мишеней BNIP3 и IGFBP2 в регуляции клеточной гибели и чувствительности клеток аденокарциномы к химиотерапии.

Для работы использована клеточная линия аденокарциномы легких A549 и полученные на ее основе с помощью технологии CRISPR/Cas9 клеточные линии нокаутные по генам *TSN* (A549 TSN Ko), *BNIP3* (A549 BNIP3 Ko) и *IGFBP2* (A549 IGFBP2 Ko). Уровень экспрессии белков TSN, BNIP3, IGFBP2 оценивался методом Вестерн блоттинга. Клеточная смерть индуцировалась цисплатином в концентрации 35мМ. Для оценки гибели клеток использованы методы Вестерн блоттинга (уровень cI-PARP) и проточной цитометрии (метод SubG1).

Анализ гибели клеток методом SubG1 через 24 часа после обработки цисплатином показал усиление чувствительности к этому химиотерапевтическому препарату в линиях клеток нокаутных по белкам TSN, IGFBP2 и BNIP3. Этот эффект был нивелирован при действии комбинации ингибиторов аутофагии (Пепстатин и E64d) с цисплатином по сравнению с действием только цисплатина. Сходные данные были получены с помощью вестерн-блоттинга - наблюдалось увеличение расщепления PARP в линиях нокаутных по TSN, IGFBP2 и BNIP3, в то время как добавление ингибиторов аутофагии нивелировало эффект.

Полученные данные внесут вклад в понимание механизмов взаимодействия апоптоза с другими типами клеточной гибели, такими как аутофагия, что имеет важнейшее значение для борьбы с онкологическими заболеваниями.

Источники и литература

- 1) 1. Zagryazhskaya A, Gyuraszova K, Zhivotovsky B. Cell death in cancer therapy of lung adenocarcinoma // Int. J. Dev. Biol. 2015. No. 59(1-3). С. 119-129.

- 2) 2. Zagryazhskaya A, Surova O, Akbar NS, Allavena G, Gyuraszova K, Zborovskaya IB, Tchekina EM and Zhivotovsky B. Tudor staphylococcal nuclease drives chemoresistance of non-small cell lung carcinoma cells by regulating S100A11 // *Oncotarget*. 2015. No. 6. C. 12156-12173.
- 3) 3. Gutierrez-Beltran E, Denisenko TV, Zhivotovsky B, Bozhkov PV. Tudor staphylococcal nuclease: biochemistry and functions // *Cell Death Differ*. 2016. No. 23(11). C.1739-1748.
- 4) 4. Сайт ВОЗ: <http://www.who.int>