

УДК 640

ЭКДИСТЕРОН ПОДАВЛЯЕТ РОСТ КЛЕТОЧНЫХ МОДЕЛЕЙ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ЧЕЛОВЕКА*О. Шувалов, О. Федорова, А. Дакс, Е. Тананыкина, Ю. Гненная, Н. Барлев**Институт цитологии РАН, Санкт-Петербург, Россия*

Экдистерон (Ecdy) – это гормон членистоногих, который регулирует их развитие. Он также синтезируется рядом растений для борьбы с насекомыми-вредителями. Интересно, что у человека экдистерон обладает рядом полезных фармакологических эффектов, в том числе анаболическим и адаптогенным. Он широко продается в качестве пищевой добавки для повышения физической работоспособности спортсменов. Несмотря на описанное в литературе (ERbeta) – зависимое анаболическое действие в мышцах на рецепторы эстрогена, молекулярные механизмы множества других фармакологических эффектов, вызванных экдистероном, остаются неизвестными.

Цель исследования – изучение фармакологического действия экдистерона на клеточные линии рака молочной железы человека различных молекулярных подтипов. Удивительно, но в отличие от анаболического воздействия на мышечные ткани, мы обнаружили супрессивное действие экдистерона на изучаемую панель клеточных линий рака молочной железы человека. Используя технологию энергетического профилирования SeaHorse, мы продемонстрировали, что экдистерон ослабляет гликолиз и дыхание, а также значительно снижает метаболический потенциал клеточных линий тройного негативного рака молочной железы (TNBC). Кроме того, мы обнаружили экдистерон-зависимую индукцию аутофагии. Помимо этого, экдистерон синергично усиливал доксорубин-зависимую гибель всех изученных линий рака молочной железы.

В совокупности наши результаты показывают, что экдистерон стоит рассматривать как новый потенциальный адъювант для генотоксической терапии при лечении больных раком молочной железы. В дальнейшем необходимо расширить исследования с использованием животных моделей, а так же прояснить молекулярные механизмы воздействия экдистерона на опухолевые клетки.

Работа выполнена при поддержке гранта РФФ # 18–75–10076.

УДК 640

СОЧЕТАННОЕ ВОЗДЕЙСТВИЕ NUTLIN И ИНГИБИТОРА ТИРОЗИНКИНАЗ НА ПРОЛИФЕРАЦИЮ КЛЕТОК HER2-ПОЗИТИВНОГО ТИПА РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ*О. Федорова, О. Шувалов, А. Дакс, А. Гудович, Н. Барлев**Институт цитологии РАН, Санкт-Петербург, Россия*

Рак молочной железы (PMЖ) – злокачественное новообразование, развивающиеся из клеток эпителия протоков и долек паренхимы молочных желез. На данный момент одним из важнейших молекулярных маркеров, определяющих подбор дальнейшей терапии при PMЖ, является амплификация онкогена HER2. HER2 представляет собой тирозин-киназный мембранный рецептор, который относится к семейству рецепторов эпидермального фактора роста. Каждый пятый случай PMЖ характеризуется сверхэкспрессией данного белка. HER2, являясь онкопротеином, участвует в сигналинге через PI3K/AKT, MAPK-киназный и других путях, таким образом регулируя клеточную пролиферацию, миграцию, дифференцировку, апоптоз и подвижность клеток. Соответственно, HER2 является не только биомаркером, но и важной терапевтической мишенью. Оверэкспрессия HER2 ассоциируется не только с агрессивностью заболевания, которая приводит как к более низкой продолжительности жизни пациентов, но и с резистентностью к цитотоксическим препаратам. Сегодняшняя стандартная схема терапии PMЖ HER2-позитивного подтипа включает в себя сочетание антител против HER2, ингибиторов тирозин-киназной активности (таких как афатиниб, лапатиниб, нератиниб) и ряда генотоксических препаратов. Нутлин-3 является одним из первых специфических ингибиторов взаимодействия MDM2-p53, который продемонстрировал многообещающие результаты, как противораковый препарат.

Цель исследования – изучить влияние сочетанного воздействия Nutlin и ингибиторов тирозинкиназ (афатиниба, лапатиниба и нератибины) на пролиферацию Her2-позитивных раковых клеток. При этом для данного исследования мы взяли клеточную линию PMЖ Her2-позитивного подтипа SKBR3, в которой показано, что экспрессируется мутантная форма p53 (R175H). Важно отметить, что такие мутации приводят не только к потере функций p53, но и приобретению опухолей новых онкогенных свойств.

Мы оценили совместное воздействие афатиниба, нератибины и лапатиниба с DMSO (в качестве контроля) или Nutlin-3. Мы показали, что при совместном воздействии Nutlin и афатиниба наблюдается устойчивость по сравнению с клетками, которые были обработаны только ингибиторами с DMSO. Мы также показали с помощью ингибитора трансляции циклогексимида, что MDM2 влияет на период полужизни Her2. Кроме того, с помощью метода GST-pulldown нами было показано белок-белковое взаимодействие MDM2-Her2. Таким образом, мы предполагаем, что влияние нутлина обусловлено накоплением MDM2 в клетках, экспрессия которого в свою очередь приводит к резистентности клеток к действию афатиниба.

Работа выполнена при поддержке гранта РФФ # 18–75–10076 и РФФИ # 18–315–20013 мол_а_вед.