

Митохондриальный стресс, вызываемый действием метилтериндолона, как нового противоопухолевого средства

Э.Р. Гандалипов А.М. Савин

Национальный исследовательский университет ИТМО,
г. Санкт-Петербург, Россия

Научный руководитель – к.б.н., В.В. Татарский
Научно-исследовательский институт канцерогенеза,
г. Москва, Россия

Несмотря на появление множества современных методов лечения онкологических заболеваний, классическая химиотерапия всё также остаётся наиболее широко используемым и распространённым подходом к борьбе со злокачественными новообразованиями. В данной работе представлены результаты исследования противоопухолевой активности новосинтезированного вещества — метилтериндолона.

Метилтериндолон продемонстрировал активность в субмикромольных концентрациях на некоторых линиях рака молочной железы (MCF-7, $IC_{50} = 82 \pm 8$ нМ; MDA-MB-468, $IC_{50} = 85 \pm 29$ нМ), рака прямой кишки (HCT-116, $IC_{50} = 149 \pm 26$ нМ; Сасо-2, $IC_{50} = 320 \pm 50$ нМ), острого моноцитарного лейкоза (THP-1, $IC_{50} = 464 \pm 26$ нМ) и нейробластомы (IMR-32, $IC_{50} = 583 \pm 25$ нМ; SH-SY5Y, $IC_{50} = 576 \pm 13$ нМ). Ярко выраженный эффект под воздействием данного препарата наблюдается уже спустя первые три часа после начала воздействия, а после суток инкубации с метилтериндолоном подавляющая часть клеток в культуре вышеупомянутых линий является мёртвой (окрашивание по пропидия йодиду).

На линиях HCT-116, MCF-7 и THP-1, а также на нечувствительных к метилтериндолону линиях MDA-MB-231, KU-812 были исследованы клеточный цикл и состояние апоптотических белковых маркеров (каспаза-3, каспаза-7, фосфорилированный PARP, иммунолюминесцентный блоттинг белков), которые продемонстрировали, что процесс клеточной гибели не имеет апоптотической природы.

При этом метилтериндолон вызывает стремительное падение митохондриального потенциала, что влечёт за собой развитие окислительного стресса (окрашивание H_2DCFDA). Митохондриальные повреждения при этом, судя по всему, являются первопричиной действия метилтериндолона, о чём свидетельствует постепенное снижение митохондриальной активности (окрашивание MitoTracker™ Red CMXRos) с первых минут после обработки клеток. Помимо этого, с первых минут наблюдается выброс кальция в цитоплазму чувствительных линий (окраска Fluo-4 AM), подтверждённый разборкой актинового цитоскелета, который является следствием повреждения митохондриальных мембран.

Зав. Лабораторией ХБК

Виноградов В.В.

Научный руководитель

Татарский В.В.

Авторы

Гандалипов Э.Р.,

Савин А.М.