

SKYRÍN – OD MALEJ BIOMOLEKULY PO ZVRÁTENIE REZISTENCIE NA TRAIL V HYPOXII

Marián BABINČÁK, Rastislav JENDŽELOVSKÝ, Ján KOŠUTH, Martin MAJERNÍK, Jana VARGOVÁ, Peter FEDOROČKO

Katedra bunkovej biológie, Prírodovedecká fakulta, Univerzita Pavla Jozefa Šafárika v Košiciach

Skyrín (SKR) je malá prírodná biomolekula, potenciálny prekursor v biosyntéze hypericínu. Táto molekula s bisantrachinónovou štruktúrou sa prirodzene vyskytuje vo veľkom množstve rôznych húb, lišajníkov a rastlín, medzi inými aj *Hypericum* spp. Hoci bola cytotoxicita tejto molekuly testovaná na viacerých bunkových líniah, presný mechanizmus jej účinku dosiaľ nie je známy.

Na stanovenie vplyvu SKR na bunkové línie kolorektálneho adenokarcinómu sme v našich experimentoch použili bunkové línie HCT 116, HT-29 a SW620. Všetky experimenty sme uskutočnili paralelne v hypoxických (1% kyslíka) a v normoxických podmienkach (20% kyslíka). Vykonané boli testy metabolickej aktivity buniek (MTT assay), stanovenie celularity, viability, množstva apoptotických a mŕtvych buniek, fázy bunkového cyklu a klonogénnej schopnosti týchto buniek. Na stanovenie mechanizmu účinku SKR bola vykonaná komparatívna proteomická analýza spojená s bioinformatickou analýzou získaných dát a ich verifikáciou s využitím RT-qPCR.

Na základe našich výsledkov, SKR mal negatívny efekt na nádorové bunkové línie HCT 116 a HT-29 v hypoxických aj v normoxických podmienkach. Efekt SKR na bunkovú líniu HCT 116 bol výraznejší, čo sa prejavilo zníženou metabolickou aktivitou (MTT assay), celularitou a akumuláciou buniek v G1 fáze bunkového cyklu. Zaznamenali sme taktiež významný nárast množstva apoptotických buniek v hypoxii aj normoxii.

Na základe výsledkov z komparatívnej proteomickej analýzy (kompletné dáta sú dostupné prostredníctvom databázy ProteomeXchange s identifikátorom PXD019995) spojenou s bioinformatickou analýzou dát a verifikáciou pomocou RT-qPCR predpokladáme, že mechanizmus účinku SKR je spojený so významnou upreguláciou Receptora smrti 5 (DR5; Death receptor 5; *TNFRSF10B*, UniProt O14763). Nárast množstva tohto receptora na TRAIL je spojený so zvrátením rezistencie na TRAIL v hypoxii, ako aj pri TRAIL rezistentných bunkových líniah (HT-29 a SW620). Na základe našich výsledkov predpokladáme, že SKR môže byť využitý ako protinádorové liečivo respektíve ako adjuvans pri liečbe zacielenej na receptory TRAIL.

Pod'akovanie: Táto práca vznikla s podporou: APVV-18-0125, VEGA 1/0022/19 a projektu OPENMED (ITMS2014+: 313011V455) spolufinancovaného zo zdrojov ERDF.