

Роль белков p21, p27, p16 в ответе клеток рака молочной железы на противоопухолевые препараты

Научный руководитель – Брутер Александра Владимировна

Стародубова Варвара Дмитриевна

Студент (бакалавр)

Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова, Биологический факультет, Москва, Россия
E-mail: varyas2000@gmail.com

CDK8/19 - протеинкиназа, входящая в состав временного домена медиаторного комплекса, которая функционирует как регулятор транскрипции некоторых генов [2]. CDK8/19 влияет на активность множества сигнальных каскадов, при этом являясь онкогеном. Ингибирование CDK8/19 имеет важное терапевтическое значение за счет предотвращения резистентности к таргетным препаратам [5].

Ферментативная активность циклинзависимых киназ регулируется специальными белками-ингибиторами клеточного цикла (CDKIs), к которым относятся белки p21, p16 и p27 [1]. Многие противоопухолевые препараты вызывают накопление данных белков в раковых клетках, что способствует остановке клеточного цикла в G1 фазе и сохранению опухоли [2]. Ряд исследований подтверждает то, что CDK8/19 модулирует экспрессию генов-регуляторов клеточного цикла и предотвращает преждевременный G1/S переход в некоторых раковых клетках. При этом, высокоселективные ингибиторы CDK8/19 проявляют антипролиферативную активность в клетках рака предстательной железы как *in vitro*, так и *in vivo* [3,4].

Проведенное исследование доказало, что активация генов CDKN1A (p21), CDKN2A (p16) и CDKN1B (p27) в клетках рака молочной железы с индуцируемой оверэкспрессией вызывает блок клеточного цикла в G1/G0 фазе. Также было показано, что ингибирование CDK8/19 Сенексином Б предотвращает p21/p16/p27 опосредованный G1-блок. Далее, изучена цитотоксичность противоопухолевых препаратов (доксорубин, цисплатин) в комбинации с ингибитором CDK8 - Сенексином Б.

Источники и литература

- 1) Besson A. CDK inhibitors: cell cycle regulators and beyond // *Dev Cell*. 2008. V.14. No2. P.159-169.
- 2) Menzl I. et al. CDK8-Novel Therapeutic Opportunities // *Pharmaceuticals (Basel)*. 2019 Jun; 12(2): 92.
- 3) Nakamura A. et al. CDK8/19 inhibition induces premature G1/S transition and ATR-dependent cell death in prostate cancer cells // *Oncotarget*. 2018 Mar 2; 9(17): 13474–13487.
- 4) Porter D. et al. Cyclin-dependent kinase 8 mediates chemotherapy-induced tumor-promoting paracrine activities // *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2012 Aug 21; 109(34): 13799–13804.
- 5) Sharko A. et al. The Inhibition of CDK8/19 Mediator Kinases Prevents the Development of Resistance to EGFR-Targeting Drugs // *Cells* 2021, 10(1), 144.