

Повышение чувствительности опухолевых стволовых клеток аденокарциномы молочной железы человека линии MCF-7 к действию γ -излучения с помощью никлозамида

Научный руководитель – Москалёва Елизавета Юрьевна

Перевозчикова В.Г.¹, Кувырченкова А.П.²

1 - Национальный исследовательский центр «Курчатовский институт», Москва, Россия; 2 - Московский физико-технический институт, Москва, Россия

Практически во всех типах опухолей присутствуют опухолевые стволовые клетки (ОСК), которые играют важную роль в онкогенезе и метастазировании. ОСК обладают устойчивостью к действию ионизирующего излучения благодаря высоким уровням антиапоптотических белков сигнальных путей Notch, Wnt и Hedgehog. Эти пути играют важную роль в регуляции пролиферации ОСК, а их активация приводит к ускоренной репопуляции ОСК во время или после лучевой терапии [1]. В настоящее время ведется поиск препаратов, повышающих радиочувствительность ОСК. Целью работы было изучение влияния никлозамида на активность сигнального пути Wnt и радиочувствительность ОСК аденокарциномы молочной железы человека линии MCF-7.

Маммосферы, обогащенные ОСК, получали при культивировании клеток линии MCF-7 в низкоадгезивных условиях в среде, содержащей EGF 20 нг/мл, bFGF 10 нг/мл, B27 2%, гепарин 4 мкг/мл, инсулин 10 мкг/мл. За 1 час до облучения к клеткам добавляли никлозамид в концентрации 2 мкМ, затем клетки в суспензии облучали в дозе 2 Гр (⁶⁰Co). Активность Wnt системы исследовали через 24 ч после облучения с помощью проточной цитометрии с использованием антител к β -катенину и белку Dishevelled (Dvl-2). Через 7 суток после облучения количество клеток подсчитывали в камере Горяева. Относительное количество ОСК (субпопуляция клеток с фенотипом CD44⁺/CD24^{low}) определяли с помощью проточной цитометрии [2]. На основании полученных данных вычисляли абсолютное количество ОСК.

Облучение в дозе 2 Гр приводило к увеличению абсолютного количества ОСК на 39±4% по сравнению с контролем. При совместном действии никлозамида и облучения абсолютное количество ОСК снижалось на 33±2% по сравнению с контролем, что соответствует снижению на 72±6% по сравнению с действием только облучения. Это может быть связано с подавлением пролиферации ОСК никлозамидом. Облучение приводило к увеличению количества белков сигнальной Wnt системы: уровень β -катенина возрастал на 8%, а Dvl-2 - на 38% относительно контроля. При совместном действии никлозамида и облучения количество β -катенина и Dvl-2 уменьшалось на 23% и 30% по сравнению с действием только облучения, что свидетельствует об ингибировании Wnt системы в ОСК в этих условиях.

Обнаружено, что никлозамид оказывает радиосенсибилизирующее действие в отношении ОСК аденокарциномы молочной железы человека линии MCF-7, путем подавления сигнального пути Wnt.

Источники и литература

- 1) Krause M. Dubrovska A., Linge A. et al. Cancer stem cells: Radioresistance, prediction of radiotherapy outcome and specific targets for combined treatments // Adv Drug Deliv Rev. 2017, № 109. p. 63-73.
- 2) Wang R., Lv Q., Meng W., Tan Q. et al. Comparison of mammosphere formation from breast cancer cell lines and primary breast tumors // J Thorac Dis. 2014, №6(6). p. 829-837.