

Селективное действие метилтериндолона по отношению к определённым группам злокачественных линий клеток человека

Научный руководитель – Татарский Виктор Вячеславович

Гандалипов Э.Р.¹, Савин А.М.²

1 - Санкт-Петербургский национальный исследовательский университет информационных технологий, механики и оптики, Санкт-Петербург, Россия, *E-mail: gandalipov@scamt-itmo.ru*; 2 -

Санкт-Петербургский национальный исследовательский университет информационных технологий, механики и оптики, Санкт-Петербург, Россия, *E-mail: sawin.artemij@yandex.ru*

В современной онкологии применяется множество подходов, однако химиотерапия остаётся одним из наиболее востребованных и доступных методов лечения злокачественных заболеваний [1]. Предметом исследования данной работы является селективное действие нового препарата — метилтериндолона — с потенциальным противоопухолевым эффектом по отношению к определённым группам злокачественных линий клеток человека [2].

По результатам МТТ-теста на цитотоксичность было обнаружено, что метилтериндолон обладает субмикромольной активностью в отношении линий рака молочной железы (MCF-7, $IC_{50} = 82 \pm 8$ нМ; MDA-MB-468, $IC_{50} = 85 \pm 29$ нМ), рака прямой кишки (HCT-116, $IC_{50} = 149 \pm 26$ нМ; Caco-2, $IC_{50} = 320 \pm 50$ нМ) и серозного рака яичников (SK-OV-3, $IC_{50} = 292 \pm 50$ нМ).

В то же время широкий спектр клеточных культур карцином, включая линии рака лёгкого (A549, NCI-H2228), рака поджелудочной железы (PANC-1, MIA PaCa-2), рака гортани (HEp-2) и рака шейки матки (HeLa) не демонстрирует чувствительности к данному препарату ($IC_{50} > 6,4$ мкМ).

Интересно также, что к метилтериндолону чувствительны клетки линий нейробластомы (IMR-32, $IC_{50} = 583 \pm 25$ нМ; SH-SY5Y, $IC_{50} = 576 \pm 13$ нМ), но не чувствительны клетки острых и хронических лейкозов как миелоидного, так и лимфоидного ростка (MV4-11, Kasumi-1, KG-1, K562, KU-812, Jurkat, MOLT-4, RS4-11, NCI-H929). Нечувствительными также являются постнатальные фибробласты человека с активирующей мутацией hTERT. Данные МТТ-теста были подтверждены при помощи окрашивания пропидия йодидом.

Ярко выраженный эффект с изменением морфологии клеток под воздействием данного препарата выявляется уже спустя первые часы (1 — 3 в зависимости от культуры) после начала воздействия. При этом иммунофлюоресцентное окрашивание на актин и измерение уровня внутриклеточного кальция при помощи хелатирующего красителя Fluo-4 AM позволило выдвинуть гипотезу о характере гибели клеток, связанном со значительным кальциевым выбросом в чувствительных линиях после обработки метилтериндолонем.

Текущая гипотеза предполагает наличие специфического проникновения метилтериндолона в клетки определённых клеточных линий и воздействие на функции митохондрий (подтверждено окрашиванием MitoTracker™ Red CMXRos), что приводит к значительному выбросу кальция и последующей гибели клеток.

Источники и литература

- 1) Corrie P. G. Cytotoxic chemotherapy: clinical aspects // *Medicine*. 2008. No. 36(1). С. 24–28
- 2) Lavrenov S.N. Synthesis and study of cytotoxic activity of novel 3,3-bis(indol-3-yl)-1,3-dihydroindol-2-ones // *Chemistry of Heterocyclic Compounds*. 2020. No. 56. С. 741–746

Иллюстрации

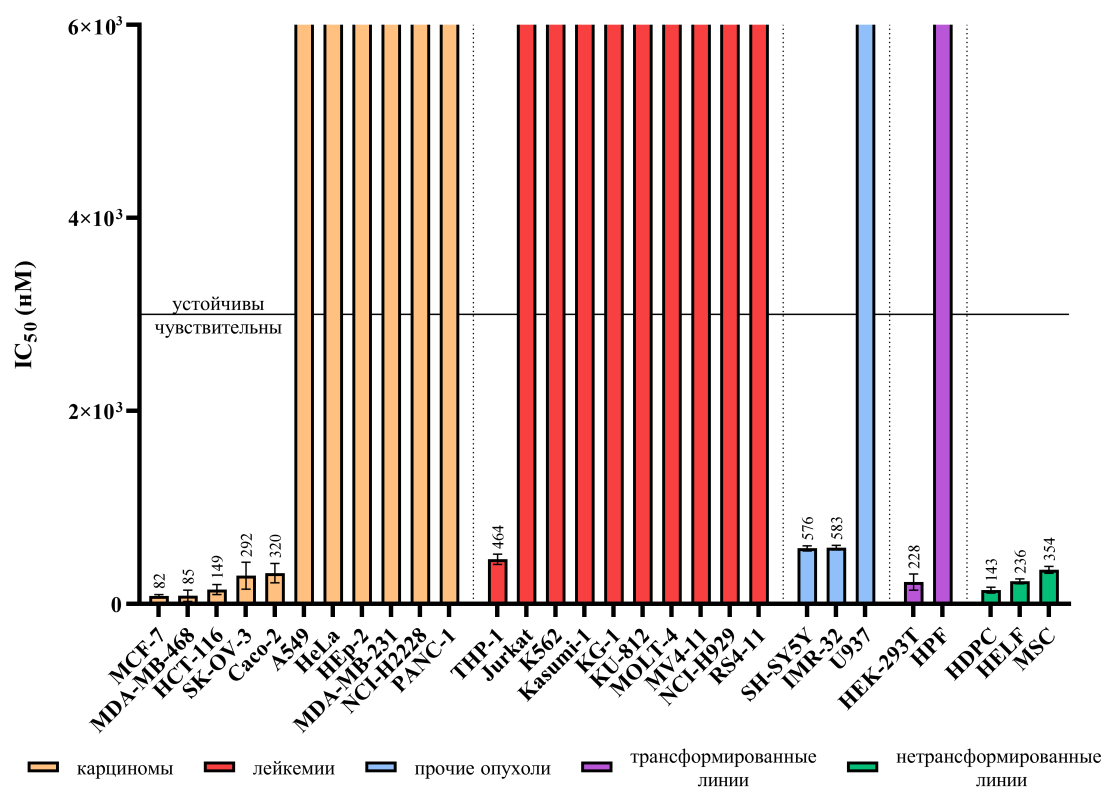


Рис. 1. Цитотоксичность метилтериндолона на широком спектре клеточных культур человека по результатам МТТ-теста.