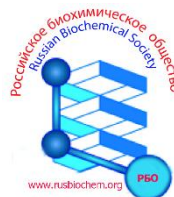

МЕЖДУНАРОДНАЯ АССОЦИАЦИЯ АКАДЕМИЙ НАУК (МААН)
СОЮЗ ФИЗИОЛОГИЧЕСКИХ ОБЩЕСТВ СТРАН СНГ
ФЕДЕРАЦИЯ ЕВРОПЕЙСКИХ БИОХИМИЧЕСКИХ ОБЩЕСТВ (FEBS)
РОССИЙСКОЕ ОБЩЕСТВО БИОХИМИКОВ И МОЛЕКУЛЯРНЫХ БИОЛОГОВ
РОССИЙСКАЯ АКАДЕМИЯ НАУК
РОССИЙСКИЙ ФОНД ФУНДАМЕНТАЛЬНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ
РОССИЙСКИЙ НАУЧНЫЙ ФОНД
РОССИЙСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ДРУЖБЫ НАРОДОВ
ИНСТИТУТ ИММУНОФИЗИОЛОГИИ



II ОБЪЕДИНЕННЫЙ НАУЧНЫЙ ФОРУМ

VI СЪЕЗД ФИЗИОЛОГОВ СНГ

VI СЪЕЗД БИОХИМИКОВ РОССИИ

IX РОССИЙСКИЙ СИМПОЗИУМ «БЕЛКИ И ПЕПТИДЫ»

НАУЧНЫЕ ТРУДЫ

Под редакцией

*Р.И. Сепиашвили, В.А. Ткачука, А.Г. Габимова,
А.И. Григорьева, В.Т. Иванова, М.А. Островского*

Сочи – Дагомыс, Россия
1–6 октября 2019

МСК и секретируемых ими паракринных факторов на чувствительность клеток карциномы предстательной железы к химиотерапевтическим препаратам. В ходе работы был определен уровень 40 цитокинов и хемокинов в супернатанте химерных и опухолевых сфероидов, рост которых производился в присутствии препаратов доцетаксел, топотекан и 5-фторурацил. Сфероиды, состоящие из опухолевых клеток РС3 и химерные сфероиды РС3-МСК показали различную чувствительность к доцетакселу (ингибирование образования сфероидов $29\pm 2,8\%$ и $11,2\pm 1,1\%$ соответственно), топотекану ($52\pm 1,7\%$ и $24,1\pm 5,3\%$) и 5-фторурацилу ($40,2\pm 2,1\%$ и $25,4\pm 3,1\%$). При действии препарата 5-фторурацил в супернатанте химерных сфероидов наблюдался высокий уровень СС127, HGF по сравнению с супернатантом опухолевых сфероидов. Уровни анализов М-CSF, HGF были выше в химерных сфероидеях при действии препарата топотекан, а уровень фактора роста SCGF-b при воздействии препарата доцетаксел. Данные молекулы приводят к выживанию и пролиферации клеток путем активации сигнальных путей PI3K/Akt, Wnt. Таким образом, ко-культивирование опухолевых и мезенхимальных стволовых клеток приводит к активации сигнальных путей, отвечающих за пролиферацию и миграцию опухолевых клеток, что является потенциальным механизмом, способствующим развитию опухоли и терапевтической резистентности опухолевых клеток.

PHYSICION СНИЖАЕТ РЕЗИСТЕНТНОСТЬ КЛЕТОЧНЫХ ЛИНИЙ РАКА ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ И ЛЕГКОГО К ЦИСПЛАТИНУ ЧЕРЕЗ АФК ОПОСРЕДОВАННЫЙ МЕХАНИЗМ

Д.В. Савенкова, К.В. Гавриш, В.С. Скрипова, А.К. Нургалиева, Л.Ф. Минигулова, Р.Г. Киямова

Опенлаб «Биомаркёр», Казанский (Приволжский) федеральный университет, Казань, Россия

