

Изучение совместного влияния ингибиторов сплайсинга и препаратов, повреждающих ДНК, на выживаемость клеток аденокарциномы яичника

Научный руководитель – Шендер Виктория Олеговна

Бойченко Вероника Сергеевна

Студент (бакалавр)

Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова, Биологический факультет, Кафедра биохимии, Москва, Россия

E-mail: beroniko99@gmail.com

Рак яичника — первое по смертности онкологическое заболевание среди гинекологических злокачественных опухолей. Для лечения этого типа рака традиционно используют комбинации препаратов на основе платины и таксанового ряда, однако рецидив часто возникает уже через 5-6 месяцев после курса терапии, так как опухоль становится резистентной. Дисрегуляция альтернативного сплайсинга (АС) является характерной особенностью раковых клеток. Во многих работах была показана взаимосвязь между АС и возникновением химиорезистентности [1, 2].

Ингибиторы сплайсосомы имеют большой потенциал в противоопухолевой терапии, однако I фаза клинических испытаний выявила высокую токсичность этих соединений для организма. Ранее нами было показано, что наномолярные концентрации этого соединения, не оказывающие значительного влияния на жизнеспособность клеток, повышают чувствительность различных раковых линий к химиотерапевтическому препарату цисплатину [1].

В данной работе были протестированы 6 химиопрепаратов на наличие синергии с ингибитором сплайсинга пладиенолидом Б: иринотекан и доксорубин (ингибиторы топоизомераз), цисплатин, оксалиплатин и карбоплатин (алкилирующие агенты группы платины), паклитаксел (препарат, стабилизирующий микротрубочки). Для всех препаратов на линии аденокарциномы яичника SKOV3 показано снижение полумаксимальной дозы ингибирования при предварительной инкубации клеток с ингибитором сплайсинга. Наиболее эффективными показали себя препараты группы платины.

Для выяснения механизмов синергии был проведен протеомный анализ клеток аденокарциномы яичника SKOV3 после воздействия пладиенолида Б, цисплатина, а также их комбинации. Дифференциально представленные белки были проанализированы с помощью базы данных STRING. В ответ на цисплатин в клетке активируются процессы репарации ДНК и регуляции клеточного цикла. При совместном действии цисплатина и пладиенолида Б, наоборот, наблюдается понижение представленности белков, участвующих в репарации ДНК, в частности, пути репарации двойных разрывов. С одной стороны, это может быть связано с нарушением сплайсинга мРНК, продукты которых участвуют в репарации ДНК. Однако, вероятно, низкие дозы пладиенолида, не нарушающие жизнеспособность клеток, не могли значительно изменить сплайсинг РНК в клетке. Возможно, синергия препаратов обусловлена альтернативными функциями сплайсинговых факторов и их участием в репарации ДНК и поддержании стабильности генома. Обнаруженный синергетический эффект мог бы позволить снизить терапевтические дозы препаратов и избежать побочных эффектов препаратов-ингибиторов сплайсинга.

Работа поддержана грантами РНФ19-75-10123.

Источники и литература

- 1) Anufrieva KS et al. Therapy-Induced Stress Response Is Associated with Downregulation of Pre-mRNA Splicing in Cancer Cells.//Genome Medicine. 2018. N10. P.49.
- 2) Pavlukov MS et al. Apoptotic Cell-derived Extracellular Vesicles Promote Malignancy of Glioblastoma Via Intercellular Transfer of Splicing Factors.//Cancer Cell. 2018. Vol.34. N1. P.119-135.