Создание резистентной клеточной линии рака яичника к модулятору сплайсинга пладиенолиду Б.

Научный руководитель – Лукина Мария Максимовна

Стекольниковна Полина Алексеевна

Студент (бакалавр)

Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова, Москва, Россия

E-mail: polinastekolnikova@yandex.ru

Рак яичников - заболевание, которое демонстрирует один из самых высоких уровней смертности в гинекологии, проявляя при этом особую агрессивность и способность быстро приобретать резистентность к химиотерапии. Традиционно, при лечении данного типа рака используются препараты платиновой группы, такие как цисплатин.

Интерес к созданию клеточных линий с резистентными свойствами обусловлен тем, что они являются хорошей моделью для исследования эффектов препаратов *in vitro*. Поскольку популяция клеток аденокарциномы яичников является достаточно гетерогенной и включает как фенотипы с высокой резистентностью, так и менее агрессивные фенотипы, изучение действия препаратов на резистентных клетках более полно отражает возможный ответ опухолевых клеток *in vivo*.

Механизм действия препаратов платиновой группы заключается в создании межцепочечных ДНК аддуктов, которые подавляют репликацию и транскрипцию ДНК. Однако, в связи с достаточно быстро проявляющейся резистентностью, разрабатываются подходы по комбинированной терапии. Так, особое внимание уделяется ингибиторам сплайсинга, применение которых в комбинации с препаратами платиновой группы может нивелировать развитие устойчивости к последним.

С целью изучения развития устойчивости клеток рака яичников к модуляторам сплайсинга и особенностей таких клеток в данной работе была выведена клеточная линия SCOV3 аденокарциномы яичников, устойчивая к пладиенолиду Б, ингибирующий механизм действия которого основан на связывании с SF3B1-комплексом сплайсосомы.[1] В ходе исследования была получена клеточная линия SCOV3, резистентная к пладиенолиду Б.[2] Данная линия выводилась в течении 4 месяцев. Сперва клетки выращивались в присутствии пладиенолида Б в концентрации IC10=0,5 nM. Затем концентрация постепенно была поднята до IC15=0,9 nM и IC20=1,56 nM, а по прошествии 4 месяцев - до IC50=12 nM. Резистентность клеток была подтверждена методом МТТ: было установлено возрастание значения IC50 до 119,9 nM.

Для выявления особенностей резистентных опухолевых клеток был проведен протеомный анализ полученной резистентной линии SCOV3 к пладиенолиду Б. Было установлено, что по сравнению с чувствительными клетками, в резистентных увеличивается представленность белков электронно-транспортной цепи.

Полученная резистентная клеточная линия SKOV3 будет использоваться в ходе дальнейшего исследования для детализации механизмов воздействия пладиенолида Б на клетки аденокарциномы яичников.

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) Unlocking DNA Damage Sensitivity of Cancer Cells: The Potential of Splicing Inhibitors.//bioRxiv 2023.10.08.561421; doi: <https://doi.org/10.1101/2023.10.08.561421>