

**Изучение механизмов клеточной гибели при комбинаторном воздействии
цисплатина и голодания на клетки аденокарциномы человека**

Прохорова Евгения Александровна

Студент (специалист)

Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова, Факультет
биоинженерии и биоинформатики, Москва, Россия

E-mail: eugeniaprokhorova@gmail.com

Повреждение ДНК - один из самых надежных способов инициации апоптоза в клетке, взятый человеком за основу для борьбы с опухолевыми заболеваниями. Однако его применение на практике затрагивает не только раковые, но и нормальные клетки. Как следствие, поиск путей защиты здоровых клеток от генотоксических агентов является перспективным направлением усовершенствования методов химио- и радиотерапии. Последние исследования показали, что сочетание химиотерапии с периодами голодания значительно повышает эффективность используемых препаратов [2]. Предполагается, что в основе данного феномена лежит вызываемая недостатком питательных веществ адаптация здоровых клеток к стрессу, не развиваемая в опухолевых. Однако механизмы, обуславливающие синергический эффект при индукции ДНК-повреждений и голодания, неизвестны. Соответственно, их изучение представляет актуальную задачу современных биомедицинских исследований. Результаты других работ [1] позволили высказать предположение о важной роли каспазы-2, представителя семейства каспаз (цистеиновых протеаз), в данном процессе. Таким образом, целью настоящей работы явилось изучение влияния голодания на запуск клеточной смерти в опухолевых клетках генотоксическим агентом цисплатином и роли каспазы-2 в этом процессе.

Проведенные исследования продемонстрировали инициацию апоптоза при обработке клеток аденокарциномы человека Саov-4 (аденокарцинома яичника) и HeLa (аденокарцинома шейки матки) ДНК-повреждающим агентом цисплатином в течение 12 часов после индукции. Также было отмечено значительное усиление клеточной смерти при комбинации цисплатина с удалением сыворотки из среды. Данные выводы были сделаны на основе результатов проточной цитометрии, повышения активности каспаз, а также их процессинга и расщепления поли(АДФ-рибозил)-полимеразы, продемонстрированных с помощью метода иммуноблоттинга.

Кроме того, установлена активация каспазы-2 при воздействии цисплатина и повышение уровня ее активности при одновременной индукции ДНК-повреждений и голодания. Сочетание методов фракционирования и вестерн-блоттинга выявило цитоплазматическую локализацию неактивной формы каспазы-2 и ядерную локализацию ее расщепленной формы по прошествии 24 часов после индукции генотоксического стресса цисплатином в клетках HeLa.

В последующей работе планируется определить каспазы, запускающие апоптоз в рассматриваемых условиях, а также проверить верность вывода о локализации каспазы-2 в ядре при индукции апоптоза.

Источники и литература

- 1) Chauvier D, Lecoer H, Langonné A, Borgne-Sanchez A, Mariani J, Martinou JC, Rebouillat D, Jacotot E. Upstream control of apoptosis by caspase-2 in serum-deprived primary neurons. *Apoptosis*, 2005, 10:1243–59.
- 2) Naveed S, Aslam M, Ahmad A. Starvation Based Differential Chemotherapy: A Novel Approach for Cancer Treatment. *Oman Med J.*, 2014, 29:391–398.