

Ингибирование Mcl-1 для преодоления резистентности опухолевых клеток к апоптозу

Научный руководитель – Копейна Гелина Сергеевна

Стрелецкая Алена Юрьевна

Студент (специалист)

Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова, Факультет фундаментальной медицины, Москва, Россия

E-mail: alyona.streletskaja@yandex.ru

Одной из отличительных характеристик опухоли является резистентность к программируемой клеточной гибели, в норме лимитирующей пролиферацию клеток с повреждениями ДНК. Однако, современная онкотерапия, включающая как консервативные химиотерапевтические, так и новые методы, направлена именно на реализацию программы апоптоза в опухолевых клетках. С целью повышения эффективности апоптоз-индуцируемой терапии и борьбы с лекарственной устойчивостью разрабатываются подходы для преодоления резистентности опухолевых клеток к апоптозу. Одним из наиболее важных - является ингибирование антиапоптотических белков семейства Bcl-2 с помощью низкомолекулярных ВНЗ-миметиков, к которым относится активно развивающаяся подгруппа ингибиторов Mcl-1. [1, 2, 3]

Наша работа была посвящена оценке степени сенсibilизации опухолевых клеток к апоптоз-индуцируемому воздействию цитотоксического агента цисплатина в условиях ингибирования Mcl-1 на клеточных линиях аденокарциномы яичников Caov-4 и аденокарцинома шейки матки HeLa, относящихся к неоплазиям, клинически демонстрирующим гиперэкспрессию Mcl-1. Ингибирование данного белка проводилось с использованием специфичного высокоаффинного ВНЗ-миметика A-1210477, блокирующего связывание гидрофобного кармана Mcl-1 с ВНЗ-мотивами проапоптотических белков [1, 2]. Также снижение уровня Mcl-1 в клетках осуществляли с помощью технологии коротких интерферирующих РНК (siRNA). Для оценки апоптотической гибели с сопутствующим мониторингом ингибирования использовались методы Вестерн-блот анализа и проточная цитометрия с окрашиванием Annexin-FITC/PI.

Полученные данные позволяют сделать заключение о значительной сенсibilизации исследуемых опухолевых линий к цисплатину при подавлении трансляции Mcl-1 с помощью siRNA. Так, процент живых раковых клеток после обработки их siRNA и цисплатином в течение 24 часов снижался до 57% для линии Caov-4 и до 35.7% для линии HeLa. Однако химическое ингибирование белка не давало сопоставимого эффекта. При обработке ингибитором и цисплатином в течение того же времени количество живых клеток снижалось лишь до 81.7% для Caov-4 и до 64.2% для линии HeLa. Можно предполагать, что такая разница в эффективности между siRNA-нокаутом Mcl-1 и его молекулярным ингибированием объясняется тем, что Mcl-1 обладает витальными неапоптотическими функциями и его полное отсутствие приводит к резкому усилению гибели клеток. Изучение данного эффекта имеет большое значение для последующего совершенствования низкомолекулярных ингибиторов Mcl-1.

Источники и литература

- 1) Ashkenazi A. From basic apoptosis discoveries to advanced selective BCL-2 family inhibitors // Nat. Rev. Drug Discov., Sep. 16. 2017. No. 4. С. 273–284.

- 2) Bruncko M. Structure-guided design of a series of MCL-1 inhibitors with high affinity and selectivity // J. Med. Chem., Сер. 58. 2015. No. 5. С. 2180–2194.
- 3) Kotschy A et al. The MCL1 inhibitor S63845 is tolerable and effective in diverse cancer models // Nature., Сер. 538. 2016. No. 7626. С. 477-482.