

**Негативное влияние цитомегаловируса на чувствительность опухолевых клеток ТНР-1 к действию противоопухолевого антибиотика доксорубицина**

**Научный руководитель – Куц Алла Александровна**

*Чернорыж Я.Ю.<sup>1</sup>, Юрлов К.И.<sup>2</sup>*

1 - Дагестанская государственная медицинская академия, Республика Дагестан, Россия; 2 - Московская государственная академия ветеринарной медицины и биотехнологии имени К.И.Скрябина, Москва, Россия

Антибиотик доксорубицин (ДОКС) широко используется в противоопухолевой терапии. Однако эффективность действия препарата относительно невысока. Причины резистентности опухолевых клеток к ДОКС в настоящее время до конца не изучены. Одним из возможных объяснений может быть действие цитомегаловируса человека (ЦМВ), который часто обнаруживается в опухолевых клетках разного происхождения [1]. Известно, что ЦМВ в клетке запускает антиапоптозную программу, которая может способствовать выживанию опухолевых клеток, обработанных антибиотиком [2]. Чувствительность к цитостатикам связана с активностью генов семейства *p53*, одним из которых является *p73*. Изоформы белка *p73* могут оказывать как проонкогенное, так и антионкогенное действие [3]. Целью работы было изучить влияние ЦМВ-инфекции на устойчивость опухолевых клеток к препарату ДОКС и оценить роль изоформ белка *P73* в определении чувствительности к антибиотику. В работе использовали опухолевые клетки моноцитарной линии ТНР-1. Клетки заражали ЦМВ AD 169, через 4 часа в культуру вносили ДОКС и через 24 часа анализировали действие на клетки, клеточную ДНК и две изоформы *p73*: полноразмерную ТAr73 и укороченную с N-конца dNr73. Анализ жизнеспособных клеток показал, что ДОКС вызывал гибель 85% неинфицированных клеток, в то время как в ЦМВ-инфицированных клетках, обработанных ДОКС, не наблюдалось достоверного изменения количества жизнеспособных клеток. При этом фрагментация ДНК методом TUNEL была отмечена в 48,3% неинфицированных ТНР-1, обработанных ДОКС, и в 29% ЦМВ-инфицированных клеток, обработанных ДОКС. Для оценки влияния ЦМВ на ДОКС-индуцированный апоптоз выявляли активированные формы каспаз 3, 8 и 9 методом иммунофлюоресценции. Установлено, что в ЦМВ-инфицированных ТНР-1, обработанных ДОКС, доля клеток, содержащих активированные формы каспаз 3, 8 и 9 снижалась в 3 раза по сравнению с этим показателем в неинфицированных ТНР-1, обработанных ДОКС. Методом иммуноблота было показано, что под действием ДОКС отношение ТAr73/dNr73 в неинфицированных ТНР-1 увеличивается, но в инфицированных клетках, обработанных ДОКС, практически не изменяется, что сопровождается увеличением количества изоформы dNr73. На основании полученных данных можно заключить, что при заражении ЦМВ опухолевые клетки ТНР-1 более устойчивы к генотоксическому и проапоптозному действию ДОКС по сравнению с неинфицированными клетками. Один из молекулярных механизмов устойчивости связан с изменением соотношения изоформ белка *p73* в сторону укороченной проонкогенной формы dNr73.

**Источники и литература**

- 1) Michaelis M., Kotchetkov R., Vogel J.U., Doerr H.W., Cinatl J.Jr. Cytomegalovirus infection blocks apoptosis in cancer cells // Cell. Mol. Life Sci. 2004. V. 61. No. 11. P. 1307–1316.

- 2) Rufini A., Agostini M., Grespi F., Tomasini R., Sayan D.S., Niklison-Chirou M.V., Conforti F., Velletri T., Mastino A., Mak T.W., Melino G., Knight R.A. p73 in Cancer // Genes Cancer. 2011. V. 2. No. 4. P. 491-502.
- 3) Wakefield A., Pignata A., Ghazi A., Ashoori A., Hegde M., Landi D., Gray T., Scheurer M.E., Chintagumpala M., Adesina A., Gottschalk S., Hicks J., Powell S.Z., Ahmed N. Is CMV a target in pediatric glioblastoma? Expression of CMV proteins, pp65 and IE1-72 and CMV nucleic acids in a cohort of pediatric glioblastoma patients. // J. Neurooncol. 2015. V. 125. No. 2. P. 307-315.