

Исследование запуска клеточной гибели, активированной малой ГТФазы Ras1 при транслокации её в ядро под действием статинов и бисфосфонатов

Научный руководитель – Степанова Дина Сергеевна

Куликов Ф.В.¹, Браун Л.А.²

1 - Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова, Москва, Россия, *E-mail: phv.kulikov@gmail.com*; 2 - Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова, Москва, Россия, *E-mail: lanitabraun@gmail.com*

Продукт гена *NF2* мерлин до сих пор остается одним из наименее изученных онко-супрессоров. Открытый изначально в качестве структурного белка, он вскоре был также отнесен в класс белков-регуляторов множества пролиферативных каскадов, таких сигнальных путей как Рак и Ras, рецепторных тирозинкиназ, пути передачи сигнала mTog и многих других. До сих пор точные механизмы посредством которых мерлин участвует в регуляции этих путей остаются не до конца выясненными, и поэтому специфичной терапии нейрофиброматоза II типа пока что не разработано из-за обилия этих каскадов. В нашем исследовании мы направили своё внимание на патологическую активацию Ras1 в *Nf2*-дефицитных клетках и на новой цитотоксической функции этого активированного белка незаякоренного на мембране.

Наши исследования показали, что два зарегистрированных лекарственных вещества, симвастатин и золедронат, могут быть полезны в лечении НФ-2-зависимых шванномах.

Также мы показали новую цитотоксическую функцию незакрепленной на клеточной мембране активированной малой ГТФазы Ras1, которая может стать новой потенциальной терапевтической мишенью для лечения НФ-2.

Для того, чтобы доказать негативное воздействие низкомолекулярных соединений на *Nf2*-отрицательные клетки, был произведен скрининг с добавленной летальностью, используя библиотеку низкомолекулярных биоактивных соединений на изогенетичных *Nf2^{lox/lox}* and *Nf2^{-/-}* мышинных эмбриональных фибробластах для определения соединений, которые специфично убивают *Nf2*-отрицательные клетки. Девять соединений показали достаточно выраженную цитотоксичность касательно *Nf2*-отрицательных клеток. Наиболее яркий эффект продемонстрировал ловастатин. Дальнейшее изучение выявило, что данный эффект ловастатина заключается в ингибировании геранилирования, а также вовлеченность геранилгеранилтрансферазы типа 1 в этот процесс. Эффект статинов и бисфосфонатов (золедроновой кислоты) был обусловлен нарушением геранилирования ГТТ типа 1 малой ГТФазы Ras1. Также мы показали, что Ras1, открепленная от мембраны под действием статинов и ингибиторов ГТТ типа 1, транслоцируется в ядро в *Nf2*-отрицательных клетках и клетках дикого типа, но с помощью метода резонансного переноса энергии флуоресценции было показано, что Ras1 активна только в *Nf2*-отрицательных клетках, но не в нормальных клетках.

Выводы:

1. Ловастатин и другие статины, так же как и золедроновая кислота, продемонстрировали селективную токсичность против *Nf2*-отрицательных клеток.
2. Эта токсичность обусловлена истощением клеточных запасов геранилгераниола, тем самым приводя к нарушению заякоривания Ras1 на мембране.
3. После открепления от мембраны Ras1 транслоцируется в ядро.
4. Патологически активированная Ras1 запускает клеточную гибель.