

**Влияние кураксина CBL0137 на активность белка PARP-1 в клетках  
опухолей системы крови**

**Научный руководитель – Кирсанов Кирилл Игоревич**

*Фетисов Т.И.<sup>1</sup>, Чернова И.А.<sup>2</sup>*

1 - Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова, Москва, Россия, *E-mail: timkatryam@yandex.ru*; 2 - Московский государственный университет тонких химических технологий имени М.В. Ломоносова, Москва, Россия, *E-mail: irincher96@yandex.ru*

Белки семейства PARP, катализирующие реакцию поли-АДФ-рибозилирования (PAR) белков и нуклеиновых кислот, играют важную роль в ряде процессов, необходимых в канцерогенезе, в том числе и в активации репарации ДНК. Белок PARP1 ответственен за 85-90% всех реакций поли-АДФ-рибозилирования и зачастую гиперэкспрессирован в опухолевых клетках, в той числе и в опухолях системы крови [1]. Одним из относительно новых подходов в лечении опухолей является использование синтетической летальности, феномена, при котором ингибирование пары белков приводит к клеточной смерти, в то время как ингибирование их по отдельности не обладает таким эффектом. В опухолях системы крови мутации в генах гомологичной репарации приводят к повышенной чувствительности клеток к ингибиторам PARP-1, как к индукторам синтетической летальности [2]. Кроме того, ингибиторы PARP-1 значительно потенцируют цитотоксический эффект уже используемых противоопухолевых генотоксических препаратов, таких как цисплатин, доксорубин и др. Ранее *in vitro* и *in vivo* было продемонстрировано, что при действии некоторых ДНК-тропных молекул происходит ингибирование ДНК-зависимого пути активации белка PARP-1 [3]. Кураксин CBL0137 является препаратом со смешанным механизмом действия, функционируя как интеркалятор и узкобороздочный лиганд. В данном исследовании нами было проанализировано влияние кураксина на активность белка PARP-1 в опухолях системы крови, способность потенцировать цитотоксический эффект препаратов, применяемых в терапии опухолей системы крови. С использованием реконструированной системы была продемонстрирована способность кураксина ингибировать ДНК-зависимую активацию PARP-1. Также была продемонстрирована способность кураксина ингибировать синтез поли-АДФ-рибозы в клетках опухолей системы крови ТНР-1 и К562, при этом не изменяя количество белка PARP-1. Кроме того, кураксин потенцировал цитотоксический эффект цисплатина и доксорубина на клетки опухолей системы крови. Оценка лекарственных взаимодействий проводилась на клеточных линиях ТНР-1, ССRF-Сем и К562 с помощью расчёта комбинационного индекса (CI). CI для комбинаций кураксина с доксорубином и цисплатином для всех линий был в диапазоне от 0.7 до 0.4, что соответствует умеренному синергизму. Таким образом в данной работе был продемонстрирован новый механизм действия препарата кураксина, противоопухолевая активность кураксина в отношении опухолей системы крови и синергизм с уже используемыми в терапии опухолей системы крови препаратами. Исследование было выполнено при поддержке гранта РФФИ 17-15-01526.

**Источники и литература**

- 1) X. Li, C. Li, J. Jin, J. Wang et al. High PARP-1 expression predicts poor survival in acute myeloid leukemia and PARP-1 inhibitor and SAHA-bendamustine hybrid inhibitor combination treatment synergistically enhances anti-tumor effects. *EBioMedicine*. 2018 Dec; 38: 47–56

- 2) 2) Scardocci, A. Reduced BRCA1 expression due to promoter hypermethylation in therapy-related acute myeloid leukaemia / A. Scardocci, F. Guidi, F. D'Alo et al. // Br. J. Cancer. [U+2012] 2006. [U+2012] Vol. 95, N 8. [U+2012] P. 1108-1113.
- 3) 3) K.I. Kirsanov, E. Kotova, P. Makhov, K. Golovine et al. Minor groove binding ligands disrupt PARP-1 activation pathways. Oncotarget. 2014 Jan; 5(2): 428–437.