Снижение чувствительности клеток рака легкого и поджелудочной железы к химиотерапии является распространенной проблемой онкологии, приводящей к рецидиву и прогрессированию заболевания. Многообещающим подходом для преодоления лекарственной резистентности является комбинированная терапия. Поэтому целью работы стало исследование чувствительности клеточных линий поджелудочной железы (AsPC-1) и рака легкого (H1299) к цисплатину в сочетании с ингибитором 6-фосфоглюконатдегидрогеназы (6PGD) Physcion. Активация 6PGD пентозофосфатного метаболического пути (ПФП) важна для роста многих видов опухолевых клеток [Lin, 2015]. Согласно биоинформатическому анализу PGD участвует в развитии резистентности опухолевых клеток к действию цисплатина [Гапонова, 2017]. Также известно, что метаболизм опухолевых клеток значительно смещается в сторону ПФП для обеспечения клеток дополнительными молекулами никотинамидадениндинуклеотидфосфата (NADPH), которые являются важнейшими антиоксидантами, блокирующими активные формы кислорода (АФК), быстро синтезируемые при пролиферации опухолевых клеток [Lin, 2015]. Клеточные линии AsPC-1 и H1299 инкубировали с цисплатином (1–128 мкм) в сочетании с Physcion (25, 50 и 150 мкм) для изучения жизнеспособности клеток, а также с цисплатином (1–16 мкм) в сочетании с Physcion (150 мкм) для определения уровня АФК. Установлено, что Physcion приводил к повышению чувствительности клеточной линии AsPC-1 к цисплатину в 1,6 раза, а клеточной линии H1299 в 2,2 раза. В клеточных линиях AsPC-1 и H1299 также наблюдалось повышение уровня АФК в 1,7 и 2,5 раза соответственно. Результаты свидетельствуют о том, что Physcion повышает чувствительность опухолевых клеточных линий AsPC-1 и H1299 к цисплатину, вероятно, за счет повышения уровня АФК. Молекулярный механизм может заключаться в том, что Physcion ингибирует третью реакцию ПФП, которая является источником дополнительного NADPH опухолевых клеток, тем самым лишая клетку дополнительных антиоксидантов. Полученные данные важны для понимания механизмов чувствительности/устойчивости опухолей к терапии цисплатином терапией и могут найти применение в клинической практике в будущем. Работа выполнена при поддержке государственной программы развития конкурентоспособности Казанского федерального университета.

ДЕЛЕЦИИ ГЕНОВ РЕПАРАЦИИ И СУПРЕССОРОВ МОГУТ ВЫЗЫВАТЬ ВОЗНИКНОВЕНИЯ КЛОНОВ С АМПЛИФИКАЦИЯМИ РЕГИОНОВ, ОПРЕДЕЛЯЮЩИХ СПОСОБНОСТЬ К МЕТАСТАЗИРОВАНИЮ

М.М. Цыганов, М.К. Ибрагимова, И.В. Дерюшева, П.В. Казанцева, Е.Ю. Гарбуков, А.М. Певзнер, Е.М. Слонимская, Н.В. Литвяков

НИИ онкологии Томского НИМЦ, Томск, Россия

Предыдущие наши исследования клональной эволюции опухоли молочной железы в процессе неoadъювантной химиотерапии показали появление в процессе лечения после химиотерапии опухолевых клонов, несущих амплификации в двух и более регионах: 3p, 5p, 6p, 7q, 8q, 9p, 9q, 10p, 13q, 16p, 18chr, 19p, 19q, что было сопряжено с гематогенным метастазированием. Учитывая современную теорию происхождения основной массы опухолевых клеток от опухолевых стволовых клеток, мета-статический клон с амплификациями формирует потомки опухолевых стволовых клеток, в которых была индуцирована геномная нестабильность. По нашему мнению, образование двух и более амплификаций в данных регионах является ключевым событием канцерогенеза, которое обеспечивает опухоль способностью к диссеминации. Целью настоящей работы явилась изучение связи наличия амплификаций в исследуемых регионах с нарушениями в основных генах, отвечающих за поддержание целостности генома в опухоли молочной железы. В исследование было включено 143 больных РМЖ IIА–IIIВ стадии. В качестве исследуемого материала, были использованы биопсийные опухолевые образцы (~10 мм³), взятые до лечения. Выделяли ДНК из образцов до лечения. Для анализа aberrаций числа копий проводили микроматричный анализ на ДНК-чипах. В качестве основных генов, отвечающих за поддержание целостности генома, были изучены: CDKN1A, CDKN2A, CDKN1B, CDKN2B, ATM, TP53, PTEN, RB1, BRCA1. В результате проведенного исследования было установлено, что наличие амплификаций в исследуемых регионах связано с делециями исследуемых генов. В частности, для гена TP53 показано, что у больных с отсутствием амплификаций хромосомных регионов частота делеции TP53 составляет 28%, у больных с одной амплификацией 58% и у больных с 2 и более 71% (Fisher test, $p=0,001$). Аналогичный результат был показан для генов ATM (увеличение частоты делеций до 76%, $p=0,001$), RB1 (увеличение частоты делеций до 65%, $p=0,0003$), BRCA1 (увеличение частоты делеций до 58%, $p=0,001$). Работа поддержана грантом РФФ № 17-15-01203.