

Влияние росиглитазона на развитие воспалительного ответа в клеточной линии С6

Панкевич Евгения Вадимовна

Студент (специалист)

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

E-mail: pankevich-ev@yandex.ru

Росиглитазон (RG) - лекарственное средство из группы тиазолидиндионов, селективных агонистов ядерных рецепторов PPAR-gamma, используемое для лечения диабета II типа. В последнее время появился целый ряд работ, предлагающих RG как перспективное средство для регуляции воспалительного клеточного ответа в клетках ЦНС. В то же время отмечаются повышенные риски пациентов при лечении с использованием RG, в том числе риск сердечных приступов и других нарушений, приводящих к смерти пациента, что так же связывают с нарушениями в развитии клеточного воспалительного ответа [1,2]. Ранее в нашей лаборатории было показано, что RG усиливает воспалительный ответ в первичных астроцитах крысы [3]. Также с помощью метода ДНК-микрочипов было выявлено, что для опухолевых клеток характерно усиление развития воспалительного ответа [4].

Данная работа посвящена исследованию влияния RG на развитие воспалительного ответа в клетках глиальной опухоли крысы (линия С6). Клетки инкубировали в течение 30 минут с RG, и затем стимулировали липополисахаридом (ЛПС) в течении 3-х часов. В качестве маркера воспалительного ответа измеряли экспрессию провоспалительного гена циклооксигеназы-2 (COX-2) на уровне мРНК методом ПЦР в реальном времени, на уровне белка методом иммуноблоттинга, а также выброс клетками простагландина E2 (PGE2) методом иммуноферментного анализа.

Стимуляция клеток С6 ЛПС приводит к увеличению экспрессии COX-2 в 4 раза на уровне мРНК, и повышению выброса PGE2 в несколько раз по сравнению с необработанными клетками. При этом добавление RG снижает воспалительный ответ до уровня необработанных клеток. Данный результат противоположен данным для нормальных клеток глии. Изучение времени полу-жизни мРНК COX-2 показало, что обработка клеток ЛПС приводит к стабилизации мРНК, в то время как RG снимает эффект ЛПС, и усиливает деградацию мРНК.

В ходе работы было показано, что обработка клеток С6 ингибитором р38 MAPK (SB203580) в течение 30 минут перед стимуляцией ЛПС снимает индукцию экспрессии, а также увеличивает скорость деградации мРНК COX-2. Эти данные позволяют предположить, что в регуляции экспрессии COX-2 на уровне деградации мРНК в развитии воспалительного ответа участвует р38 MAPK.

Источники и литература

- 1) Chen X1 et al. Risk of cardiovascular disease and all-cause mortality among diabetic patients prescribed rosiglitazone or pioglitazone: a meta-analysis of retrospective cohort studies // Chin Med J (Engl). 2012 № 125(23). С. 4301-6.
- 2) Ross JS1 et al. State Medicaid programs did not make use of prior authorization to promote safer prescribing after rosiglitazone warning // Health Aff (Millwood). 2012 Jan;31(1). С. 188-98
- 3) Aleshin S1 et al. Peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR)-gamma positively controls and PPARalpha negatively controls cyclooxygenase-2 expression in rat brain

astrocytes through a convergence on PPARbeta/delta via mutual control of PPAR expression levels // Mol Pharmacol. 2009. № 76(2). С. 414-24.

- 4) Ivliev AE1, Sergeeva MG. OrthoFocus: program for identification of orthologs in multiple genomes in family-focused studies. // J Bioinform Comput Biol. 2008 № 6(4). С. 811-24.

Слова благодарности

Особая благодарность Чистякову Д.В. и Сергеевой М.Г.