

## Изучение механизмов действия противоопухолевых препаратов на уровень модификации гистонов.

Научный руководитель – Кирсанов Кирилл Игоревич

Макусь Ю.В.<sup>1</sup>, Максимова В.П.<sup>2</sup>

1 - Московский государственный университет тонких химических технологий имени М.В. Ломоносова, Москва, Россия, *E-mail: ymakus@yandex.ru*; 2 - Московский государственный университет тонких химических технологий имени М.В. Ломоносова, Москва, Россия, *E-mail: lavarvar@gmail.com*

### Введение

Пост-трансляционная модификация гистонов - один из основных механизмов в эпигенетической регуляции экспрессии генов - играет важную роль в таких биологических процессах, как репарация ДНК, регуляция клеточного цикла и др. Изменения в соотношении гистоновых модификаций индуцируют появление нового паттерна экспрессии генов, что впоследствии может привести к развитию онкологических заболеваний [1]. К настоящему моменту накоплен ряд данных о способности некоторых химиопрепаратов эпигенетически модулировать экспрессию генов за счет влияния на гистоновые модификации [2]. Использование таких препаратов может улучшить эффективность комбинированной противоопухолевой терапии. В данной работе были поставлены следующие задачи: 1) изучить влияние некоторых противоопухолевых препаратов на систему эпигенетической регуляции экспрессии генов *in vitro*; 2) исследовать влияние эпигенетически активных ксенобиотиков на модификации гистонов.

### Материалы и методы

Для исследования были выбраны следующие противоопухолевые препараты: бортезомиб, вориностат, гефитиниб, доцетаксел, иматиниб, пазопаниб, понатиниб, темозоломид, топотекан, цисплатин, цитарабин, энзастаурин, этопозид. Скрининг производили с помощью тест-системы HeLaT1 - клеточной линии с эпигенетически репрессированным ретровирусным вектором, несущим репортерный ген GFP. Увеличение доли GFP-положительных клеток в популяции детектировалось с помощью проточной цитофлуориметрии. Изменение уровня гистоновых модификаций H3K9me3, H4K20me3, H3K9ac анализировали с помощью Вестерн-блоттинга.

### Результаты.

Мы продемонстрировали, что относительно интактного контроля доля GFP-положительных клеток возрастает при действии: бортезомиба (5,7 раз), вориностата (8,2 раз), доцетаксела (4,2 раза), топотекана (2,9 раза), цитарабина (4,2 раза) и энзастаурина (3,0 раза). Анализ уровня гистоновых модификаций показал, что бортезомиб, вориностат и цитарабин повышают уровень триметилирования H4K20 в клетке в 1,2; 1,3 и 3,6 раза, а энзастаурин снижает количество данной модификации в 1,4 раза. Энзастаурин и цитарабин вызывают увеличение уровня триметилирования H3K9 в 1,3 и 1,9 раза, в то время как, вориностат и бортезомиб не оказывают значимого влияния на эту модификацию. Кроме того, бортезомиб снижает уровень ацетилирования H3K9 в 1,4 раза.

### Заключение

Полученные данные свидетельствуют о том, что такие противоопухолевые препараты, как бортезомиб, вориностат и цитарабин повышают количество модификаций, уровень которых снижается при опухолевой трансформации клеток, что позволяет рассматривать их в качестве перспективных кандидатов для эпигенетической противоопухолевой терапии.

*Исследование выполнено при финансовой поддержке гранта РНФ № 18-75-00115*

**Источники и литература**

- 1) 1. Audia J. E. Histone modifications and cancer //Cold Spring Harbor perspectives in biology. 2016. Т. 8. No. 4.С. a019521. 2. Jones P. A. Targeting the cancer epigenome for therapy //Nature Reviews Genetics. 2016. Т. 17. No. 10. С. 630.