

МЕХАНИЗМЫ УСИЛЕНИЯ ГИБЕЛИ ОПУХОЛЕВЫХ КЛЕТОК ПРИ ИОНИЗИРУЮЩЕМ ИЗЛУЧЕНИИ: СВЯЗЬ МЕЖДУ p53 И CDK8/19

Кучур О.А. (Университет ИТМО), Кузьмина Д.О. (Санкт-Петербургский Государственный Университет)

Научный руководитель – д.м.н., доцент Штиль А.А. (Университет ИТМО)

Аннотация: В ответ на терапевтическое ионизирующее излучение (лучевая терапия) в опухолевых клетках активируются механизмы выживания, что снижает эффективность лечения и опосредует развитие болезни. В становлении радиорезистентности ключевую роль играет опухолевый супрессор p53. Наша работа описывает новые данные о молекулярных механизмах радиоустойчивости и радиочувствительности в линиях раковых клеток человека при активации и инактивации опухолевого супрессора p53, также впервые показан способ регуляции этого фактора через циклин-зависимые киназы CDK8/19.

Введение: Лучевая терапия является одним из основных и наиболее эффективных методов лечения рака. Однако, в ответ на гамма-облучение, часть клеток может выживать и приводить к образованию вторичных опухолей и прогрессированию заболевания. Среди молекулярных детерминант ответа опухолевых клеток уже давно установлен ключевой регулятор баланса между выживаемостью и гибелью клеток – белок p53. Транскрипционный фактор p53 – важнейший механизм ответа клеток эукариот на повреждения и многочисленные стрессовые воздействия, включая ионизирующее излучение. Однако слабоизученными остаются возможности модуляции p53-зависимых процессов для повышения эффективности лучевой терапии опухолей в клинике.

Основная часть. Наш проект посвящён изучению влияния белка p53 на выживание опухолевых клеток человека при облучении терапевтическими дозами гамма-фотонов и установлению механизмов преодоления этого клинически неблагоприятного фенотипа при селективном ингибировании перепрограммирования транскрипции через киназы CDK8/19 – взаимодействий, которые ранее не исследовались.

Нами был изучен статус белка p53 в клетках аденокарциномы кишечника человека НСТ116 и её сублинии с нокаутированным p53 – НСТ116p53КО. Установлено, что экспрессия p53 дозозависима от облучения, при этом клетки НСТ116p53КО после воздействия гамма-лучами от 1 до 4 Гр погибают, а в клетках с нормально функционирующим p53 происходит арест в фазе G₂/M, что способствует выживанию. Кроме того, мРНК p53 и соответствующий белок накапливался в клетках НСТ116 с 1 по 10 дни после облучения 2 Гр; одновременно с этим наблюдалось увеличение белка p21 в дни 1-7, что было определено с помощью ПЦР в реальном времени и иммуноблоттинга.

Для повышения радиочувствительности клеток НСТ116 (p53^{+/+}) исследовано фармакологическое ингибирование протеинкиназ CDK8/19 – регуляторов перепрограммирования генной транскрипции в ответ на стресс. Нетоксичный селективный блокатор CDK8/19 Сенексин В (0,5-1 мкМ) в комбинации с облучением (2-4 Гр) повышал долю гибнущих клеток с нормально функционирующим p53, однако не оказывал эффекта на клетки НСТ116p53КО. В исследованиях наблюдалась явная корреляция между ингибированием CDK8/19, супрессией гена и белка p53, и снижением выживаемости опухолевых клеток, что является абсолютно новым подходом. Механизм синергического эффекта активации p53 и ингибирования CDK8/19 – предмет нашего настоящего исследования.

Выводы. Результаты исследования свидетельствуют о существовании механизмов, регулирующих выживаемость опухолей при модулировании цикин-зависимых киназ, что является новой, ранее не изученной моделью. При этом терапевтические комбинации направлены на усиление цитотоксического, а не цитостатического ответа облученных клеток. Это является интересным как с фундаментальной точки зрения – для цитологии и онкологии – так и с прикладной: полученные данные планируется подтвердить *in vivo*, что может привести к новой схеме радиотерапии для онкологических больных.

Кучур О.А. (автор)

Подпись

Штиль А.А. (научный руководитель)

Подпись